

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 janvier 2015
Par M^{elle} DEMONT Marie**

**DE LA SEROTHERAPIE A L'IMMUNOTHERAPIE MODERNE,
UN SIECLE D'AVANCEES MEDICALES.**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur ALIOUAT El Moukhtar,
Professeur de parasitologie, Université Lille II

Assesseurs : Monsieur CARNOY Christophe,
Maître de Conférences, Université Lille II

Membres extérieurs : Monsieur le Professeur SIMONET Michel,
Professeur de bactériologie, Université Lille II
Praticien hospitalier

M. DUPONT François,
Docteur en pharmacie, pharmacie de Bersée



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPRez Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques

M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

A Monsieur le Professeur El Moukhtar ALIOUAT

Professeur de Parasitologie

Vous me faites le grand honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Michel SIMONET

Professeur de Bactériologie
Praticien hospitalier

Je vous remercie vivement de l'honneur
que vous m'avez fait en acceptant de siéger
parmi mes juges.

Soyez assuré de mes sentiments les plus
respectueux.

A Monsieur Christophe Carnoy

Maître de Conférence en Immunologie

Tout au long de la réalisation de ce travail, vous avez bien voulu me prodiguer vos conseils avisés.

Malgré les tâches multiples qui vous incombent, vous m'avez toujours accueillie avec bienveillance et amitié.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous exprimer ma profonde reconnaissance.

A Monsieur François Dupont

Docteur en pharmacie
Pharmacien d'officine - Bersée

Vous avez été généreux, attentif et patient lors de mes premiers pas dans les études de pharmacie.

Je vous remercie d'avoir bien voulu me témoigner votre bienveillante sympathie en me faisant l'honneur de siéger dans mon jury de thèse.

Pour votre constante disponibilité et votre extrême gentillesse, veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A mes parents,

A ma sœur,

A toute ma famille,

A tous mes amis.

Table des matières

Introduction	13
Partie 1 : La Sérothérapie	14
L'histoire de la sérothérapie.....	14
Les origines de la sérothérapie.....	14
Le protectionnisme français	19
Les grandes avancées anti-infectieuses.....	20
La Sérothérapie antidiphtérique.....	24
La diphtérie, une pathologie ancestrale.....	24
Les aspects cliniques de la diphtérie.....	26
Les traitements antérieurs à la sérothérapie.....	27
Les premiers succès.....	28
La préparation du sérum.....	30
L'administration du sérum	35
Les effets thérapeutiques observés suite à une injection de sérum.....	37
Le traitement local.....	38
La sérothérapie à Nancy.....	39
La sérothérapie prophylactique.....	40
La vaccination antidiphtérique.....	44
Le traitement actuel de la diphtérie.....	44
La Sérothérapie antitétanique	46
Pourquoi la sérothérapie antidiphtérique est plus efficace que l'antitétanique ?.....	50
Le sérum antitétanique pendant la Première Guerre mondiale.....	51
Les limites de la sérothérapie antitétanique.....	55
La sérothérapie antitétanique : toujours utilisée.....	58
La Sérothérapie antituberculeuse	60
La sérothérapie pour traiter la tuberculose.....	62
Les corps immunisants de Carl Spengler.....	66
Pourquoi la sérothérapie antituberculeuse n'a pas fonctionné ?	68
La Sérothérapie dans le monde	70
Partie 2 : L'immunothérapie, une avancée thérapeutique du XX^{ème} siècle	72
De la sérothérapie à l'immunothérapie.....	72
L'immunothérapie aujourd'hui	77
Les différentes stratégies d'immunothérapie.....	77
Relations entre sérums et vaccins.....	78
Les différents types d'immunoglobulines.....	80
La Sérothérapie dirigée contre Ebola.....	83
Conclusion.....	86
Bibliographie	90

Introduction

La sérothérapie, une histoire du XIX^{ème} siècle au du XXI^{ème} siècle. En effet, la grande aventure de Pasteur, Yersin, Roux... a engendré de grands espoirs et des réussites étonnantes. Les résultats obtenus ont entraîné des recherches sur toutes les maladies infectieuses préoccupantes. Des succès, des échecs et surtout d'importantes avancées scientifiques qui ont amené à la compréhension des phénomènes immunitaires et au développement de l'immunologie, tout au long du XX^{ème} siècle. En ce début du XXI^{ème} siècle, plus de cent ans après les premières utilisations, la sérothérapie reste d'actualité notamment avec les essais en cours sur l'infection à virus Ebola. C'est cette grande histoire médicale que nous allons retracer à travers ces pages en voyant tour à tour les sérothérapies antidiphtérique et antitétanique qui révolutionnèrent le traitement et le pronostic de ces deux infections. La sérothérapie n'est cependant pas un remède miracle, son échec face à la tuberculose en est la preuve. Elle reste toujours une méthode thérapeutique omniprésente notamment avec les immunoglobulines polyvalentes et monovalentes employées dans les traitements de pathologies immunitaires.

Partie 1 : La Sérothérapie

L'histoire de la sérothérapie

La sérothérapie est une utilisation thérapeutique de sérums animaux ou humains riches en anticorps spécifiques et capables de neutraliser un antigène microbien, une toxine, une bactérie, un venin ou un virus (1).

L'émergence de la sérothérapie à la fin du XIX^e siècle résulte de la découverte de l'action des défenses de l'organisme contre les microbes et de la mise en pratique par transfusion de sérum contenant les molécules immunitaires défensives. C'est grâce au succès de la sérothérapie antidiphthérique que la méthode a pu être développée pour presque toutes les infections avec plus ou moins de succès. Aujourd'hui encore la sérothérapie est utilisée notamment au moyen des sérums antilymphocytaires et les immunoglobulines humaines spécifiques. Par ailleurs, les recherches sur la sérothérapie ont permis de poser les principes de base de l'immunologie (2).

Les origines de la sérothérapie.

Il est connu depuis des temps anciens que le corps humain peut se défendre face aux agressions extérieures. Les premières observations que l'on qualifierait aujourd'hui d'immunitaires semblent dater de 430 avant Jésus-Christ, lors de l'épidémie de typhoïde qui toucha Athènes, durant la guerre du Péloponnèse. L'historien Thucydide y remarqua que seules les personnes qui avaient déjà supporté et survécu à la maladie étaient capables de s'occuper des malades (2).

Les premières tentatives de thérapie immunitaire apparaissent avec ce qu'on peut considérer comme l'ancêtre de la sérothérapie : l'hémothérapie ou hémothérapie. Le premier fait se rapprochant le plus de cette technique date du XVII^{ème} siècle, c'est la première transfusion sanguine réalisée le 15 juin 1667, par Jean-Baptiste Denis (le Conseiller et Médecin ordinaire du Roi Louis XIV) dans le but de guérir la folie avec du sang d'agneau à un jeune homme de quinze ans fiévreux et légèrement débile qui avait déjà eu une vingtaine de saignées sans aucune amélioration (2) [Fig 1].



Fig 1: Première xénotransfusion, 1667 (4)

Au XIX^{ème} siècle, l'hémothérapie est de plus en plus essayée chez l'animal mais on est encore loin de la notion de thérapie immunisante. L'idée est d' :« *apporter aux organismes un élément chimique qui leur manque, à l'état normal, et qui soit capable de s'opposer au développement de telle ou telle maladie infectieuse* » [Héricourt] (3). Dès lors le principe de base de l'*immunothérapie* est défini.

La fonction thérapeutique de l'immunité est exploitée pour la première fois avec la variolisation qui consiste en l'inoculation volontaire de la variole, prélevée sur un sujet malade ou variolisé. Il semble que ce procédé était utilisé dès le XI^{ème} siècle en Chine mais les premières documentations incontestables datent du XVI^{ème} siècle. La technique s'est progressivement propagée le long de la route de la soie et en 1701, elle arrive à Constantinople. Elle est importée en Occident au début du XVIII^{ème} siècle, grâce à Lady Mary Wortley Montagu, la femme de l'ambassadeur d'Angleterre en Turquie, qui l'a fait réaliser sur ses propres enfants. La méthode est introduite en France par le docteur Théodore Tronchin qui inocule son fils puis, en 1756, les enfants de Louis Philippe d'Orléans. Louis XVI, lui même, a été inoculé en 1774. Cependant, la variolisation reste largement controversée en raison de ses risques et elle est accusée de provoquer des épidémies, les personnes inoculées étant contagieuses. Elle est d'ailleurs abandonnée lorsqu'est découverte, par Edward Jenner en 1796, la vaccination (5). En effet, Jenner observe que le personnel des laiteries en contact régulier avec la variole de la vache (vaccine ou Cowpox), inoffensive pour les humains, ne présentent que de faibles symptômes lors des épidémies de variole humaine. Après vingt années de recherche, Jenner réalise la première vaccination, le 14 mai 1796 [Fig. 2]. Il prélève du pus sur une pustule d'une jeune paysanne, Sarah Nelmes, contaminée par la variole, et l'injecte à un garçon de huit ans, naïf, James Philipps. Quelque temps après,

Jenner injecte la variole à l'enfant qui survit à l'infection sans symptômes sérieux.



Fig 2: Tableau représentant Jenner faisant la première vaccination

« Vaccination: Dr Jenner Performing His First Vaccination », 1796, par Ernest Board (6)

Contrairement à la variolisation, la vaccination de Jenner offre certains avantages: tout d'abord, les gens vaccinés par la vaccine n'ont ni les boutons, ni les cicatrices induits par la variolisation, il n'y a aucun risque mortel, et aucun risque de contagion. C'est de la vaccine qu'est issu le mot « vaccin ». Jenner est considéré aujourd'hui comme le fondateur de l'immunologie (7).

En 1877, Raynaud réalise ce qu'on peut considérer comme étant la première expérience se rapprochant de l'hémathérapie immunisante en transmettant de la vaccine par transfusion sanguine chez l'animal. En effet, l'injection de sang contaminé permet à l'animal receveur de se défendre. Six vaccines: *horse pox*, *virus pox*¹, *cow pox*, *homo pox*, *vtilus pox* (*veau*), *junix pox* (génisse) sont développées dans cet ordre puis abandonnées successivement pour des raisons de toxicité ou d'inefficacité. Toutes ces vaccines ne sont en fait que du sérum saturé en virus analogue au virus de la variole mais à cette époque, on n'en a pas encore conscience. Pendant près de vingt-cinq ans, ces vaccines, surtout le *homo pox*, seront cependant utilisées pour prévenir la variole (8). L'action immunisante du sang de génisse atteinte de *junix pox* inspire l'idée de la sérothérapie.

¹ Pox : pluriel de Pock, anglais : maladie pustuleuse

La fin du XIX^{ème} siècle marque un tournant dans la médecine : la mise en évidence du rôle des microbes dans le développement des infections permet dans les années 1880 à 1885 d'appliquer le principe de la vaccination sur d'autres pathologies, notamment la rage en 1885.

Le matin du 6 juillet 1885, le chimiste Louis Pasteur confie au Dr Grancher la vaccination de Joseph Meister, âgé de neuf ans qui avait été mordu, deux jours plus tôt, par un chien enragé. Ce petit garçon devint alors le premier être humain vacciné contre la rage dans l'histoire de la médecine. En septembre 1885, un second cas se présente, au laboratoire de la rue d'Ulm : Jean-Baptiste Jupille, âgé de 15 ans, mordu par un chien enragé qui avait attaqué six autres petits bergers. Le jeune homme avait permis la fuite des autres en se jetant sur l'animal. Louis Pasteur applique ainsi son traitement une seconde fois, avec le même succès [Fig. 3]. Assuré de l'efficacité de son traitement, il s'efforce de faire connaître ce vaccin au monde entier. En une année, le vaccin sauva 350 personnes venant de France et de l'étranger de l'infection rabique (9).



Fig 3 : Inoculation du virus rabique au berger Jupille dans le laboratoire de L. Pasteur. Dessin signé H. Dochy paru en couverture de « La République Illustrée » le 03/04/1886

A cette époque, Pasteur pense que l'immunité est due au microbe lui-même qui épuise, lors de la première infection, toutes les ressources nutritives qui lui sont nécessaires, ainsi un autre microbe ne peut plus s'installer faute d'éléments nutritifs et donc induire une nouvelle infection.

En 1881, Charles Richet pose l'hypothèse qu'une injection de sang de mouton réfractaire au charbon à un mouton naïf permettrait d'immuniser ce dernier contre l'infection.

En 1881 également, Grohmann démontre que le plasma sanguin a une « action défavorable » sur les microorganismes pathogènes. En effet, il a constaté que la bactéricidie charbonneuse perd sa virulence chez les lapins, animaux particulièrement fragiles à cette infection, si on leur transfuse du sang de chien, espèce chez qui le charbon est inoffensif.

Trois années plus tard, Fodor, un médecin hongrois, établit que le sang a la propriété de détruire les bactéries.

En 1888, les physiologistes Charles Richet et Jules Héricourt mettent en évidence le rôle de l'organisme dans l'immunité. Le 5 septembre, ils présentent une communication : « De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère, une première réponse

expérimentale positive » devant l'Académie des sciences. Ils y décrivent leurs résultats sur l'immunisation des lapins contre le *Pyosepticus*. Cela permet de démontrer que « *le sang des animaux réfractaires ou immunisés contient des principes qui donneraient l'immunité* » : le sang est un vecteur de l'immunité, ce qui correspond à l'acquisition d'une immunité adaptative, base de l'hémothérapie, puis de la sérothérapie. Ces deux chercheurs tentèrent d'appliquer ce concept à la tuberculose, mais en vain. Cependant ils établissent que la transfusion péritonéale du sang de chiens normaux confère aux lapins une « *demi-immunité* » contre la tuberculose.

Le 7 juin 1890, Charrin révèle pour la première fois que le sérum a les mêmes effets que le sang total. La sérothérapie est née. Le 15 juin 1890, Héricourt explique ce qui selon lui est la méthode générale pour conférer l'immunité : « *En transfusant à un animal susceptible d'infection le sang d'un animal réfractaire, on rend le transfusé réfractaire à son tour comme l'était le transfuseur lui-même.* »

En novembre 1890, Charles Richet effectue une nouvelle série d'expériences afin de mettre en évidence le principe de « *double immunité* » en observant que le sang de chien tuberculisé préserve de manière plus efficace, que le sang de chien naïf. Selon Héricourt, le principe de double immunité consiste à renforcer l'immunité naturelle par inoculation virulente et à transfuser aux animaux sensibles à l'infection ce sang doublement réfractaire.

Le 6 décembre 1890, est effectuée la première injection de sérothérapie de cinq centimètres cubes de sérum de chien à un phtisique. A peu près en même temps, le 13 décembre 1890, Bertin et Picq de Nantes réalisent la première hémothérapie d'application humaine. Ils transfusent à un être humain le sang d'une chèvre phtisique. Les résultats furent très encourageants (11).

En résumé, en 1890, on connaît quatre principes, piliers de la sérothérapie :

- 1° Le sang d'un animal réfractaire confère l'immunité
- 2° L'immunité est plus complète, si l'animal réfractaire a été préalablement vacciné
- 3° Le sérum a les mêmes effets que le sang
- 4° Le sérum des réfractaires protège et guérit des maladies.

En décembre 1890, Behring et Kitasato se sont attribués, dans leur mémoire, au grand dam d'Héricourt qui les avait présentées en 1889 à la société de biologie, le mérite des découvertes exposées ci-dessus. Voici une retranscription faite par Héricourt de l'opinion de Behring vis à vis des travaux de Héricourt et de Richet: « *Je n'aurais pas, dit-il, parlé de pareilles recherches, s'il ne se trouvait, même parmi nous, des personnes incapables de*

distinguer des travaux de science expérimentale -(il veut dire les siens)- et des assertions qui dérivent de considérations surannées de philosophie naturelle – (il veut dire les nôtres)-. »

A cela Héricourt répond : *« Ainsi quatre années d'études dans le Laboratoire de physiologie dans la Faculté de médecine de Paris, le sacrifice de deux ou trois cents chiens et de cinq ou six cents lapins, voilà ce que M. Behring appelle des spéculations de philosophie ! Passons. »*; un exemple, s'il en est, de querelles entre les chercheurs (3). Cependant on peut concéder à Behring et Kitasto, les études des sérothérapies antidiphthériques et antitétaniques. De plus, ils ont démontré que la propriété immunisante du sang des animaux est une *« réaction chimique »* qui neutralise les microbes et mis au point une méthode de détermination précise des doses d'activité ou d'inactivité du sérum.

Enfin, Loeffler met en évidence, en 1891, l'efficacité de la sérothérapie comme traitement.

Le protectionnisme français.

Une telle découverte n'a pas pu être faite en un seul jour, ni par une seule personne. Malgré les communications et nombreux articles publiés permettant les échanges de données dans la profession, tous ces chercheurs effectuaient leurs études en parallèle et en même temps : les idées et techniques sont assez proches. La part due à chacun dans ces découvertes est difficile à définir. Les querelles sont inévitables (12).

A la fin du XIX^{ème} siècle, les méthodes de Behring sont suivies dans de nombreux pays Allemagne, Angleterre, Japon... Mais la France reste, seule, totalement indifférente aux travaux de Behring ou du moins sera en retard de plusieurs années ; cela à cause d'une loi coercitive antiscientifique, qui empêchera les expérimentateurs d'utiliser les découvertes de Behring : *« Les virus atténués, sérums thérapeutiques, toxines modifiées et produits analogues pouvant servir à la prophylaxie et à la thérapeutique des maladies contagieuses et des substances injectables d'origines organiques non définies chimiquement, appliquées au traitement des affections aiguës ou chroniques, ne pouvant être débités à titre gratuit ou onéreux qu'autant qu'ils auront été au point de vue soit de la fabrication, soit de la provenance, l'objet d'une autorisation du gouvernement rendue après avis du comité consultatif d'hygiène de France et de l'Académie de médecine. »*

Cette loi fut votée dans les mois qui suivirent le Congrès de Budapest où Roux présenta de brillants résultats qui enthousiasmèrent la profession sur la sérothérapie. Nul autre pays que la France ne prit une telle mesure. Pourquoi d'ailleurs cette loi ? Du côté français on parle de précaution ; mais Outre-Rhin, Berheim déclare que : « *seule la France a cru ainsi protéger la santé publique qui n'était pas compromise ! mais en réalité, on a doté d'un monopole le laboratoire qui porte le plus Grand savant de ce siècle* » (il s'agit de Pasteur). Il est à noter que la majorité des membres de la commission de cette loi sont attachés à l'Institut Pasteur. « *Mieux eut valu décréter simplement que seul l'Institut Pasteur et ses succursales ont le droit d'exploiter les différents sérums antitoxiques.* » On observe ici nettement que les rivalités franco-allemandes de l'époque existaient aussi dans le monde scientifique (13).

Les grandes avancées anti-infectieuses.

Le début du XX^{ème} siècle fut une période propice aux grandes avancées médicales : « *Nous vivons dans un temps où il est bon de vivre, quand on s'intéresse aux choses de la médecine* » [Bouchard 1887].

En effet, les découvertes de Pasteur ont lancé une impulsion dans la recherche contre les maladies infectieuses : il commence par réprover la théorie de la génération spontanée. Grâce à des filtres de coton, Pasteur isole des « *germes* » aériens qui troublent une suspension stérile : « *les poussières en suspension dans l'air sont l'origine exclusive de la vie dans les infusions* ». Cependant l'infection reste un fléau majeur. L'abandon des mesures d'hygiène et la promiscuité en sont responsables notamment après la défaite de 1870 et les troubles politiques qui suivirent.

Alphonse Guérin, pour stopper le rôle des germes aériens dans l'infection, invente le pansement ou plutôt un « emballage » des plaies opératoires, après lavage, dès lors, l'infection régresse. L'utilisation des techniques d'asepsie de Lister, Professeur de chirurgie à Glasgow, qui démontre les propriétés désinfectantes du phénol, (14) mises en place en France par Just Lucas-Championnière, réduit le taux des infections postopératoires. Pasteur prouve alors expérimentalement l'importance de ces méthodes. En réponse à un conflit avec Henry-Charlton Bastian sur le développement de microbes dans les urines, Pasteur met en évidence

l'efficacité du chauffage à 120 °C, qui bloque le développement des germes, ainsi naît la stérilisation. Plus tard, Il commence à stériliser les objets en les chauffant à 150 ou 200 °C. Ces mesures ont révolutionné les soins médicaux (15).

Mais à l'époque personne n'a imaginé que la sérothérapie pouvait apporter un progrès nettement plus important dans la lutte contre les infections ; certains pensent, à tort, que l'antisepsie, qui tue les microbes, suffit, car les pathologies infectieuses sont dues aux lésions produites par le microbe. La solution serait donc d'utiliser l'antisepsie pour éliminer l'agent causal et soigner les lésions (12).

La sérothérapie sera la première méthode biologique de traitement des maladies infectieuses. Après le congrès de Budapest, le principe est acquis. Dès lors, le grand enthousiasme qui existe pour la recherche médicale a poussé les scientifiques à tester la sérothérapie pour toutes les pathologies : diphtérie, tétanos, tuberculose, pneumonie, choléra, variole, septicémie, syphilis, fièvre typhoïde, influenza, venins, charbon, streptococcie, cancer, lèpre, fièvre récurrente, muguet... Nous développerons ultérieurement les sérothérapies appliquées à certaines de ces maladies infectieuses notamment les sérothérapies antidiphtériques et antitétaniques qui furent de grandes innovations thérapeutiques et la sérothérapie antituberculique, qui au contraire, reste un échec.

A cette date, il est établi qu'il existe une relation étroite entre immunité et guérison car celle-ci est obtenue par la production de défense immunitaire par le malade. De plus on note l'existence de cellules immunitaires dirigées contre l'infection, chez les convalescents. Parallèlement, les avancées dans la microbiologie permettent de comprendre la pathogénie des maladies infectieuses. En quelques années, sont définis tous les grands principes de cette discipline.

Dans l'étude des causes de l'immunité contre le tétanos et de la diphtérie, Berhing met en évidence l'immunisation contre les maladies infectieuses, selon différents mécanismes : soit l'action bactéricide, soit bactériostatique, soit en stoppant la sécrétion de toxines sans arrêter le développement du microbe, soit en la détruisant ou la neutralisant. La sérothérapie n'a aucune action sur le microbe, elle ne fait que neutraliser la toxine, la rendant inoffensive (9).

A la fin du XIX^{ème} siècle, la sérothérapie s'installe durablement. Il n'y a pas à craindre, après une première phase d'enthousiasme, un revirement des opinions, une sorte d'apothéose éphémère et la disparition de la méthode. « *Nous assistons aujourd'hui à la plus grande révolution thérapeutique dont l'histoire de la médecine fasse mention* » [Funck] (12).

Le grand succès de la méthode repose sur les nombreux résultats expérimentaux. C'est la première fois qu'on observe dans le monde médical, une unanimité d'appréciations favorables d'une nouveauté thérapeutique (9).

On doit beaucoup à l'Institut Pasteur pour le développement de la sérothérapie : Roux, Vaillard et Nocard mettent au point le sérum antitétanique ; un peu plus tard, Yersin, Calmette et Bornel produisent le sérum contre la peste. D'autres sérums seront proposés : notamment les sérums antistreptococciques (par Marchoux), antivenimeux par Calmette en 1895, antidysentérique (Shiga, 1898), anticholérique de Roux et Metchnikoff dès 1898 etc... En 1954, l'Institut Pasteur délivre plus de vingt sérums préparés conformément au Codex. Ce sont des sérums de chevaux immunisés par injections de doses croissantes d'antigènes (anatoxines, toxines ou corps microbiens). Les titres des sérums sont fixés, par convention internationale, en unité internationale (UI), définie par la société nationale en 1928 puis reconnue par l'Office National de Santé en 1950. Chaque sérum est purifié (par la méthode établie par Besredka), afin d'éviter les accidents sériques et conditionné en ampoule stérile (16).

En 1928, le médecin britannique sir Alexander Fleming [Fig. 4] met en évidence que le *Penicillium* (une moisissure) sécrète une substance bactériostatique qui inhibe la prolifération des cultures bactériennes (17). Le médicament issu de cette substance est appelé pénicilline et est mis sur le marché dans les années 40 : c'est le premier antibiotique.



Fig 4 : Sir Alexander Flemming

Dans les années 50, suite aux travaux de Tréfouel, Nitti et Bovet sur les sulfaminidés et la découverte d'autres antibiotiques, de nombreux sérums antimicrobiens sont abandonnés dans l'usage courant (notamment les sérums antiméningocoques, antistreptocoques, antipneumocoques et anticharbonneux). Ils restent cependant encore en production en raison de certaines résistances bactériennes aux antibiotiques (16). La sérothérapie sera-t-elle alors une réponse aux nouvelles résistances bactériennes que l'on connaît aujourd'hui et qui sont de plus en plus préoccupantes.

Enfin dans les années 1960, est mis au point un sérum antilymphocytaire agissant sur les lymphocytes T afin de limiter les rejets de greffes. Ce sérum est encore utilisé de nos jours.

La Sérothérapie antidiphthérique

La diphtérie, une pathologie ancestrale.

Appelée successivement, angine couenneuse, ulcère gangréneux, *ulcus syriacum*, *ulcus aegyptiacum*... la diphtérie est une maladie infectieuse que l'on connaissait déjà des siècles avant Jésus Christ puisque l'on trouve des traces d'épidémies angineuses mortelles dans de nombreux textes antiques (19).

A la fin du premier siècle après J.-C., le médecin grec Arétée de Cappadoce fait une description détaillée des caractéristiques de cette infection redoutable à l'occasion d'épidémies en Égypte et en Syrie. Il est fort probable que les épidémies de diphtérie se sont propagées à partir de l'Orient vers les régions de l'Europe au cours de l'Antiquité (20).

Au début de notre ère, Claude Galien (131 - 201) préconise la trachéotomie comme traitement de cette maladie. Plus tard, après la chute de l'Empire romain et dans la première moitié du Moyen Âge, la médecine va faire un grand pas en arrière, la plupart des textes anciens sont perdus ou oubliés, la religion prédomine sur la science. Les épidémies et les maladies sont considérées comme châtements divins contre lesquels on ne peut rien faire et nombre d'écrits scientifiques et médicaux de l'Antiquité sont perdus ou considérés comme hérétiques (21).

Il faudra attendre la Renaissance pour que, libérées du carcan médiéval, les avancées médicales puissent reprendre. Dans son « *medicarum observatum rariorum liber unus* » à Amsterdam, en 1557, Johann Wier décrit la diphtérie sous le nom d'angine pestilentielle (21).

Au XVII^{ème} siècle sévit une épidémie Espagnole, que les médecins décrivent comme des affections suffocantes avec des membranes en fond de gorge, ce qui semble évoquer la diphtérie mais les médecins de l'époque ne connaissent pas bien cette pathologie et ne la différencient pas des autres angines. De même lors de l'épidémie de Londres de 1748, les médecins ne font pas la différence entre la diphtérie et la scarlatine. Quelques années plus

tard, en 1765, Francis Home ébauche une description de la diphtérie qu'il dénomme Croup² (*to croup* signifiant en anglais, crier d'une voix rauque). Malheureusement, il établit une distinction entre le croup et la diphtérie simple en distinguant deux maladies spécifiques, alors que c'est une localisation différente d'une seule et même maladie (22).

Ce n'est qu'au début du XIX^{ème} siècle, plus précisément en 1826, que le Docteur Bretonneau [Fig. 5] va faire, dans son mémoire « Des inflammations spéciales du tissu muqueux et en particulier de la diphtérie... », une description complète de la pathologie. Il y démontre l'origine locale de l'affection par la mise en évidence des fausses membranes blanches, où le microbe se multiplie et prépare son invasion systémique de l'organisme et qui tapissent l'arrière de la gorge des patients (23).



Fig 5 : Timbre postal français célébrant Pierre-Fidèle Bretonneau. (24)

Bretonneau n'étant qu'un médecin de province, ses travaux auraient probablement été oubliés s'il n'avait été le premier maître du Dr Trousseau, médecin et clinicien français, inventeur du signe du même nom. Ce dernier reprend les études de Bretonneau, mais laisse de côté l'aspect local de l'affection en privilégiant le caractère systémique de la maladie. De fait pendant un demi-siècle, les recherches seront faussées en oubliant l'infection locale pharyngée où se développe le microbe (19).

A la fin du XIX^e siècle, les nombreux travaux de Klebs et Loeffler ont amené Klebs à découvrir, en 1883, l'agent causal et Loeffler à isoler le bacille responsable (25).

En parallèle, Roux et Yersin reviennent à la thèse de Bretonneau : la diphtérie est une affection essentiellement locale. L'étude du bacille prélevé dans la gorge leur permet, en 1889, de mettre en évidence et d'isoler la toxine diphtérique (19).

² Croup est une appellation populaire du Sud-Est de l'Ecosse, introduit dans le langage médical par le Pr Francis Home d'Edimbourg en 1765, dans son étude intitulé « An inquiry into the nature, cause and cure of the croup ».

Les aspects cliniques de la diphtérie.

Avant d'aller plus avant, il semble ici nécessaire d'ouvrir une parenthèse pour rappeler les caractéristiques de cette maladie. La diphtérie est une infection, hautement contagieuse, causée par le bacille de Loeffler-Klebs ou *Corynebacterium diphtheriae*. Elle se traduit par deux types de manifestations cliniques : les premières sont locales et directement dues aux germes alors que les autres, viscérales, sont liées à la toxine bactérienne.

Tout d'abord, à l'échelle locale, on observe des lésions congestives, hémorragiques et nécrotiques au niveau de la gorge. Celle-ci étant la porte d'entrée de la bactérie dans l'organisme. L'angine diphtérique se caractérise par de « fausses membranes » brillantes et blanchâtres de fibrine qui tapissent le fond de la gorge [Fig. 6]. Ce sont d'ailleurs ces fausses membranes qui ont donné son nom à la maladie : « *diphtheriae* » signifiant membrane en grec. S'ajoutent à cela une pharyngite, d'importantes adénopathies au niveau du cou, une altération de l'état général du patient avec pâleur, céphalées et élévation de température jusque 40° et plus.



Fig 6 : Angine diphtérique.
(26)

Ces atteintes locales sont généralement sans gravité sauf si les fausses membranes envahissent le larynx, provoquant un « croup ». Le croup est une laryngo-trachéobronchite gravissime chez le jeune enfant, de 2 à 7 ans, car elle entraîne l'asphyxie du malade par obstruction du conduit aérien. Cette forme était encore très fréquente au début du XX^{ème} siècle, d'ailleurs les médecins généralistes avaient toujours sur eux le matériel nécessaire pour pratiquer la trachéotomie.

Les manifestations viscérales sont dues à la dissémination sanguine de la toxine diphtérique qui altère tous les systèmes : cardiovasculaires, rénaux, surrénaliens, nerveux... Faute de prise en charge, des paralysies, notamment des yeux, du palais, des membres, peuvent apparaître par l'atteinte irréversible du système nerveux central. Le décès du patient peut survenir suite à l'apparition de troubles du rythme cardiaque (19) (25) (27).

Les traitements antérieurs à la sérothérapie.

Longtemps le but du traitement a été de « faire disparaître » les fausses membranes en les dissolvant. Etaient alors utilisés des produits comme l'eau de chaux, l'acide lactique, la papaïne et surtout le jus de citron car ce dernier, facile à se procurer, est à la fois dissolvant et antiseptique. Des astringents, notamment le tanin et le perchlorure de fer étaient aussi employés. Bretonneau préconisait la cautérisation par acide chlorhydrique fumé ou perchlorure de fer, et la trachéotomie (déjà conseillée dans l'Antiquité). A partir de 1887, l'usage de ces produits devient secondaire et le traitement de première intention repose sur des lavages fréquents de la gorge (19). Par contre sur les complications systémiques, les médecins restaient très démunis.

En 1890, à Berlin, Kitasato et Behring découvrent l'existence d'une substance produite par les animaux convalescents, capable de neutraliser la toxine du bacille diphtérique. Cette antitoxine sera identifiée bien plus tard, en 1959, sous le nom « *antikorpers* » : anticorps. Donc, sans le savoir, Behring et Kitasato viennent, dès 1890, de découvrir à la fois la sérothérapie et les anticorps. Les premiers piliers de l'Immunologie commencent à être posés (28).

Dès lors, vont commencer les premières études expérimentales de sérothérapie. Malgré d'excellents résultats, notamment les études expérimentales d'Aronson, en 1893, qui décrivent un taux de 85% de guérison sur 200 cas, de nombreuses réticences persistent dans le corps médical.

Le 2 septembre 1895, Emile Roux expose, lors du Congrès de Budapest, son mémoire de sérothérapie antidiphtérique. Ses résultats éclatants entraînent l'enthousiasme de la profession. Il y présente la première application humaine de sérothérapie antidiphtérique. Elle est réalisée du 1^{er} février au 24 juillet 1894, à l'hôpital des enfants malades de Paris (plus connu aujourd'hui sous le nom de centre hospitalier Necker) (3).

Les premiers succès.

Dans cet hôpital, Roux met en place un protocole strict : il fait à chaque enfant entrant une injection de 20 cc de sérum immunisé sous la peau abdominale au niveau du flanc. Puis en fonction de la positivité des examens bactériologiques, on réitère l'injection (10 à 20 cc) 24 heures plus tard. Ces deux injections suffisent à améliorer l'état général et détacher les fausses membranes en 36 à 72 heures jusqu'à la guérison totale des patients. Une troisième injection de 20 cc est effectuée en cas de fièvre persistante. Sur 448 enfants soumis à ce traitement, Roux observa une baisse de mortalité de 27,38 % (3).

Il est à noter qu'en 1895, le Dr G. Guelpa préconise la diminution des doses à injecter à 10cc au maximum, en raison de quelques érythèmes au point d'injection apparus à la dose de 20cc (19).

Face à ces résultats, l'engouement dans le monde médical est tel qu'il permet de rassembler les moyens nécessaires pour appliquer cette thérapie coûteuse et délicate (19).

Dans son chapitre sur la diphtérie de son ouvrage : « Sérothérapie. Historique, état actuel, bibliographie. » (3), Jules Héricourt, en collaboration avec le Dr Charles Richet, présente différents résultats après 4 ans d'application du protocole défini par le Dr Roux. Voici quelques documents statistiques établis par Charles Richet montrant l'efficacité de la sérothérapie.

Si on regarde ce tableau de la figure 7 présentant la mortalité annuelle par diphtérie à Paris, on remarque qu'à partir de 1894-1895, dates des premières sérothérapies, la mortalité a fortement baissé : passant de 982 à 423 décès

1865 — 945	1881 — 2211
1866 — 808	1882 — 2244
1867 — 696	1883 — 1781
1868 — 773	1884 — 1928
1869 — 799	1885 — 1655
1870 — 881	1886 — 1512
1871 — 873	1887 — 1585
1872 — 1135	1888 — 1729
1873 — 1164	1889 — 1706
1874 — 1008	1890 — 1668
1875 — 1328	1891 — 1361
1876 — 1572	1892 — 1403
1877 — 2393	1893 — 1192
1878 — 1995	1894 — 982
1879 — 1783	1895 — 440
1880 — 2048	1896 — 423

Fig 7 : Mortalité annuelle par diphtérie, de 1865 à 1896, à Paris (3)

De même, à Marseille, la ville française qui présente le plus de victimes de diphtérie (29), [Fig. 8] on observe la même diminution de la mortalité : entre 1891 et 1893, le taux moyen est de 490 morts, à partir de 1894, la mortalité annuelle s'élève à 326 pour chuter en 2 ans à en moyenne 127, soit une diminution de 75% (3).

1881 — 397	1889 — 363
1882 — 385	1890 — 675
1883 — 367	1891 — 779
1884 — 346	1892 — 573 490
1885 — 354	1893 — 365
1886 — 581	→ 1894 — 326
1887 — 524	1895 — 120 127
1888 — 468	1896 — 135

Fig 8 : Mortalité annuelle par diphtérie, de 1881 à 1896, à Marseille (3)

Si on observe les taux de mortalité par quinzaine, on note un abaissement significatif de la mortalité à la 37^{ème} et 38^{ème} semaine de l'année 1894, moment où le sérum est introduit dans la thérapie antidiphtérique.

Le graphique ci-dessous [Fig. 9] confirme, sans équivoque, les oscillations favorables de baisse de mortalité et met en évidence le caractère saisonnier de la diphtérie.

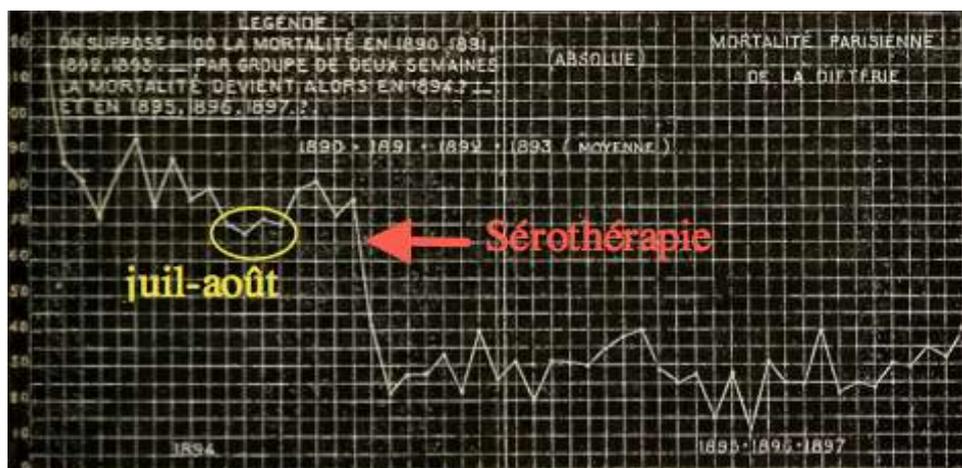


Fig 9 : La ligne droite partant de 100 représente la mortalité moyenne par diphtérie pour 1890-1893. La moitié gauche du tracé en ligne brisée représente, par quinzaine, les oscillations de la mortalité moyenne par diphtérie en 1894 ; la moitié droite représente les oscillations moyennes pour 1893-1897. (3)

Un dernier tableau [Annexe 1] pour corroborer les propos exposés précédemment : en 5 ans, la proportion de décès par diphtérie est passée de 45% en 1893 à 12% en 1895, ce qui correspond à la mise en place du traitement sérothérapique de Roux dans les hôpitaux parisiens. A partir de 1895, le taux reste stable à 14% (3). Dès lors, la sérothérapie curative s'est imposée à tous les niveaux du corps médical et de la population.

A partir de ce moment-là, Roux (suivi de Guelpa) préconise un arrêt des traitements d'attaque par dissolvant et astringent car cette thérapeutique entraîne des effets néfastes sur l'évolution et la durée de l'affection (19).

Ces premières études cliniques établissent que le traitement par sérum immunisé entraîne une action thérapeutique incontestable, l'amélioration rapide de l'état général du patient ainsi que la régression des complications. La diminution du recours à la trachéotomie et au tubage apporte une avancée médicale considérable (19).

La préparation du sérum.

Le sérum est obtenu à partir du sang d'animaux auxquels on a inoculé la diphtérie. La préparation de ce sérum nécessite plusieurs étapes consécutives : la fabrication du poison à inoculer suivie de l'immunisation animale, essais et mesures des concentrations en agents « guérisseurs » et récupération du sérum.

La préparation du poison est une étape délicate. Elle consiste à récupérer la toxine diphtérique en concentration suffisante pour déclencher une immunité chez l'animal de laboratoire. La toxine active est sécrétée par le bacille à une température de 37°C, donc cultivé dans une étuve, pendant 3 à 6 semaines. Pour obtenir un poison avec un pouvoir toxique maximal, il est indispensable de réunir trois conditions : l'emploi de cultures de *Corynebacterium diphtheriae* très virulentes, l'alcalinisation des bouillons et l'aération des milieux de culture. Il faut employer des cultures très virulentes. Généralement, elles sont prélevées dans la gorge des diphtériques, cependant, les échantillons ne sont pas assez virulents, même après plusieurs semaines dans un bouillon de culture à 37°C. Pour renforcer la virulence, les bactéries sont inoculées successivement à des organismes cobayes jusqu'à obtenir une toxicité permettant de tuer un animal de 300 grammes en 24 heures à la dose de 1 microgramme. Pour la seconde condition, Behring, médecin allemand, lauréat du prix Nobel de physiologie et médecine en 1901 pour ses travaux sur la sérothérapie dans la diphtérie (30), recommande, avec Boer, une alcalinisation d'un litre de bouillon par 6 à 8 centimètres cubes de soude (voire 11 à 12 cc, si besoin). La troisième condition, c'est l'aération des ballons. En effet, au cours de leurs études, Roux et Yersin observèrent que le passage régulier d'un courant d'air, sur les bouillons, permet d'obtenir de manière constante du poison en abondance. Cet air doit être exempt de germes, il est donc filtré par de la ouate stérile et

humide afin d'apporter aux cultures de bacilles les conditions idéales pour leur prolifération et par conséquent la production de toxine. Pour cette étape, Roux utilise des vases de Fernbach attachés à un système de tubulures qui permettent l'humidification et la bonne circulation de l'air [Fig. 10]. Le tout doit être placé à l'étuve pendant quelques jours.

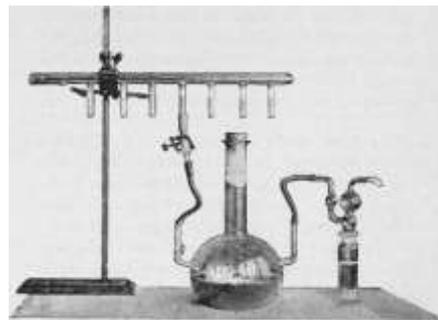


Fig 10 : Dispositif utilisé pour faire passer un courant d'air à la surface du bouillon de culture (12)

Le poison est à maturité lorsqu'apparaissent une pellicule blanchâtre et écailleuse à la surface et un

dépôt blanc dans le fond, avec au milieu un liquide clair. Cette préparation subit ensuite un traitement bactéricide par du phénol ou tricrésol, puis elle est filtrée à la bougie de porcelaine afin d'obtenir un produit exempt de germe vivant. Une fois prêt, le poison est conservé au frais, à l'abri de la lumière. Très sensible à la chaleur, le poison peut être dégradé en 10 minutes à une température de 100°C.

Avant de faire l'inoculation du poison aux animaux, il importe de connaître le taux exact de toxicité. Behring met au point un poison étalon. Cet étalon doit contenir suffisamment de toxine pour tuer en 48 heures, à la dose de 0,10 gramme, un cobaye de 250 grammes. En 1890, à l'Institut Koch de Berlin, le professeur Paul Ehrlich reprend les travaux de Behring sur l'antitoxine et met au point un protocole de standardisation des sérums antidiphtériques appelé « *Egalisation du poison* », protocole toujours utilisé de nos jours. Il consiste en la neutralisation du poison étalon par des solutions d'antitoxine pour diluer par dix son potentiel toxique. Ce mélange de toxine atténuée doit être suffisamment puissant pour entraîner une immunisation, une production d'antitoxine par l'animal sans engendrer de manifestation diphtérique tant locale que systémique (12).

En 1885, Paul Ehrlich publie « *Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus* » où il développe une théorie de la réaction immunitaire. Il met en évidence qu'un organisme affecté par une toxine produit des récepteurs complémentaires pour cette toxine, de sorte qu'au second contact infectieux, ces récepteurs vont séquestrer la toxine et prévenir la maladie (31) (32). En 1908, il devient, avec Ilya Ilich Metchnikov, lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine *in recognition of their work on immunity* (33).

Une fois le poison produit, on passe à l'étape d'immunisation. Plusieurs chercheurs mettent au point différentes techniques d'immunisation, notamment Behring qui prépare une gamme de dilution par du trichlorure d'iode, du poison diphtérique, puis l'inocule aux cobayes par ordre croissant de concentration en toxine jusqu'à injection de toxine pure. Cela

permet d'acquérir la « *Gründ immunität* », la base d'immunité. Une fois ce point atteint, Behring prescrit plusieurs inoculations dont la dose et l'intervalle entre les prises dépendent de l'intensité de la réaction antitoxique, les doses sont augmentées et de plus en plus proches s'il n'y a plus de réaction. Quelque temps après, Emile Roux, de l'Institut Pasteur de Paris, reprend la méthode de Behring mais remplace le trichlorure d'iode par de la liqueur de Gram, qui est un produit iodé. Il décrit sa technique au Congrès de Budapest : « *la toxine diphtérique additionnée d'iode est beaucoup moins dangereuse que la toxine pure. On ajoute à la toxine un tiers de son volume de liqueur de Gram, au moment même de l'employer, et après quelques instants, on injecte le mélange sous la peau. Un lapin de moyenne taille supporte d'emblée $1/2$ c.c. de ce liquide ; au bout de quelques jours, on renouvelle l'injection et on continuera ainsi pendant quelques semaines ; alors on peut augmenter les doses toxiques iodées ou diminuer la proportion d'iode. Plus tard, on donnera la toxine pure* » (34). Pour cette étape d'immunisation, Roux utilise comme animal « *sanguifère* » le cheval. Il fait les injections en sous-cutané à l'encolure, en arrière de l'épaule grâce à des seringues à piston en amiante pour assurer l'asepsie du processus.

Le choix du cheval se justifie par diverses raisons, notamment par la grande quantité de sérum qui peut être obtenue et la facilité d'immunisation de l'animal: en 80 jours, on peut injecter jusqu'à 250 cc de toxine pure et n'obtenir qu'une légère réaction locale sans gravité (3). A la même époque, en 1892, en Allemagne, Ehrlich et Wasserman élaborent aussi leur propre technique d'immunisation. Contrairement à Roux et Yersin, ils préconisent plusieurs injections très espacées et à fortes concentrations toxiques d'emblée, de façon à obtenir une réaction violente de l'organisme, souvent traduite par des fièvres et des manifestations locales, jusqu'à l'absence totale de symptômes post-inoculation ce qui signifie que l'animal est immunisé.

Autres différences avec les protocoles français, l'usage de la chèvre comme animal producteur de sérum. La chèvre est un mammifère producteur de lait. L'antitoxine se retrouve dans le lait et augmente parallèlement aux taux sanguins. Il est donc plus aisé de mesurer les valeurs d'antitoxine par le lait. Inconsciemment, les scientifiques viennent de mettre en évidence le passage des anticorps dans le lait maternel et la transmission héréditaire d'immunité passive par la mère. Cela pourrait d'ailleurs expliquer pourquoi la tranche d'âge de 2 à 6 ans est la plus touchée par la diphtérie. En effet, il semble que les plus de six ans disposent de défenses suffisantes pour guérir de l'affection et que les nouveau-nés sont protégés par une « immunité passive transmise par la mère ». Les jeunes enfants perdent en

grandissant cette immunité maternelle et leurs muqueuses sont encore trop fragiles vis-à-vis des agressions.

Pour récupérer le sérum, il est nécessaire de saigner l'animal, environ 8 à 10 jours après la dernière inoculation. Or pour ne pas « faire de gaspillage » les chercheurs doivent doser le taux d'antitoxine avant la dernière saignée. Pour les chevaux, on fait une prise de sang et pour les chèvres, on effectue le dosage d'antitoxine dans le lait. La dernière saignée est faite très rapidement car le degré d'immunité et par conséquent le taux sanguin d'antitoxine, diminuent une fois l'infection « combattue ». Cependant les récoltes ne doivent pas être faites trop tôt, la toxine diminue transitoirement le pouvoir de l'antitoxine. Ces saignées sont faites par introduction d'un trocart avec mandrin et tube pour recueillir le sang de la jugulaire [Fig. 11] (12).



Fig 11 : Prélèvement du sang du cheval (35)

Il y a un grand intérêt à perfectionner l'extraction de l'antitoxine à partir du lait de chèvres immunisées. En effet, une chèvre produit 1 litre de lait par jour, soit 30 litres en un mois ; or dans ces 30 litres, il y a en quantité d'antitoxine l'équivalent de ce qu'il y a dans 0,5 litre de sang. Donc cette technique permet de récupérer beaucoup de sérum sans tuer ou faire souffrir l'animal. Il est important de préciser que pour obtenir une quantité suffisante d'antitoxine de lait, l'animal doit avoir beaucoup d'antitoxine dans le sang, suivant un rapport de 1/20, donc être fortement immunisé. Ehrlich et Wasserman obtiennent après concentration, un sérum deux fois plus efficace que le « sérum normal » de Behring (12). Pour obtenir l'antitoxine du lait, on récupère le lait dans des récipients stériles et on y verse du NaCl à un taux de 20 cc/L de lait ainsi que des agents de fermentation. Puis, on en retire la caséine. Le liquide obtenu est alors agité et décanté avec du chloroforme afin de retirer les graisses restantes. Enfin est effectuée une étape de précipitation fractionnée du sérum par le sulfate d'ammoniaque. Ce précipité est dissout et on obtient ainsi le sérum (11).

Bien sûr, d'autres méthodes d'extraction sont élaborées, à la même époque, mais elles se sont avérées moins efficaces ou équivalentes à celle présentée ci-dessus.

Dès lors, commence la préparation finale du sérum. Tout d'abord on laisse coaguler le sang dans les vases *ad hoc* afin d'en séparer les caillots puis on ajoute un conservateur : l'acide phénique à 0,5% ou le camphre fondu, conseillé par Roux mais moins efficace. Puis avant l'injection sérothérapeutique, il faut déterminer et réajuster, si nécessaire, la concentration du sérum en antitoxine. Différentes méthodes sont utilisées mais aucune ne fait foi. Behring et Kitasato démontrent qu'il est nécessaire de neutraliser la toxine encore présente dans le

sérum, *in vitro* pour obtenir, en abondance, une antitoxine plus efficace car il semble que le sérum n'agit pas tel quel. Si cette étape n'est pas effectuée, l'antitoxine est saturée par la toxine qui a été injectée à l'animal pour l'immuniser et donc ne peut agir efficacement chez le malade. Roux s'inspire de la « méthode primitive » de Behring, qui permet d'évaluer la puissance du sérum antitétanique. Il définit que le sérum est apte à la thérapeutique lorsque $\frac{1}{100}$ c.c. de sérum injecté à un cobaye de 500 grammes, le protège contre l'inoculation de $\frac{1}{2}$ c.c. de culture virulente. En parallèle, Ehrlich use d'une technique totalement différente, il inocule une quantité constante de sérum, 24 heures après une dose mortelle de bacille diphtérique. Ces deux méthodes sont abandonnées, car en Allemagne, apparaît la « méthode des mélanges » créée par Behring et Ehrlich. Elle suit un principe selon lequel la toxine est rendue instantanément inoffensive par contact direct avec le sérum. Ils mélangent donc le sérum obtenu à partir du sang des chevaux immunisés, en quantité croissante, à des doses mortelles de poison, chez des cobayes de 300 grammes (12).

Behring établit que la dose thérapeutique est de 600 unités car elle permet de rendre inoffensif le poison et pas uniquement de protéger le cobaye (car on ne peut extrapoler les réactions immunitaires animales aux hommes). Cela empêche le développement de la maladie. Dans les premières applications de sérothérapie, le protocole défini par Roux est strictement appliqué : « débiter impunément par une injection d'antitoxines de 20 cc. de Roux ou de 10 cc. de l'un des trois sérums de Behring et de se contenter d'observer les événements ». Ce protocole est rapidement remis en cause, dès 1895. Les médecins définissent les doses au cas par cas, en fonction de la gravité des symptômes, de manière à administrer une quantité suffisante d'antitoxine pour améliorer l'état du malade. De plus, cette posologie varie, non seulement en fonction des symptômes mais aussi du stade de la maladie : en est-on à un stade précoce et local ou plus avancé et systémique. D'autres facteurs sont à prendre en compte, notamment l'âge et la corpulence du patient. Ces notions qui nous semblent évidentes aujourd'hui ne l'étaient pas à l'époque ; on prend ainsi conscience que chaque étape de la mise en place de ce traitement a nécessité de nombreuses recherches et études. Les premières applications faites par Behring, à Berlin, n'étaient pas encourageantes : cela peut s'expliquer par une posologie insuffisante ; en effet, il administre 100 à 200 unités alors que dans son « manuel de sérothérapie antidiphtérique », le Dr Funck préconise au moins 1000 à 1500 unités (12).

Il existe plusieurs types de sérum à différents dosages. En Allemagne, la fabrique de *Höchst sur le Mein* fournit, sous le contrôle d'une commission officielle gouvernementale (Il est à noter qu'auparavant, les dosages de sérum variaient d'une production à une autre d'où l'importance de ces commissions.) trois dosages de sérum de Behring : le n°I correspondant à

la dose de base soit 600 unités Behring dans 10 cc, administré chez les jeunes enfants dès les premiers signes cliniques de l'affection. Le n°II contenant 1000 unités dans 10 cc et le n°III à 1500 unités sont utilisés, en prise unique, chez les enfants dans des cas plus sévères comme le croup. Enfin, pour les enfants de plus de 5 ans et les adultes, les injections de sérum sont renouvelées dans les 6 à 12 heures. Bien qu'il soit parfois indispensable d'introduire de fortes doses de sérothérapie, il y a des maxima qu'il ne faut pas dépasser car pourraient apparaître des effets indésirables dont nous reparlerons. S'il n'y a pas d'amélioration de l'état de santé, après une seconde injection chez le jeune enfant et après une troisième chez l'adulte, on peut considérer qu'il y a des résistances à la sérothérapie et qu'il est inutile de poursuivre.

L'administration du sérum.(12) (34)

Les injections sont réalisées avec le plus grand respect des conditions d'asepsie. Tout d'abord la peau doit être lavée et brossée à l'eau chaude et au savon, puis tamponnée avec de l'alcool ou une solution antiseptique. Sont utilisées pour l'injection, des seringues, contenant 10 ou 20 cc, stérilisées par de la soude et une ébullition pendant 5 minutes. Elles sont parfois lavées juste avant injection par de l'acide phénique à 0,5%.

Trois seringues sont principalement utilisées :

- *La seringue de Koch* composée d'un ballon aspirateur en caoutchouc et n'ayant pas de piston, est la seringue aseptique « idéale » [Fig. 12]. Cependant elle est difficile à manier. Elle reste la plus utilisée dans le milieu médical.

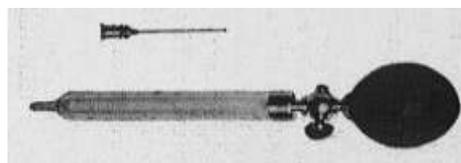


Fig 12: seringue de Koch (12)

- *La seringue de Roux*, [Fig. 13] conçue par Collins, est constituée d'une pompe, d'un corps en verre et d'une garniture en métal. Son piston et sa rondelle en caoutchouc permettent d'ajuster la dose à injecter. Il existe des risques d'accident lors de mouvements brusques de l'enfant pendant l'injection.

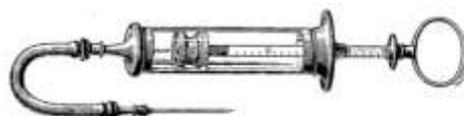


Fig 13 : seringue de Roux (34)

- Enfin la *seringue à piston d'amiante* de 10 c.c. [Fig. 14].



Fig 14 : seringue a piston d'amiante (12)

La seringue de Koch et celle à piston d'amiante se trouvent dans le commerce, conditionnées dans un étui métallique assurant la stérilité.

Une injection hypodermique simple se fait dans le flanc ou dans la partie antérieure du thorax, sous la clavicule ou dans la partie antéro-externe de la cuisse. On ajuste le caoutchouc (présent dans tous les types de seringue) en tenant verticalement la seringue et en poussant légèrement le piston pour chasser l'air. Pour injecter, on saisit la peau entre l'index et le pouce de la main gauche, on introduit l'aiguille à la base du pli cutané puis on administre le produit en quelques minutes. La « voussure » arrondie et régulière formée, indique que l'opération est réussie. Il est nécessaire de nettoyer minutieusement la seringue, car le sérum est très visqueux, avec de l'eau froide utilisée pour la stérilisation. De plus, pour éviter que le piston ne dessèche et ne devienne cassant, il faut laisser un fond de liquide dans la seringue jusqu'à la prochaine utilisation (12) (34).

Cette description de l'injection sous-cutanée n'est qu'un bref résumé des diverses explications trouvées dans les premiers manuels de sérothérapie. Nous sommes en 1895, à l'aube des premières injections hypodermiques. En effet, la seringue hypodermique est inventée, en 1850, par Charles-Gabriel Pravaz [Fig. 15]. La seringue de Pravaz peut être également utilisée pour la sérothérapie. Elle commence à être fortement utilisée par les médecins militaires sur les champs de bataille de la guerre de 1870 pour injecter la morphine aux soldats blessés (36).



Fig 15 : à gauche portrait du Dr. Pravaz. à droite, une seringue à piston et des aiguilles creuses. (36)

Les effets thérapeutiques observés suite à une injection de sérum.

Tout d'abord, les médecins sont frappés par la rapidité (quelques heures) de l'amélioration de l'état général du patient.

Malgré le traitement par sérothérapie, la fièvre de 40°C est toujours présente mais sa courbe évolue différemment. Il m'a semblé explicite de reprendre les propos du « manuel de sérothérapie antidiphtérique » du Dr Funck : « *Dans la diphtérie normale, la courbe de la température est caractérisée par une ascension brusque, durant un ou deux jours, suivie d'une chute à laquelle succède, vers le cinquième jour, une nouvelle ascension (24 heures après), coïncident avec l'apparition des manifestations laryngées et accidents secondaires. Dans la diphtérie traitée par le sérum antitoxique, l'ascension thermique secondaire fait défaut* ». Il est à noter que dans le croup, la baisse de la température est plus lente, au moins trois à quatre jours.

Lors d'une diphtérie sérieusement installée, on peut observer des myocardites voir une paralysie aigüe du cœur, mais en 1895, on a encore des doutes sur la part du sérum antidiphtérique dans ces troubles.

Roux fut le premier à constater qu'il y a moins d'albuminurie chez les diphtériques traités. Quelque temps après, Badinsky et Moizard ont remarqué que la baisse d'albumine est parallèle à celle de la température.

Dans les formes diphtériques essentiellement locales, une injection de sérum faite rapidement, arrête la propagation des fausses membranes (ce qui rend la trachéotomie inutile). En 72 heures, ces fausses membranes deviennent plus blanches et se détachent de la gorge. De même, l'engorgement ganglionnaire sous maxillaire est très vite contrecarré.

Le sérum agit aussi de manière très efficace sur les diphtéries particulières telles que la diphtérie oculaire, qui est une conjonctivite pseudo-membraneuse assez rare, ou encore la diphtérie nasale où l'on a pu observer une nette diminution des sécrétions muqueuses après injection de sérum.

Cependant, en ce qui concerne les paralysies post-diphtériques, elles sont irréversibles. En effet, l'antitoxine permet d'atténuer les troubles fonctionnels mais une fois que le nerf est endommagé, il ne peut être réparé (12).

Selon les médecins de l'époque, le sérum antidiphtérique est inoffensif. Cependant, il a été observé des crises d'urticaire et des érythèmes dans 10% des cas, ce qui n'est pas négligeable. Il semblerait que cette réaction soit plus due au sérum qu'à l'antitoxine elle-

même puisqu'il a été mis en évidence que la fréquence des poussées urticaires varie en fonction de l'espèce animale dont provient le sérum. Le sérum issu des vaches et des chevaux entraîne moins d'éruptions que celui issu des moutons. Ces érythèmes apparaissent dans les 16 jours après injection ; ils sont peu inquiétants et disparaissent en deux à huit jours.

Il existe deux types d'érythème. Tout d'abord, les érythèmes précoces qui sortent dans les cinq jours suivant l'injection. Ce sont de larges placards aux contours sinueux et polycycliques saillants et rosés à centres blanchâtres surélevés. On observe aussi, et d'ailleurs plus fréquemment, des érythèmes tardifs apparaissant entre le 10^{ème} et le 14^{ème} jours après l'injection. Ils sont souvent, dans 50% des cas, associés à une température de 40°C et à des vomissements. L'urticaire se présente, généralement, sous forme scarlatiforme ou morbilliforme. Il arrive que l'on retrouve aussi des exsudats pharyngés et le développement d'une angine lors d'érythèmes tardifs mais ces exsudats ne sont pas des fausses membranes et ne traduisent pas les symptômes d'évolution de la diphtérie. Les chercheurs observent une augmentation d'apparition des érythèmes lors d'injection de vieux sérum ; ils conseillent donc l'utilisation du sérum de l'année. Ces érythèmes sont pris en charge localement par du calomel qui est un léger purgatif utilisé à faible dose.

On note des complications telles que des ganglions cervicaux et sous-maxillaires transitoires, pendant environ deux jours et des arthralgies pouvant entraîner l'immobilité du patient 24 à 48 heures (12) (34).

Il semble que la sérothérapie devienne inefficace lorsque d'autres bactéries, notamment le streptocoque, s'associent au bacille de Loeffler. De sorte que la mortalité par ces diphtéries complexes reste très élevée malgré le traitement. Selon Roux, l'association d'une bactérie secondaire n'engendre ni une stimulation de sécrétion de toxine diphtérique par le bacille diphtérique, ni une inhibition de l'action de l'antitoxine. En fait, il démontre que le streptocoque produit son propre poison insensible à l'antitoxine. Roux essaiera de créer un sérum antistreptococcique, mais en vain (3) (12).

Le traitement local.

Comme cela a été dit précédemment, les avis divergent dans le corps médical sur l'utilité des traitements locaux en association avec la sérothérapie. Emile Roux proscrit les enduits de la gorge par des produits caustiques et dissolvants. Cependant, il recommande des

lavages abondants et réguliers 2 à 3 fois par jour, par de l'eau boriquée, des tampons de glycérine salicylée et des badigeons avec un mélange de camphre et de menthol.

Le traitement local prend toute son importance lorsqu'on atteint les limites de la sérothérapie. Dans les cas d'affections diphtéroïdes (affections ayant des symptômes similaires à la diphtérie mais dont le diagnostic bactériologique n'est pas concordant) le traitement local peut freiner la prolifération des bactéries co-infestantes, comme le streptocoque, et donner un meilleur pronostic à l'infection. Loeffler a d'ailleurs fabriqué un « remède » antiseptique composé de mélange de menthol, et autres alcools qui est badigeonné avec un tampon de ouate imbibé, toutes les quatre heures afin de se débarrasser des mucosités. Ce « remède » s'est montré efficace mais insuffisant. (12)

La sérothérapie à Nancy.

Dès la fin du XIX^{ème} siècle, le sérum antidiphtérique est disponible en France et en Allemagne.

Prenons le cas de la ville de Nancy qui, depuis la guerre de 1870 et la perte du territoire français « Alsace-Moselle », se situe à la frontière franco-allemande [Fig. 16]. Théoriquement les villes Françaises sont approvisionnées par l'Institut Pasteur de Paris, mais dans ce cas, cela nécessite une dizaine d'heures par voie ferrée. Or, de part sa situation géographique, Nancy peut obtenir le sérum salvateur par l'Allemagne. La firme Schering distribue du sérum de Behring aux pharmaciens de Metz et de Strasbourg.



Fig 16: L'Alsace et la Lorraine avec leurs divisions territoriales avant 1870. (38)

La diphtérie étant une pathologie fréquente et mortelle, les médecins des régions de chaque côté de la frontière ont très rapidement recours à la sérothérapie. « Un médecin de la banlieue messine sauva un enfant grâce à du sérum qu'il fit venir de Paris, d'autres enfants durent leur guérison à un sérum acheté à Strasbourg ». Mais le «sentiment patriotique» très vif à cette époque pousse les pharmaciens de Nancy à se fournir à Paris : «certains médecins vont même jusqu'à se rendre personnellement à Paris.»

La pénurie en sérum pouvant arriver, les médecins et la population souhaitent la création d'un lieu de production massive de sérum. D'ailleurs, le quotidien Le Figaro ouvre une souscription nationale afin de rassembler les fonds nécessaires pour accroître la production de l'Institut Pasteur à laquelle beaucoup ont répondu. Le conseil municipal de Nancy apporte, fin Octobre 1894, 1000 francs et lança dans la *Revue médicale de l'Est*, une souscription dans le but d'obtenir « un dépôt de sérum » dans la région et un Institut Pasteur d'ici 1895. Mais déjà des projets de production locale du sérum émergent. Le 12 Novembre, est organisée, dans la région, une assemblée générale, à laquelle il est précisé que « les dames seront admises », pour fonder l'*Institut Sérothérapique de l'Est*. D'autres prêts de centres de production de sérum ont été initiés notamment à Montpellier. Il n'était, en effet, pas envisageable qu'il n'y ait qu'un centre en France car il serait beaucoup trop vulnérable : une épidémie de morve, chez les chevaux *sanguifères*, arrêterait net la production sérique. Grâce à des installations provisoires au laboratoire d'hygiène de la faculté de Nancy [Fig. 17], Macé put, dès le 9 février 1895, mettre le sérum à disposition des médecins nancéens. L'*Institut Sérothérapique de l'Est* est achevé en 1896. Il ne produit pas seulement le sérum antidiphthérique mais aussi de la tuberculine et d'autres sérums (39).



Fig 17: institut du laboratoire d'hygiène de Nancy : 31. rue linnois (40)

La sérothérapie prophylactique.

Le sérum possède deux propriétés : il est antitoxique et ainsi peut traiter certaines pathologies infectieuses mais il confère aussi une immunité passive et peut donc être utilisé en prévention. En novembre 1900, il y a eu à l'hospice de la Salpêtrière, une épidémie de diphtérie. Le premier cas apparaît le 6 novembre 1900 et l'épidémie se précipite dans la première quinzaine du mois. Une sérothérapie préventive est mise rapidement en place dans le service. Le 16 novembre, l'épidémie semble s'être arrêtée car aucun nouveau cas n'a été observé. « *L'arrêt subit et absolu de l'épidémie doit être attribué aux mesures de prophylaxie (notamment cette sérothérapie préventive) qui furent appliquées avec vigueur dès que l'épidémie fut connue de l'administration* » [Mathé] (41).

Le traitement préventif par injection de sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur fut administré très rapidement à chaque enfant de la section Esquirol de la Salpêtrière. A cela sont associés une désinfection complète et un lavage au savon noir ainsi qu'une pulvérisation au sublimé de toutes les salles. Il est à noter que c'est à cette époque que sont aussi mises en place les premières règles d'hygiène et d'asepsie lors des soins médicaux. Les protocoles de prévention d'épidémie par mesures antiseptiques médicales notamment le port d'une blouse, l'usage de vaisselle propre à chaque malade et désinfectée après utilisation, change et désinfection par étuvage du linge sont d'ailleurs indiqués dans de nombreuses communications. Ces mesures ont commencé à être appliquées à la Salpêtrière mi-novembre ce qui a permis de stopper la propagation de l'épidémie. Cette épidémie comporte 16 cas apparus en neuf jours et tous se sont conclus par une guérison.

L'annexe 2 présente des cas concrets de sérothérapie préventive antidiphtérique observés. Chaque enfant suspect, avec la gorge rouge ou douloureuse sans développement de fausses membranes ou examen bactériologique concordant, de la section Esquirol, a été isolé le 15 novembre et reçurent le 16 novembre 20 cc de sérum antidiphtérique. Chacun d'eux a guéri en quelques jours sans apparition de symptômes diphtériques. Il est à noter que l'isolement est indispensable car l'immunité apportée par l'injection n'empêche pas la transmission de l'agent à l'autrui (41).

On a observé quatre cas de diphtérie après une injection préventive de sérum, mais tous sont bénins avec des fausses membranes très minces, peu étendues et tombant en moins de 24 heures, une absence de température et pas d'adénopathie. Selon Mathé, ces quatre enfants sont probablement déjà atteints de la maladie avant l'injection. Cette épidémie a permis de constater que les injections préventives de sérum antidiphtérique sont une prophylaxie efficace en modifiant le terrain par diminution de la virulence et la vitalité de la toxine. Dans les cas où l'affection se déclare, malgré l'injection, elle est bénigne. Tout comme la sérothérapie curative, elle est totalement inoffensive et ne confère qu'une immunité artificielle qui ne dure que trois à quatre semaines. Puisque les injections sont inoffensives, elles sont systématiquement faites dans les cas suivants : un cas de diphtérie dans l'entourage familial, la prévention d'apparition de cas dans un service hospitalier et contre la diffusion d'une épidémie dans les agglomérations. Il est à noter que la dose à inoculer varie en fonction de l'âge du patient et suivant les circonstances: l'injection s'impose chez les familles pauvres, nombreuses et sans hygiène où un cas de diphtérie a été constaté. Enfin, en règle générale, elle est aussi réalisée chez les familles aisées vivant dans un immeuble sain (34) (41).

Il est intéressant de relater le témoignage du Dr Jean Camescasse, un médecin de province qui utilisa, dès ces débuts, la sérothérapie préventive.

« Aussitôt que nous avons été mis en possession du sérum antidiphtérique de Roux, nous avons été informés que ce sérum était à la fois curatif et préventif.

Pour un médecin de campagne qui avait vu récemment mourir six trachéotomisés sur sept, la tentation était grande d'utiliser la sérothérapie préventive dans les milieux menacés.

La tentation était d'autant plus grande que les statistiques venues de Paris, ne promettaient pas un succès certain de la sérothérapie curative : la mortalité était diminuée par le sérum, mais elle n'était que diminuée. (...)

En 1900, « j'eus à soigner (à Rec...) un enfant B. (qui était allé jouer, chez son grand père avec une jeune tante revenue de Paris en convalescence de diphtérie.) Les frères et sœurs (trois enfants) couchaient dans la chambre du patient alité depuis deux jours déjà. – Guérison du malade ; protection efficace des autres.

En janvier 1903 un enfant Forg. (à Sonch.) m'est montré au 5^o jours (au moins le 5^o jour) d'une angine diphtérique violente avec punaisie intense, putréfaction de la surface des fausses-membranes très épaisses : état très grave – Sérothérapie curative ; succès brutal : en quinze heures, les choses ont tellement changé que la famille crie au miracle.

Mais six enfants, tant de la famille Forg. que des familles voisines avaient certainement passé plusieurs heures chaque jour dans la chambre du petit malade. - L'année 1903 est l'année de la Loi sur la Santé publique ; j'avançai donc d'un mois la date de la mise en vigueur et j'obtins de la Mairie de Sonch, le sérum nécessaire aux vaccinations préventives.

Les six enfants furent préservés. » (42)

On observe ici que les médecins devaient passer par les mairies pour se fournir en sérum auprès de l'Institut Pasteur de Paris. Cela n'est d'ailleurs pas une mince affaire pour les médecins car les maires sont sceptiques vis à vis de la sérothérapie préventive, ils ne comprennent pas l'enjeu de la pratique, selon le Dr Camescasse:

« Vient l'heure de la douloureuse : MM. Les maires ont à honorer le médecin-hygiéniste qu'ils ont plus ou moins sciemment, mais à coup sûr officiellement, délégué à la préservation de la santé publique.

Et l'un d'eux, fort galamment d'ailleurs, me présente des objections en ces termes ou à peu près : « Vraiment, docteur, cette satanée loi est par trop commode pour les médecins. Vous arrivez ! vous dites : Diphtérie, grave affaire ! Ma seringue (ci un courrier à Saint Arnoult) ! du sérum (ci un courrier à Rambouillet) qu'on aille me chercher les frères, sœurs et amis à l'école (là vous allez vous-même, à la vérité) ! Vous les piquez avec un si drôle de vaccin

qu'on n'y voit rien. Le lendemain qu'est ce qu'on apprend ? L'enfant si gravement malade a mangé une pomme crue et les autres, qui n'ont jamais rien eu, continuent à ne rien avoir. Vous Docteur, on vous connaît ; on sait bien que vous ne vous moquez pas de nous. – Mais vous avouez tout de même que c'est dur d'avoir encore à vous payer pour tout ce bel ouvrage : ni vu ni connu ; j'tembrouille ! »

Or, justement, je venais de me dire, à part moi, que le sérum curatif était, à la campagne, si parfaitement curatif que l'usage forcené du sérum préventif n'était peut être pas plus justifié que cela.

Et puis ! et puis ça devenait singulier à la fin de cette réussite constante des efforts préventifs, réussite qui supposait que j'avais justement pris pour victimes de mes injections préventives les enfants mêmes qui auraient été victimes de la contagion sans jamais me tromper !

J'avais vraiment trop de chance dans le choix de mes numéros à la loterie et je ne savais comment répondre à M. le Maire en présence de ces épidémies réduites à un seul cas. Et il ne savait pas, lui, que j'avais eu en octobre (à St Arnoult, cette fois-ci) une diphtérie Bl. Guérie, suivie d'une Sérothérapie préventive efficace des trois frères et sœurs. Donc je doutais de l'utilité de mes actes et j'aurais peut être douté, à la fin, de mon diagnostic.

Le secours moral, le réconfort devait me venir prochainement à St Arnoult même. Le pauvre Bl. assurait le diagnostic par une terrible paralysie post-diphtérique (qui n'est pas encore guérie) d'une part !

D'autre part, le 27 décembre 1903, une fillette Gr. était atteinte d'un croup pour avoir joué, le 14 décembre, avec le jeune Marcel Lap. Atteint d'une angine diphtérique simple. Je n'ai vu Marcel que le 15 ; il a été injecté et il a guéri ; le 16, j'avais injecté préventivement les trois autres enfants Lap.(...) Préservation acquise pour ceux-ci !

(...) Mais que, de tous les enfants qui ont entourés marcel Lap., pendant sa maladie, la seule Gr., qui n'a pas été vaccinée, soit victime de la contagion, c'est, m'a-t-il paru, un fait parfaitement démonstratif.

(...) l'usage que j'ai eu l'occasion de faire du sérum de Roux peut, au reste, se totaliser ainsi : j'ai eu neuf malades répartis en neuf familles, tous injectés et guéris.

(...) La conclusion au point de vue des honoraires (il faut bien vivre de l'hygiène puisqu'on ne peut plus vivre de la médecine) est que les MM. Les Maires de Sonch., et des lieux circonvoisins devront prévoir, à leur prochain budget, un chapitre 63 : honoraires du médecin hygiéniste ! » (42).

Ce témoignage nous illustre comment les campagnes de sérothérapie préventive étaient menées sur le terrain (et pas seulement des laboratoires et hôpitaux Parisiens) au début du XX^{ème} siècle.

La vaccination antidiphtérique.

Il est à noter que les recherches sur la vaccination antidiphtérique sont réalisées en parallèle. En effet, la première tentative de vaccination fut réalisée en Allemagne par Emil Adolf Von Behring en 1913 puis, en 1923, Gaston Ramon effectue la première vaccination efficace par l'anatoxine. Après quelques essais, cette vaccination antidiphtérique entre dans la pratique dans les années 1930. A partir de 1931, elle est faite dans les collectivités d'enfants puis grâce à l'arrêté des lois du 21 décembre 1931, elle est pratiquée lors du service militaire. La loi du 25 juin 1938 (effective depuis 1945) rend obligatoire la vaccination antidiphtérique pour toute la population, ce qui est toujours appliqué aujourd'hui. Elle est faite chez les nouveaux nés en association avec le tétanos et la poliomyélite : DTPolio. Cette vaccination comprend trois injections faites à 2 mois, 4 mois et 11 mois. Des rappels sont recommandés aux âges de 6 ans, puis entre 11 et 13 ans (43). De plus, la diphtérie est une maladie à déclaration obligatoire (44).

Le traitement actuel de la diphtérie.

L'absence de cas depuis 1989, grâce à la vaccination généralisée, peut entraîner une certaine ignorance de la conduite à tenir face à un cas de diphtérie. Donc l'Organisation Mondiale de la Santé et le Center for Disease Control and Prevention ont mis en place des guides d'action et d'investigation en cas d'infection diphtérique. Il est nécessaire de réagir en urgence dès l'identification du problème. Les mesures de traitement doivent non seulement concerner les personnes atteintes mais aussi leur entourage afin d'empêcher toute transmission et propagation du bacille diphtérique. Un cas sera considéré comme suspect devant toute angine à fausse membrane apparaissant chez une personne dont les vaccinations

ne sont pas à jour et venant d'une zone endémique ou ayant des conditions de vie précaires (43).

En réalité, le traitement de la diphtérie n'a guère évolué ; bien que les techniques et mesures hygiéniques soient nettement plus sophistiquées, la prise en charge repose toujours sur l'isolement du patient associé à une sérothérapie antidiphtérique et une antibiothérapie. Dès la suspicion de diagnostic, est réalisée une injection de sérum afin de neutraliser au plus vite la toxine. L'antibiothérapie doit être commencée immédiatement sans attendre les résultats des premières analyses. On injecte par intraveineuse ou intramusculaire une forte dose (50000 à 100000 unités/Kg/j chez l'enfant et 3000000 unités/j chez un adulte) de pénicilline G. Puis est utilisé en relais per os de la pénicilline V ou de l'amoxicilline pendant quatorze jours (44).

Concernant les sujets contacts, pour prévenir l'apparition de cas secondaires et repérer les porteurs sains, des mesures préventives comprenant une surveillance clinique et bactériologique, une antibioprofylaxie et une vaccination sont mises en place (44).

La Sérothérapie antitétanique

Le tétanos est une maladie infectieuse grave, souvent mortelle. Ses symptômes sont connus depuis l'Antiquité. Ils sont décrits pour la première fois par Hippocrate et Arétée de Cappadoce, il y a vingt-quatre siècles. Par la suite, elle restera méconnue pendant très longtemps.

En 1854, Sir James Young Simpson remarque qu'il est nécessaire qu'il y ait une plaie et que cette dernière soit souillée pour que l'affection apparaisse. En 1884, Arthur Nicolaïer identifie le germe responsable du tétanos et en 1889, Kitasato le cultive et le purifie. La toxine tétanique est découverte en 1890 par Knud Faber. Dès 1897, de nombreux scientifiques Tizzoni, Gatoni, Frankel et Behring commencèrent une production massive de sérum.

Plus récemment, en 1926, le vaccin est découvert puis en 1959 est mise en évidence la cible dans le système nerveux (45).

Et pourtant, malgré toutes ces connaissances, le tétanos reste probablement la plus meurtrière des toxi-infections qui touchent l'homme et les animaux. On compte encore un million de cas par an dont 300 000 décès par an surtout dans les pays en voie de développement. On dénombre actuellement en France 0,5 cas/million d'habitants alors qu'en 1946, il y avait près de 2,5 cas/million d'habitants.

Le tétanos reste omniprésent dans de nombreux pays en voie de développement mais est exceptionnel dans les pays industrialisés. Cependant, entre 2008 et 2011, furent déclarés, en France, pas moins de trente six cas de tétanos généralisé, parmi lesquels onze sont décédés, soit une létalité de 31% : la répartition de ces cas au cours de ces quatre années est de trois en 2008, neuf en 2009, quinze en 2010 et neuf en 2011. C'était surtout des personnes âgées (36% ont plus de 70 ans) et des femmes à hauteur de 75%. Dans tous les cas, les personnes n'étaient pas ou mal vaccinées. (46)

Le tétanos est une toxi-infection due à *Clostridium tetani*. C'est un bacille, anaérobie à Gram positif, ubiquitaire, présent occasionnellement dans le tube digestif des animaux et qui persiste dans les déjections des animaux et dans le sol sous forme sporulée. Les spores, très résistantes, pénètrent dans l'organisme à l'occasion d'une plaie, germent et produisent les

bacilles. Ces derniers prolifèrent dans les tissus nécrosés et sécrètent des neurotoxines (puissantes toxines qui agissent sur les nerfs et la moelle épinière) qui migrent le long des voies lymphatiques et sanguines et vont bloquer la libération de neuromédiateurs tels que la glycine et le GABA de sorte qu'au bout d'une incubation de trois jours à trois semaines, spasmes et contractures vont apparaître. Tout d'abord, il y a une constriction des mâchoires, le trismus, avec raideur de la nuque et difficulté à avaler. Le patient présente, ensuite, une rigidité musculaire au niveau des bras, des jambes et de l'abdomen, associées à des spasmes douloureux. Ces contractures musculaires peuvent être si intenses que les os peuvent se casser. Plus tard, des complications peuvent survenir telles que des problèmes respiratoires, des infections pulmonaires, un coma voire le décès du patient. Le tétanos ne se transmet pas d'une personne à l'autre (46) (47).

Le tétanos doit être suspecté par le contexte (mauvais statut vaccinal, plaie). Son diagnostic est basé sur les symptômes cliniques mais dès que les symptômes sont apparus, il est trop tard pour agir (46).

La toxine tétanique est isolée par Knud Faber en 1890. Elle est facilement obtenue par la filtration sur porcelaine de bouillon où stagne le bacille.

Le 21 octobre 1893, la société de biologie présente le cas de M. Nicolas qui s'est piqué la main assez profondément avec une aiguille de Pravaz souillée par une très faible dose de culture filtrée de bacille de Nicolaïer. Culture de toute évidence très virulente puisque malgré une infime quantité inoculée, un tétanos généralisé typique s'est développé. Voilà le témoignage du principal intéressé (49):

- *26 juillet. - Piqure à 5 heures du soir dans l'éminence thénar de la main gauche avec aiguille stérilisée humide des produits solubles du bacille de Nicolaïer qui venait de me servir à inoculer les poules des expériences de MM. Courmont et Doyon. Le sang coule en abondance de la blessure.*
- *30 juillet. – Rien à noter ni localement ni dans l'état général jusqu'à ce jour. A 8 heures du matin, plongeant les mains dans l'eau froide, brusquement contracture du pouce gauche en adduction. Etat stationnaire jusqu'au soir ; pas de température.*
- *31 juillet. – Les contractures du membre supérieur gauche s'accroissent sans se*

propager à d'autres muscles. Le soir, apparition d'un trismus léger.

- 8 août. – *Contracture absolue de la main et de l'avant-bras gauche. Le trismus a considérablement augmenté ; la mastication est impossible. Un peu d'amaigrissement. Pas de température.*
- 9 août. – *Jusqu'à ce jour, rien n'avait été changé dans mes habitudes sauf pour l'alimentation qui était difficile. Les mouvements de la langue étaient gênés. A 8 heures du soir : crise brusque d'opisthotonos [Fig. 18] très pénible avec dyspnée pendant 1/4 d'heure environ. Pas de fièvre. Agitation à partir de ce moment : repos absolu au lit à l'abri du bruit et de la lumière et administration buccale de haute dose de chloral.*
- 10 août. – *Sommeil presque continu. Choral 14 gr. au réveil : agitation, contractures généralisées à la moindre excitation. Pas de température.*
- 13 août. – *Choral 8 à 12 gr. par 24 heures. Etat stationnaire. Agitation extrême. Névralgies dans le domaine des deux nerfs fessiers. Pas d'albumine dans les urines. Pouls 80. pas de température. Frissons.*
- 14 août. – *Douleurs rachidiennes et lombaires avec signes d'épilepsie spinale. Etat stationnaire. Agitation. Chloral 7gr. Bromure de sodium 3gr.*
- 16 août. – *M'étant levé pour la première fois, le trismus et les autres contractures ayant paru s'atténuer ; le soir : frissons, sueurs profuses, crise pénible d'opisthotonos droit qui dure quelques minutes. Chloral.*
- 18 août. – *Les contractures semblent diminuer. Signes de congestion médullaire. Exagération des réflexes rotuliens, trépidation épileptoïde des membres inférieurs. Agitation.*
- 20 août. – *L'amélioration commence définitivement. Cependant persistance du trismus, des contractions de la nuque, de la main et de l'avant-bras gauche. Chloral 4 gr.*
- 21 août. – *L'amélioration continue. La marche se fait par mouvements incoordonnés et convulsifs (démarche ataxique). Grande susceptibilité au froid. Sueurs profuses. Pas de température. Affaiblissement de la vue. Chloral 6 gr.*
- 1^{er} septembre. – *Grande amélioration. Une première sortie d'un quart d'heure*



Fig 18: *Opisthotonos*, 1809, par Sir C. Bell (50)

ramène des contractures généralisées pendant quelques heures.

- *3 septembre. – Suppression du chloral.*
- *13 septembre. - Amélioration continue. Il ne reste que les contractures de la main gauche et le trismus surtout à la suite des excitations. Grande excitabilité médullaire.*
- *19 septembre. – La guérison peut être considérée comme définitive, sauf un peu de gêne des mouvements de la main gauche.*
- *15 octobre. – La guérison est complète. Il existe cependant encore des signes de congestion spinale.*

Nicolas a donc eu un tétanos généralisé pendant quarante et un jours, il semble qu'il fut le seul cas observé de tétanos accidentel au cours des recherches sur le tétanos. Ce qui est marquant dans les observations de ce cas, c'est la nécessité d'une période silencieuse d'incubation de quatre jours avant l'apparition de contractures. Les contractures musculaires s'étendent en quelques jours à la face provoquant l'apparition du « *rire sardonique* » (48). Le poison n'est donc pas toxique par lui-même, cette toxicité est due à des métabolites secondaires : une sorte de strychnine (un stimulant du système nerveux central) entraînant les contractions. Cette période d'incubation correspond au temps nécessaire à la métabolisation de la toxine (49).

En 1895, Nocard constate que le traitement par sérothérapie du tétanos peut être réalisé quelques heures après l'infection mais avant les premiers symptômes (51).

Contrairement à la sérothérapie antidiphthérique, la sérothérapie antitétanique s'est avérée décevante : malgré l'usage de sérum curatif, Roux obtient une mortalité par tétanos de 50%. Les 50% survivants souffrent d'un tétanos à marche lente, dont la guérison spontanée est fréquente.

Aux dires de Nocard, dans le bulletin de l'Académie de médecine du 22 octobre 1895, « *il n'est pas de venin dont la puissance approche de celle des poisons microbiens* » (52).

Pourquoi la sérothérapie antidiphtérique est plus efficace que l'antitétanique ?

Pour la diphtérie, on assiste à l'évolution de la lésion initiale d'où procédera l'intoxication ; on peut donc intervenir, avant que cette intoxication soit complètement réalisée et plutôt on injecte le sérum antitoxique, plus sûrement on prévient les effets de la toxine sécrétée aux niveaux des fausses membranes. Dans le tétanos, au contraire, lors du premier symptôme de la maladie, il est déjà trop tard car il est dû à la dissémination et fixation de la toxine sur le système nerveux (52).

Contrairement à d'autres pathologies comme la rage, on ne peut prévoir quelles plaies sont susceptibles de provoquer la maladie (52). « *Tant qu'une quinzaine n'est pas écoulée, une plaie roturière, même guérie par première intention, peut encore se compliquer du mal de mâchoire* » [Kraft] (53). Le problème, ce sont les spores résistantes et durables même face à une puissante antisepsie (53) ; d'où l'importance de la sérothérapie préventive utilisée dans les premières heures après la survenue de la plaie, car elle va neutraliser les toxines sécrétées par le bacille et les phagocytes vont s'occuper des spores. Cependant le sérum antitétanique n'est pas à négliger en curatif car c'est le seul traitement rationnel qui existe ; de plus, il est totalement inoffensif et doit donc être utilisé systématiquement. La sérothérapie préventive est quant à elle, très efficace, si l'injection de sérum est réalisée rapidement dans des cas de plaies souillées à risque tétanique important.

Le sérum agit directement sur le poison et le modifie pour le rendre inoffensif, ou rendre l'organisme insensible à son action. Plusieurs hypothèses sur le mécanisme d'action du sérum sont émises : la toxine est soit neutralisée par l'antitoxine elle-même, comme une réaction chimique, soit elle est maîtrisée par les défenses immunitaires (appelées à l'époque énergie vitale) stimulées.

C'est en 1896, lors de la Société de Chirurgie, qu'est abordée, par Dr Bazy, l'idée de la pratique systématique de la sérothérapie préventive du tétanos chez tous les blessés de la rue dans son service de Bicêtre (51).

Le sérum antitétanique pendant la Première Guerre mondiale.

Dès les débuts de la Première Guerre mondiale en 1914, est mise en place la sérothérapie antitétanique comme en témoigne cette conférence du docteur Bazy, chirurgien de l'hôpital de Beaujon, adressée aux infirmières de la société de secours aux blessés militaires. Cette conférence avait pour but d'éduquer les infirmières en arrière du front, notamment au Maroc et le Sud-Oranais, à reconnaître une plaie à risque tétanique, de sorte qu'elles effectuent, le plus rapidement possible, une sérothérapie préventive. L'injection doit être faite lors de l'incubation car dès que les signes apparaissent, il est trop tard. Il est à préciser que, puisque la sérothérapie n'apporte qu'une immunité temporaire, les infirmières doivent renouveler les injections chez les blessés ayant des plaies suppuratives car tant que ça suppure, il y a un gros risque de contracter le tétanos (54).

En temps normal, il est conseillé aux infirmières de désinfecter les plaies pour isoler le tétanos ; si les plaies ne suppurent pas, il n'y aura pas de sécrétion de toxine. Mais en temps de guerre, il est impossible de respecter les règles d'asepsie, faute de temps et de moyens donc l'injection préventive de sérum doit être systématique. Lors de ces campagnes au Maroc et au Sud-Oranais, régions pourtant propices au tétanos, il n'y eut aucun cas de tétanos déclaré grâce à l'application systématique de la sérothérapie préventive. D'ailleurs, pas un médecin militaire n'est allé sur le terrain sans provision de sérum (54).

Dans les colonies françaises, on avait observé, chez les militaires, des cas de tétanos succédant à une injection de quinine (utilisées comme traitement des différentes formes de paludisme et de malaria). Cela était dû à une écorchure insignifiante souillée par le bacille qui ne déclenche pas la maladie car neutralisé par les défenses immunitaires, mais qui entre en latence. L'injection de quinine stimule le microbe et entraîne une hypoleucocytose, donc le bacille n'est plus neutralisé et l'infection se développe. De même les coups de chaleur peuvent entraîner des hypoleucocytoses, d'où l'explication de petites épidémies de tétanos dans les colonies (54).

Les plaies responsables du tétanos peuvent aller d'une simple écorchure ou piqûre à une plaie anfractueuse. Ce qui compte est le contexte de la blessure : si elle est souillée ou pas. Pour illustrer cela, voici le dialogue entre deux biologistes dont l'un ayant causé quelques éraflures

à un jeune homme, suite à une collision dans la cour d'une gare, s'est contenté de panser les blessures.

« *Et vous avez fait, je pense une injection de sérum antitétanique, lui dit son confère.*

- *Bah, pourquoi faire ? une simple écorchure.*

- *Eh il n'en faut pas d'avantage : une plaie reçue dans une cour de gare où arrivent des chevaux portant des terres plus ou moins souillées, des fumiers, etc..*

- *Oh ! ne vous tourmentez pas, répondit le biologiste. »*

Dix jours plus tard, on apprend, au grand dam du médecin que le jeune homme blessé a déclaré un tétanos qui lui fut fatal. S'en suit alors un procès qui condamna le médecin à des dommages et intérêts faramineux (54).

Pendant la guerre des tranchées au cours de la Première Guerre mondiale, les soldats étaient toujours dans des boues probablement souillées par des spores tétaniques. De plus, les soldats avaient un rôle de terrassiers et ils étaient très exposés aux projectiles d'artillerie qui provoquaient des ravages et délabrements considérables. Les chirurgiens utilisaient de moins en moins souvent les amputations immédiates ; il n'y avait donc pas de suppression des foyers tétanifères.

Le tétanos aurait ainsi dû être une des principales complications infectieuses des blessures de guerre, mais l'usage systématique de la sérothérapie préventive a permis de réduire considérablement la prévalence de cette infection (55).

Cette sérothérapie fut difficile à mettre en place systématiquement et il y eut beaucoup de cas de tétanos pendant les premiers mois des hostilités. A partir de 1915, le protocole d'injection préventive de sérum antitétanique est systématiquement appliqué à tous les blessés. L'efficacité de ce traitement dépend de la précocité de la première injection, de l'importance des doses de sérum et de la répétition de ces injections (48). En conséquence, après vingt mois de conflits, le nombre de cas est devenu relativement faible de sorte que la rareté de l'infection après injection rapportée à la fréquence du tétanos sans injection est une excellente démonstration du bénéfice apporté par la sérothérapie. En 1916, les morts par tétanos furent beaucoup moins nombreux qu'en début de campagne (55).

La guerre a permis de grandes avancées médicales contre le tétanos : on a pu observer les différentes formes cliniques et établir la pertinence des moyens prophylactiques ainsi que l'aboutissement des méthodes de traitements (55).

Autre preuve de l'efficacité de la sérothérapie préventive : si on compare deux guerres coloniales : en 1896, à Madagascar, le nombre de morts par tétanos est considérable alors qu'en 1908 au Maroc et dans le Sud Oranais, le nombre de décès tétaniques est presque nul grâce aux injections de sérum (55).

La prophylaxie repose sur deux principes : le nettoyage complet des plaies associé à une injection sérique préventive. Le nettoyage permet de se débarrasser des germes souilleurs et d'éviter les pullulations ultérieures par un débridement large des plaies anfractueuses, nettoyage mécanique en enlevant terre et débris de vêtements entraînés par les éclats d'obus. Il faut rechercher les projectiles, quand ils ne sont pas trop profonds, le plus tôt possible, sous contrôle de rayons X afin de se débarrasser des agents tétanifères afférents aux éclats d'obus et éviter ainsi l'apparition de tétanos tardif (55).

En résumé, une dose prophylactique de 20 ou 30 cc. de sérum est injectée le plus tôt possible dans toutes les blessures de guerre au poste de secours ou à l'ambulance de triage. Si l'afflux considérable des blessés dans un combat meurtrier empêche les premiers échelons de secours de pratiquer l'injection, celle-ci doit être faite dès l'arrivée du blessé à l'hôpital d'évacuation. Une seconde injection est réalisée huit jours après. L'immunité induite persiste pendant une huitaine de jours, aussi les injections sont pratiquées tous les quinze jours en cas de plaies anfractueuses et souillées par la terre (55) (48).

Le sérum, contrairement aux immunoglobulines actuellement utilisées, n'est pas conditionné sous forme de seringues pré-remplies, aussi dans les postes de secours les ustensiles, ampoules et seringues servent pour plusieurs blessés. L'aiguille est périodiquement brûlée pour être désinfectée (48).

Chaque blessé de guerre a une fiche, et chaque fiche doit contenir tous les renseignements sur l'injection : la nature du sérum, la dose et la date de l'injection. Dans les hôpitaux militaires, il y avait plusieurs types de sérum : celui produit aux Etats-Unis désigné par la lettre A et le sérum B français de l'Institut Pasteur [Fig. 19] [Annexe 3](55).

Ces informations permettent aux médecins militaires chargés de trier les blessés et de les évacuer si nécessaire vers les hôpitaux intérieurs, de vérifier la prise en charge



Fig 19: Soldats triés et porteurs d'une fiche d'évacuation, prêts à être évacués (56)

faite au premier poste de soin et ainsi de rattraper les injections manquantes. Dans le cas d'un blessé qui n'aurait plus de fiche ou une fiche incomplète, il est recommandé de le considérer comme non injecté et de réitérer les injections (55).

Selon les témoignages d'anciens combattants, lorsque les réserves de sérum font défaut aux médecins des postes de secours, l'injection est réservée aux officiers blessés (48).

Les médecins militaires ont constaté que le tétanos est presque invariablement consécutif à des blessures par armes à feu, et très rarement par armes blanches car les impacts sont plus importants, plus profonds et provoquent une perte importante de la région frappée, accompagnée d'un fort épanchement sanguin (57).

Il est à noter que le tétanos est relativement peu fréquent en temps de paix : entre 1880 et 1888, ont été comptés à Paris 314 décès de tétanos soit en moyenne 34 cas par an. (Sachant qu'il n'y avait ni prévention, ni traitement). En temps de guerre, le tétanos est par contre une véritable épidémie (57).

En 1904, est élaboré un sérum sec et pulvérisé, ce qui présente une très grande commodité, il suffit de le saupoudrer à la surface et au fond des plaies de sorte que le sérum porté ainsi par les chairs à vif, se dissout rapidement dans les sérosités et est absorbé par l'organisme. Le bacille reste localisé au niveau de la plaie, c'est la toxine qui se propage dans tout le corps donc le sérum appliqué à la plaie va neutraliser la toxine au fur et à mesure de sa formation.

De même, Calmette préconise l'usage de poudre de sérum antitétanique. Mais bien que très pratique, il est très cher et est produit en quantité insuffisante pour être utilisé sur les champs de batailles (57).

Selon les dires de Lucas Championnière : « *La prophylaxie antitétanique par sérum reste un devoir pour un chirurgien et un droit pour les blessés* ». Les chirurgiens sont unanimes sur l'utilité de la sérothérapie préventive appliquée au bloc opératoire en cas de plaie douteuse (53). De même, Delbet dit: « *Nous sommes à peu près débarrassés du tétanos et on vient me dire qu'il a à peu près disparu des armées en campagne* » (55).

Lors de la « *Grande guerre* », on compte 128 cas de tétanos sur 10896 blessés hospitalisés dans les camps retranchés de Paris. Ces cas sont presque exclusivement apparus dans les services où l'injection préventive n'est pas habituellement réalisée. Fredet, au moment de la première victoire de la Marne trouve dans son hôpital douze blessés allemands. Le médecin,

qui les soigne, leur refuse le sérum antitétanique : six de ces soldats ont succombé au tétanos. De même le chirurgien Walter n'ayant pas de sérum en quantité suffisante est obligé, en de telles circonstances, de ne l'administrer qu'à cent patients et de le refuser aux cent autres de son service ; sur ce second pool, 18% sont morts du tétanos contre 1% pour l'autre groupe (51).

Les limites de la sérothérapie antitétanique.

La sérothérapie antitétanique, tout comme pour la sérothérapie antidiphthérique, apporte une immunité passive qui s'établit presque immédiatement mais ne dure pas. Il est donc possible d'observer des cas déclarés tardivement, désignés comme tétanos « post-sériques ». En outre, la maladie du sérum, similaire à celle du sérum antidiphthérique, décrite par Weissenbach et Gilbert-Dreyffus, est observée chez 40% des adultes et se présente sous deux formes : une précoce, dans les minutes qui suivent l'injection et une tardive apparaissant vingt jours après l'injection, ce qui limite les usages de la sérothérapie. A cela s'ajoute l'aspect social et économique : un ouvrier ne peut arrêter son travail pour une blessure banale durant plusieurs jours suite aux réactions à l'injection de sérum. Le manque à gagner face au risque qu'il ne conçoit pas forcément, est trop important. Le sérum antitétanique n'est en fait bien accueilli que par les classes sociales élevées qui ont plus souvent conscience des risques d'un tétanos déclaré et qui peuvent se permettre d'arrêter de travailler quelques jours en cas de maladie sérique. Certains métiers sont plus à risque comme agriculteur, palefreniers et militaires (58).

L'immunité antitétanique doit être obtenue en urgence. Généralement, on faisait la sérothérapie primordiale pour neutraliser la toxine, ensuite pour assurer la permanence de cette immunité, est effectuée une sérovaccination correspondant à l'injection d'anatoxine (58). Cette mesure est appliquée, s'il n'y a pas de vaccination ou qu'il y a un doute sur une vaccination antérieure. En 1938, est créé en France un carnet ou fiche d'immunité où sont consignés des renseignements succincts concernant les injections de divers vaccins et sérums reçus (58).

Depuis ses débuts la sérothérapie antitétanique n'est réputée efficace qu'en prophylaxie. Cependant des cas de guérison de tétanos déclaré ont été observés. Voici un cas concret, décrit par Archambaud et Friedman en 1927, à Paris. Le 22 novembre 1926, une fillette de 12 ans et demi, présente un trismus, un rire sardonique, une raideur du cou et de la colonne vertébrale, une contracture généralisée de l'abdomen et des membres inférieurs en opisthotonos, associés à des crises de contractures paroxystiques et une cyanose, un réflexe tendineux exagéré avec fièvre et tachycardie. A l'interrogatoire, on apprend qu'elle a eu une écorchure au talon gauche par frottement de chaussures, le 16 novembre 1926. Le 18 novembre, apparaît une lourdeur de jambe avec une gêne à la pliure, ce qui est le premier signe de rigidité musculaire locale ; donc le tétanos s'est déclaré en trois jours, ce qui est rapide et donc gravissime. Le 19 novembre, on note des douleurs dorso-lombaires ainsi que des problèmes de mastication. La respiration devient difficile. A ce moment là, le médecin diagnostique une crise de nerf. Puis le lendemain, elle ne peut plus marcher à cause d'une contracture généralisée. Le 21 novembre, la dyspnée s'aggrave, entraînant une crise suffocante. Enfin le 22, la fillette est admise à l'hôpital Saint Denis, de Paris. Est alors d'emblée mise en place une sérothérapie massive avec 40 cc de nouveau sérum purifié curatif (soit 5000 unités d'antitoxine pour 10 cc.) par voie rachidienne + 40 cc par voie veineuse et du chloral per os à 6g/j, malgré cela, l'opisthotonos continue, les crises paroxystiques sont de plus en plus fréquentes avec un pouls élevé : 130 à 140 /min et une fièvre à 39,7°C. La mort par asphyxie semble imminente. La ponction lombaire dans cet état de contracture est impossible ; une anesthésie générale au chloroforme est réalisée pour obtenir une légère diminution de la contracture suffisante pour effectuer une ponction. De nombreuses injections intra-rachidiennes et intra-veineuses de sérum associées à des injections de morphine, sont effectuées sous chloroforme. Quelques jours après : le 24 novembre, on note une nette amélioration, les injections en masse sont poursuivies. Le 25, l'opisthotonos est moins marqué, la rigidité des membres diminue et l'écartement de la mâchoire inférieure redevient possible ; la malade retrouve une sensation de bien-être car elle n'a que deux accès de contractures par jour. Du 26 novembre au 1^{er} décembre 1926, l'enfant reçoit tous les jours 50 cc par IV et 50 cc par IM de sérum. Dès le 27 novembre, la température se normalise. Le trismus ainsi que la contracture des membres inférieurs diminuent progressivement pour disparaître complètement le 1^{er} décembre. Il ne reste que la raideur de la colonne vertébrale et la contracture de la paroi abdominale. Le traitement se poursuit et la patiente reçoit sa dernière piqûre de sérum en IM de 20 cc, le 1^{er} décembre ; la raideur rachidienne résiduelle disparaît au bout de huit jours. Guérie, elle quitte l'hôpital le 23 décembre 1926. Quinze jours

après, lors d'une visite de contrôle, la jeune fille est en parfait état de santé. Cependant le problème majeur de cette prise en charge est le coût : le prix d'une ampoule étant de 18 francs, le traitement total, comprenant 1420 cc de sérum a coûté 2550 francs, somme considérable pour l'époque (59).

Peu de temps après, en mai 1927, est communiqué par Ravina (ancien chef de clinique à la faculté de Médecine de Paris), un cas similaire dans le bulletin général thérapeutique : « Traitement du tétanos par sérothérapie associé à la chloroformisation ». La chloroformisation a pour but de réduire la tétanie et administrer les soins par injection intrarachidienne. Henri Dufour et son élève Duhamel présentent le cas d'un jeune homme de 23 ans atteint de tétanos, traité dès les premiers symptômes. De cette étude, Dufour conclut que le chloroforme permet de neutraliser la toxine fixée aux tissus nerveux, par les anticorps du sérum à la faveur d'un bouleversement du métabolisme cellulaire provoqué par l'anesthésie. D'autres scientifiques de l'époque, Guillaïn et Sèves exposent une autre hypothèse, selon laquelle les anesthésiques peuvent modifier les noyaux bulbo-protubérantiels et les rendre ainsi moins excitable par la toxine. Il existe, *in vivo*, un certain seuil d'imprégnation des tissus nerveux par l'anesthésie nécessaire pour déloger la toxine. Remarquons, en outre, que l'anesthésie supprime, comme l'a démontré Besredka, les accidents anaphylactiques immédiats (57) (60).

Il est à noter que nombre d'autres instituts, concurrents de l'Institut Pasteur, ont produit des sérums notamment aux USA, en Allemagne comme l'Institut de Berne qui prépare un sérum antitoxique et antibactérien qui agglutine les bacilles tétaniques (53).

Il existe chez les nourrissons une forme de tétanos qui s'est avérée très fréquente dans les colonies indochinoises et dans les Indes britanniques. Un cinquième des enfants âgés de 1 à 10 jours sont touchés, probablement, à cause d'un manque d'asepsie ; un saupoudrage de la plaie ombilicale par du sérum sec et pulvérisé, est mis en place dans les premiers jours de vie (56) (39). En 1929, Grenet soigne un nouveau né atteint de tétanos ombilical par injection intrarachidienne et intraveineuse de sérum sous anesthésie générale au chlorure d'éthyle (61).

La sérothérapie reste longtemps très utilisée sur les champs de bataille notamment lors de la Seconde Guerre mondiale, où il y eut un usage intensif de sérum antirougeoleux chez les soldats américains (2), pour le tétanos la plupart étant vaccinés.

De même, la sérothérapie antitétanique fut très employée pendant de la guerre d'Indochine française de 1946 à 1954. A la chute de Diên Biên Phu, le 7 mai 1954, les troupes françaises dénombrent 5000 blessés soit environ un homme sur deux. Les conditions de soins sont exécrables, les postes de soins, envahis des boues des rizières, sont des terrains prolifiques pour le tétanos. Une désinfection correcte du matériel et des plaies n'est pas réalisable en raison des conditions de travail épouvantables et de l'urgence des cas qui se présentent. Chaque blessé est pris en charge rapidement, dès la ligne de front ou par les postes sanitaires de bataillon où ils sont déshabillés et lavés. Puis sont réalisés par les médecins, un examen des constantes vitales et une évaluation des blessures. Quelque soit la gravité des lésions, la base du traitement systématiquement administré à tous les patients consiste en une injection intramusculaire de pénicilline, des injections de sérum antitétanique et antigangréneux, ainsi qu'une dose de morphine. Grâce à la sérothérapie, aucun cas de tétanos n'a été à déplorer du côté français et les cas de gangrène gazeuse furent très rares (62). La sérothérapie antigangréneuse est soit utilisée en prévention soit en adjuvant de chirurgie. Pendant la Première Guerre mondiale, des sérums dirigés contre divers microbes avaient été mis au point ; le plus courant étant *Clostridium perfringens*. (63)

La sérothérapie antitétanique : toujours utilisée.

De nos jours, un tétanos déclaré est toujours une urgence vitale, difficile à soigner. Lors d'un cas de tétanos déclaré, l'injection de sérum spécifique reste la mesure primordiale et pressante à réaliser. Pour être réellement efficace, elle doit être massive et faite sans délai, avant la fixation irréversible de la toxine au système nerveux. En général, on réalise simultanément, plusieurs injections, en différents points du corps : une de 200 000 unités de sérum antitétanique purifié et concentré et une d'anatoxine; cette dernière est renouvelée, à doses progressivement croissantes tous les quatre jours. Le traitement symptomatique associé est pour l'instant le seul moyen d'éviter la cause principale de mort dans le tétanos qu'est la syncope respiratoire et les spasmes du larynx. Pour pallier les fortes contractures, des myorelaxants tels que les barbituriques ou des sédatifs type benzodiazépines sont employés. Dans les cas les plus graves, on utilise le curare pour paralyser les muscles, donc soulager les contractures, et ainsi permettre une assistance respiratoire. Depuis 1952, il est préconisé d'associer systématiquement deux techniques dont l'une est très ancienne,

la trachéotomie, et l'autre plus récente, la réanimation avec ou sans hibernation, le temps que les effets de la toxine s'atténuent et disparaissent (64). Dans 80% des cas, la guérison est totale avec parfois quelques séquelles comme des ruptures de tendons ou de fibres musculaires par suite des fortes contractures musculaires. 20% des patients décèdent en cours de réanimation, le plus souvent de détresse respiratoire. Il est à noter que si on a eu le tétanos, on n'est pas immunisé contre cette maladie (65).

La Sérothérapie antituberculeuse

Après deux exemples de réussite de la sérothérapie, il est intéressant et pertinent de parler de la sérothérapie antituberculeuse qui n'a jamais réellement présenté des résultats probants et reste encore aujourd'hui un échec de la sérothérapie.

La tuberculose sévit depuis des milliers d'années : des séquelles de cette maladie ont d'ailleurs été identifiées sur des momies égyptiennes. Les Grecs la nommaient « phtisie » (*phtisis* signifiant consommation). Bien que le caractère hautement contagieux de cette maladie ait été largement décrit par Hippocrate, il faudra attendre 1882 pour que l'agent pathogène soit mis en évidence par Robert Koch [Fig. 20]. *Mycobacterium tuberculosis* est ainsi appelé bacille de Koch en l'honneur de celui qui l'a découvert (66).



Fig 20 : Robert Koch (67)



Fig 21 : « Sanatorium Le Chamossaire, Leysin : une galerie de cure de malades hommes ». Jura.1939 (68)

Fin du XVII^e siècle, début du XIX^e siècle, la tuberculose est un «véritable fléau». Les cures de repos dans les sanatoriums sont le seul traitement existant [Fig. 21]. Les premiers sanatoriums furent créés en 1854 en Allemagne (66).

En 1924, Albert Calmette et Camille Guérin mettent au point un vaccin contre la tuberculose. Il consiste en l'injection du bacille tuberculeux vivant mais de virulence atténuée. C'est le Bacille Calmette Guérin ou BCG (66).

En 1944, l'Américain S.A. Wakman découvre la streptomycine : le premier antibiotique antituberculeux. A partir de là, les recherches vont s'intensifier et dans les vingt années suivantes seront découvertes des molécules plus spécifiques telles que l'isoniazide, l'acide para aminosalicylique, la pyrazinamide, l'éthambutol et le dernier, la rifampicine (66).

La découverte de ces antibiotiques a radicalement modifié la prise en charge mais la régression de l'incidence de la maladie avait commencé avant, grâce à l'amélioration des conditions de vie des populations. Le caractère social de cette affection liée à la pauvreté et à la promiscuité est bien connu (66).

La tuberculose est une des pathologies, dues à un agent infectieux unique, les plus meurtrières au monde (en seconde position juste après le sida). On compte en 2012, 8,6 millions de personnes dans le monde qui ont contracté la tuberculose et 1,3 millions qui en sont mortes dont 95% dans les pays en voie de développement (Asie) (69).

L'agent causal est une bactérie : *Mycobacterium tuberculosis*, communément appelé bacille de Koch qui envahit les poumons. Lorsque les personnes malades toussent, éternuent et crachent, elles projettent les germes dans l'air. La maladie est extrêmement contagieuse, il suffit d'inhaler quelques bacilles pour être infecté. Toute personne contaminée par le bacille de Koch ne développe pas la maladie : seuls 5 à 10% feront une tuberculose. Le bacille peut entrer en latence, en dormance, dans les poumons se logeant dans une caverne pendant des années ; le patient reste asymptomatique. On est alors en présence de porteurs sains qui peuvent transmettre le bacille. C'est le cas d'un tiers de la population mondiale. On peut considérer qu'à chaque seconde, une nouvelle personne dans le monde est infectée par le bacille tuberculeux (69). En France, on compte plus de 5000 nouveaux cas par an et environ 900 décès chaque année. L'île de France est deux fois plus touchée que le reste du pays (70). La tuberculose se développe surtout chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli (enfants, personnes âgées, immunodéprimés). Il y a soixante dix ans on ne disposait d'aucun médicament antituberculeux. Aujourd'hui, dans les pays développés, grâce à l'avènement des antibiotiques, la maladie peut être traitée et guérie. La prise en charge est une quadrithérapie d'antibiotiques à prendre pendant six mois sous surveillance médicale afin d'assurer l'observance et d'éviter la propagation de la maladie (69).

Fin 2012, après une cinquantaine d'années sans nouveauté thérapeutique, la Food and Drugs Administration a approuvé un nouveau médicament antituberculeux, la bédaquiline

SIRTURO® qui est disponible aux USA et qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché européen, le 6 mars 2014 (71).

La sérothérapie pour traiter la tuberculose.

Aussitôt après leur découverte des propriétés curatives du sang canin sur l'infection due aux *staphylococcus pyosepticus*, Richet et Héricourt essayèrent d'appliquer la méthode à ce redoutable fléau qu'est la tuberculose. Dans diverses communications, notamment celle du 5 novembre 1888, à la Société de Biologie, ces deux chercheurs expliquèrent que transfuser du sang de chien au lapin permet de retarder l'évolution de la maladie voire de la stopper. Les tests sur l'homme ont aussitôt été entrepris. Le 24 janvier 1891, furent présentés une série de résultats encourageants mais insuffisamment concluants. Les désillusions apparaissent rapidement car la méthode semble n'apporter qu'une amélioration passagère de l'état général du patient. Bertin et Picq eurent des résultats similaires avec le sang de chèvre. A noter que ces recherches débutées vers 1891, étaient réalisées sur des souches de tuberculoses aviaires très semblables à la tuberculose humaine, mais cependant pas identiques notamment en ce qui concerne les propriétés pathogènes. Il s'est donc avéré impossible d'extrapoler. Or justement, le chien est très réceptif à la tuberculose humaine mais pas à la forme aviaire, de même pour les chèvres. En résultent des informations insuffisantes, non applicables à la thérapeutique humaine. Bien qu'il fut facile de constater les défauts de la méthode, il n'y eut aucune solution au problème car aucun animal de laboratoire n'est suffisamment réfractaire à la



Fig 22 : Le fléau de la tuberculose au début du XXe siècle. 1917 (72)

variété humaine pour combattre l'affection. Les chercheurs ont utilisé la production d'une immunité artificielle, méthode qui a largement fait ses preuves dans la sérothérapie antitétanique et antidiphthérique mais là aussi des problèmes sont apparus. Cela n'a cependant pas ralenti les recherches car la tuberculose à la fin du XIX^e siècle est toujours un véritable fléau [Fig. 22] (47)(3). De nombreux sérums furent préparés, citons ceux de Behring, Maragliano, Marmoeck, Arloing, Lannelongue, Archand et Gaillard, Vallée, Rappin, Ruppel et Rickmann, Bruschetti et enfin Jousset. Il existe deux types de sérums : les antimicrobiens issus du sang d'animaux auxquels on a inoculé le bacille tuberculeux, et, les sérums antitoxiques fournis par des animaux auxquels

on a injecté de la tuberculine. En 1903, Marmoek présente d'excellents résultats des sérums antitoxiques (à faible concentration de tuberculine) dans les tuberculoses chirurgicales, résultats confirmés en Allemagne, en Autriche et en Italie. Arloing, avec Guinard et Dumaret ont obtenu des sérums par inoculation bacillaire à des animaux. Ces sérums se sont montrés très efficaces *in vitro* pour neutraliser la toxine tuberculique, mais aucun n'a présenté de propriétés bactéricides. Les essais thérapeutiques restreints n'ont guère été satisfaisants. Un autre sérum, celui de Lannelongue, Achard et Gaillard a été expérimenté par Kuss, en 1906, dans son sanatorium d'Anguicourt et par Comby dans les hôpitaux de Paris. Ce fut un échec total : le sérum ne s'est révélé être ni antitoxique ni capable d'arrêter la propagation des lésions tuberculeuses. En 1909, Vallée d'Alfort testa un sérum aux propriétés antitoxiques, antiendotoxiques et faiblement agglutinantes ; les résultats expérimentaux furent excellents. Chez l'homme, il y eu, certes, quelques résultats encourageants, mais en majorité il furent nuls voire défavorables. Notons que le sérum du génois Bruschefani, exerçait un effet curatif manifeste sur l'infection tuberculeuse mais ponctuel (69). Malgré quelques réussites encourageantes, il ne s'agit que de phénomènes contingents et le « chantier » expérimental, à la fin du XIX^{ème} siècle, est loin d'être achevé (47)(3), et semble être une utopie irréalisable. Les travaux de Jousset, préconisent, en 1894, l'emploi de sérum antitoxique. Après plusieurs tentatives malheureuses, il privilégie en 1905, un sérum mixte, à la fois antitoxique et antimicrobien: la bactériolysine. Celle ci reçut un accueil mitigé ; elle eut un franc succès chez Tessier, Arloing et Dumaret mais se montra totalement inefficace pour Guinard et deux autres chercheurs américains (73). Selon Jousset : « *le sérum peut éteindre des poussées congestives associées aux tuberculoses chroniques et, par le fait, stabiliser les lésions. Mais c'est un fait que les tuberculeux atteints de lésions anciennes, surtout destructives, sont particulièrement sensibles aux intoxications et supportent mal les effets pénibles de tout traitement sérique... A vouloir agir sur la fluxion qui accompagne de telles lésions, on s'exposerait à des accidents fâcheux de dépression qui ne compenseraient pas l'effet thérapeutique et, somme toute, à une aggravation de la maladie* » (73).

Dès 1896, dans sa thèse, Poix publie des observations assez troublantes sur des tuberculoses pulmonaires aggravées par le sérum de cheval. Il en conclut qu' « *il est tout à fait contre indiqué d'injecter à un tuberculeux un sérum hétérologue, sauf indication majeure, et l'injection de sérum à titre hémostatique chez les tuberculeux ne doit plus jamais être employée* » (74).

Cela pourrait expliquer certains échecs de cette sérothérapie. Jousset aboutit à plusieurs conclusions : « *Beaucoup sont solidement et peut-être définitivement guéris* » (73). Ce fait est incontestable, cependant, il ne faut pas oublier que certaines formes de tuberculose, notamment les pleurésies, peuvent guérir spontanément (un tiers des cas). « *Le traitement de la tuberculose a causé tant de déception, trompé tant d'espoirs que tout nouvel essai, quand il n'est pas accueilli par un haussement d'épaules, provoque d'ordinaire le plus sceptique des sourires* » [Jousset] (73). Cela illustre bien le scepticisme général vis à vis de la sérothérapie antituberculeuse.

En 1906, le Dr Viguié de Maillance, médecin major de Nîmes, encouragé par d'excellents résultats expérimentaux, s'inocula ainsi qu'à sa femme et ses enfants son sérum pour observer ces effets sur l'être humain. Il mit ainsi en évidence l'innocuité de son sérum. Le sérum permet de réduire les symptômes les plus pénibles tels que la toux, l'expectoration et les sueurs mais il ne guérit pas. De plus, il n'est efficace que sur les formes primaires de la tuberculose. Ce rapport a amplifié l'utilisation de ce sérum par les praticiens (75). « *Telle qu'elle est, la sérothérapie antibacillaire nous apparaît comme un traitement précieux, capable de sauver dans le présent et de protéger pour l'avenir des vies en danger. Rappelons-nous simplement que le bacille de Koch sait s'en défendre et qu'il faut le surprendre hors de ses retranchements : il faut avant tout frapper tôt, et savoir aussi frapper fort* » (73).

Les indications où le sérum est utilisé :

1° fièvre de primo-infection tuberculeuse

2° tuberculoses non suppurées des séreuses : pleurésie, péritonite, rhumatismes tuberculeux aigus.

3° poussées congestives pulmonaires aiguës et récentes, à type pneumonique. Dans les cas de poussées anciennes et étendues, le sérum éteint le foyer mais est incapable de réparer les lésions ; il n'entraîne qu'une amélioration transitoire.

4° érythèmes noueux avec forte réaction cutanée qui peuvent parfois être guéris.

Sur les tuberculoses à expectoration, le sérum n'a qu'un succès irrégulier et éphémère ; de même pour les tuberculoses rénales ; donc l'usage du sérum dans ces circonstances est discutable (73).

Le sérum mixte de Jousset est préparé en immunisant les chevaux par des injections intraveineuses, deux fois par semaine, de corps bacillaires émulsionnés de toxines solubles,

pendant dix-huit mois : c'est une double immunisation. Cette technique est longue et fastidieuse en raison des interruptions fréquentes dues à la cachexie des animaux et des accidents anaphylactiques.

En 1912, il n'y a toujours pas de thérapeutique spécifique contre la tuberculose. Les traitements par la tuberculine et le sérum peuvent ralentir voir bloquer l'évolution de la maladie, mais ils ne la guérissent pas. Ces traitements aident l'organisme dans sa lutte contre le bacille et la toxine mais ne détruisent pas le microbe, ni ne neutralisent la toxine. Cependant, aucune thérapeutique plus opérante n'a encore été découverte.

Il existe de nombreux sérums antituberculeux mais aucun ne se démarque par une efficacité réelle. Arrêtons-nous sur le sérum de Maragliano. Ce sérum est obtenu grâce à un mélange d'exotoxines et de corps microbiens injectées à doses croissantes chez l'animal pendant six mois. Ce sérum a fait ses preuves lorsqu'il est utilisé en début de tuberculose : il contient de la bactériolysine qui attaque le bacille de Koch avant son entrée en latence. Cependant c'est un sérum italien, préparé à Gènes, que la douane française ne permet pas d'importer en France, probablement pour des raisons politiques (76).

Les sérums antituberculeux sont pour la plupart des sérums équiens. Le sérum de Marmorek qui était commercialisé dans de petits flacons de 5 cc. bouchés à la paraffine, conservait son activité pendant un mois, avec sur l'étiquette la mention: « *ne pas utiliser si liquide trouble* ». Il est à noter, pour l'anecdote, que de nombreuses réclames pour les différents sérums envahissent les bulletins des Sociétés de Médecine, Biologie et Chirurgie.

L'efficacité des divers sérums est très variable d'une personne à une autre : parfois on observe une amélioration impressionnante de l'état général du patient : « *On peut voir, en effet, des malades atteints de phtisie galopante avec température au voisinage de 39 à 40 degrés, sueurs, diarrhées (...), présenter sous influence du sérum de Marmorek, une régression presque immédiate des symptômes. En un ou deux mois, la fièvre tombe, la diarrhée s'arrête, l'appétit revient et surtout les signes d'auscultation se transforment. Nous n'ignorons pas que semblables surprises peuvent être quelques fois enregistrées en clinique sous des influences thérapeutiques diverses, mais l'extrême rareté de ces améliorations d'une part et, d'autre part, le fait qu'elles coïncident exactement avec l'emploi du sérum, nous paraissent des arguments suffisants pour les attribuer à celui-ci* » [Castaigne et Gouraud] (76).

Ces résultats positifs ont encouragés la persévérance.

Les corps immunisants de Carl Spengler.

En 1908, apparaît une nouvelle méthode d'immunisation passive, distincte de la sérothérapie. Elle consiste en des substances immunisantes, produits par les organes hématopoïétiques, qui se fixent surtout sur les globules rouges. Ce sont les corps immunisants dits de Carl Spengler. Ils neutralisent les toxines, le bacille de Koch et détruisent les corps microbiens (76). La valeur curative de ces corps est bien supérieure à celle du sérum. On comprend aujourd'hui que ces corps immunisants de Carl Spengler correspondent aux complexes immuns, ils sont d'ailleurs appelés « *Immun Körper* ». Leur technique de préparation est, à l'époque un grand secret gardé précieusement par la maison allemande Kalle de *Biebrich-am-Rhein*. La solution mère est vendue cinq marks le centimètre cube, aux hôpitaux et sanatoriums. Son mode d'emploi rappelle celui de la tuberculine. D'après Spengler, les premières manifestations de l'action des IK se traduisent par une nette amélioration de l'état général avec une reprise de l'appétit et donc de poids, et un ralentissement de l'évolution de la maladie. De plus, Castaigne et Gouraud mettent en évidence que les IK sont mieux tolérés que le sérum antituberculeux. Cependant, l'action des IK est diversement reçue. Les premiers essais sont nettement défavorables. Mais Spengler annonce qu'il prévoit d'effectuer des modifications à la préparation de son produit. De nouvelles recherches sont faites et les résultats sont plus probants (76). Ces corps immunisants de Carl Spengler sont à l'époque une indication complémentaire de la tuberculinothérapie, donc employés là où la tuberculinothérapie est contre indiquée. Ils sont cependant, parfois utilisés en association dans les cas de tuberculoses extra-pulmonaires ou encore en cas de poussées évolutives graves sous tuberculinothérapie.

En 1943, aucune piste de traitements antituberculeux n'a abouti. La sérothérapie est toujours une déception. Lors de sa soutenance de thèse pour le doctorat en médecine, intitulée « De l'échec de la sérothérapie et du sérum de convalescent dans le traitement de la tuberculose pulmonaire », Gabriel Fouché fit le point sur l'ensemble des recherches sur la sérothérapie antituberculeuse réentreprise à la fin de la Première Guerre mondiale. En voici un bref résumé :

- En 1918, les propriétés du sérum de convalescents rougeoleux sont mises en lumière, ce qui réactive l'engouement des recherches de sérothérapie antituberculeuse.
- En 1925, Walgreen publie les premiers travaux sur le sérum convalescent dans la prophylaxie de la tuberculose post rougeoleuse.
- En 1929, Triolo détermine les raisons de l'inefficacité de la sérothérapie animale :
 1. Tout d'abord, les lésions tissulaires sont une condition nécessaire pour que la maladie tuberculeuse se manifeste, l'infection étant en réalité produite par les cellules dégénérées et nécrosées.
 2. La spécificité du sérum vis à vis de l'espèce de l'animal doit être envisagée.
 3. Le sérum animal est toxique pour l'Homme d'autant plus s'il est sensibilisé par la tuberculose.

D'ailleurs, Triolo érige la sérothérapie par sérum de convalescent humain comme seul traitement valable.

En même temps, Leitner expérimente le sérum de convalescent de tuberculose dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. En 1930, il rapporte quinze cas traités et conclut : *« nous avons supposé que les anticorps contenus pendant la période de guérison augmentent la défense de l'organisme contre la tuberculose »*. Les quinze cas ont montré une nette tendance à guérir, donnant de l'espoir et entraînant d'avantage d'expérimentations. Quelque temps après, Leitner édite une nouvelle étude sur un panel de soixante trois patients et conclut à des résultats favorables (une amélioration est observée chez 60 personnes.). Ces travaux sont repris, en 1932, par Cézare Zach. Là encore, des problèmes se sont posés, notamment la difficulté d'obtenir du sérum de convalescent : en effet, cela exige de trouver un malade qui a eu la tuberculose récemment, qui a survécu, et qui se trouve dans l'état d'immunité désiré. De plus, on ne peut prélever de grosses quantités de sang car même si le patient est convalescent, il est toujours très fragile. Leitner a donc entrepris la mise au point d'un sérum de veaux vaccinés via des bacilles atténués, les résultats ne furent pas très probants. Fouché conclut que les premiers bons résultats sont dus à la psychologie, l'appui moral qui provoque parfois une action réflexe, psychique, neurovégétative salvatrice. Compte tenu de la réalité de ce facteur psychique, souvent primordial, il faut se garder de conclure hâtivement à l'efficacité d'une thérapeutique (77).

Le sérum antituberculeux fonctionne. Il a été démontré qu'il a *in vitro* une action dissolvante sur le bacille de Koch au bout de vingt-quatre heures. Cependant son action, *in vivo* est inconstante et aucun résultat statistique de son efficacité ne fut suffisamment significatif pour

être pris en compte : il y eut des études où les patients inoculés par des bacilles depuis huit mois étaient en parfaite santé, alors que les témoins moururent en trois mois (78).

Pourquoi la sérothérapie antituberculeuse n'a pas fonctionné ?

Le début du XX^{ème} siècle est marqué par un conflit entre les théories cellulaire et humorale de la réponse immunitaire. Metchnikoff développa en 1882 la théorie cellulaire de la phagocytose suivie par les immunologistes. Les immunochimistes, eux, y opposent la théorie humorale à base d'anticorps solubles dans le sang, de Paul Erlich. Historiquement, les liquides biologiques humains étaient appelés *humour* d'où le terme d'«immunité humorale». Les acteurs principaux de cette immunité sont les anticorps. Ils sont produits en réponse à la reconnaissance d'un antigène pathogène dans le sang ou la lymphe.

On sait aujourd'hui que les deux théories sont justes et coexistent. Mais à l'époque, Koch n'avait pas connaissance des deux types de réactions immunitaires adaptatives, humorale et cellulaire. Koch et les autres scientifiques ont abandonné la théorie cellulaire de Metchnikoff, ne retenant, pour l'appliquer à la tuberculose que la théorie humorale d'Erlich qui expliquait les mécanismes des sérothérapies antidiphthérique et antitétanique qui fonctionnaient avec succès (79) (80).

Dans les années 1980, les chercheurs ont compris pourquoi la sérothérapie antituberculeuse fut un échec. Le bacille de Koch est une bactérie à multiplication intracellulaire qui envahit les cellules, surtout pulmonaires et se met en latence, formant des cavernes résistantes aux attaques des anticorps. C'est une pathologie à composante tissulaire granulomateuse qui active des réactions immunitaires cellulaires à action bactéricide (80) (81). Ainsi pour guérir de la tuberculose, il faut agir au niveau intracellulaire (réponse cellulaire) alors que le sérum n'agit qu'au niveau extracellulaire (réponse humorale) (80).

La tuberculose a été enfin maîtrisée grâce à la découverte d'antibiotiques bactéricides actifs à la fois sur les bacilles en phase de multiplication et sur les bacilles quiescents et grâce à la mise au point par Calmette et Guérin du vaccin antituberculeux, le BCG. Cependant la lutte n'est probablement pas terminée car la vaccination ne permet pas d'obtenir une couverture vaccinale optimale et le bacille de Koch développe de nombreuses résistances vis à vis des antibiotiques. Pour remédier à cela, les quadrithérapies ont été mises en place, mais

certaines tuberculoses notamment en Russie, en Afrique du Sud et en Amérique du Nord réussissent à échapper à ces protocoles thérapeutiques.

La Sérothérapie dans le monde

La sérothérapie ne s'est pas arrêtée aux frontières de l'Europe. La colonisation européenne a permis d'exporter les connaissances médicales vers les autres continents.

Alexandre Yersin est célèbre, surtout pour sa découverte du bacille de la peste, cette infection responsable de terribles épidémies qui terrorisèrent longtemps l'humanité, et fut même qualifiée de « Châtiment de Dieu ». D'ailleurs, le germe porte le nom de Yersin: *Yersinia pestis*. Yersin a fait ses armes en temps que préparateur pour le compte de Roux et a donc largement participé aux recherches de ce dernier sur la diphtérie. En effet, après avoir achevé sa thèse sur la tuberculose, Yersin amène Roux dans le service des « petits diphtériques » de l'hôpital des enfants malades de Paris où il était externe. Suite à la découverte de la toxine diphtérique, Yersin se consacre corps et âme à la recherche. Cependant, ses envies d'évasion l'ont poussé à s'engager, en septembre 1890, comme médecin des messageries maritimes. Il se rend donc à Saïgon, où il fait la connaissance de Calmette. Ce dernier fut envoyé en Indochine, en 1891, afin d'y édifier le premier Institut Pasteur hors de France. Quelque temps plus tard, le 30 décembre 1892, Yersin entre dans le corps des médecins et pharmaciens du service de santé des colonies, au grade de médecin de 2nde classe [Fig. 23]. En 1894, une épidémie de peste envahit Hong Kong, le sud de la Chine et menace le Tonkin. Le 22 juin 1894, dans une paillote rudimentaire installée dans le jardin de l'hôpital de Hong Kong, Yersin identifie le bacille de la peste. Suite à cela, en avril 1895, il rentre à Paris et entreprend, en collaboration avec Albert Calmette et Amédée Borell, l'immunisation équine contre la peste et démarre ainsi la production de sérum antipesteux. Alexandre Yersin réalisa avec succès la première application du sérum sur Tisé, un jeune



Fig 23: Alexandre Yersin (1863-1943), ici en 1892 à Nha Trang (Annam) pendant sa première exploration (82).

séminariste chinois. Dès lors, le sérum devient le premier traitement de la peste. Le succès immense de cette sérothérapie permit la fondation d'un Institut Pasteur à Nha Trang, en 1895, pour permettre à Yersin de produire le sérum antipesteux sur place (83).

La sérothérapie s'est aussi exportée en Amérique latine. Pour améliorer, les conditions sanitaires et lutter contre les épidémies infectieuses qui touchent Rio de Janeiro, Pedro Affonso Baron, chirurgien reconnu et fondateur de l'Institut du vaccin au Brésil, suggéra la création d'un institut sur le modèle de l'Institut Pasteur de Paris. Cette mission fut confiée à Oswaldo Cruz, un jeune médecin brésilien [Fig. 24], chaleureusement recommandé par Emile Roux. En effet, à l'occasion d'un long stage à l'Institut Pasteur de Paris, Oswaldo Cruz observa et apprit les techniques de fabrication des sérums et des vaccins. Le 25 mai 1900 est édifié dans le district de Manguinhos, le premier institut brésilien dans le but de fabriquer les vaccins et sérums contre la peste qui fait rage dans la ville. Il est officiellement inauguré le 23 juillet 1900. En 1901, l'institut tombe sous la direction du gouvernement et est donc nommé l'*Instituto Soroterápico Fédéral*. Plus tard, en 1907, on commence à l'appeler l'Institut de Pathologie Expérimentale de Manguinhos (du nom du quartier où il siège). L'éradication des épidémies de peste bubonique, de variole et de fièvre jaune a rapidement dépassé les frontières de Rio de Janeiro ; des missions sanitaires ont donc été envoyées aux quatre coins du pays. En 1918, l'institut prend le nom d'Institut Oswaldo Cruz. Tout au long du XX^{ème} siècle, l'institut a été freiné dans ces luttes sanitaires par les nombreux changements politiques brésiliens. En 1970, est créé la Fondation Oswaldo Cruz, dont le Sigle est Fiocruz®, qui élabore les programmes sanitaires au Brésil, à l'image de l'Institut Pasteur en France. La fondation Fiocruz® participe toujours aux avancées médicales à l'échelle mondiale, notamment avec le premier isolement du virus VIH en Amérique Latine (84).



Fig 24 : O. Cruz, en 1903 (84).

Partie 2 : L'immunothérapie, une avancée thérapeutique **du XX^{ème} siècle**

De la sérothérapie à l'immunothérapie

Des siècles d'études ont été nécessaires pour comprendre le fonctionnement du système immunitaire [Fig. 25]. Dès l'Antiquité, on sait que le corps est capable se défendre contre l'infection mais il faudra longtemps avant de comprendre comment. C'est Jenner, puis Pasteur qui découvrent l'existence de l'immunité acquise, lors de leurs travaux sur la vaccination. L'immunité acquise, c'est l'acquisition par l'organisme de moyens de défense au fil du temps et des attaques. Metchnikoff résout en partie l'énigme, vers la fin du XIX^{ème} siècle en examinant des larves d'étoiles de mer : il les blesse avec une épine et note leur réaction, il met ainsi en évidence l'immunité cellulaire. Ce fut une découverte fondamentale suivie de près par celle des anticorps et de la sérothérapie (85).

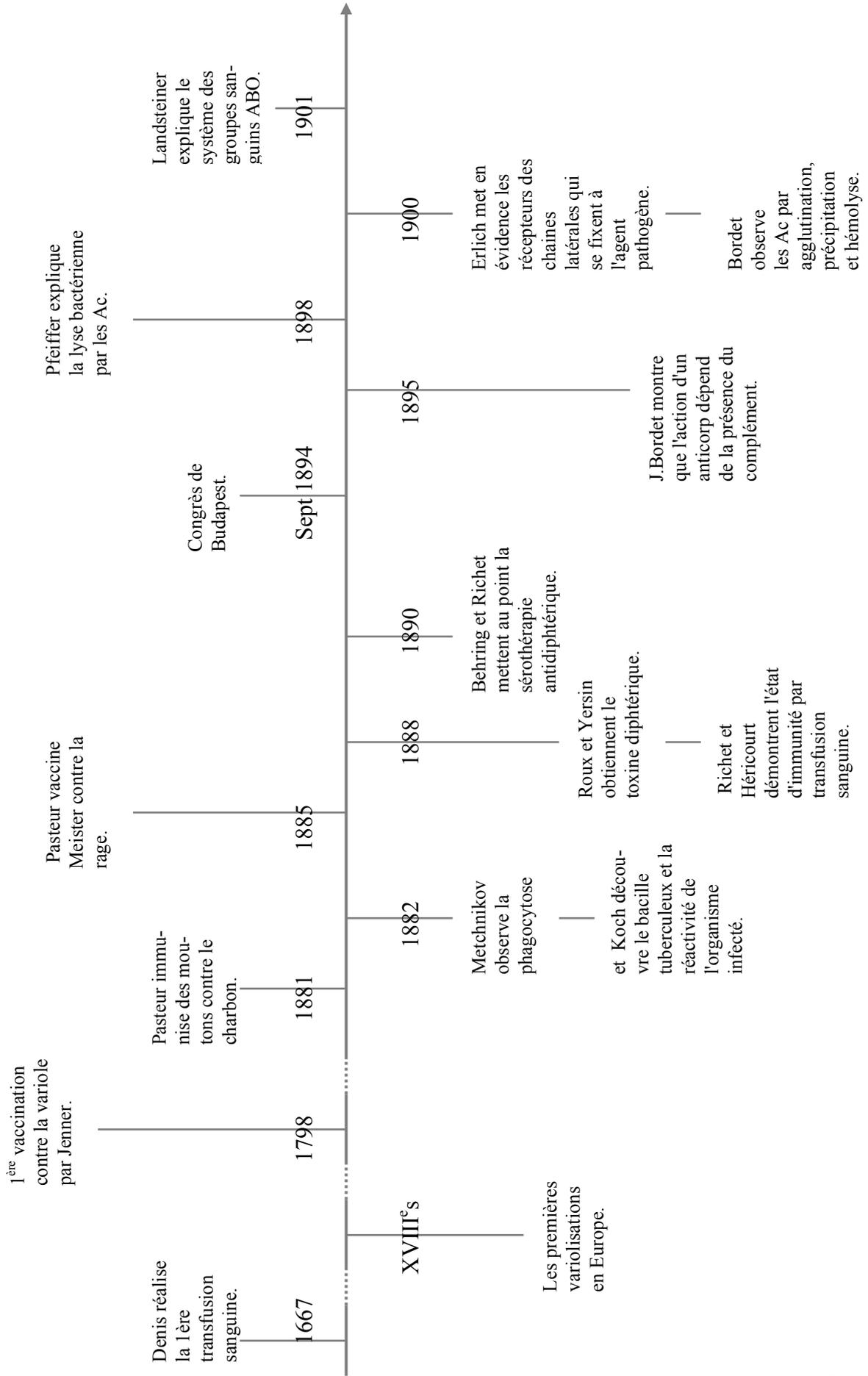
A la fin du XIX^{ème} siècle et au début du XX^{ème}, les avancées médicales en microbiologie, ont amené la sérothérapie. En 1902, suite à l'utilisation de la sérothérapie, Richet et Portier décrivent l'anaphylaxie. La découverte des premiers antibiotiques, notamment la pénicilline en 1928, conduit à freiner les recherches et l'utilisation de la sérothérapie. Les études des réactions immunitaires se sont cependant poursuivies et accélérées.

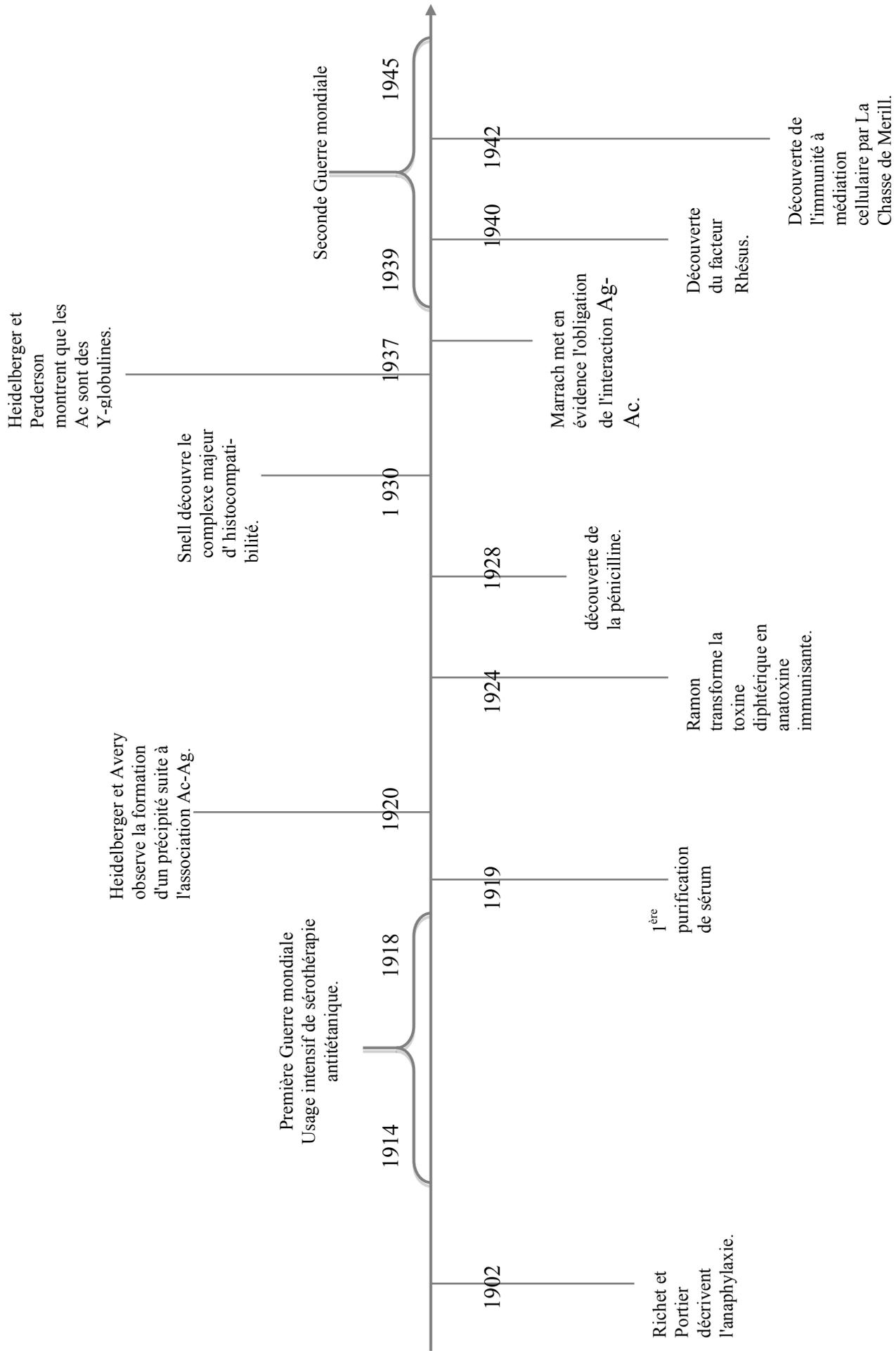
En 1930, Snell découvre le complexe majeur d'histocompatibilité, le système de reconnaissance du « soi ». Puis en 1937, Heidelberger et Perderson montrent que les anticorps sont des γ -globulines. A peu près à la même époque, Marrach met en évidence l'obligation de l'interaction Antigène-Anticorps. La sérothérapie fait son retour lors de la Seconde Guerre mondiale : pour éviter les chocs hémorragiques, on injecte de l'albumine humaine. D'autre part, des anticorps antirougeoleux sont injectés en prévention aux soldats américains. En raison des besoins massifs de sérum, les recherches se sont intensifiées et une méthode de fractionnement du plasma est mise au point. En 1950, Jerne, Talmage et Burnet développent

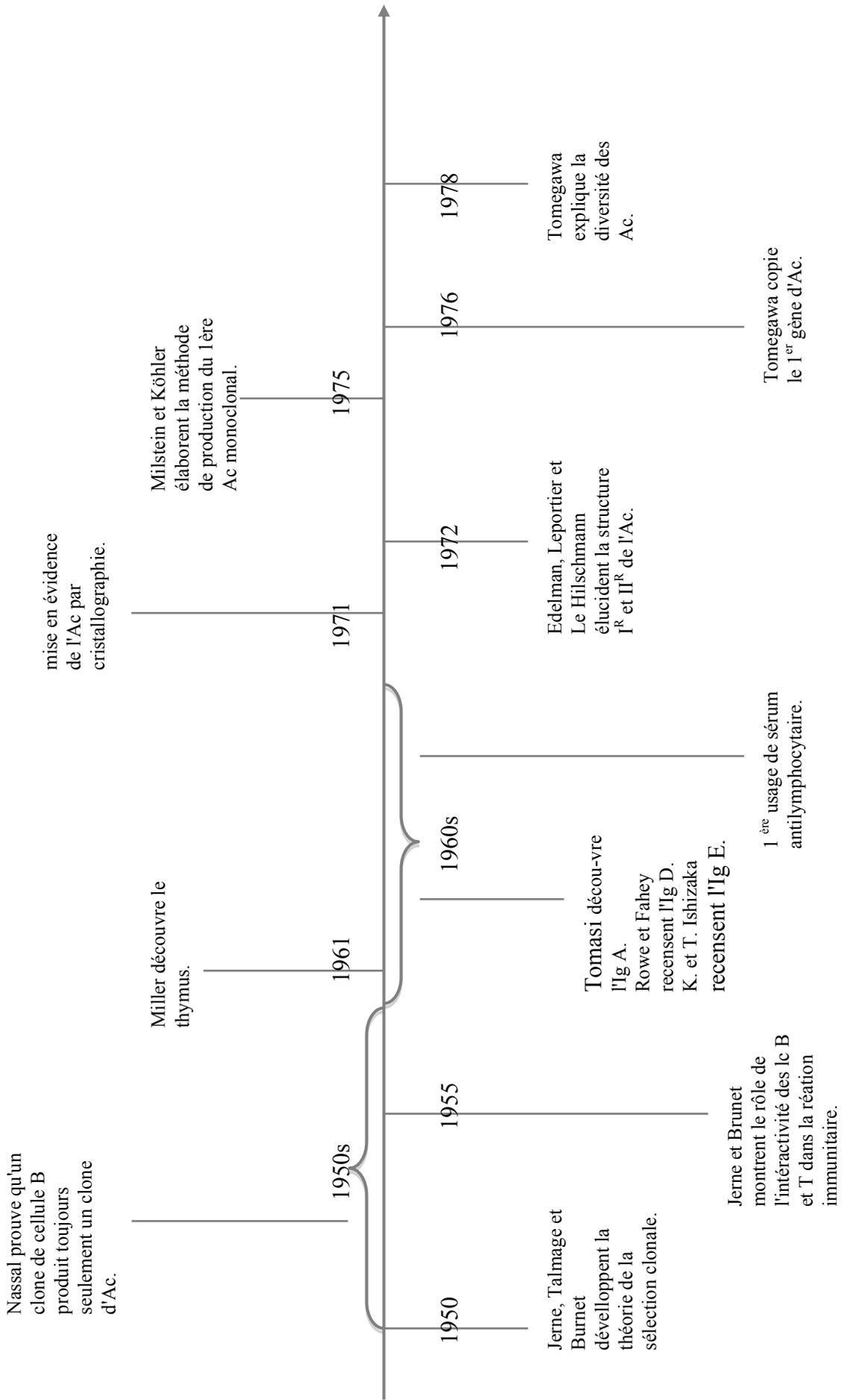
la théorie de la sélection clonale. Cinq ans plus tard, Jerne et Burnet dévoilent le rôle de l'interactivité des lymphocytes B et T dans la réaction immunitaire. Peu après, Nassal démontre qu'un clone de cellules B ne produit qu'un seul et unique type d'anticorps. Miller découvre le rôle du thymus, en 1961. Puis successivement, dans les années 1960, trois des cinq classes d'immunoglobulines sont mises en évidence: tout d'abord, les IgA par Tomassi, puis Rowe et Fahey découvrent l'IgD. Peu après, K et T Ishizaka recensent l'IgE. C'est aussi à cette époque, que fut utilisé pour la première fois le sérum antilymphocytaire équin en vue de contrer les rejets de greffes. En 1972, la structure primaire et la structure secondaire de l'anticorps sont décrites par Edelman, Lepointier et Hilschmann. Milstein et Köhler élaborent, en 1976, une méthode afin de produire le premier anticorps monoclonal. Un an plus tard, Susumu Tomegawa réalise la première copie d'un gène d'anticorps. En 1978, ce scientifique japonais explique la diversité des anticorps (85).

Toutes ces découvertes ont permis une caractérisation de la réponse immunitaire qui a mené au développement d'approches d'immunothérapies.

Fig. 25 : Frise chronologique de la thérapie immunitaire







L'immunothérapie aujourd'hui

La sérothérapie a permis l'avènement de l'immunothérapie telle que nous la connaissons aujourd'hui. L'immunothérapie est un traitement qui consiste à moduler l'activité du système immunitaire en administrant des substances qui vont stimuler les défenses immunitaires de l'organisme afin de lutter contre les maladies. L'immunothérapie peut aussi être utilisée pour enrayer l'activité immunitaire lorsqu'elle est surabondante ou indésirable. Dans ce cas, elle est surtout utilisée pour éviter les rejets de greffe ou empêcher les réactions d'hypersensibilité en induisant une immunosuppression. Par extension, l'immunothérapie désigne également toute thérapie utilisant des protéines produites par les cellules du système immunitaire, en particulier les immunoglobulines (86). L'immunothérapie a véritablement commencé au cours des années 1960, avec les greffes de cellules souches issues de la moelle osseuse (87). Dans les années 1970, furent entreprises les premières immunothérapies à l'aide d'anticorps polyclonaux. Aujourd'hui, différentes molécules sont utilisées, notamment les immunoglobulines monoclonales, les interférons et les interleukines (85).

Les différentes stratégies d'immunothérapie.

L'immunothérapie regroupe des méthodes thérapeutiques très différentes selon qu'elles utilisent des réactifs immunologiques apportés de l'extérieur (l'immunothérapie passive) ou qu'elles mobilisent ou renforcent les défenses immunitaires déjà présentes dans l'organisme (immunothérapie active non spécifique ou vaccination thérapeutique) [Fig. 26] (87).

L'immunothérapie passive, la plus ancienne, consiste à apporter des anticorps dirigés contre les pathogènes : la sérothérapie est d'ailleurs une immunothérapie passive (87). Les anticorps monoclonaux spécifiques, utilisés aujourd'hui, sont fabriqués à partir d'un clone de lymphocytes B immortalisé. Cette innovation permet de remplacer l'injection de sérum qui était obtenue après une immunisation d'un animal. La technique de production des

anticorps monoclonaux permet d'en obtenir de grandes quantités, ce qui a permis de mettre au point des anticorps « médicaments » (87).

L'immunothérapie active revient à stimuler les propres défenses d'un individu pour l'aider à combattre une maladie (87). La vaccination est le procédé d'immuno-stimulation active spécifique le plus connu. Il est utilisé à titre préventif. Cette technique consiste à stimuler la fabrication de lymphocytes mémoires qui déclenchent une réponse efficace dès qu'est identifié l'antigène responsable de l'agression. De même, la désensibilisation des patients allergiques est une immunothérapie active. Le traitement consiste à injecter à un patient de très petites quantités d'allergène afin de réduire les productions excessives d'IgE, qui provoquent les symptômes de l'allergie (87).

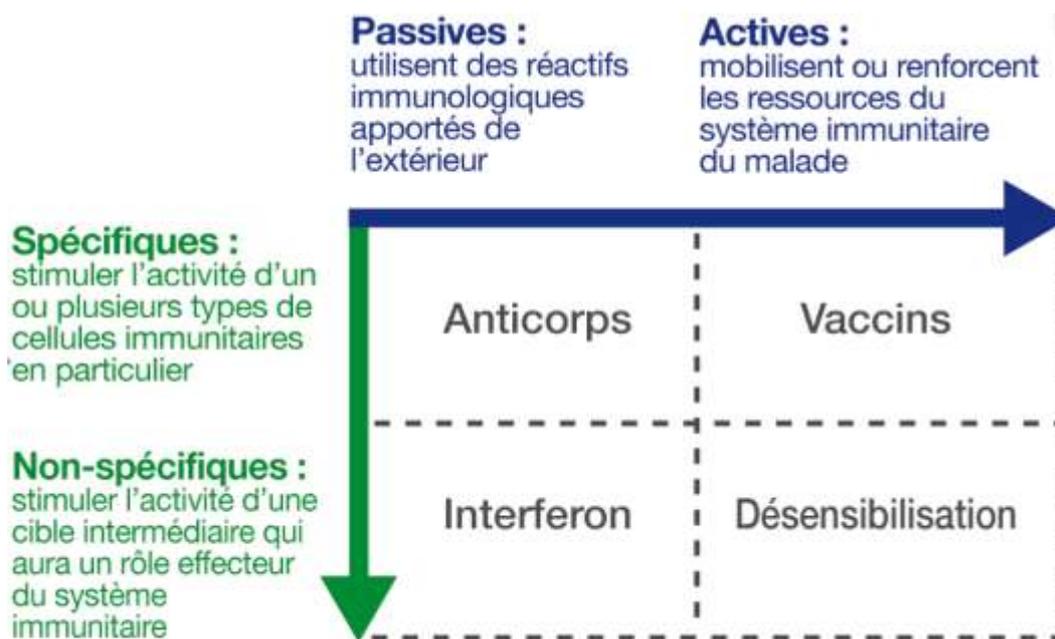


Fig 26 : Les différentes stratégies d'immunothérapie (87)

Relations entre sérums et vaccins

La sérothérapie dérive de la vaccination, car pour obtenir un sérum il faut d'abord immuniser un animal, donc le vacciner. D'ailleurs certaines prises en charge combinent à la fois la sérothérapie et la vaccination : c'est la sérovaccination. Elle est utilisée, dans les cas

d'urgence pour obtenir une immunité rapide, grâce à l'action des anticorps et durable via la création de lymphocytes mémoires. Mais cette technique n'est pas récente, elle était déjà utilisée au début du XX^{ème} siècle, notamment dans les fratries non immunisées d'un enfant diphtérique : tout d'abord on injectait du sérum antidiphtérique apportant ainsi une immunité passive immédiate mais transitoire, pour contenir l'infection. Quelques heures après, l'anatoxine diphtérique était injectée (16). Aujourd'hui encore, cette technique est toujours employée chez les patients atteints de diphtérie pour obtenir à la fois la guérison du patient et son immunisation pour éviter une réinfection (88).

La vaccination permet donc à l'organisme d'acquérir préventivement et durablement une mémoire immunitaire relative à un microorganisme donné grâce au maintien de nombreux lymphocytes spécifiques. La sérothérapie est le transfert de sérum contenant des anticorps dirigés contre une toxine donnée, pour aider un organisme déjà infecté à neutraliser cette toxine. La protection est immédiate, mais peu durable [Tableau 1]. Pour obtenir une protection à plus long terme, il est donc nécessaire d'entreprendre une vaccination.

Tableau 1 : Différences entre la vaccination et la sérothérapie (88)

	Vaccination	Sérothérapie
Fabrication	recherche et préparation d'un antigène à virulence atténuée.	obtention d'anticorps spécifiques chez des donneurs immunisés.
Mode d'emploi	injection d'un antigène à virulence atténuée ou inactivée.	injection intramusculaire massive d'anticorps.
Mode d'action	Constitution d'une mémoire immunitaire.	Réaction des anticorps contre les antigènes. Pas de mémoire immunitaire.
Utilisation	préventive	curative
Immunité	immunité tardive, active mais durable	Immunité immédiate, transférée, passagère
Efficacité	plusieurs années	quelques semaines

Les différents types d'immunoglobulines.

Fille de la sérothérapie, l'immunothérapie à base d'anticorps consiste en l'utilisation des immunoglobulines comme agent thérapeutique. Il existe trois sources différentes d'immunoglobulines thérapeutiques : elles peuvent être, soit extraites de plasma humain, c'est le cas des immunoglobulines polyvalentes et des immunoglobulines spécifiques, soit de plasma animal comme les immunoglobulines hétérologues spécifiques ou encore d'origine cellulaire, comme les anticorps monoclonaux (89).

Les immunoglobulines polyvalentes humaines normales

Les immunoglobulines polyvalentes humaines comme Tégéline® et Clairyg® (90) sont extraites du plasma, fractionné à partir de « pools » issus de dons de sang. Ce sont des médicaments utilisés soit dans un but de substitution, soit d'immunomodulation. En tant que traitement de substitution, les immunoglobulines polyvalentes sont très efficaces dans la prévention des infections répétées chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie primaire (déficits congénitaux) ou secondaire comme les leucémies lymphoïdes chroniques, myélomes, infections bactériennes récidivantes chez l'enfant sidéen, etc... Les immunoglobulines polyvalentes ont aussi une action immunorégulatrice. Elles sont donc employées dans le traitement de diverses pathologies dysimmunitaires comme le purpura thrombopénique, la myasthénie, le syndrome de Guillain-Barré, la maladie de Kawasaki ainsi que pour éviter les réactions du greffon vis à vis de l'hôte. L'avantage de ces immunoglobulines thérapeutiques, c'est qu'elles n'entraînent pas d'immunodépression, chez des patients déjà affaiblis. Cependant, elles ne confèrent qu'une protection limitée à trois, quatre semaines (89) (91).

Les immunoglobulines humaines ou gammaglobulines spécifiques

Les gammaglobulines spécifiques sont obtenues à partir du plasma d'individus sélectionnés en fonction de leur important taux sanguin d'anticorps spécifiques.

Les gammaglobulines antitétaniques (Gammatétanos®) sont utilisées en prophylaxie antitétanique en cas de plaie souillée chez un individu dont la vaccination est incomplète ou inconnue. Une injection de ces immunoglobulines est aussi réalisée en traitement curatif du tétanos. En parallèle à la vaccination thérapeutique, sont employées les immunoglobulines humaines anti-rabiques (Imogam rage®) en cas de suspicion d'exposition à la rage.

L'un des grands apports de l'immunothérapie est le Rophylac®, un médicament d'immunoglobulines humaines anti-D (Rh) qui permet de traiter des sujets Rhésus(D)-négatif après transfusions sanguines incompatibles de sang Rh(D)-positif. Il est aussi et surtout employé en prévention de l'allo-immunisation foetomaternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif.

Enfin pour prévenir de la réinfection du greffon après greffe hépatique, sont injectées des immunoglobulines humaines antihépatite B (Ivhebex®). Elles sont employées lors des séro-vaccinations systématiques des nourrissons de mères porteuses de l'antigène HBs ou encore lors des séroprotections chez les sujets à risques en cours de vaccination (89).

Les immunoglobulines hétérologues spécifiques

Ces immunoglobulines sont dites hétérologues car elles sont issues d'une autre espèce que l'espèce humaine et spécifiques car elles sont dirigées contre un antigène défini responsable d'une maladie. On peut les classer selon trois mécanismes d'action : la neutralisation de toxines, l'inhibition d'un processus infectieux, l'immunosuppression.

Tout d'abord, certaines immunoglobulines hétérologues vont neutraliser les toxines responsables de certaines infections comme le tétanos et la diphtérie. C'est d'ailleurs en ce procédé que consistait la sérothérapie utilisée au début du XX^{ème} siècle. Aujourd'hui encore, sont utilisées des immunoglobulines anti-tétaniques équine ; mais de nos jours ce sont des fragments F(ab')₂ d'origine équine (Immunoglobulines équine tétanique pasteur®). Elles sont peu employées car elles présentent plus d'effets indésirables que les immunoglobulines humaines (89).

La sérothérapie a très rapidement été, dès ses débuts, utilisée pour contenir les toxines venimeuses. A l'heure actuelle, les sérums antivenimeux sont toujours utilisés. Par exemple, le Viperfav® se compose de fragment F(ab')₂ d'origine équine dirigée contre le venin de vipères d'Europe (91).

Ce type d'immunothérapie est aussi employé pour pallier les intoxications médicamenteuses. Des fragments Fab dirigés contre les toxines digitaliques d'origine ovine, Digibind®, neutralisent la digoxine ou la digitoxine lors d'un surdosage.

Les immunoglobulines anti-lymphocytaires de cheval (Lymphoglobuline®) et de lapin (Thymoglobuline®) sont utilisées comme traitement immunosuppresseur des lymphopénies profondes (94).

Les anticorps monoclonaux

En 1986, les anticorps monoclonaux sont employés pour la première fois avec succès dans les transplantations rénales. Peu après, les anti-TNF (Tumor Necrosis Factor) sont utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Les anti-TNF bloquent la cytokine majeure responsable des effets inflammatoires et des dommages causés aux articulations dans cette maladie. Aujourd'hui, c'est près d'une quarantaine d'anticorps monoclonaux thérapeutiques qui sont commercialisés, surtout en oncologie et dans les traitements des maladies inflammatoires. De nos jours, la sérothérapie n'est plus que très rarement utilisée pour les infections en raison de l'avènement des antibiotiques et des vaccins préventifs. Cependant, il reste le Synagis® (anticorps monoclonal contre le virus respiratoire syncytial) ainsi que d'autres anticorps anti-*Pseudomonas* et antistaphylocoques qui sont en essais cliniques.

La Sérothérapie dirigée contre Ebola

Le virus Ebola est une fièvre hémorragique apparue au Zaïre en 1976 dans la ville de Yambuku où passe la rivière Ebola. Elle est provoquée par un virus à ARN de la famille des Filovirus. L'incubation dure de 2 à 21 jours. La maladie commence par une fièvre, une asthénie, des myalgies, des céphalées. Puis apparaissent diarrhées, vomissements et atteintes hépatiques et rénales sévères. Le décès survient chez 50 à 90% des malades, par défaillance polyviscérale. L'Ebola se transmet par contact direct avec les liquides biologiques (le sang, le sperme, les excréments et la salive) ou les tissus de personnes ou d'animaux infectés (ingestion de viandes de brousse). Depuis décembre 2013, l'Afrique de l'Ouest est victime d'une des plus importantes épidémies de virus Ebola. Face à l'ampleur de l'épidémie actuelle en Afrique de l'Ouest, tous les moyens thérapeutiques sont envisagés, dont la sérothérapie avec le Zmapp® (93).

Le ZMapp® est une drogue biopharmaceutique expérimentale composée de trois anticorps monoclonaux humanisés (94).

Ces anticorps sont créés par immunisation d'une souris par l'antigène du virus Ebola. Puis on récupère des cellules de la rate des rongeurs afin d'en extraire le gène codant l'anticorps. Certaines portions sont remplacées par des fragments encodant des protéines humaines. L'ensemble est transféré dans des plants de tabac, pour augmenter la production. Cependant, ce sérum ne peut être produit à grande échelle (95).

Des expériences ont été réalisées et se sont montrées relativement efficaces (96) sur quelques singes mais jamais sur l'homme. En effet, en raison de la toxicité du virus pathogène, il est impossible de réaliser les études cliniques habituelles (95) (97). Cependant face aux ravages de l'épidémie actuelle d'Ebola, L'Organisation Mondiale de la Santé a permis son utilisation : « *Les conditions d'une urgence de santé publique de portée mondiale sont réunies* » (93) (95).

Selon l'OMS, depuis le début de ce fléau, plus de 7 600 personnes auraient succombé (98), avec une flambée de l'épidémie depuis le début de l'été 2014. En comparaison, entre la

découverte du virus au Zaïre en 1976 et la fin de l'année 2013, le virus avait provoqué 1 587 morts (99). A l'été 2014, les autorités de santé en accord avec la *Food and Drug Administration* mettent en place un protocole, faisant office de phase I, permettant de traiter par un sérum expérimental (100).

Kent Brantly est le premier à avoir reçu quelques doses de sérum neuf jours après avoir contracté la maladie. Il semblerait qu'avant de recevoir l'injection de sérum, M. Brantly ait reçu une transfusion de sang provenant d'un enfant de quatorze ans qui a survécu à une infection Ebola (101). Nancy Writebol qui travaillait avec K. Brantly, a aussi été traitée avec le Zmapp®. Suite à l'injection, l'état des patients s'est nettement amélioré avant leur rapatriement vers les Etats Unis, à l'hôpital universitaire Emory spécialisé dans le traitement de maladies infectieuses gravissimes. N. Writebol et K. Brantly sont sortis de l'hôpital le 21 août 2014 (102).

Malheureusement, ce sérum ZMapp® n'est pas efficace à 100%. Le 7 août 2014, le prêtre espagnol de 75 ans, Miguel Pajares, est rapatrié de Monrovia pour recevoir une injection de ZMapp® avec la permission de l'*Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios*. Il est mort deux jours plus tard (99) (101) (103).

A la demande directe de la présidente du Libéria, Ellen Johnson Sirleaf, au président Barack Obama, sont envoyées le 13 août des doses de ce « *secret serum* » pour traiter trois praticiens libériens. L'un des trois, le docteur libérien Abraham Borbor succombe le 25 août 2014, malgré l'injection de sérum. Les deux autres ont survécu (104) (105).

William Pooley, un infirmier qui a contracté le virus au Sierra Leone est lui aussi traité avec succès par le ZMapp® en août 2014 (106).

Le 11 août 2014, les industries Mapp annoncent que les réserves de sérum sont vides.

Il est à noter que l'usage de ce sérum expérimental a engendré des polémiques notamment sur le fait que ce sérum existant en quantité limitée n'ait été utilisé que chez les Américains et les Européens et pas chez les Africains (107).

Début septembre, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fait appel à nombre d'experts pour faire le point sur les traitements en phase de test en laboratoire, potentiellement utilisables pour combattre cette épidémie du virus Ebola (108).

La FDA avait le choix entre deux produits, le Zmapp® et le Tekmira-Ebola® qui sont tous deux entrés dans le programme de lutte contre l'épidémie de la FDA : the *FDA's expanded access programm* (105). Bien que le ZMapp® n'était pas très avancé dans les essais cliniques, il fut choisi de préférence au TKM-Ebola®. En effet, la FDA arrêta les essais en cours sur ce

produit en raison d'une réponse immunitaire problématique observée chez des patients sains. Les recherches sur le TKM-Ebola® ne sont cependant pas abandonnées (96).

Les recherches restent actives sur l'amélioration de ces sérothérapies et la mise au point d'un vaccin afin d'enrayer cette épidémie très préoccupante.

Conclusion

Créer des anticorps contre un agent agresseur et les utiliser chez un patient infecté est le principe simple et génial de la sérothérapie. Ce concept s'est développé au fil des travaux de biologistes et médecins du XIX^{ème} siècle qui avec des moyens technologiques rudimentaires ont réussi à mettre au point des traitements efficaces et établi les bases de l'immunologie moderne. Dans l'esprit, Behring, Metchnikov et d'autres avaient tout compris ; les recherches ultérieures ont confirmé des intuitions géniales et précisé les mécanismes.

Certes la sérothérapie n'est pas la panacée universelle en infectiologie, et l'avènement des antibiotiques dans les années 1950 a relégué au second plan cette thérapeutique et les recherches dans ce domaine. Mais en ce début de XXI^{ème} siècle, l'antibiothérapie marque le pas, les résistances multiples nous rappellent que les bactéries, qui ont colonisé cette planète bien avant l'humanité, ont des capacités d'adaptation multiples et insoupçonnées.

L'avenir est à la poursuite de la lutte sans fin contre bactéries, parasites et virus avec le même esprit de ténacité que les pionniers du XIX^{ème}. La sérothérapie dans sa présentation actuelle d'immunothérapie est appelée à jouer un rôle dans cette lutte comme le montrent les essais en cours contre le VIH et récemment contre le virus Ebola.

ANNEXE 1

Mortalité, pour 28 jours, par rapport à 100 admissions
(DIPHTÉRIE — HÔPITAUX DE PARIS)

	1893	1894	1895	1896	1897	1898
1	51	52	17	16	12	17
2	40	36	16	14	17	13
3	49	49	9	16	18	23
4	50	38	14	20	15	13
5	38	44	17	13	14	11
6	45	41	11	15	11	18
7	51	31	7	21	13	10
8	45	36	9	10	11	14
9	45	29	13	13	7	16
10	46	12	9	13	8	15
11	34	10	10	14	22	17
12	44	16	9	12	8	»
13	45	7	20	20	16	»

45%
→
12%
→
14%

Mortalité diphtérique en fonction des admissions des hôpitaux parisiens, observée sur 1 mois (3).

ANNEXE 2

Malade de la section Esquirol, isolées le 15 novembre comme suspectes et qui, le 16 novembre, reçurent 20 centim. Cubes de sérum antidiphthériques			
Nom et Age	raison de l'isolement	examen bactériologique	observations
Ric. 17ans ^{1/2}	mal de gorge, dysphagie légère	Streptocoques, cocci divers	16 novembre. Même état que le 15. Le 17. sur amygdale gauche, 2 points blanchâtre très légers. Le 18. Trois petits points blanchâtres sur amygdale gauche. Le 20. amygdale gauche présente à sa partie moyenne un petit point blanc Le 21. gorge nette. T. restée normale
Gal. 11ans	mal de gorge	Streptocoques, staphylocoques, coccibacilles abondants	cette enfant est une petite gâteuse, ce qui explique la présence de coccibacilles abondants trouvés à l'examen bactériologique. Elle a en outre de fréquente attaques. 16 novembre. Muco-pus abondant dans la gorge : disparaît en 3 jours grâce aux lavages. T. normale
Mar. 9 ans	mal de gorge	Streptocoques, cocci divers	16 novembre. Gorges très rouge le 18. amygdales grosses le 22. amygdales diminuées de volume le 23. aspect normal de la gorge. T. normale. Epilepsie. A eu des attaques
Mar. 11 ans	mal de gorge	2 ensemencements sans résultats	17 novembre. Léger voile sur les amygdales Le 18. aspect normal de la gorge. T. normale. Epilepsie. A eu des attaques
Co.. 12 ans	anorexie	Streptocoques	16 novembre. Gorges rouge le 18. amygdale gauche grosse Le 22. état normal. T. normale.
G... 17 ans	gorge rouge	Coccibacilles	18 novembre. Amygdale grosse à droite. Le 20. état normal. T. normale. Epileptique. A eu des attaques
Tar. 13 ans	gorge rouge	Streptocoques	18 novembre. Gorge très rouge. Le 20. état normal. T. normale. Epileptique. A eu des attaques

Registre d'observation de quelques cas douteux de la section Esquirol de la salpêtrière, novembre 1900 (41).

ANNEXE 3

FIGHE DE BLESSURE DE GUERRE

A ATTACHER
sur un bouton du vêtement
et à conserver soigneusement.

Nom Deveze Fern
Régiment 35^e 2^e
Nature de la blessure (voir au dos)

Injection de sérum antitétanique {
pratiquée le 24/9/15 (1).
à pratiquer le plus tôt possible (1).
à ne pas pratiquer (1).

Nom du médecin: _____

(1) Biffer au crayon les indications inutiles.
⊕ 3/vii

Fiche de blessure de guerre, septembre 1915 (109).

Bibliographie

- (1) Encyclopédie Larousse. *Sérothérapie*. <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/serotherapie/16087> ; consulté en décembre 2013
- (2) Daguet A, Walter H. *La sérothérapie, entre innovations thérapeutiques et progrès scientifiques à la fin du XIX^es. et au XX^es.* « La revue du praticien » vol62 ; octobre 2012
- (3) Héricourt J. *Sérothérapie. Historique, état actuel, bibliographie*. Paris : J. Rueff ; 1899
- (4) Lewino F, Dos Santos D. *15 juin 1667. Inespéré, le médecin Denis réussit la première transfusion avec du sang d'agneau*. <http://www.lepoint.fr> ; Publié le 15 juin 2012
- (5) Berche P. *Une histoire des microbes*. Montrouge coll. « Sélection médecine sciences », 2007
- (6) Board E. *Vaccination : Dr Jenner performing his first vaccination on James Phipps, a boy of age 8. May 14th, 1796*. Huile, Iconographic collection ; 1910 <http://wellcomeimages.org/indexplus/image/V0018142.html>; consulté le 25 septembre 2014
- (7) Medarus, Portrait de médecins. *Edward JENNER*. <http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/jenner.html> ; consulté le 15 février 2014
- (8) Boudard A. *Histoire de la vaccine, de la variole et de la sérothérapie*. Paris : Imprimerie méridionale ; 1895
- (9) Institut Pasteur. *L'oeuvre de Louis Pasteur : Troisième époque : 1877 – 1887* <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/l-histoire/louis-pasteur/l-oeuvre-louis-pasteur/troisieme-epoque-1877-1887> ; consulté en janvier 2014
- (10) Gallica. Bibliothèque numérique. *Vaccination contre la rage. Enfant recevant le vaccin antirabique en présence de Louis Pasteur*. Dessin signé H. Dochy, publié dans le journal "La République illustrée", le 03 mars 1886. http://gallica.bnf.fr/ark:/12_148/btv1b3200012 ; consulté en janvier 2014
- (11) Bertin. *De l'injection du sang de chèvre comme traitement de la tuberculose : méthode de MM. Bertin et Picq*. Conférence traitée à l'hôpital Saint Jacques, 9 mars 1891. Nantes : Imprimerie du Commerce ; 1891
- (12) Funck M. *Manuel de sérothérapie antidiphthérique*. Paris: Georges Carré ; 1895
- (13) Bernheim S. *Immunisation et sérumthérapie : tétanos, diphtérie, tuberculose...* Paris : 2^e édition revue et corrigée Maloine ; 1897
- (14) Encyclopédie Larousse. *Joseph Lister, 1^{er} baron Lister* 2014 http://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Joseph_Lister_1_er_baron_Lister/130081 ; consulté en janvier 2014
- (15) Encyclopédie Larousse. *Louis Pasteur*. http://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Louis_Pasteur/137210 ; consulté en janvier 2014

- (16) Institut Pasteur. *Sérums et Vaccins*. Paris : Institut Pasteur ; 1954
- (17) Encyclopédie Larousse. *Antibiotiques*. <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/antibiotique/11230> ; consulté en décembre 2013
- (18) Encyclopédie Larousse. *Sir Alexander Flemming, médecin et bactériologiste britannique*. ph coll. Archive Labor http://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Sir_Alexander_Flemming/1310234 ; consulté en janvier 2014
- (19) Guelpa G. *L'angine diphtérique- La sérothérapie de la diphtérie*. Paris : Maloine ; 1895
- (20) Micoud M. *Histoire de la médecine, de la pharmacie, de l'art dentaire et de l'art vétérinaire : les maladies infectieuses*. tome VI. 1979
- (21) Dimercurio V. *Approche ethnopsychiatrique du malade réanimé. I.3B Historique*. Paris : 2007
- (22) Theyssou R. *La médecine de la Renaissance et évolution des connaissances de la pensée médicale du XIV^{ème} au XIX^{ème} siècle en Europe*. Paris : L'Harmattan ; 2002
- (23) Bretonneau P. *Des inflammations spéciales du tissu muqueux, et en particulier de la diphtérie, ou inflammation pelliculaire connue sous le nom de Croup, d'angine maligne, d'angine cancéreuse etc*. Paris : Crevot ; 1826
- (24) *Timbre émis par la poste française pour commémorer le centenaire de la disparition du médecin Pierre-Fidèle Bretonneau (1778-1862)*. Dessin et Gravure signés Combet J ; 1962. <http://www.napoleon-empire.net/timbres/timbre-bretonneau-france-1962-0-franc-50.php>
- (25) Encyclopédie Universalis. *Diphtérie*. <http://www.universalis-edu.com/doc-distant.univ-lille2.fr/encyclopedie/diphterie>, consulté en septembre 2013
- (26) http://www.braccini.net/les_domaines_activites/pathologie_angine.php
- (27) Institut Pasteur. *Diphtérie*. <http://www.pasteur.fr/fr/presse/documents-presse/fiches-infos/diphtherie>, consulté en septembre 2013
- (28) Bensa J.C. *Etapés historiques de l'immunologie de Jenner à nos jours* Grenoble : 'Sciences humaines et sociales', médecine et histoire Chapitre 1, PCEM1 ; 2007/2008
- (29) D'Astros L. *La diphtérie à Marseille de 1880 à 1895- L'influence de la sérothérapie sur l'évolution de la diphtérie à Marseille*. Marseille : 1895
- (30) Fondation Nobel. « *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1901 [archive]* » 2010. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1901/behring-article.html, consulté en septembre 2013
- (31) Encyclopédie Universalis. *Ehrlich Paul*. <http://www.universalis.fr/encyclopedie/paul-ehrllich/>, consulté en septembre 2013
- (32) *Ehrlich Paul*. <http://www.cartage.org.lb/fr/themes/biographies/mainbiographie/E/Ehrlich/ehrllich.html>; consulté le 06 septembre 2013

- (33) Fondation Nobel. « *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908 [archive]* », 2010. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrlich-facts.html, Consulté en septembre 2013
- (34) Deguy M, Weill B. *Manuel pratique du traitement de la diphtérie : sérothérapie, tubage, trachéotomie*. Paris : Masson & Cie; 1902
- (35) Institut Pasteur de Lille. photographie de démonstration opératoire. <http://www.alainbrieux.com/instrument-calmette-serotherapie-antivenimeuse-54073.html>. Consulté en octobre 2013
- (36) Medarus, Portrait de médecins. *Charles-Gabriel Pravaz (1791-1853) Inventeur de la seringue pour injection médicamenteuse*. http://www.medarus.org/Medecins/Medecins/Textes/pravaz_c_g.html; Consulté en octobre 2013
- (37) Aubin M. *Contribution à l'étude de la sérothérapie de la diphtérie*. Th Doctorat Méd, Genève ; 1897
- (38) Hériot E. *Pourquoi nous devons exiger l'Alsace-Lorraine : le passé*. Journal de L'université des annales. Conférence du 15 décembre 1918
- (39) Percebois G. *Débuts de la sérothérapie à Nancy*, Publié dans les Actes du 110^{ème} congrès national des sociétés savantes. Montpellier : 1985 http://www.professeurs-medecine-nancy.fr/serotherapie_Nancy.htm; Consulté le 08 Septembre 2013
- (40) Nancy Hier. *Institut Sérothérapie et Laboratoire d'Hygiène*. Faculté de Médecine , Collection Pierre Boyer. 30 juin 2008 <http://www.als.uhp-nancy.fr/nancy-hier/?img=2432> Consulté le 09 janvier 2014
- (41) Mathé L. *La sérothérapie préventive de la diphtérie : son état actuel, ses indications*. Th Doctorat Méd, Paris : Steinheil ; 1901
- (42) Camescasse J. *Diphtérie sérothérapie : une expérience*. extrait du « Journal de médecine et de chirurgie pratique ». Paris : 25 février 1901
- (43) Inpes. *Calendrier des vaccinations 2014*. <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/calendrier-vaccination.asp>
- (44) Baron S, Bimet F, Lequellec-Nathan M, Patey O, Rebière I, Vachon F. *Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie*. 2000. <http://www.invs.sante.fr/publications/guides/diphtherie/> Consulté en août 2014
- (45) Encyclopédie Universalis. *Tétanos*. 2014
- (46) Agence de la santé publique du Canada. *Le tétanos*. 2012. www.santepublique.gc.ca Consulté en avril 2014
- (47) Achalme P. *Tétanos*. Paris : Rueff; 1895

- (48) Dr Schneider J.J. « Le service de santé de l'Armée Française – Verdun 1916 » Données médicales, 1916
- (49) Nicolas J. Sur un cas de tétanos chez l'homme par inoculation accidentelle des produits solubles du bacille de Nicolaïer. Communication à la société de biologie : 21 octobre 1893. Lyon : A. Waltener ; 1893
- (50) Sir Charles Bell. Opisthotonos, huile sur toile. Edinburgh : Royal College of Surgeons ; 1809
- (51) Lavoué J. Indications respectives de la sérothérapie et vaccination antitétaniques. Th D Méd, Paris; 1934
- (52) Nocard E. Sur la sérothérapie du tétanos - essais de traitement préventif. extrait du bulletin de l'académie de médecine séance du 22 octobre 1895. Paris : Maretheux; 1895
- (53) Krafft C. Tétanos traumatique et sérothérapie préventive. Genève : Soc. Générale d'imprimerie; 1904
- (54) Bazy P. La sérothérapie dans le tétanos, mai 1914. Paris : Association mutuelle des infirmières de la Société de secours aux blessés; 1914
- (55) Roger H. Formes cliniques, prophylaxie et traitement du tétanos. extrait de « La Pratique de chirurgie de guerre aux armés ». Paris : Vigot frères ; 1916
- (56) Debue-Barazer C. et Perrolat S. 1914-18 : guerre, chirurgie, image. Le Service de Santé et ses représentations dans la société militaire Publié dans « Sociétés & Représentations » n°25. Paris : Publications de la Sorbonne; 2008
- (57) Le Clerc R. Le traitement du tétanos par sérothérapie sous anesthésie générale. extrait de la presse médicale (n°7-24 janvier 1931). Paris : Masson ; 1931
- (58) Ramon G. La prévention du tétanos. extrait « Mémoire de l'Académie de chirurgien » 1936 tome 64 n°17. Paris : Masson ; 1938.
- (59) Archambaud R. et Friedmann J. La sérothérapie curative du tétanos. Extrait «Presse Médicale » n°34, 27 avril 1927. Paris : Masson ; 1927.
- (60) Ravina A. Traitement du tétanos par sérothérapie associé à la chloroformisation Bulletin général de thérapeutique. Tome 178. Paris : Doin ; 1927
- (61) Martial R. Sérothérapie préventive du tétanos : sérum antitétanique sec et pulvérisé extrait des « Archives de thérapeutique », 1^{er} mars 1904. Paris ; 1904
- (62) Dr Gindrey J. Chirurgiens de l'impossible..., Dien Bien Phu : le blog des parachutistes coloniaux ; <http://paras-colos.over-blog.com/article-chirurgiens-de-limpossible56141334.html> consulté en juin 2014
- (63) Weinberg M. et Seguin P. Gangrène gazeuse : bactériologie, reproduction expérimentale, sérothérapie. Paris : Masson; 1918

- (64) Encyclopédie Universalis. *Tétanos, traitement du tétanos déclaré*. 2014
- (65) *Tétanos*. <http://www.docteurlic.com/maladie/tetanos.aspx>. Consulté le 28 août 2014
- (66) *Fonds des affections respiratoires, histoire de la tuberculose*. 2013. <http://www.fares.be/content/view/88/238>. Consulté en avril 2014
- (67) U.S. National Library of medicine *Koch, Robert (1843-1910)*. Image from the history of medicine <http://ihm.nlm.nih.gov>. Consulté le 05 octobre 2014
- (68) Mémoires d'ici. *Sanatorium Le Chamossaire, Leysin : une galerie de cure de malades hommes*. Centre de recherche et de documentation du Jura bernois. 03/1939. Collection privée: Madame Aimée Frei, Court. <http://www.m-ici.ch> Consulté le 10 octobre 2014.
- (69) OMS. *Tuberculose*. octobre 2013. <http://www.who.int> Consulté en avril 2014
- (70) Institut Pasteur. *Tuberculose - symptômes, traitement et recherche*. Novembre 2004. <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/tuberculose>. Consulté en mai 2014
- (71) Le Monde Santé. *Tuberculoses multirésistantes : un espoir de traitement*. Publiée 17 mars 2014. <http://www.lemonde.fr>. consulté le 05 décembre 2014
- (72) Galais F. *Un grand fléau la tuberculose*. Paris : Bibliothèque de documentation internationale contemporaine ; 1917
- (73) Collin H. *Contribution à l'étude de la sérothérapie antituberculeuse*. Th D Méd : Paris ; 1943
- (74) Comité national de défense contre la tuberculose. *L'armement antituberculeux français*. Paris : 2 ed Masson & Cie ; 1926
- (75) Viguié de Maillane. *Sérothérapie*. Nîmes : imprimerie La Laborieuse; 1908
- (76) Sézary A. *Tuberculinothérapie et sérothérapie antituberculeuse*. « Les actualités médicales » 2111-5036. Paris : JB Baillièrre et fils ; 1912
- (77) Fouché G. *De l'Échec de la sérothérapie et du sérum de convalescent dans le traitement de la tuberculose pulmonaire*. Th D Méd. Paris ; 1943
- (78) Rappin G. *Sérothérapie et vaccination antituberculeuses*. extrait de « La province médicale » Paris ; 2 décembre 1911
- (79) Sibia J. *Histoire de l'immunologie et saga de l'autoimmunité*. Strasbourg ; Octobre 2010 <http://www.colhemato.fr/insfiles/telechargement/autoimmunité>. consulté le 04 octobre 2014
- (80) Chaparas S. D. *L'immunité dans la tuberculose*. Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé. 1982

- (81) Lagrange P.H. *Immunité antibactérienne « les infections par mycobatéries »* Paris ; octobre 2004 http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2004-octobre/04-oct-descMIT-Lagrange.pdf consulté le 05 octobre 2014
- (82) Institut Pasteur. *Alexandre Yersin*. Photographie des archives de l'Institut Pasteur. 1892
- (83) Perrot A. et Dedet J.P. *Alexandre Yersin, un pastorien en Indochine : sa vie et son œuvre scientifique*. Septembre 2013
- (84) Fundação Oswaldo Cruz : uma instituição a serviço da vida. História. <http://portal.fiocruz.br>. consulté le 11 novembre 2014
- (85) Rédaction d'Allodocteurs.fr. *Le système immunitaire : les défenses de l'organisme*. Avril 2009. <http://www.allodocteurs.fr> consulté le 16 août 2014
- (86) Immunothérapie: tirer parti de l'immunité <http://www.ligue-cancer.net> Consulté le 16 août 2014
- (87) LEEM. *Anticorps, vaccins, immunothérapies allergéniques... tout savoir sur les progrès de l'immunothérapie en 20 questions* publié le 08 Février 2011 <http://www.leem.org> Consulté le 16 août 2014
- (88) Accesmad. *les vaccins et sérums*. <http://mtkfr.accesmad.org> Consulté le 24 août 2014
- (89) Carnoy C. *Les stratégies d'immuno-intervention*. Lille : cours adressé aux étudiants de 4^{ème}, année de pharmacie filière internat ; mai 2009
- (90) Ansm. *Immunoglobulines polyvalentes humaines: Recommandations d'utilisation et hiérarchisation des indications - Point d'information*. 2013. <http://ansm.sante.fr> Consulté le 06 janvier 2015
- (91) Gorochov G, Garraud O, Genin C, Paul S. *Mécanismes d'action des immunoglobulines polyvalentes*. 2011. <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.11.ig.iv.pdf> Consulté le 24 août 2014
- (92) Encyclopédie Larousse. *L'immunothérapie*. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/immunotherapie/41774> Consulté le 25 août 2014
- (93) France info. *Ebola : pourquoi le sérum expérimental injecté à deux Américains fait polémique*. publié le 08 août 2014 <https://fr.news.yahoo.com> Consulté le 10 août 2014
- (94) *ZMappTM Information Sheet*. <http://www.mappbio.com/zmapinfo.pdf> Consulté le 20 août 2014
- (95) Pollack A. *In Ebola Outbreak, Who Should Get Experimental Drug?* The New York Times. 8 août 2014. <http://www.nytimes.com> Consulté le 20 août 2014
- (96) Loria K. *A « secret serum » may have cured two Americans of Ebola- Here's what we know about it*. Business insider. 21 août 2014 www.businessinsider.com Consulté le 31 août 2014

- (97) Gaffney A. Regulatory Explainer: What You Need to Know About the Regulation of Ebola Treatments. Regulatory Affairs Professionals Society News. 07 août 2014. <http://www.raps.org> Consulté le 20 Août 2014
- (98) Ebola: il y a un an, le 1er décès de l'épidémie en Afrique de l'Ouest par RFI santé et Ebola. Publié le 28 décembre 2014 www.rfi.fr Consulté le 06 janvier 2015
- (99) Spanish priest infected with Ebola to receive experimental treatment. Aljazeera. 11 août 2014. www.aljazeera.net Consulté le 30 août 2014
- (100) Pollack A. Second Drug Is Allowed for Treatment of Ebola. The New York Times. 7 août 2014. <http://www.nytimes.com> Consulté le 20 août 2014
- (101) Spanish missionary doctor infected with Ebola dies. USA Today. 12 août 2014. <http://www.usatoday.com> Consulté le 30 août 2014
- (102) American doctor treated for Ebola released from hospital. Reuters. 21 août 2014. <http://www.reuters.com> Consulté le 30 août 2014
- (103) Spanish priest dies of Ebola. The Age Newspaper. 12 août 2014. www.theage.com.au Consulté le 30 août 2014
- (104) Obama: 'Premature' to Say U.S. Should Green-light New Ebola Drug. NBC News. 6 août 2014. <http://www.nbcnews.com> Consulté le 30 août 2014
- (105) Ebola: un sérum expérimental américain envoyé au Liberia. par RFI santé et Ebola. Publié le 12 août 2014 www.rfi.fr Consulté le 30 août 2014
- (106) Recovered Ebola patient William Pooley to return to Africa 'in a few weeks'. BBC News. Publié le 12 septembre 2014. <http://www.bbc.com> Consulté le 28 septembre 2014
- (107) Three leading Ebola experts call for release of experimental drug. Los Angeles Times. 6 août 2014. www.latimes.com Consulté le 20 août 2014
- (108) Ebola: 200 experts réunis en urgence à Genève par l'OMS. Ebola suisse santé et médecine. RFI santé et Ebola. Publié le 04 septembre 2014 www.rfi.fr Consulté le 30 septembre 2014
- (109) Pages 14-18 Forum. Bulletin diagnostic et fiche d'évaluation des soldats blessés. 2014, <http://pages14-18.mesdiscussions.net>. Consulté le 13 décembre 2014



DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DEBONT Marie

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 30 01 2015 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Cine

Avis du conseiller de thèse :

Nom : CARNOY Prénom : Christophe

- favorable
 défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/11/14
Signature:

Avis du Président de Jury :

Nom : Alione Prénom : Stéphane

- favorable
 défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 21/11/14
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen :

- favorable
 défavorable

Le Doyen

L. DOBREUIL



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2014/2015

Nom : DEMONT
Prénom : Marie

Titre de la thèse :

**DE LA SEROTHERAPIE A L'IMMUNOTHERAPIE MODERNE,
UN SIECLE D'AVANCEES MEDICALES.**

Mots-clés : Histoire, sérothérapie, immunothérapie, sérum, diphtérie, tétanos, tuberculose, anticorps, immunoglobuline

Résumé: La fin du XIX^{ème} siècle et le début du XX^{ème} siècle voient apparaître des progrès décisifs dans la lutte contre les maladies infectieuses grâce à la sérothérapie. Cette technique révolutionnaire a connu de grands succès avec notamment les sérums antidiphtérique et antitétanique, mais aussi des échecs comme la sérothérapie antituberculeuse. Elle amena surtout d'importantes avancées scientifiques qui ont permis de comprendre les mécanismes de l'immunité. Aujourd'hui encore la sérothérapie, ou plutôt son évolution actuelle l'immunothérapie, est utilisée dans les protocoles thérapeutiques et reste une voie de recherche majeure pour combattre nombre de pathologies.

Membres du jury :

Président : M. le Professeur ALIOUAT El Moukhtar,
Professeur de parasitologie, Université de Lille II

Assesseurs : M. CARNOY Christophe,
Maître de Conférences, Université de Lille II

Membres extérieurs : M. le Professeur SIMONET Michel,
Professeur de Bactériologie, Université de Lille II
Praticien hospitalier
M. DUPONT François,
Docteur en pharmacie, pharmacie de Bersée