

Il y a un siècle, l'âge d'or de la sérothérapie

M. DEMONT¹, C. CARNOY^{1,2}

RÉSUMÉ

La sérothérapie consiste à utiliser des sérums d'animaux immunisés pour traiter des pathologies infectieuses de l'Homme. Elle vit le jour dans la seconde moitié du dix-neuvième siècle avec l'essor de la microbiologie et l'identification des maladies infectieuses, en parallèle des premiers essais de vaccination. La période allant de 1888 (date des travaux d'Emil von Behring et d'Émile Roux) à 1940 (début d'une décennie durant laquelle les antibiotiques commencèrent à être utilisés pour traiter des maladies infectieuses) correspond à l'âge d'or de la sérothérapie. Cette avancée médicale, couronnée par le premier prix Nobel de Médecine/Physiologie de l'histoire, fut particulièrement efficace pour combattre la diphtérie et le tétanos. L'utilisation du sérum antidiphtérique fit baisser la mortalité liée à la diphtérie et l'utilisation préventive du sérum antitétanique permit d'éviter l'apparition de nombreux cas de tétanos chez les soldats blessés lors de la Première Guerre mondiale. Ces deux sérothérapies représentèrent des progrès médicaux incontestables et permirent de jeter les bases des stratégies d'immunothérapie moderne.

MOTS-CLÉS : sérothérapie, sérum, diphtérie, tétanos, Première Guerre mondiale, Emil von Behring, Jules Héricourt, Charles Richet, Émile Roux.

I. - INTRODUCTION

Le premier prix Nobel de Médecine / Physiologie de l'histoire a été attribué en 1901 à Emil Adolf von Behring pour ses travaux sur la sérothérapie antidiphtérique. Lors de son discours à Stockholm le 12 décembre 1901, le médecin allemand rappela que sans les travaux des microbiologistes Friedrich Löffler et Émile Roux, il n'y aurait pas eu de traitement de la diphtérie par sérothérapie (1). En effet, la découverte des « microbes » et la caractérisation de leur rôle dans les maladies infectieuses ont été la clé pour la mise en place de la sérothérapie au même titre que de la vaccination. Cette stratégie thérapeutique a bouleversé la prise en charge des maladies infectieuses à une époque où les antibiotiques n'étaient pas encore connus. Les sérothérapies antidiphtérique et antitétanique représentent les plus beaux succès de cette approche médicale, toujours en vigueur et à l'origine des stratégies d'immunothérapie actuelles. Leur histoire est le thème de cet article.

II. - 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 d'une épidémie survenue durant la guerre du Péloponnèse et désignée sous le nom de peste d'Athènes par Thucydide. L'historien grec remarqua que seules les personnes qui avaient survécu à la maladie étaient capables de s'occuper des malades (2).

¹ Faculté de Pharmacie de Lille, Université de Lille ; 3, rue du Professeur Laguesse, BP 83, 59006 Lille Cedex, France, christophe.carnoy@univ-lille2.fr

² Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Institut Pasteur de Lille ; 1, rue du Professeur Calmette, 59019 Lille Cedex, France.

Les premières tentatives de thérapie immunitaire apparaissent avec ce que l'on peut considérer comme l'ancêtre de la sérothérapie : l'hémothérapie. Le premier fait se rapprochant le plus de cette technique date du XVII^e 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. Il injecta du sang d'agneau à un jeune homme de quinze ans, fiévreux depuis deux mois et légèrement débile, qui avait déjà eu une vingtaine de saignées sans aucune amélioration. L'adolescent survécut à l'intervention, mais ne fut pas guéri de sa folie ! (2). La fonction thérapeutique de l'immunité est exploitée pour la première fois avec la variolisation, importée d'Orient vers l'Europe au début du XVIII^e siècle. Elle est abandonnée lorsque la vaccination est découverte par Edward Jenner en 1796 (3).

La fin du XIX^e siècle marque un tournant dans l'essor de la sérothérapie. En effet, 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 de nombreuses pathologies, notamment la rage en 1885. Le matin du 6 juillet 1885, Louis Pasteur confie au Dr Grancher la vaccination de Joseph Meister. Ce petit garçon devient alors le premier être humain vacciné contre la rage dans l'histoire de la médecine. En septembre 1885, Pasteur réitère l'expérience chez le jeune Jean-Baptiste Jupille, avec le même succès.

En parallèle, les premiers principes de la sérothérapie commencent à apparaître. En 1888, les physiologistes Charles Richet et Jules Héricourt mettent en évidence le rôle de l'organisme dans l'immunité. Le 5 septembre 1888, ils présentent une communication devant l'Académie des Sciences, intitulée : *De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère, une première réponse expérimentale positive*. Ils y démontrent que le sang est un vecteur de l'immunité. En 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 ». L'idée est donc 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 » (4). Cela correspond à l'acquisition d'une immunité adaptative. Dès lors, le principe de base de l'hémothérapie, puis de la sérothérapie, est défini. Le 7 juin 1890, Albert Charrin révèle pour la première fois que le sérum a les mêmes effets que le sang total et ainsi, ouvre la voie à la sérothérapie (4).

En décembre de la même année, Behring et Kitasato se sont attribués, dans leur mémoire, le mérite des découvertes exposées ci-dessus, au grand dam d'Héricourt qui les avait présentées à la séance du 2 mars 1889 de la Société de Biologie. 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 et des assertions qui dérivent de considérations surannées de philosophie

naturelle ». À 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 de querelles entre les chercheurs français et allemands de l'époque ! (4). Il faut néanmoins concéder à Behring et Kitasato, la découverte en 1890, à Berlin, 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 d'anticorps par Rodney R. Porter et Gerald M. Edelman. Ces derniers recevront le prix Nobel de médecine et physiologie en 1972 pour la découverte de la structure chimique de l'anticorps. Les premiers piliers de l'immunologie commencent à être posés. Enfin, Loeffler met en évidence, en 1891, l'efficacité de la sérothérapie comme traitement.

La sérothérapie sera la première méthode biologique de traitement des maladies infectieuses. Après le Congrès International d'Hygiène de Budapest, en 1895, le principe est acquis. Comme le dit le Dr M. Funck dans son *Manuel de sérothérapie antidiphtérique* paru la même année : « Nous assistons aujourd'hui à la plus grande révolution thérapeutique dont l'histoire de la médecine fasse mention » (5). Son grand succès repose sur les nombreux résultats expérimentaux. C'est la première fois que l'on observe dans le monde médical une unanimité favorable pour une nouveauté thérapeutique (4). Dès lors, le grand enthousiasme qui existe pour la recherche médicale pousse les scientifiques à tester la sérothérapie pour toutes les pathologies infectieuses connues à l'époque : diphtérie, tétanos, tuberculose, pneumonie, choléra, variole, septicémie, syphilis, fièvre typhoïde, influenza, charbon, streptococcie, lèpre, fièvre récurrente, muguet... Parallèlement, les avancées en microbiologie permettent de comprendre la pathogénie des maladies infectieuses. En quelques années, sont définis tous les grands principes de la microbiologie. En 1928, Alexander Fleming découvre dans son laboratoire londonien la pénicilline, qui sera mise sur le marché dans les années 40. La découverte du premier antibiotique mettra fin à l'âge d'or de la sérothérapie.

III. - LA SÉROTHÉRAPIE ANTIDIPHTÉRIQUE

Appelée successivement, angine couenneuse, ulcère gangréneux, *ulcus syriacum*, *ulcus aegyptiacum*... la diphtérie est une maladie infectieuse connue depuis des siècles. Longtemps, les médecins l'ont confondue avec la scarlatine ou de simples angines.

En 1765, Francis Home, un médecin écossais, ébauche une description de la diphtérie qu'il dénomme « Croup » du verbe *to croup* signifiant en anglais : crier d'une voix rauque. Malheureusement, il établit une distinction entre le croup et la diphtérie simple, alors que c'est une localisation différente d'une seule et même maladie (6). Le croup est une laryngo-trachéobronchite gravissime chez le jeune enfant, de 2 à 7 ans, car elle entraîne son asphyxie

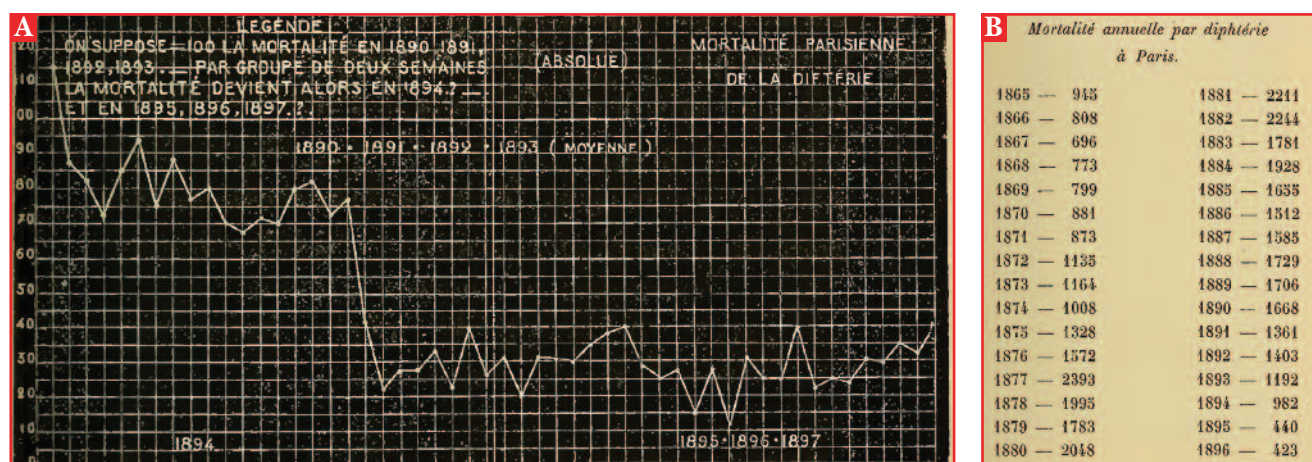


Fig. 1 - Réduction des cas de diphtérie à Paris après introduction de la sérothérapie antidiphtérique en 1894 (4). A - Reproduction de la courbe du nombre de cas de diphtérie à Paris, entre 1890 et 1897. La ligne horizontale partant de 100 représente la mortalité moyenne par diphtérie pour les années 1890 à 1893. Le nombre de cas est donné par quinzaine. La partie de gauche représente les oscillations de la mortalité moyenne par diphtérie en 1894 ; la moitié droite représente les oscillations moyennes pour 1895-1897. B - Reproduction du tableau indiquant la mortalité annuelle par diphtérie, de 1865 à 1896, à Paris.

par obstruction du conduit aérien. Cette forme de la maladie était très fréquente jusqu'au début du XX^e siècle et les médecins de famille avaient toujours sur eux le matériel nécessaire pour pratiquer la trachéotomie.

Ce n'est qu'au début du XIX^e siècle, plus précisément en 1826, que le Docteur Bretonneau fait une description complète de la pathologie dans son mémoire intitulé : *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.* Il y démontre l'origine locale de l'affection par la mise en évidence des « fausses membranes » brillantes et blanchâtres de fibrine, tapissant l'arrière de la gorge des patients, où le microbe se multiplie et prépare l'invasion systémique de l'organisme (7). Ce sont d'ailleurs ces fausses membranes qui ont donné son nom à la maladie : *diphtheriae* signifiant membrane en grec.

À la fin du XIX^e siècle, Klebs découvre en 1883, l'agent causal de la diphtérie et Löffler cultive, sur une gélose au sérum de bœuf coagulé, *Corynebacterium diphtheriae* l'agent responsable de la pathologie. La bactérie sera également dénommée le bacille de Klebs-Löffler en référence à ses deux découvreurs. En parallèle, Roux et Yersin reviennent à la thèse de Bretonneau qui décrivait la diphtérie comme une affection essentiellement locale. L'étude du bacille prélevé dans la gorge de patients atteints de la maladie leur permet, en 1889, de mettre en évidence et d'isoler la toxine diphtérique (8). La dissémination sanguine de cette toxine vers les systèmes cardiovasculaires, rénaux, surrénaux ou nerveux entraîne les manifestations viscérales de cette infection. Faute de prise en charge rapide, des paralysies 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 (8, 9).

A) Les premiers succès de la sérothérapie antidiphtérique

Le 2 septembre 1895, Émile Roux expose son mémoire de sérothérapie antidiphtérique lors du Congrès International d'Hygiène de Budapest. Ses résultats éclatants suscitent l'enthousiasme médical. Il y présente la première application humaine de sérothérapie antidiphtérique réalisée du 1^{er} février au 24 juillet 1894, à l'hôpital des Enfants-Malades de Paris (aujourd'hui hôpital Necker-Enfants malades) (4). Face à ces résultats, l'engouement dans le monde médical est tel qu'il permet de rassembler les moyens nécessaires pour l'application de cette thérapie coûteuse et délicate (8). Dans le chapitre sur la diphtérie de son ouvrage *Sérothérapie. Historique, état actuel, bibliographie* (4), Jules Héricourt, en collaboration avec le Dr Charles Richet, présente les résultats après 4 ans d'application du protocole défini par le Dr Roux. À partir de 1894-1895, dates des premières sérothérapies, la mortalité a fortement baissé, passant à Paris de 1 192 décès en 1893, avant l'instauration du sérum antidiphtérique à 423 décès en 1896 (Figure 1).

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. Dans les formes diphtériques essentiellement locales, l'injection précoce du sérum arrête la propagation des fausses membranes, et 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. La diminution du recours à la trachéotomie et au tubage apporte une avancée médicale considérable (8). Cependant, les paralysies post-diphtériques restent irréversibles malgré le traitement. En effet, l'antitoxine permet d'atténuer les

troubles fonctionnels, mais une fois le nerf endommagé, il ne peut être réparé (5).

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 l'injection ; ils sont peu inquiétants et disparaissent en deux à huit jours.

Il apparaît que la sérothérapie devient inefficace lorsque d'autres bactéries, notamment le streptocoque, s'associent au bacille de Klebs-Löffler. Ainsi, la mortalité lors de ces diphtéries complexes reste très élevée malgré le traitement. Selon Roux, l'association d'une bactérie secondaire n'engendre ni une stimulation de la sécrétion de la toxine 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 en vain de créer un sérum antistreptococcique (4, 6).

B) La préparation et l'administration du sérum antidiphtérique

Le sérum antidiphtérique est obtenu à partir du sang d'animaux auxquels la toxine diphtérique a été inoculée. La préparation de ce sérum nécessite plusieurs étapes consécutives : la fabrication du poison à inoculer, suivie de l'immunisation animale généralement réalisée sur des chevaux, les essais et mesures des concentrations en agents « guérisseurs », la récupération du sérum en saignant l'animal, et enfin la purification du sérum (5).

La préparation de la toxine diphtérique, qui correspond à la première étape délicate, consistait à obtenir la toxine en concentration suffisante pour déclencher une immunité chez l'animal. Pour obtenir un poison avec un pouvoir toxique maximal, il était indispensable de réunir trois conditions : (i) l'emploi de cultures de *C. diphtheriae* très virulentes prélevées dans la gorge des diphtériques, (ii) l'alcalinisation des bouillons et (iii) l'aération des milieux de culture pour avoir, de manière constante, du poison en abondance. La culture arrivée à maturité subissait ensuite un traitement bactéricide par du phénol ou du trichlorure, puis était filtrée sur une bougie de porcelaine poreuse, aussi appelée filtre de Chamberland, afin d'obtenir un produit exempt de germe vivant. La préparation était ensuite utilisée pour l'immunisation. Plusieurs chercheurs mirent au point des techniques d'immunisation, notamment Behring, qui prépara une gamme de dilution du poison diphtérique avec le trichlorure d'iode puis l'inocula aux cobayes par ordre croissant de concentration en toxine jusqu'à injection de toxine pure. Cela permettait d'acquiescer la « *Gründ immunität* » correspondant à l'immunité optimale à atteindre. Pour cette étape d'immunisation,

l'animal « sanguifère » le plus souvent utilisé était le cheval, car il permettait d'obtenir rapidement une grande quantité de sérum : en 80 jours, on pouvait injecter jusqu'à 250 cm³ de toxine pure et n'obtenir qu'une légère réaction locale sans gravité. La chèvre était également utilisée, car l'antitoxine se retrouvant dans le lait et augmentant parallèlement aux taux sanguins, il était donc aisé de mesurer les valeurs d'antitoxine dans le lait. Inconsciemment, les scientifiques venaient de mettre en évidence le passage des anticorps dans le lait maternel et la transmission passive de l'immunité de la mère au nouveau-né. Cela pouvait expliquer pourquoi les nouveau-nés étaient souvent protégés contre la diphtérie. Le sérum était obtenu en saignant l'animal par introduction d'un trocart avec mandrin et tube pour recueillir le sang de la veine jugulaire. Commencait alors la préparation finale du sérum. Tout d'abord, le caillot sanguin était éliminé, puis un conservateur tel que l'acide phénique à 0,5 % (ou le camphre fondu, conseillé par Roux mais moins efficace) était ajouté.

Avant l'injection sérothérapeutique, il fallait déterminer et réajuster, si nécessaire, la concentration en antitoxine du sérum. Différentes méthodes furent testées, mais aucune ne fit foi. Behring et Kitasato démontrèrent qu'il était nécessaire *in vitro* d'augmenter les doses d'antitoxines pour neutraliser la toxine encore présente dans le sérum, et ainsi obtenir une antitoxine plus efficace. Si cette étape n'était pas effectuée, l'antitoxine était saturée par la toxine qui avait été injectée à l'animal pour l'immuniser. Plus tard, Roux s'inspira de la « méthode primitive » de Behring qui permettait d'évaluer la puissance du sérum antitétanique. Il définit que le sérum était apte à la thérapeutique lorsque 1/100 cm³ de sérum injecté à un cobaye de 500 grammes protégeait l'animal contre l'inoculation de 1/2 cm³ de culture virulente. En parallèle, Ehrlich usa d'une technique différente en inoculant une quantité constante de sérum, 24 heures après une dose mortelle de toxine diphtérique. Ces deux méthodes furent abandonnées car, en Allemagne, apparut la « méthode des mélanges » créée par Behring et Ehrlich consistant à injecter, chez des cobayes de 300 grammes, des quantités croissantes de sérum, simultanément avec des doses mortelles de poison (10).

Enfin, vient l'injection du sérum au patient. Lors des premières applications sérothérapeutiques, le protocole de Roux est la référence en France. Il consiste à réaliser systématiquement une injection de 20 cm³ de sérum. Cependant, 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, du stade de la maladie, de l'âge et de la corpulence du patient. L'administration du sérum est réalisée par une injection hypodermique simple dans la cavité abdominale, dans le plus grand respect des conditions d'asepsie qui apparaissent aussi à cette époque (Figure 2A). Il est à noter qu'en 1895, nous sommes au tout début des premières injections hypodermiques. La seringue hypodermique est inventée vers 1840 par Pravaz et commence à être employée

pendant la guerre de 1870 pour injecter la morphine aux soldats blessés (5). Roux, avec l'aide de Collin, met au point une seringue capable d'administrer les 20 cm³ de sérum sans devoir recharger la seringue (Figure 2B).

C) La sérothérapie à Nancy

Dès la fin du XIX^e siècle, le sérum antidiphtérique est disponible en France et en Allemagne. Depuis la guerre de 1870 et la perte du territoire français « Alsace-Moselle », Nancy est située à la frontière franco-allemande (Figure 3). 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 par sa situation géographique, Nancy peut obtenir le sérum salvateur par l'Allemagne via la firme Schering qui distribue le sérum de Behring aux pharmaciens de Metz et de Strasbourg. Malgré tout, le sentiment patriotique très vif à cette époque pousse les pharmaciens de Nancy à se fournir à Paris et il n'est pas rare de voir des médecins se rendre personnellement à Paris (11). La pénurie en sérum pouvant arriver, les médecins et la population souhaitent la création sur place d'un lieu de production massive de sérum. D'ailleurs, le journal *Le Figaro* ouvre le 25 décembre 1894 une souscription nationale, à laquelle beaucoup répondent, afin de rassembler les fonds nécessaires pour accroître la production de l'Institut Pasteur. Le conseil municipal de Nancy apporte, fin octobre 1894, 1 000 francs et lance 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. L'Institut Sérothérapique de l'Est est achevé en 1896. Il ne produit pas seulement le sérum antidiphtérique, mais aussi de la tuberculine et d'autres sérums. D'autres centres de production de sérum sont créés, notamment à Montpellier. À Lille, à la suite d'une épidémie de diphtérie, le conseil d'hygiène de la ville se rend en délégation à Paris pour rencontrer Émile Roux afin de créer un centre de production de sérum antidiphtérique. Louis Pasteur entérine la création de l'Institut Pasteur de Lille en 1894. Il n'est 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 », pouvant arrêter net la production sérique (11).

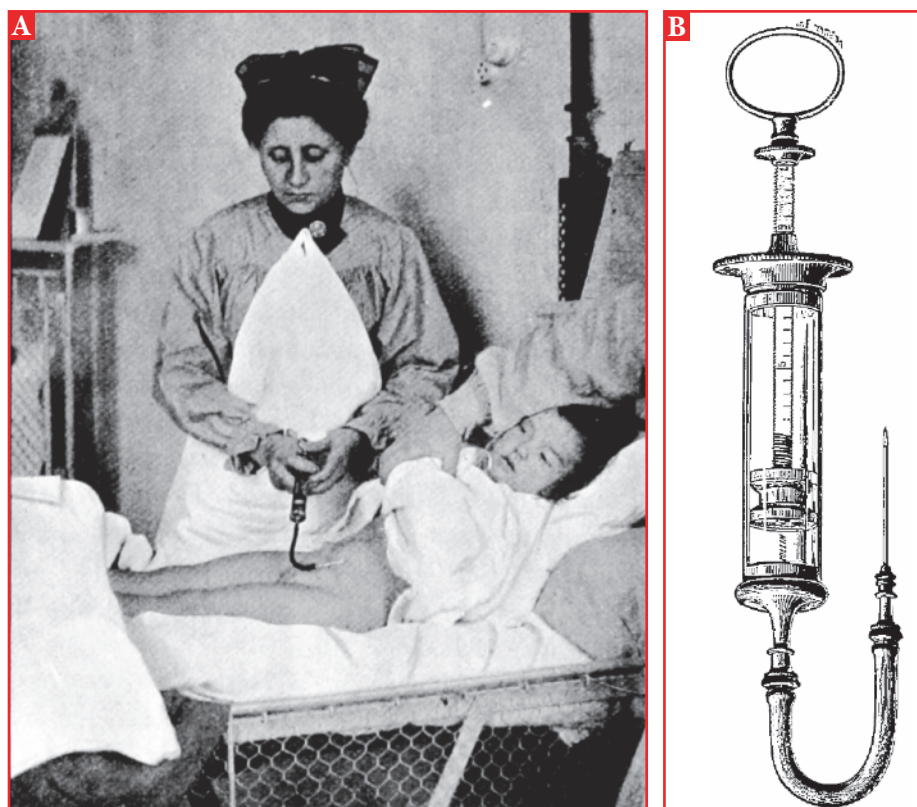


Fig. 2 - Injection de sérum avec la seringue de Roux (10). A - Le sérum est injecté en quelques minutes par voie sous-cutanée, dans l'abdomen. B - La seringue hypodermique de Roux comprend un corps de pompe en verre avec une garniture de métal, un piston en caoutchouc associé à une tige filetée portant des graduations, un ajustage en caoutchouc épais de 10 cm de longueur et enfin une aiguille de calibre plus large que celui des seringues de Pravaz.



Fig. 3 - Divisions territoriales de l'Alsace et de la Lorraine en 1871. La ligne rouge correspond à la frontière franco-allemande telle qu'elle fut définie lors du traité de Francfort du 10 mai 1871.

D) La sérothérapie antidiphtérique, toujours d'actualité

En 1923, Gaston Ramon effectue la première vaccination efficace par l'anatoxine diphtérique. La loi du 25 juin 1938 rend la vaccination antidiphtérique obligatoire en France pour toute la population, ce qui est encore le cas aujourd'hui. La forte diminution des cas de diphtérie en Europe après la Seconde Guerre mondiale est due non seulement à l'amélioration des conditions d'hygiène, mais surtout à l'efficacité des campagnes de vaccinations. En France, l'absence de cas de diphtérie entre 1990 et 2001, laissait présager une disparition de la maladie. Cependant, l'apparition depuis 2002 de cas de diphtérie, importés ou liés à des infections par des souches de *Corynebacterium ulcerans* ou *Corynebacterium pseudotuberculosis* productrices d'une toxine proche de la toxine diphtérique, démontre que le risque diphtérique n'a pas disparu (12). Cette situation n'est pas unique à la France mais touche aussi d'autres pays européens. Très récemment, le 27 juin 2015, l'hôpital de Vall d'Hebron de Barcelone annonçait le décès par diphtérie d'un enfant de 6 ans non vacciné. L'Espagne n'avait pas déclaré de cas de diphtérie depuis 1987. Ces épisodes, certes rares, nécessitent une prise en charge rapide qui n'a guère évolué depuis le milieu du XX^e siècle. Elle repose toujours sur l'isolement du patient associé à une antibiothérapie, une sérothérapie antidiphtérique et une mise à jour de la vaccination (9). On le voit, la sérothérapie antidiphtérique reste, encore aujourd'hui, un élément clé du traitement des patients atteints de diphtérie.

IV. - LA SÉROTHÉRAPIE ANTITÉTANIQUE

Le tétanos est une toxi-infection non contagieuse, extrêmement grave et souvent mortelle, due à *Clostridium tetani*. En 1884, Arthur Nicolaïer cultive la bactérie, et la toxine tétanique (tétanospasmine) est découverte six ans plus tard par Knud Faber. Les spores de cet agent infectieux, très résistantes, pénètrent dans l'organisme à l'occasion d'une plaie, germent et produisent les bacilles. Ces microorganismes, strictement anaérobies, prolifèrent alors dans les tissus nécrosés et sécrètent l'exotoxine. La toxine tétanique, une métallo-protéase, est endocytée par un motoneurone au niveau d'une jonction neuro-musculaire, rejoint le système nerveux central par transport axonal rétrograde, et bloque la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs tels que la glycine et l'acide γ -aminobutyrique (GABA) : trois jours à trois semaines après la blessure, des spasmes et des contractures apparaissent. Les contractures musculaires s'étendent en quelques jours à l'ensemble de la face provoquant l'apparition du « rire sardonique » associé à un trismus (13). Le patient présente ensuite une rigidité musculaire des bras, des jambes et de l'abdomen, associée à des spasmes douloureux. Les contractures musculaires sont parfois si violentes que les os se brisent. Plus tard, des complications peuvent survenir telles que des problèmes respiratoires, un coma voire le décès du patient (14, 15).

A) La sérothérapie antitétanique, un traitement préventif

Contrairement à la sérothérapie antidiphtérique, la sérothérapie antitétanique curative s'avère décevante. En effet, Roux n'obtient une survie que de 50 % lors de l'usage de sérum curatif chez des patients atteints de tétanos. Comme le dit Edmond 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* » (16). Pourquoi la sérothérapie antidiphtérique est-elle plus efficace que celle antitétanique ? Pour la diphtérie, l'intoxication se fait après développement des fausses membranes dans la gorge du patient ; il est donc possible d'intervenir avant que l'intoxication soit complètement réalisée et plus tôt 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 des premiers symptômes de la maladie, il est déjà trop tard pour intervenir car les signes cliniques sont dus à la dissémination de la toxine dans le système nerveux central (16).

Dans un tétanos généralisé, la période silencieuse d'incubation de quelques jours avant l'apparition de contractures est incontournable. Cela s'explique par le fait que le « poison » n'est pas toxique de lui-même, la toxicité étant due au métabolite secondaire : sorte de strychnine, stimulant du système nerveux central, qui provoque les contractions. Cette période d'incubation correspond donc au temps nécessaire à la métabolisation de la toxine (17) : on sait aujourd'hui que la période d'incubation assez longue de la maladie est due au temps de migration axonale rétrograde de la toxine tétanique. Par conséquent, le tétanos doit être rapidement suspecté par le contexte, notamment d'une plaie souillée. Son diagnostic est en effet basé sur les symptômes cliniques, mais une fois que ceux-ci sont apparus, il est trop tard pour agir (14). Il faut donc intervenir préventivement. En 1895, Nocard constate que la sérothérapie du tétanos peut être réalisée quelques heures après l'infection, mais avant les premiers symptômes (18).

Les plaies responsables du tétanos peuvent aller d'une simple écorchure ou piqûre à une plaie anfractueuse. Dès le début du XX^e siècle, l'injection préventive de sérum antitétanique en cas de plaie douteuse est un devoir professionnel. Voici le dialogue entre deux médecins dont l'un, ayant causé quelques éraflures à un jeune homme suite à une collision dans la cour d'une gare, s'était contenté de panser les blessures du jeune homme.

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

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'ensuit alors un procès qui condamne le médecin à des dommages et intérêts exorbitants (19).

B) Le sérum antitétanique pendant la Première Guerre mondiale

Dès le début de la Première Guerre mondiale, est mise en place la sérothérapie antitétanique comme en témoigne la conférence du docteur Bazy, chirurgien de l'hôpital de Beaujon, s'adressant aux infirmières de la Société de secours aux blessés militaires (19). Cette conférence a pour but d'éduquer les infirmières en arrière du front, notamment au Maroc et dans le Sud-Oranais, à reconnaître une plaie à risque tétanique, pour qu'elles effectuent, le plus rapidement possible, une sérothérapie préventive. Il est à préciser que, puisque la sérothérapie n'apportait qu'une immunité temporaire, les infirmières devaient renouveler les injections chez les blessés ayant des plaies suppuratives, car tant que la suppuration persistait, il y avait un grand risque de contracter le tétanos (19). En temps normal, il était conseillé aux infirmières de désinfecter les plaies, car si celles-ci ne suppuraient pas, il n'y aurait pas de sécrétion de la toxine. Cependant, en temps de guerre, il était impossible de respecter les règles d'asepsie, faute de temps et de moyens et donc l'injection préventive de sérum devait 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'allait sur le terrain sans provision de sérum (19).

Pendant la guerre des tranchées, les soldats étaient toujours dans des boues probablement souillées par des spores de *C. tetani*. 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 pratiquaient 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 permit de réduire considérablement l'incidence de cette infection (20). Cependant, cette sérothérapie fut difficile à mettre en place et il y eut beaucoup de cas de tétanos pendant les premiers mois des hostilités.

À 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 (13). En conséquence, après vingt mois de conflit, le nombre de cas est devenu relativement faible. 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.

La guerre a permis de grandes avancées médicales contre le tétanos : on a pu observer les différentes formes

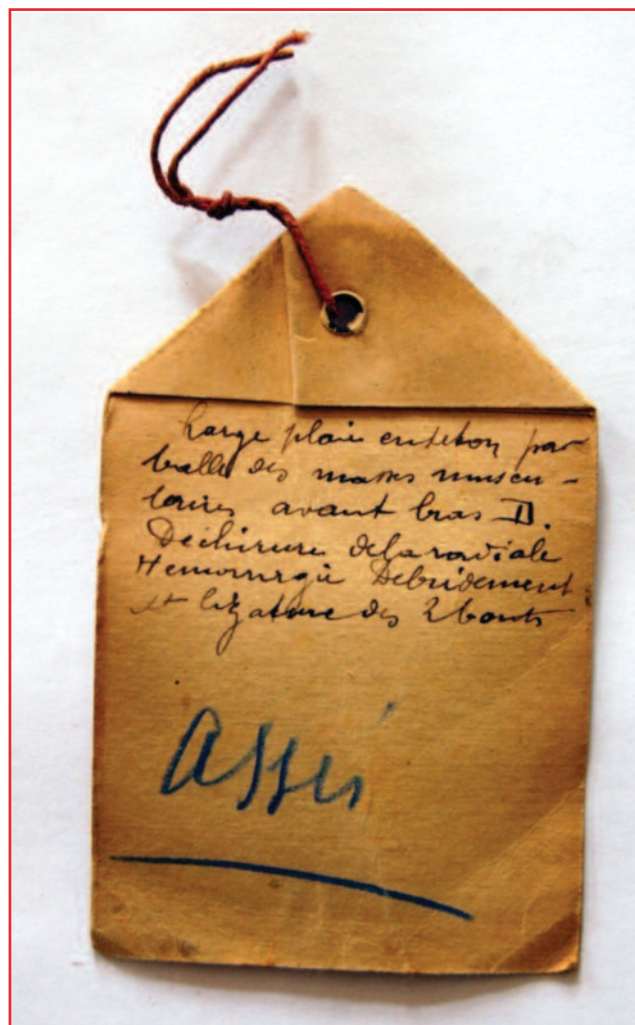


Fig. 4 - Fiche (recto-verso) de blessure de guerre d'un soldat français ayant reçu une injection de sérum antitétanique (http://pages14-18.mesdiscussions.net/pages1418/Forum-Pages-d-Histoire-service-sante-1914-1918/bulletin-diagnostic-evacuations-sujet_1236_1.htm).

cliniques de la maladie et établir la pertinence des moyens prophylactiques, ainsi que l'aboutissement des méthodes de traitements (20). La prophylaxie reposait sur le nettoyage complet des plaies associé à une injection préventive de sérum antitétanique. D'une part, le nettoyage permettait, par un débridement large des plaies anfractueuses et l'enlèvement de terre et débris de vêtements entraînés par les éclats d'obus, de se débarrasser des germes contaminants et d'éviter les pullulations ultérieures. Il

fallait rechercher les projectiles, quand ils n'étaient 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 (20). D'autre part, une dose prophylactique de 20 ou 30 cm³ de sérum était injectée le plus tôt possible pour toutes blessures de guerre au poste de secours ou à l'ambulance de triage. Si l'afflux considérable des blessés dans un combat meurtrier empêchait les premiers échelons de secours de pratiquer l'injection, celle-ci devait être faite dès l'arrivée du blessé à l'hôpital d'évacuation. Une seconde injection était réalisée huit jours après (13, 20).

À l'époque, le sérum n'était pas conditionné dans des seringues pré-remplies comme aujourd'hui, aussi, dans les postes de secours, les ustensiles, ampoules et seringues servaient pour plusieurs blessés. L'aiguille était périodiquement chauffée à blanc pour être désinfectée (13). Chaque blessé de guerre avait une fiche de renseignement sur l'injection : la nature du sérum, la dose et la date de l'injection (Figures 4 et 5) (21). Dans les hôpitaux militaires, il y avait plusieurs types de sérum : celui produit aux États-Unis désigné par la lettre A et le sérum B français de l'Institut Pasteur (20). Ces informations permettaient aux médecins militaires, chargés de trier les blessés et de les évacuer si nécessaire vers les hôpitaux intérieurs, de vérifier la prise en charge faite au premier poste de soins et ainsi de rattraper les injections manquantes. Dans le cas d'un blessé qui n'aurait plus de fiche ou une fiche incomplète, il était recommandé de le considérer comme n'ayant pas reçu de sérum (20). Selon les témoignages d'anciens com-



Fig. 5 - Soldats français de la Première Guerre mondiale, triés et porteurs d'une fiche d'évacuation, prêts à être évacués (21).

battants, lorsque les réserves de sérum faisaient défaut aux médecins des postes de secours, l'injection était réservée aux officiers blessés (13).

Lors de la « Grande guerre », on compta 128 cas de tétanos sur 10 896 blessés hospitalisés dans les camps retranchés de Paris. Ces cas étaient presque exclusivement

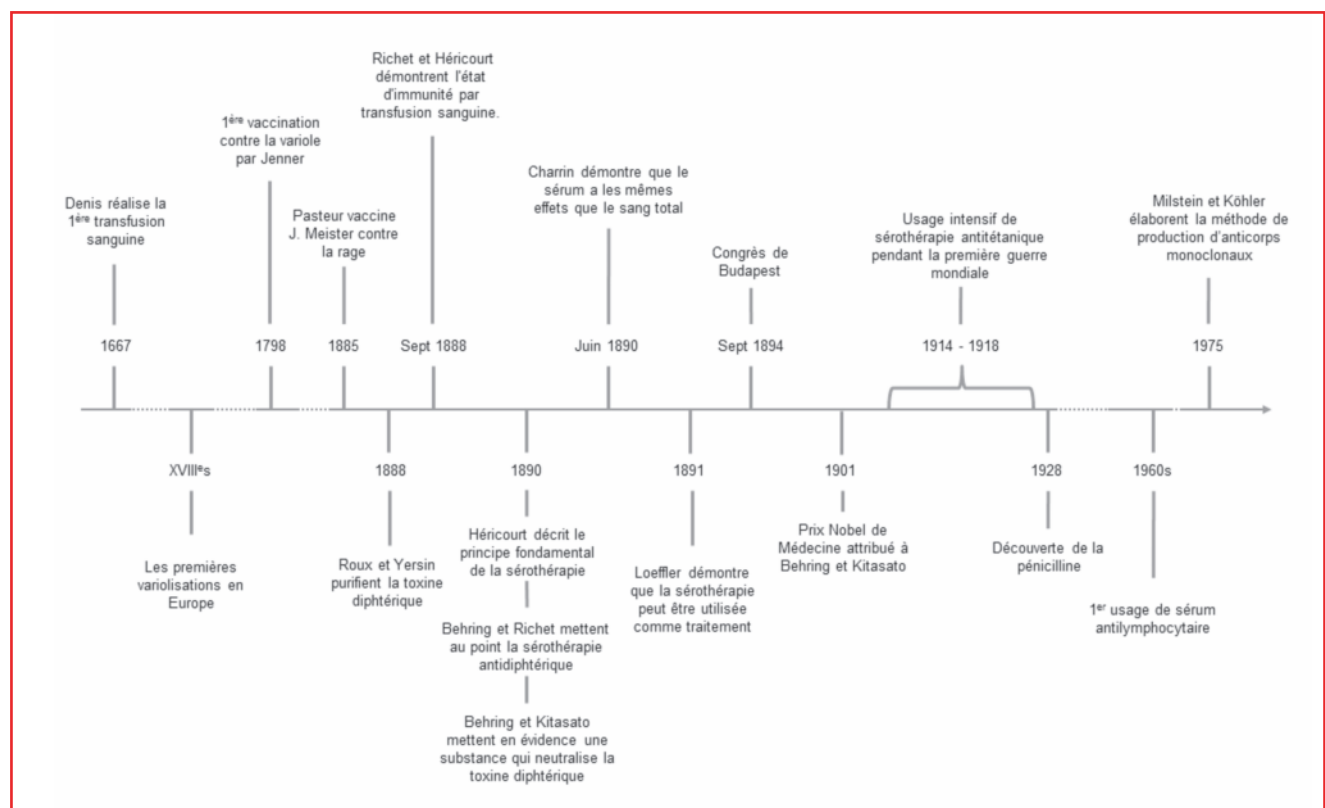


Fig. 6 - Les dates-clés de l'histoire de la sérothérapie.

apparus dans les services où l'injection préventive n'était pas habituellement réalisée. Le Dr Pierre Fredet, au moment de la première victoire de la Marne, trouva dans son hôpital douze blessés allemands. Le médecin, qui les soigna, leur refusa le sérum antitétanique : six de ces soldats succombèrent au tétanos. De même le chirurgien Walter n'ayant pas de sérum en quantité suffisante fut obligé, en de telles circonstances, de ne l'administrer qu'à cent patients et de le refuser aux cent autres de son service ; dans ce second groupe, 18 % moururent du tétanos contre 1 % pour l'autre groupe (17). Ce triste épisode démontre bien l'efficacité de la sérologie antitétanique.

C) La sérothérapie antitétanique : toujours utilisée

En France, les cas et les décès liés au tétanos ont fortement diminué grâce notamment à la vaccination disponible depuis 1938 et rendue obligatoire en 1952. Actuellement, même si l'incidence annuelle moyenne est faible (0,3 cas par million d'habitants) (22), le tétanos reste une infection grave souvent mortelle qui touche préférentiellement les personnes âgées, mal vaccinées (23). Lors d'une suspicion de tétanos, la prise en charge doit être rapide. Outre le nettoyage de la plaie, elle consiste à injecter des gammaglobulines humaines spécifiques antitétaniques, associées à une mise à jour de la vaccination. En cas de plaie tétanigène, une antibiothérapie est préconisée (22). On le voit, même si la source des sérums n'est plus animale comme au XIX^e siècle, mais humaine à partir de dons sanguins, la sérothérapie fait toujours partie de l'arsenal thérapeutique contre le tétanos.

V. - CONCLUSION

L'âge d'or de la sérothérapie, de la fin du XIX^e au début XX^e siècle, coïncide avec celui de la microbiologie et la découverte d'un grand nombre de pathogènes infectieux et correspond à une thérapie anti-infectieuse avant l'ère des antibiotiques (Figure 6). La sérothérapie, au même titre que la vaccination, a contribué à poser les bases de l'immunologie moderne, puisque c'est la compréhension des mécanismes d'action de ces « sérums salvateurs » qui a permis de découvrir les anticorps, puis les mécanismes de l'immunité cellulaire au milieu du XX^e siècle. Par ailleurs, la sérothérapie est encore d'actualité : non seulement des sérums immuns sont toujours utilisés dans le traitement de la diphtérie ou du tétanos, mais ils le sont également contre les envenimations, ou en prévention et traitement du rejet de greffe. Les biothérapies actuelles à bases d'anticorps monoclonaux, qui font partie de l'arsenal thérapeutique le plus pointu pour combattre les pathologies inflammatoires ou tumorales, doivent aussi beaucoup à la sérothérapie mise en place il y a plus de 100 ans, par des biologistes et médecins visionnaires.

Conflit d'intérêt : aucun.

Remerciements : les auteurs remercient le Pr Michel Simonet pour l'intérêt qu'il a porté à la thèse de Doctorat de Pharmacie de Marie Demont, Madame Stéphanie Herwegh et le Dr Claude Demont pour la relecture du texte, et Madame Céline Demont pour son expertise historique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) von Behring E. Serum therapy in therapeutics and medical science. Nobel lectures, Physiology or Medicine, 1901-1921. *Elsevier*, Amsterdam ; 1967 : 561 p.
- (2) Daguet A, Watier H. La sérothérapie, entre innovations thérapeutiques et progrès scientifiques à la fin du XIX^e siècle et au XX^e siècle. *Rev Prat* 2012 ; **62** : 1177-81.
- (3) Berche P. Une histoire des microbes. *John Libbey Eurotext*, Montrouge ; 2007 : 307 p.
- (4) Héricourt J. La sérothérapie : historique, état actuel, bibliographie. *Rueff*, Paris ; 1899 : 336 p.
- (5) Funck M. Manuel de sérothérapie antidiphtérique. *Georges Carré*, Paris ; 1895 : 188 p.
- (6) Teyssou R. La médecine à la Renaissance et évolution des connaissances de la pensée médicale du quatorzième au dix-neuvième siècle en Europe. *L'Harmattan*, Paris ; 2002 : 658 p.
- (7) 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... *Crevot*, Paris ; 1826 : 540 p.
- (8) Guelpa G. L'angine diphtérique - La sérothérapie de la diphtérie. *Maloine*, Paris ; 1895 : 35 p.
- (9) Haut Conseil de la Santé Publique. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. 2011 : 53 p.
- (10) Deguy M, Weill B. Manuel pratique du traitement de la diphtérie : sérothérapie, tubage, trachéotomie. *Masson et Cie*, Paris ; 1902 : 294 p.
- (11) Percebois G. Débuts de la sérothérapie à Nancy. Colloque du comité des travaux historiques et scientifiques, 110^{ème} congrès national des sociétés savantes, Montpellier, 1985.
- (12) Bonmarin I, Guiso N, Le Flèche-Matéos A, Patey O, Grimont P, Levy-Bruhl D. Diphteria: a zoonotic disease in France? *Vaccine* 2009 ; **27** : 4196-200.
- (13) Schneider JJ. Le service de santé de l'armée française : Verdun, 1916. *Serpenoise*, Metz ; 2008 : 317 p.
- (14) Popoff MR, Poulain B. Tétanos : physiopathologie, épidémiologie, formes cliniques, traitements et vaccination. *Antibiotiques* 2005 ; **7** : 23-41.
- (15) Achalmé P. La sérothérapie. *Rueff*, Paris ; 1895 : 240 p.
- (16) Nocard E. Sur la sérothérapie du tétanos : essais de traitement préventif. *Bull Acad Méd* 1895 ; séance du 22 octobre : 407-18.
- (17) 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. *A. Wallener*, Lyon ; 1893 : 5 p.
- (18) Lavoué J. Indications respectives de la sérothérapie et de la vaccination antitétaniques, sérovaccination et séroprophylaxie, vaccinations associées. *Legrand*, Paris ; 1934 : 75 p.
- (19) Bazy P. La sérothérapie dans le tétanos, mai 1914. Association mutuelle des infirmières de la Société de secours aux blessés, Paris ; 1914 : 15 p.
- (20) Roger H. Formes cliniques, prophylaxie et traitement du tétanos. Pratique de la chirurgie de guerre aux armées. *Vigot frères*, Paris ; 1916 : 510 p.
- (21) Debue-Barazer C, Perrolat S. 1914-18 : guerre, chirurgie, image. Le Service de Santé et ses représentations dans la société militaire. *Sociétés & Représentations* 2008 ; **25** : 233-53.
- (22) Antona D, Renault A. Prévention du tétanos. *Rev Prat* 2007 ; **57** : 211-6.
- (23) Antona D. Le tétanos en France entre 2008 et 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; **26** : 303-6.