FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Robert JEUDON

Né au Breil (Sarthe) le 11 juillet 1894.
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne de l'Hôpital de Rotschild
Croix de Guerre

LE

TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE

PAR LES INJECTIONS DE PROPEPTONE

Président : M. NOBÉCOURT, *professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1921

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Robert JEUDON

Né au Breil (Sarthe) le 11 juillet 1894
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne de l'Hôpital de Rotschild
Croix de Guerre

LE TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE PAR LES INJECTIONS DE PROPEPTONE

Président : M. NOBÉCOURT, *professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	PIERRE DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, GOSSET, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DR LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ANGERS

AUX MORTS ET AUX VIVANTS VICTORIEUX

DE LA 77e DIVISION D'INFANTERIE ALPINE

AVANT-PROPOS

La très ancienne tradition qui consiste à terminer par une thèse les études médicales vient de résister à de rudes assauts.

Il est certain cependant que les travaux intéressants atteindraient beaucoup plus sûrement leur but de propagation dans les régions de Province et de l'Etranger privées de centre universitaire, par une simple publication dans notre grande presse médicale ; et d'autre part ceux d'entre nous qui se livrent aux recherches scientifiques économiseraient un temps précieux si l'on allégeait nos collections d'un grand nombre de ces modestes ouvrages écrits bien souvent dans le seul but de sacrifier à la nécessité des réglements.

Mais il est une autre tradition — et celle-ci fait honneur à notre chère profession — qui veut que ce travail soit précédé d'un regard en arrière et d'un témoignage de reconnaissance à l'adresse de ceux qui ont contribué à notre instruction scientifique et à notre éducation professionnelle. C'est là un devoir particulièrement agréable à remplir pour ceux qui comme nous ont eu la bonne fortune de rencontrer

tout le long de leur chemin des maîtres éminents, dont la bienveillance et l'appui moral, si précieux aux périodes parfois difficiles d'études si longtemps bouleversées par la guerre, ne nous ont jamais fait défaut.

Notre reconnaissance ira tout d'abord à nos premiers maîtres de l'Hôtel-Dieu d'Angers : M. le professeur MONTPROFIT, Professeur de clinique chirurgicale, qui guida nos premiers pas d'étudiant et qui depuis n'a jamais cessé de nous aider de ses conseils et de sa haute autorité. M. le professeur THIBAULT, Professeur de clinique Médicale, grand clinicien doublé d'un grand cœur, dont la vie toute de travail et de dévouement à ses malades et à ses élèves est le plus bel exemple qu'on puisse donner à qui aborde la profession médicale.

Nous sommes fier d'avoir été leur élève, nous sommes heureux de leur apporter ici ce faible témoignage de notre affection et de notre reconaissance.

Nous n'oublions pas non plus ce que nous devons :

A nos autres maîtres de l'Hôtel-Dieu : M. le Professeur DÉNÉCHAU, et de l'Ecole de médecine d'Angers, MM. BOQUEL, BRIN, MAREAU *(in memoriam)*, CH. MARTIN, PAPIN.

A nos maîtres du début de la guerre : MM. les professeurs agrégés CHEVASSU et JEANBRAU, M. le Docteur VIANNAY, chirurgiens de l'ambulance chirurgicale automobile n° 12.

A nos maîtres de stage et d'externat dans les hôpitaux de Paris : MM. les professeurs HUTINEL et COUVELAIRE ; MM. les Docteurs LAUNAY, DUPUY-DUTEMPS, Marcel PINARD.

A M. le Docteur REBLAUD, chirurgien de l'hôpital de Rotschild.

A MM. les Docteurs :

TIXIER — Médecin des Hôpitaux, Chef de Laboratoire
MAILLET — Chef de Clinique
NADAL — Chef de Clinique adj.

A l'Hôpital des Enfants-Malades

Qui, par la large hospitalité qu'ils nous ont offerte dans le service, nous ont permis de poursuivre ce modeste travail.

A notre maître M. le professeur NOBÉCOURT

Professeur de Clinique Médicale Infantile
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

LE TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE

PAR LES INJECTIONS DE PROPEPTONE

INTRODUCTION

L'apparition de la peptone dans le traitement de l'hémophilie est de date récente.

Ayant eu l'occasion de suivre, à l'hôpital des Enfants-Malades, sous la direction de nos maîtres MM. Nobécourt et Tixier, un certain nombre d'hémophiles traités par cette méthode encore peu connue, il nous a paru intéressant d'en rapporter les observations et d'en tirer quelques conclusions théoriques et pratiques.

Mais pour en comprendre la mode d'action, il est nécessaire de se rappeler les idées actuelles sur les modifications du sang dans les états hémorragiques, car ces notions récentes sont à l'origine de la conception thérapeutique que nous défendons ici.

Après un bref historique du traitement de l'hémophilie, nous résumerons donc les recherches poursuivies au cours de ces dernières années dans le but de pénétrer le mécanisme, encore obscur il faut l'avouer, de la coagulation du sang. Ce mécanisme en effet, nous le verrons, domine toute la pathogénie de l'hémophilie.

Nous montrerons ensuite comment ces données ont permis de démontrer *in vitro* la possibilité que nous avons d'agir sur la coagulation.

Passant enfin sur le terrain clinique, nous rapporterons les six observations que nous avons pu recueillir, puis nous discuterons les résultats obtenus.

HISTORIQUE

La disposition spéciale de certains individus aux hémorragies est connue depuis les temps les plus reculés.

Un médecin arabe du nom d'Alsa-Haravi, mort à Cordoue en 1107, raconte qu'il vit, au cours de ses nombreux voyages, des enfants qui s'étaient frotté les gencives avec leurs mains, dont le sang avait coulé jusqu'à ce que mort s'ensuive (Donmartin)

Mais ce n'est qu'à la fin du XVIIIe siècle que l'attention des médecins se porte sur cette curieuse affection, et les observations se multiplient alors dans les pays où elle se rencontre plus souvent que chez nous : en Amérique, en Angleterre, en Allemagne.

En France, le premier travail important sur la question et celui de *Lebert*, sur les « hémorragies constitutionnelles », en 1837.

Mais l'hémophilie ne sera considéré et définie comme une entité morbide selon les uns, comme une diathèse pour d'autres (et ce dernier terme nous semble préférable si on lui donne son sens exact de disposition particulière de l'organisme)—qu'avec les travaux de Grandidier (1855) en Allemagne, de Gavoy, Resal, Grenaudier (1882), en France, pour ne citer que

les principaux. De leurs recherches se dégagent déjà 2 grandes notions étiologiques : le caractère héréditaire et familial de l'hémophilie, sa répartition géographique.

Enfin *Hayem*, et Donmartin (1903) résumant dans sa thèse les travaux de son maître *Vaquez*, en donnent la première définition clinique complète, et qui reste classique : « C'est une disposition le plus souvent héréditaire et congénitale, beaucoup plus rarement acquise, aux hémorragies. Elle s'observe presque exclusivement chez les enfants mâles, auxquels elle est transmise par une mère *en apparence* saine. Elle se caractérise cliniquement : par des hémorragies externes, spontanées ou traumatiques ; des hémorragies interstitielles (ecchymoses, pétéchies, hématomes.) ; des arthropathies, et *un état particulier du sang* ».

Quand au traitement, qui nous intéresse plus particulièrement ici, il ne pouvait être, jusqu'à une époque toute proche de nous, que purement empirique ou au contraire mécanique, et ne s'adressait qu'à l'hémorragie une fois constituée, puisque cet « état particulier du sang », que nous savons aujourd'hui être la lésion fondamentale dans l'hémophilie, était à peine mentionné. Aussi l'arsenal thérapeutique se bornait-il aux agents hémostatiques usuels, c'est-à-dire aux procédés mécaniques d'hémostase : chaleur, tamponnement, cautérisation ignée, ou à d'autres procédés dont les uns étaient purement empiriques, et les autres pratiquement irréalisables, tels que le

transfert dans les climats où la maladie était inconnue.

Littré, dans son « dictionnaire » (1893) préconise : les styptiques, les refrigérents, l'hydrothérapie, et recommande de combattre l'anémie consécutive aux hémorragies par le fer ou le quinquina. Nous n'insistons pas davantage sur ces procédés, non plus que sur les purgatifs salins que défendait Renerdin, (1895), les boissons acidulées, les toni-cardiaques, les sels de quinine, le tanin, l'ergot, etc..., qui ont été tour à tour en faveur mais ne reposent sur aucune base scientifique.

Ce fut ensuite l'époque où l'on rechercha ailleurs que dans l'état du sang la pathogénie de l'affection. Lancereaux se faisait le défenseur de la théorie nerveuse, *Gilbert et Lereboullet* faisaient de l'hémophilie une forme hémorragique de la cholémie familiale.

Mais il nous paraît aujourd'hui évident qu'on ne pouvait entrer dans la voie des méthodes thérapeutiques rationnelles qu'en partant de ce principe que la lésion essentielle, contre laquelle doivent tendre tous nos efforts (puisque nous ne possédons pas encore la nature exacte de cette affection) est une altération du sang constante chez tous les hémophiles.

Dès lés premières recherches que permit l'avènement des techniques et de l'outillage modernes de nos laboratoires, on s'accorda en effet sur ce point que les lésions du sang dominent toute la pathogénie de l'hémophilie, et que l'une d'elle est constante : *un retard marqué de la coagulation du sang*. Grandi-

dier, Lossen, Wright, Sahli, signalent les premiers ce fait capital, et Hayem dans son traité donne du sang des hémophiles les caractères suivants : retard de la coagulation ; physionomie spéciale du caillot : rouge sombre dans ses parties inférieures, couenneux à la partie supérieure ; élasticité et fermeté du coagulum.

A partir de ce moment diverses théories s'efforcent d'expliquer le retard de la coagulation, de chacune d'elle naît une méthode thérapeutique nouvelle.

Krilitchewsky le premier avait signalé, dès 1886, la possibilité de la formation anormale de certaines albuminoses qui rendraient le sang incoagulable et son issue hors des vaisseaux impossible. *Merklen* reprenant ces travaux estime que ce fait permet d'expliquer la nature des phénomènes observés dans l'hémophilie, qui devenait pour cet auteur « une toxémie dont la cause serait analogue à l'incoagulabilité signalée dans le myxœdème où le sang renfermerait de la mucine, qui ne s'y rencontre pas à l'état normal ».

Partant de ce principe, l'opothérapie thyroïdienne fut proposée par de nombreux auteurs. L'adrénaline eut aussi son heure. Elle reste encore actuellement le meilleur vaso-constricteur dont nous disposions, mais l'expérience montre que, si elle réusssit fort bien comme hémostatique local, elle ne donne aucun résultat apparent dans l'hémophilie.

Mais les médicaments qui s'imposèrent d'emblée, et qui restent classiques, sont : les sels de chaux, la gélatine, le sérum frais. L'observation clinique montre

en effet que leur action est susceptible de diminuer ou d'arrêter les processus hémorragiques tels que l'hémophilie et le purpura. Les résultats sont malheureusement inconstants, mais ces méthodes thérapeutiques sont rationnelles, et, les premières, elles avaient pour but une action directe sur la coagulation.

Les *sels de calcium*, dont le plus efficace est le chlorure, furent expérimentés pour la première fois par Wright, à la suite des travaux d'Arthus et de Pagès montrant le rôle important de ces sels dans la coagulation sanguine. La posologie en a été mise au point par *Carnot*. Mais, bien qu'il y ait des cas ou le retard de la coagulation se soit trouvé diminué, comme dans ceux que rapporte Carrière, les résultats sont très inconstants, et d'ailleurs, *in vitro*, la coagulation n'est pas accélérée par l'addition de chlorure de calcium (P.-E. Weil), et nous savons aujourd'hui que dans l'hémophilie la teneur du sang en calcium n'est pas diminuée.

La gélatine, injectée dans les vaisseaux, jouit de propriétés coagulantes (Dastre), mais son emploi est peu pratique et même dangereux à cause de la difficulté d'obtenir une bonne stérilisation de ce produit. De plus, il semble bien qu'en injections sous-cutanées elle n'ait que peu ou pas d'action, et les essais cliniques n'ont donné aucun résultat satisfaisant (Gley et Camus, M. Labbé et Carrière).

Le *sérum frais de cheval* enfin, en injections sous-cutanées, a une action beaucoup plus marquée sur

la rapidité de la coagulation sanguine. Frey (1898), P.-E. Weil (1905) et d'autres auteurs en ont obtenu de très bons résultats. Ce sérum, soit naturel, soit sous les différentes formes sous lesquelles il est plus habituellement présenté aujourd'hui dans le commerce, peut effectivement corriger passagèrement les anomalies de la coagulation sanguine. Mais ces sérums sont nettement moins efficaces dans l'hémophilie familiale que dans l'hémophilie acquise et que dans les autres processus hémorragiques. Chez l'enfant qui fait l'objet de notre première observation, nous verrons qu'on n'a constaté après son emploi aucun effet favorable cliniquement, alors qu'on a constaté au laboratoire une certaine amélioration des temps de coagulation. Cette observation, de même que celles de *M. Labbé* et d'autres auteurs, montre que l'amélioration des hémorragies et celle de la coagulation ne marchent pas toujours parallèlement. En résumé, ces sérums, s'ils conservent toute leur valeur dans certains processus hémorragiques accidentels et surtout comme agents hémostatiques locaux sur une surface saignante accessible en attendant les effets de la méthode que nous allons maintenant exposer, ne semblent pas avoir dans l'hémophilie les heureux effets qu'on en avait espéré.

En effet, l'action curative de ce sérum n'est pas propre à ce liquide mais s'étend à toutes les albumines étrangères, parmi lesquelles la propeptone est la plus active et la plus facile à employer. C'est ce que nous allons maintenant essayer de montrer.

Pour cela, il nous paraît indispensable de rappeler tout d'abord les remarquables travaux de Nolf et Herry, les auteurs belges qui ont les premiers conçu cette méthode thérapeutique, et de montrer comment ils y furent amenés.

I

EXPOSÉ GÉNÉRAL DE LA MÉTHODE

1° Notions récentes sur la coagulation du sang.

Jusqu'à ces toutes dernières années, deux théories, ou plutôt deux hypothèses, s'imposaient parmi les nombreuses recherches ayant pour but d'éclaircir le mécanisme si complexe de la coagulation du sang.

D'une part, la théorie classique, que l'on rencontre encore dans la plupart de nos grands traités de physiologie et de chimie médicale : le plasma contient du fibrinogène et des sels de chaux ; les leucocytes sont porteurs de prothrombine. Au contact des corps étrangers les leucocytes abandonnent leur prothrombine, celle-ci est transformée, par l'action des sels de chaux du plasma, en trombine, qui, une fois produite, transforme le fibrinogène en fibrine.

D'autre part, un grand nombre d'auteurs se rangeaient à la théorie de Moravitz. Pour celui-ci, le plasma circulant contient du fibrinogène et une substance enzymatique spéciale, le thrombogène, différent de la prothrombine des classiques. Les plaquettes du sang, les leucocytes et en général toutes les

cellules de l'organisme contiennent une autre substance enzymatique, la thrombokinase. Il n'y a pas de thrombokinase dans le plasma circulant. Toute détérioration des cellules du sang ou des tissus à pour résultat une mise en liberté de trombokinase, qui, en présense d'ions calciques transforme le thrombogène en thrombine. Celle-ci, à son tour transforme le fibrinogène en fibrine.

Malheureusement, ni l'une ni l'autre de ces deux théories, que leurs auteurs déclaraient très simples, n'expliquaient les faits d'observation. Et parmi ceux-ci il en est un fondamental dont elles ne tenaient pas compte et que cependant l'auteur anglais Woolridge avait proclamé dès 1884, c'est la *coagulabilité spontanée de tout plasma naturel*. Il n'est pas de plasma pur, privé de cellules, emprunté à n'importe quel vertébré, qui, placé dans des conditions favorables, ne donne un caillot typique.

Frappé par ces faits, Nolf en reprit récemment l'étude. Nous sortirions du cadre de ce chapitre en reprenant une à une les remaquables expériences de cet auteur ; nous croyons cependant indispensable d'en résumer les conclusions pratiques qui ont été le point de départ de la méthode que nous nous proposons d'exposer plus loin. Les travaux de Nolf n'ont point la prétention d'avoir définitivement dévoilé le mécanisme si compliqué de la coagulation. Mais ils ont le grand mérite de n'être pas seulement des vues de l'esprit et d'être basés sur des faits d'observation et surtout d'avoir été confirmés déjà par des

applications pratiques nombreuses dont la méthode que nous préconisons ici n'est qu'une des plus intéressantes pour le médecin.

Des expériences de Nolf ressortent donc les faits suivants :

1° La thrombine peut se produire abondamment dans un milieu totalement privé de leucocytes et de plaquettes.

Les facteurs thromboplastiques nécessaires et suffisants sont 3 substances colloïdales qu'on rencontre dans tout plasma normal : le fibrinogène, le thrombogène et la thrombozyme.

La formation de la thrombine que l'on observe au moment de la coagulation du plasma ne précède pas la formation de la fibrine, elle n'en est pas la cause, elle l'accompagne. Thrombine et fibrine se forment en même temps, elles sont l'une et l'autre les *produits* de la coagulation. La thrombine n'est autre chose que de la fibrine restée en solution.

2° Les deux modes suivant lesquels la thrombine (ou fibrine dissoute) peut déterminer la coagulation d'un liquide contenant du fibrinogène sont les suivants :

a) Si le liquide est une solution de fibrinogène pur ou s'il est un plasma complet, privé de chaux, la coagulation est le résultat de l'union directe du fibrinogène de ces liquides et de la thrombine introduite.

b) Si le liquide est un plasma complet pourvu de chaux, la thrombine peut, en théorie, agir comme dans le 1er cas ; mais elle peut intervenir en outre

comme agent thromboplastique et déterminer l'union des 3 facteurs (thrombogène, thrombozyme, fibrinogène) préexistant dans le plasma.

Or, dans les conditions réalisées par la nature, le sang, et en particulier le sang de l'homme, contient des sels de chaux et tous les éléments du caillot. L'apparition de la thrombine dans le haut de la série zoologique est donc une acquisition ayant pour but utile d'accélérer la formation du caillot. Tous les extraits cellulaires contiennent en abondance des facteurs thromboplastiques, de sorte que tout extrait cellulaire peut accélérer dans de notables proportions la coagulation d'un plasma naturel stable.

Mais, dira-t-on, si le plasma contient tous les éléments nécessaires à la formation du caillot, pourquoi reste-t-il fluide dans les vaisseaux ? On admet avec Nolf, avec Doyon, que cette fluidité est le résultat d'un équilibre de solution auquel prend part une substance anticoagulante sécrétée par le foie et que l'on appelle l'antithrombine hépatique.

2° La coagulation du sang chez les hémophiles

Nous ne ferons que rappeler les grands caractères du sang hémophilique, que nous avons déjà signalés et sur lesquels tous les auteurs sont unanimes. Ils se rencontrent d'ailleurs d'une façon constante dans les observations que nous rapportons plus loin.

Le sang des hémophiles coagule *tardivement et lentement*. La viscosité du sang, par contre, ne semble pas augmentée, car, lorsqu'on soumet le sang à la centrifugation, on obtient facilement un dépôt complet de tous les éléments figurés, ce qui plaide en faveur d'une viscosité faible.

Quant aux variations de la formule leucocytaire et à la diminution des hématies, il faut certes les prendre en considération, mais en tenant compte de ce qu'elles sont dues pour une large part à l'anémie qu'entraînent à la longue les hémorragies.

Le plasma des hémophiles est un plasma stable. Conservé à la température ordinaire en tube de verre, il se coagule spontanément. Il donne après coagulation un plasma complètement liquide et clair.

Tous ces faits fondamentaux sont connus depuis longtemps déjà. Mais des travaux tout récents ont apporté sur les caractères du sang des hémophiles quelques précisions nouvelles. P.-E. Weil a montré qu'il y a proportionnalité entre les lésions et les accidents. Il a constaté que ces lésions existent bel et bien chez les femmes, mères d'hémophiles, qui cliniquement semblent saines. Il a pu voir enfin que dans l'hémophilie acquise les anomalies de la coagulation sont moins marquées que dans l'hémophilie constitutionnelle.

Enfin Sahli a constaté que pendant les hémorragies la coagulation du sang est accélérée, elle n'est retardée que dans l'intervalle des hémorragies, et

ceci est précisément en rapport avec l'opinion de P.-E. Weil qui considère que la méthode thérapeutique que nous préconisons ici agit comme les hémorragies spontanées, qui sont suivies de périodes de rémission grâce à la correction sanguine passagère qu'elles apportent.

3° Influence des différents réactifs sur la coagulation du sang des hémophiles

Pour se rendre compte des conditions de coagulation d'un sang déterminé, il faut expérimenter sur le plasma seul et non sur le sang total, car dans ce dernier cas le réactif agit à la fois sur le plasma et sur les cellules, rendant singulièrement difficile l'interprétation des résultats.

Nolf et Herry, après avoir essayé de nombreux réactifs, ont remarqué l'action coagulante élective du sérum humain frais sur le plasma hémophilique, action déjà signalée par Sahli, et qui reçut immédiatement de nombreuses applications thérapeutiques. Ils ont reconnu une action coagulante plus rapide encore aux extraits d'organes, et plus particulièrement à l'extrait de rate exsangue de chien. Expérimentant avec ces réactifs, ils ont pu étudier successivement la teneur du plasma hémophilique en chacun des trois agents thromboplastiques dont nous avons parlé, ils ont obtenu par cette recherche quantitative des résultats très inconstants. Aussi furent-ils ame-

nés à supposer qu'il s'agissait plutôt d'une altération qualitative de ces substances colloïdes, et ils orientèrent leurs recherches dans ce sens.

En effet, ils constatèrent bientôt la grande influence qu'exerce sur les qualités d'un plasma une altération de l'une de ces trois substances enzymatiques fondamentales, altération telle que le vieillissement par exemple. Les modifications de la thrombozyme étaient de beaucoup les plus importantes, au point qu'ils ont pu affirmer que, lorsqu'un agent thromboplastique provoque la précipitation de la fibrine il exerce son action avant tout sur la thrombozyme.

Le mécanisme de la coagulation chez les hémophiles peut donc être ramené au fait fondamental suivant : *tendance moindre qu'a la thrombozyme chez ces malades à subir l'action précipitante des substances thromboplastiques.*

La tendance qu'a un plasma à se coaguler est le résultat de deux influences de sens contraire : d'une part l'influence anti-coagulante de l'antithrombine, qui tend à maintenir la fluidité du milieu, d'autre part l'affinité des trois facteurs : thrombozyme, thrombogène, fibrinogène, qui les pousse à s'unir en un complexe insoluble : la fibrine. Cette affinité des trois facteurs est augmentée par toute cause qui tend à diminuer la solubilité de l'un ou de plusieurs d'entre eux, et les agents thromboplastiques usuels (poudre de verre, oxalate calcique, extraits cellulaires) paraissent agir sur la solubilité de la thrombozyme.

Supposons un plasma de mammifère dans un tube paraffiné (dont la paroi est dépourvue d'action thrombo-plastique) : le liquide reste fluide, ce qui revient à dire que c'est l'influence antithrombosique qui prévaut.

Introduisons dans ce plasma une trace d'agent thromboplastique, le vitellus de poule par exemple. Au contact des granules des colloïdes vitellins, la précipitation de la fibrine tend à se faire, lentement d'abord, plus rapidement ensuite.

Donc, dans l'hémophilie, le début de la coagulation est retardé, parce que le thrombozyme se solubilise difficilement au contact des agents thromboplastiques, qui agissent sur le plasma extravasé. Il en résulte une production moins rapide des facteurs thrombo plastiques secondaires (fibrine, thrombine) qui, à leur tour, agissent plus péniblement sur ce qui reste de thrombozyme. Ainsi, par suite d'un seul vice initial, la coagulation, qui normalement s'achève en quelques minutes, dure plusieurs heures, ce qui revient à dire que la coagulation est un phénomène autocatalytique, comme le montre la façon rapide, parfois soudaine, dont le caillot s'achève, au point qu'on a pu comparer la coagulation à une explosion.

Dans cet ensemble complexe d'actions et de réactions il suffit de toucher à l'un des rouages pour que l'aspect et l'évolution des phénomènes soient complètement transformés, et cette insuffisance fonctionnelle de la thrombozyme suffit à expliquer les particularités de la coagulation dans l'hémophilie,

et ces phénomènes observés au laboratoire ne seront que plus accusés *in vivo*, lorsqu'il s'agit du sang complet.

Ces faits expliquent aussi la facilité avec laquelle les hémophiles font des hémorragies ou des ecchymoses, car, si l'on admet, avec Nolf, que l'endothélium vasculaire n'est pas une simple membrane dialysante, mais joue un rôle actif dans l'élaboration des éléments protéiques du plasma, et secrète la thrombozyme tout comme les leucocytes, on voit immédiatement que la friabilité vasculaire et la dyscrasie sanguine sont l'une et l'autre en rapport avec cet élément unique et primordial qu'est l'insuffisance anatomique et fonctionnelle de la paroi vasculaire, et probablement aussi du sang circulant. Telle est, très vraisemblablement, la vraie caractéristique de l'hémophilie congénitale.

4° Déductions thérapeutiques

Les résultats des travaux que nous venons de résumer ont conduit tout naturellement les médecins à injecter aux hémophiles du sérum emprunté à divers mammifères. Ces injections semblent avoir été pratiquées pour la première fois par l'Américain Fry. Mais les premiers résultats précis furent ceux que publia P. E. Weil, qui avait obtenu des améliorations marquées surtout dans les hémophilies acci-

dentelles. Il démontra ainsi pratiquement que l'injection de ces sérums transformait *in vivo* les conditions de la coagulation chez les hémophiles, comme le faisaient espérer les données acquises au laboratoire.

Mais Weil, se basant sur la théorie classique, croyait à une action coagulante directe, c'est-à-dire à un apport de thrombine ou d'une autre substance analogue qui agirait par son seul mélange avec le sang. Or, comme l'a bien montré le professeur Schiffers, ce résultat favorable est dû à l'apport, non pas de thrombine, mais de substances albuminoïdes étrangères au milieu sanguin considéré ; la preuve en est que ces sérums, si actifs à distance, après s'être dilués dans toute la masse des humeurs, sont inactifs sur place, là où ils se trouvent au maximum de concentration, en ce qui concerne la coagulation.

Si cette hypothèse est exacte, on peut en déduire que l'action curative du sérum étranger n'est pas propre à ce liquide, mais s'étend à toutes les albumines étrangères au milieu sanguin, et il semble alors que celles-ci puissent transformer les conditions de la coagulation. C'est ce qu'ont recherché Nolf et Herry, poursuivant sur le terrain pratique leur expérimentation. On savait déjà d'ailleurs que le sang du chien par exemple, dans les veines duquel on injecte rapidement du sérum de bœuf ou de tout autre animal, est profondément modifié dans sa coagulation. Et parmi ces nombreuses substances, l'une était connue comme particulièrement active : *la pro-*

peptone. On savait en effet depuis Schmidt-Mülheim que l'injection intra-veineuse de propeptone à forte dose produit l'incoagulabilité du sang, et que ce phénomène était le résultat d'une réaction de l'organisme à l'introduction brusque de cette substance dans la circulation.

A priori il eut donc semblé paradoxal de proposer cette même propeptone comme agent favorisant la coagulation tardive et ralentie des hémophiles. Mais si l'on admet l'hypothèse de Nolf, il en est tout autrement, et l'interprétation des faits devient la suivante : mélangées au sang, la propeptone et autres albumines étrangères agissent sur les éléments thromboplastiques. Il en résulte une augmentation de la coagulation que l'on constate *in vitro, aux concentrations appropriées*. Le foie est sensible à cette augmentation de la coagulation, il y répond par la sécrétion de l'antithrombine hépatique. La réaction hépatique est donc le contre coup de la réaction leucocytaire, dont elle tend à annihiler les effets.

On conçoit alors facilement que la réaction soit plus ou moins accusée selon la violence de l'attaque. Quand celle-ci est brusque, comme cela est le cas dans l'expérience de Schmidt-Mulheim qui pratiquait une injection intraveineuse et massive, la riposte est exagérée, la réaction hépatique dépasse la réaction leucocytaire qu'elle masque complètement; au lieu d'être augmentée la coagulabilité est diminuée ou passagèrement supprimée. Si au contraire l'attaque est faible, mesurée, la riposte est légère et dans ce cas

les effets de la réaction leucocytaire prévalent, la coagulabilité du sang est augmentée.

En résumé, pour la propeptone, comme d'ailleurs pour les sérums, un heureux effet thérapeutique devait être produit par la réaction leucocytaire et endothéliale que cette substance devait provoquer. Et cette explication est en accord complet avec l'analyse même des caractères que nous avons reconnus à l'article précédent au plasma des hémophiles, soit une insuffisance de thrombozyme, conséquence de l'insuffisance anatomique et fonctionnelle de l'appareil producteur de cette substance : l'endothélium vasculaire et les leucocytes. Or nous savons maintenant que la propeptone est l'excitant de cette fonction.

On pouvait en conclure que l'insuffisance leucocytaire et endothéliale pouvait être mesurée, toutes choses égales d'ailleurs, par l'importance de la réaction antithrombique, et que si la propeptone rend plus facilement que les sérums le sang incoagulable, à dose massive, c'est qu'elle excite davantage les leucocytes et la paroi vasculaire. Il semblait donc avantageux de donner à cette substance la préférence dans une méthode thérapeutique où il s'agissait d'obtenir une sécrétion plus abondante de la thrombozyme.

Les premiers essais tentés en clinique par Nolf et Herry confirmèrent en tous points ce que ces données permettaient d'espérer, et ces auteurs constatèrent en effet, que, si les injections intraveineuses et à

doses fortes avaient pour effet momentané d'augmenter les hémorragies, les injections sous-cutanées, bien faites dans le tissu cellulaire, sans pénétrer dans aucun vaisseau, agissaient comme une injection intraveineuse très lente, et permettaient d'espérer, à condition d'en régler la technique, des résultats thérapeutiques supérieurs à ceux obtenus dans l'hémophilie par toutes les méthodes jusqu'alors employées. C'est ce qui ressort de leur premier rapport sur la question (1909) qui porte sur 3 cas :

Le premier est celui d'un garçon de 19 ans, sans hérédité hémophile mais dont le frère est mort d'hémorragies répétées, une seule injection de peptone a fait cesser des épistaxis rebelles ayant nécessité le tamponnement et plusieurs injections successives ont notablement amélioré son état général.

Les deux autres sont : un garçon de 20 ans et sa sœur âgée de 8 ans ; chez le premier, 2 injections arrêtent une hémorragie rebelle consécutive à l'avulsion d'une dent ; chez la seconde, une injection suspend les épistaxis quotidiennes.

La question fut reprise en France par nos maîtres MM. Nobécourt et Tixier, qui eurent l'occasion de traiter par la peptone un certain nombre d'hémophiles dont nous allons maintenant rapporter les observations. Ils ont pu ainsi étudier la technique de cette méthode et en constater cliniquement les résultats pleins de promesses.

II

OBSERVATIONS

L'observation I est celle d'un enfant présenté par MM. Nobécourt et Tixier à la Société médicale des Hôpitaux le 21 octobre 1910 ; c'est, croyons-nous, la première observation d'hémophilie traitée par le peptone publiée en France.

L'observation II fut l'objet d'une leçon de M. le professeur Nobécourt à la Clinique des Maladies des Enfants le 13 septembre 1919.

Les observations III, IV, V et VI sont inédites.

OBSERVATION I

X..., neuf ans, est né à terme, 4 kilos, 0 m. 53. Dès le deuxième jour il a eu un ictère intense qui a duré six semaines. Nourri exclusivement au sein maternel jusqu'à dix mois, puis soumis à l'allaitement mixte jusqu'à vingt mois. L'enfant appartient à une famille d'hémophiles.

Les accidents ont débuté à quatre mois sous forme de deux ecchymoses au niveau des bras, produits par ce seul fait qu'on a pris l'enfant par les bras pour le soulever de son berceau.

A treize mois, sans cause apparente, grosse ecchymose dans la région fessière. La résorption se fait en un mois à

la suite d'une légère compression. Vers la même époque et jusqu'à trois ans surviennent de violentes élévations thermiques qui durent seulement quelques heures et s'accompagent d'inappétence et d'insomnie.

A deux ans et demi, blessure de la langue par une des incisives supérieures, la plaie saigne sans discontinuer. L'enfant avait alors une teinte cireuse du visage et de tout le corps, il était très faible et avait des vomissements continuels ; l'ulcération linguale, infectée, continue à laisser sourdre du sang malgré l'emploi des hémostatiques habituels et du thermocautère. Le onzième jour il est admis d'urgence à l'hôpital des Enfants-Malades, l'hémorragie ne s'arrête que trente-six heures après l'administration d'adrénaline et de chlorure de calcium.

A trois ans, sans cause apparente, se développe une tuméfaction du genou droit qui guérit après un mois d'immobilisation. Quelques semaines après, symptômes d'entérite qui cèdent au régime et à des injections sous-cutanées de sérum.

A quatre ans, première hématurie avec fièvre et vomissements. De quatre à six ans, plusieurs articulations sont le siège d'un épanchement.

En mai 1918, l'enfant ressent dans la jambe droite de violentes douleurs qui mettent obstacle au sommeil et s'accompagnent d'une fièvre vive, elles s'atténuent huit jours après ; une grosse collection sanguine sous-cutanée se forme alors à la partie supérieure droite de la poitrine, allant du sternum à l'aisselle. Une autre collection sanguine apparaît quelques jours après au niveau de la région lombaire. On constate en outre une légère hématurie. On traite l'enfant par : immobilité absolue, liqueur de Fowler, chlo-

rure de calcium, quinquina, jus de viande. Depuis cette époque la jambe droite se fatigue facilement, il existe d'ailleurs une légère claudication.

En juillet 1908, la chute de la première dent de lait occasionne une hémorragie qui dure quatre jours.

En novembre 1909, un léger traumatisme dans la région rénale détermine une hématurie abondante qui dure une semaine. L'enfant reste trois semaines au lit. Dès qu'il recommence à marcher, le genou devient douloureux.

Examen de l'enfant le 20 janvier 1910. — Enfant amaigri. On trouve sur le corps quelques ecchymoses récentes. Genou droit volumineux, peu douloureux, la synoviale contient une petite quantité de liquide. L'articulation coxo-fémorale droite est également intéressée, les muscles fessiers sont atrophiés. Il existe quelques petits ganglions durs au niveau des régions cervicale et inguinale. L'examen des viscères ne révèle aucune altération. Urines claires, abondantes, ne renfermant ni sang, ni sucre, ni albumine (Prof. Hutinel).

Examen du sang :

Numération :

Globules rouges	4.560.000
Globules blancs	7.600
Hémoglobine (Tallqvist)	90 p. 100

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	68 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	1,5
Grands mononucléaires	5
Mononucléaires moyens	27,5
Lymphocytes	4

Aucune cellule anormale.

Etude de la coagulation. — Le sang se divise en deux couches, une inférieure uniquement constituée par des glo-

bules rouges, une supérieure formée par le sérum. La sédimentation est complète aussi bien en ce qui concerne le sang veineux que le sang prélevé au bout du doigt. La coagulation s'ébauche trois heures après la prise de sang pour le sang du doigt, plus de vingt-quatre heures après la prise pour le sang veineux. Le caillot constitué a des dimensions très restreintes et semble flotter au milieu d'une quantité abondante de sérum.

L'enfant est soumis aux *injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique* fraîchement préparé. Le 24 janvier, 10 centimètres cubes, légère agitation, petite ecchymose, température toutes les trois heures : 37°5, 38 degrés, 38°5.

Le 31 janvier, 10 centimètres cubes, fièvre plus accentuée large ecchymose autour du point où la piqûre a été faite.

Le 15 février, 10 centimètres cubes. Elévation thermique insignifiante, petite collection sanguine autour de la piqûre.

Le 8 mars, 20 centimètres cubes. Aucune réaction générale.

Le 20 mars, on arrache à l'enfant la racine d'une molaire : l'hémorragie s'arrête rapidement, mais elle reprend dans la soirée, est extrêmement abondante et ne cesse que le lendemain matin, pour se reproduire encore dans la journée.

Le 22 mars, 20 centimètres cubes. L'hémorragie gingivale n'est pas arrêtée, on fait des applications locales de sérum. Tant qu'on maintient un tampon imbibé de sérum le sang ne s'écoule pas, mais l'hémorragie reprend aussitôt qu'on cesse l'application. La perte de sang ne cesse définitivement que le 28 mars.

Examen du sang :

Numération :

Globules rouges	4.800.000
Globules blancs	6.800
Hémoglobine (Tallqvist)	90 p. 100

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	45 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	7
Grands mononucléaires	5
Mononucléaires moyens	40
Lymphocytes	3

Etude de la coagulation : sang du doigt. — La coagulation s'ébauche deux heures après la prise, une importante quantité de globules rouges tombe au fond du tube, un caillot cruorique assez mince est accolé à l'une des parois du tube, la quantité de sérum est très abondante, le caillot rouge n'est pas adhérent, on ne peut retourner le tube sans déterminer la chute du contenu.

Sang veineux. — Tous les globules rouges tombent au fond du tube : le moment exact de la coagulatioin est difficile à préciser (douze heures environ), d'autant que la couche supérieure du sérum est et demeure tout à fait fluide ; le caillot rouge est surmonté d'un autre caillot blanc, et celui-ci d'une quantité abondante de sérum.

Pendant le mois d'avril aucun traitement.

Le 3 mai, *début du traitement par les injections sous-cutanées de peptone de Witte,* en solution à 5 0/0, fraîchement préparée, 7 centimètres cubes sont injectés dans le tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse. Température de la journée toutes les trois heures : 37°5, 37°8, 37°3.

Le 4 mai, 6 centimètres cubes. Frisson, érythème généralisé. Température rectale toutes les trois heures : 38°2,

39°3, 38°7. Céphalée, nausées. La nuit est bonne, la température est normale le lendemain matin.

Le 5 mai, la jambe est très douloureuse, il s'est produit une ecchymose assez loin de la piqûre.

Le 6 mai, 3 vomissements dans la journée, contenant des aliments ingérés la veille et beaucoup de bile.

Le 11 mai, 4 centimètres cubes de peptone à la cuisse gauche, sans réaction secondaire notable.

Le 16 mai, 5 centimètres cubes injectés dans la région de l'omoplate pour ne pas empêcher l'enfant de marcher, car les injections précédentes ont été assez douloureuses. Fièvre violente dans la journée : à 3 heures 39°5, à 6 heures 38°5, à 9 heures 38°5. Le lendemain matin 37°5, céphalée et nausées.

Le 23 mai, l'enfant se pince fortement le pouce gauche dans une porte de fer, légère blessure près de l'ongle, l'extrémité du pouce est tuméfiée. *Pour la première fois un traumatisme de cette nature n'a aucune suite fâcheuse*, l'ecchymose disparaît sans incidents et dans les délais habituels.

Le 28 mai, 4 centimètres cubes. Léger abattement mais pas d'élévation thermique.

Le 14 juin, 6 centimètres cubes. La piqûre faite à l'omoplate devient très douloureuse. Frissons violents, la température atteint 38°1, la fièvre cède en cinq heures ; érythème de la face, pas d'ecchymose.

Le 24 juin, 3 centimètres cubes. Pas de douleur, très peu de fièvre, bon appétit le soir.

Interruption du traitement du 24 juin au 22 juillet. L'enfant contracte la varicelle, qui évolue normalement.

Le 23 juillet, 3 centimètres cubes. Aucune réaction apparente.

Le 27 juillet, examen du sang :

Numération :

Globules rouges	4.800.000
Globules blancs	11.400
Hémoglobine	90 p. 100

Equilibre leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles	64 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	2
Grands mononucléaires	7
Mononucléaires moyens	24
Lymphocytes	3

Etude de la coagulation. — Sang du doigt : *coagulation en un quart d'heure* ; une demie heure après la prise on peut retourner le tube sans laisser tomber le contenu : début de la transsudation du sérum cinquante minutes après la prise. Rétraction du caillot presque complète en trois heures. Quelques globules seulement sont tombés au fond du tube, comme cela a lieu normalement.

Sang veineux. — Début de la coagulation cinquante minutes après la prise. Une heure après le caillot est constitué, mais il est encore mou et non adhérent. La coagulation est complète en trois heures, une grande quantité de globules sont tombés au fond du tube, le caillot rouge est surmonté d'un petit caillot blanc, atteignant la couche supérieure du sérum.

Pendant le mois d'août, 4 injections de 4, 3, 3 cmc. 5 et 3 centimètres cubes les 1er, 8, 18 et 25. Aucune réaction notable. L'état général est très bon. L'enfant marche mieux et sans fatigue, les ecchymoses spontanées au moindre traumatisme sont maintenant plus rares et d'une durée moins longue. Vers la fin du mois la marche est de nouveau dou-

loureuse, mais les douleurs cèdent rapidement au repos et à l'application de teinture d'iode.

Le mois de septembre est excellent, le teint est celui d'un enfant normal, les traumatismes n'entraînent que des ecchymoses insignifiantes, qui disparaissent rapidement.

Le 6 octobre reprise du traitement par la peptone de Witte (3 cmc. 5). L'injection est suivie d'un peu de fièvre et d'abattement. Extraction d'une petite incisive gauche supérieure, le caillot se forme très facilement. Dans la nuit le suintement gingival est insignifiant, les jours suivants la plaie reste plusieurs heures sans saigner, et lorsqu'il se produit un écoulement de sang il ne dure que quelques minutes. Le quatrième jour toute hémorragie a définitivement cessé.

Le 13 octobre, l'enfant reçoit un coup sur le front, on voit encore la trace du traumatisme mais il ne s'est formé aucune ecchymose au pourtour. L'état général continue à être excellent, l'augmentation de poids a été de 3 kilos depuis le début du traitement par la peptone.

Examen du sang :

Numération :

Globules rouges	4.400.000
Globules blancs	6.000
Hémoglobine	95 p. 100

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	75,5 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	2,5
Grands mononucléaires	2
Mononucléaires moyens	14,5
Lymphocytes	5,5

Aucune forme cellulaire anormale.

Numération des globulins (Dr Aynaud) 487.000

Etude de la coagulation. — Le sang du doigt se coagule

en dix minutes ; le sang veineux en une heure dix minutes.

Au total, du 23 mai au 25 août 1910, le malade a reçu en 12 injections 51 cmc. 5 de la solution.

A partir de ce moment des séries d'injections de peptone de Witte sont pratiquées environ toutes les six semaines. Au début de janvier l'ablation d'une dent se fait sans incident. Du 13 octobre 1910 au 1er mars 1911, l'enfant reçoit 20 injections de 3 à 7 centimètres cubes. Malgré ce traitement, des accidents apparaissent de temps à autre : ecchymoses, hématomes musculaires, hémarthrose et même hématurie. Toutefois, ils paraissent influencés par la peptone administrée dès leur apparition.

Pendant trois mois, du 1er mars au 1er juillet 1911, malgré la suppression du traitement, l'enfant n'a pas de manifestations importantes et présente un état général satisfaisant. A la fin de juin la coagulation du sang périphérique est normale : le sang veineux se coagule en deux heures. Au commencement de juillet apparaissent une hémarthrose du coude et un hématome du mollet. Deux injections de 4 et 5 centimètres cubes ont une heureuse influence.

Les mêmes accidents se reproduisent de temps en temps pendant les derniers mois de 1911 et le début de 1912. Les séries successives d'injections de peptone, faites dans les mêmes conditions, les influence d'une façon variable, moins marquée cependant qu'au cours de la première année de traitement. Toutefois l'enfant continue à se développer, prend du poids, est dans un état général assez satisfaisant.

Examen du sang le 17 juillet 1912 :

Globules rouges.....	4.850.000
Globules blancs.....	2.600
Hémoglobine.....	95 p. 100

Coagulation du sang périphérique sensiblement normale.

Les 1er, 3 et 5 août on injecte 6, 7, 6 cmc. 5 de peptone (63e injection). Quatre jours après cette dernière une chute est suivie d'une hémartrose du genou et du coude droits avec ecchymose étendue, et des accidents analogues apparaissent au menton, à la nuque et sous la langue.

Les 14, 16 et 18 août on injecte 6 centimètres cubes, les accidents rétrocèdent rapidement.

Le 2 septembre, 4 centimètres cubes pour une rechute au bras, avec résultat thérapeutique rapide.

Le 12 octobre 1912, l'enfant n'a pas présenté d'accidents depuis la dernière injection, bon état général.

Examen du sang :

Globules rouges.....	4.556.000
Globules blancs.....	9.000
Hémoglobine.....	95 p. 100

Coagulation du sang du doigt : début vingt minutes après la prise, complète en cinquante minutes, coagulation plasmatique.

OBSERVATION II

D... Georges, six ans, a été amené à l'hôpital le 30 juin 1919 avec le diagnostic de rhumatisme. Son père, sa mère, et son frère âgé de dix ans, sont bien portants. Il est né à terme et fut élevé au sein jusqu'à neuf mois. Premiers pas à dix mois.

A treize mois il a une hémorragie abondante de la lèvre

supérieure occasionnée par une chute. Depuis cette époque la moindre plaie saigne abondamment et les traumatismes, mêmes minimes, provoquent des ecchymoses très étendues.

A quatre ans et demi, douleurs dans les genoux et les chevilles, qui rendent la marche difficile sans nécessiter l'alitement.

Au début du mois de mai 1919, il présente du gonflement du cou-de-pied gauche, qui persiste pendant un mois. Ensuite le genou gauche devient douloureux et augmente de volume. Puis apparaissent des ecchymoses disséminées sur tout le corps. Pendant huit jours l'enfant a de la fièvre.

A l'entrée à l'hôpital l'enfant était pâle et maigre. Sa température était subfébrile (37°5 à 38 degrés). Il se plaignait de douleurs dans le cou-de-pied et le genou gauches, au cou, sur le thorax, sur le scrotum.

Les organes ne présentaient rien d'anormal, les urines n'étaient ni albumineuses, ni sanglantes.

L'examen du sang pratiqué le 2 juillet par M. Tixier a donné :

Globules rouges	3.600 000
Globules blancs	9.000
Hémoglobine	65 p. 100
Polynucléaires neutrophiles	76,5
Polynucléaires éosinophiles	0,5
Grands mononucléaires	5
Moyens	11
Lymphocytes	4
Cellules de Türck	1
Formes de transition	2

Ni myélocytes, ni hématies nucléés. Les hématies présentaient une certaine inégalité de taille et d'intensité de coloration.

Coagulation du sang périphérique en une heure suivant le type de la coagulation plasmatique.

Intradermo-réaction à la tuberculine et *réaction de Wassermann négatives.*

Le professeur Hutinel a porté le diagnostic d'hémophilie et institué le traitement par la peptone : 2 centimètres cubes le 2 juillet, 3 centimètres cubes les 5 et 7 juillet de la solution à 5 0/0.

Le 12 juillet, le sang périphérique se coagulait en vingt minutes. D'autre part, les phénomènes locaux s'étaient améliorés, les ecchymoses se sont résorbées. Le gonflement du genou a persisté plus longtemps. Jusqu'au 15 août, aucun accident. Le poids a augmenté en un mois de 14 kgr. 900 à 15 kgr. 700.

Le 15 août, poussée fébrile, 38 degrés, puis 39 degrés le 22 et 39°4 le 28. L'examen le plus attentif ne décelait aucun symptôme capable d'expliquer cette fièvre. Cependant la radioscopie, pratiquée le 25 août, montra dans l'hémithorax droit un amas ganglionnaire trachéo-bronchique important.

Le 26 août, enfin, est apparu un *érythème noueux* caractéristique sur les membres inférieurs. Deux ou trois poussées successives se sont faites coup sur coup, puis les nodules ont rétrocédé, et, avec eux, la fièvre.

Cuti-réaction intense ; la zone inflammatoire a atteint les dimensions d'une pièce de 5 francs et revêtu l'aspect de l'érythème en cocarde ; au centre s'est formée une petite plaque de sphacèle.

En outre, le 30 août, on a constaté dans la région interscapulo-vertébrale gauche, au niveau du hile, une légère submatité et une augmentation de la résistance au doigt.

Revu le 11 septembre : état général satisfaisant, poids : 15 kgr. 150, taille 1 m. 06, rapport $\frac{P}{T}$ 1,4. L'érythème noueux a disparu, le genou gauche a retrouvé toute sa mobilité, elle ne contient pas de liquide, mais les épiphyses sont un peu grosses. Pas de fièvre.

Examen du sang :

Globules rouges	4.600.000
Globules blancs	5.200
Hémoglobine	90 p. 100
Polynucléaires neutrophiles	48
Polynucléaires éosinophiles	0,5
Grands mononucléaires	4
Moyens	35,5

Aucune formule cellulaire anormale. Le sang du doigt coagule en quinze minutes, il y a une ébauche de coagulation plasmatique. Le sang de la veine coagule en deux heures seulement, suivant le type plasmatique.

OBSERVATION III

G... René, quatorze ans, entré à l'hôpital des Enfants-Malades le 19 mai 1919, pour hémorragies répétées et abondantes. Les parents sont bien portants, on ne note pas d'hémophilie chez la mère, pas plus que chez quatre frères et sœurs dont le passé pathologique ne révèle rien d'important.

L'enfant est né à terme, fut nourri au sein maternel ; première dent à cinq mois, premiers pas à seize mois. Coqueluche à trois ans, rougeole à cinq ans.

A sept ans sont apparues les premières hémorragies, carac-

térisées par des pétéchies disséminées accompagnant une hématémèse assez abondante. Ces accidents furent bientôt suivis d'une gingivite grave qui a nécessité l'extraction de toutes les dents de l'enfant.

Depuis cette époque tous les petits traumatismes, même très légers, que subit l'enfant, sont suivis de larges ecchymoses. Il a fréquemment des épistaxis et de la gingivorragie.

En outre, l'enfant est atteint d'une adénopathie cervicale suppurée bilatérale, dont le début remonte également à l'âge de sept ans. A droite la lésion est cicatrisée depuis deux ans, celle de gauche a nécessité dernièrement encore une ponction.

L'examen des autres appareils ne décèle rien d'anormal, sinon une respiration un peu plus faible à gauche et la présence de ganglions inguinaux.

Cuti-réaction à la tuberculine positive. *Réaction de Wassermann négative* (H8).

L'examen du sang pratiqué le 20 mai par M. Tixier donne :

Lymphocytes	12
Globules rouges	3.920.000
Globules blancs	7.600
Hémoglobine	55 p. 100
Polynucléaires neutrophiles	73,5
Polynucléaires éosinophiles	0,5
Grands mononucléaires	10
Mononucléaires moyens	12
Lymphocytes	3,5
Cellules de Türck	0,5

Aucune forme cellulaire anormale, ni myélocytes, ni hématies nucléés, anisocytose, anisochromie.

Coagulation (sang périphérique) normale en quatre minutes. Rétraction du caillot normale.

Le 21 mai, épistaxis abondante. On injecte 5 centimètres cubes de peptone de Witte. L'injection est suivie d'une réaction générale insignifiante (temp. 38°1). Nouvelles injections, de 3 centimètres cubes chacune, les 23 et 25 mai, qui ne sont suivies d'aucune réaction locale ni générale appréciables.

L'enfant est passé du 21 au 31 mai de 35 kgr. 650 à 36 kgr. 850. Il quitte le service le 1er juin sans avoir présenté aucune hémorragie.

OBSERVATION IV

D... Georges, six ans, est amené par sa mère à l'hôpital des Enfants-Malades le 30 juin 1919 pour douleurs articulaires au niveau des genoux et du cou-de-pied.

Son père, sa mère et un frère âgé de dix ans sont bien portants, leur passé pathologique ne révèle rien d'important.

L'enfant est né à terme, fut élevé au sein jusqu'à neuf mois. Premiers pas à dix mois.

A l'âge de treize mois, à la suite d'une chute, l'enfant se fait une plaie au niveau de la lèvre supérieure, qui saigne abondamment pendant plusieurs heures. Depuis cette époque, à l'occasion de la moindre plaie, il a une hémorragie abondante, le moindre traumatisme est suivi d'une large ecchymose.

A quatre ans et demi, l'enfant a présenté des douleurs au niveau des genoux et des chevilles, entraînant une gêne

marquée de la marche, ne nécessitant pas cependant l'immobilité complète. Cet état a persisté pendant un mois.

Enfin, depuis deux mois la mère constate une augmentation de volume du cou-de-pied gauche, puis, quelques jours après, du genou gauche. Depuis quinze jours enfin sont apparues des ecchymoses disséminées sur tout le corps, l'enfant se plaint de douleurs plus vives au niveau des articulations précitées, ce qui détermine sa mère à consulter un médecin qui a ordonné du salicylate de soude et du chlorure de calcium. En outre, l'enfant présente un mauvais état général, il a maigri. Pas de troubles digestifs. Il a eu de la fièvre pendant une semaine environ.

Examen à l'entrée à l'hôpital, 1er juillet. — Tuméfaction du genou gauche avec épanchement sanguin. Ecchymoses au coude et au poignet gauches, sur le thorax, le scrotum, le cou. Pas de purpura. Microdontisme. Les autres organes ne présentent rien d'anormal. Poids 14 kgs 900.

Réaction de Wassermann négative (H. 7).

Examen du sang le 2 juillet (M. Tixier).

Globules rouges.....	3.600.000
Globules blancs.....	9.000
Hémoglobine.....	65 p. 100
Polynucléaires neutrophiles.	76,5 p. 100
Polynucléaires éosinophiles.	0,5
Grands mononucléaires....	5
Monocléaires moyens.	11
Lymphocytes.....	4
Cellules de Türk.....	1
Formes de transition.....	2

Ni myélocytes, ni hématies nucléées ; quelques inégalités dans la taille et l'intensité de coloration des globules rouges.

La coagulation du sang périphérique se fait avec un retard considérable, plus d'une heure. Coagulation plasmatique.

On institue aussitôt le traitement par la peptone de Witte : le 2 juillet, 2 centimètres cubes ; le 5 et le 8 juillet, 3 centimètres cubes. Pas de réaction générale appréciable, on constate seulement un très léger mouvement fébrile (temp. 38°2) après la deuxième injection.

Le 12 juillet, *la coagulation du sang périphérique, qui s'effectuait avant le traitement en plus d'une heure, se fait en vingt minutes*, les ecchymoses sont beaucoup moins apparentes. Pendant tout le mois on observe l'enfant, les tuméfactions articulaires diminuent de volume et aucun accident hémorragique n'est constaté. Tension artérielle au Pachon. 10-6.

Le 26 août, on constate un érythème noueux. Les cuti-réactions à la tuberculine et au sérum artificiel donnent une vive réaction, avec petite plaque de sphacèle au niveau de la première. Mais l'auscultation du thorax ne décèle rien d'appréciable, sinon une très légère submatité à gauche et en arrière, au niveau du hile, que confirme l'examen radioscopique, qui a permis de constater une petite traînée adénopathique à gauche.

L'érythème noueux disparaît en une semaine environ, l'état général s'améliore. Le 9 septembre, on constate que l'articulation du genou gauche a recouvré tous ses mouvements et ne contient plus de liquide, mais les épiphyses semblent un peu augmentées de volume. Poids : 15 kgs 150.

L'enfant quitte l'hôpital le 21 septembre sans avoir présenté depuis son traitement aucun accident hémorragique.

OBSERVATION V

Victor H..., six ans et demi, est amené à l'hôpital le 23 octobre 1920, parce que depuis six semaines il a la main droite en griffe. A cette date, à la suite d'une chute sur le coude, est apparue une ecchymose diffuse du membre supérieur droit, avec gonflement. Deux ou trois jours après les parents ont constaté la déformation en griffe de la main droite.

Le 20 octobre, l'enfant est adressé pour cette griffe cubitale à un chirurgien, M. le Dr Ombrédanne, qui attribue ces phénomènes de compression nerveuse à une diffusion sanguine soulevant le grand pectoral, porte le diagnostic d'hémarthrose des hémophiles et fait passer le malade en médecine pour qu'on lui institue un traitement.

Antécédents personnels. — Né à terme après un accouchement normal, élevé au sein maternel jusqu'à quinze mois. Aucune maladie grave dans l'enfance.

Antécédents héréditaires. — Père bien portant (une prise de sang pratiquée ultérieurement en vue de l'établissement du traitement par le sérum paternel, traitement encore à l'étude, montrera que la coagulation est normale et complète en quelques minutes).

La mère est bien portante, mais ses règles sont toujours très abondantes et durent une semaine. Au contraire, deux tantes de l'enfant, sœurs de sa mère, n'ont jamais été réglées.

Mais la suite de notre enquête montre qu'il s'agit d'une famille typique d'hémophiles. On note en effet que *le grand-*

père maternel est mort à la suite d'hémorragies répétées. La mère en apparence saine a donné le jour à 8 enfants, 4 garçons et 4 filles. Des 4 garçons, 3 sont morts en bas-âge, l'un de paralysie infantile, les deux autres après avoir présenté des hémorragies abondantes et fréquentes. Le quatrième est notre petit malade. Au contraire les 4 filles sont bien portantes. L'enfant cependant, âgée de seize ans, a des métrorragies.

Examen du malade le 23 octobre 1920 (M. le professeur Hutinel) : l'articulation de l'épaule droite paraît libre, mais on sent dans l'aisselle droite une masse empâtée. Ecchymoses sur le bras, l'avant-bras, la face dorsale du poignet droit. Main en griffe. On note également de petites ecchymoses sur l'avant-bras gauche et au niveau de la crête iliaque droite. M. Hutinel porte le diagnostic de : lésion du plexus brachial par infiltration sanguine chez un hémophile.

Examen électrique (14 octobre 1920). — Lésions combinées du cubital et du médian à la main droite. D. R. complète sur les muscles de l'éminence hypothénar. Courant faradique : 0. Courant galvanique : très grosse hypoexcitabilité avec lenteur et inversion.

Au niveau de l'éminence thénar : dégénérescence partielle, courant faradique : 0 ; courant galvanique : hypoexcitabilité moins accentuée, avec lenteur et inversion.

En somme : syndrome, sinon d'interruption complète, du moins de forte compression. Impotence fonctionnelle complète.

21 octobre 1920. — Début du traitement par la peptone de Witte, 3 centimètres cubes. Du 21 octobre au 8 novembre, l'enfant reçoit 25 centimètres cubes de la solution à 5 0/0, en

8 injections de 3 à 4 centimètres cubes chacune, espacées de deux ou trois jours. Aucune réaction.

8 novembre 1920. — L'enfant se sert un peu mieux de son bras. De même la mobilisation passive est moins douloureuse, l'enfant arrive à serrer faiblement la main, amélioration des ecchymoses.

Coagulation du sang pris au doigt. — Avant le traitement : le sang n'arrive pas à se coaguler, impossibilité de remuer le tube ni de le renverser 24 H. après la prise. Après la cinquième injection (6 novembre), on peut renverser le tube vingt-quatre heures après la prise.

20 novembre. — Poids : 21 kilos. L'enfant a pris 2 kilos depuis le début du traitement, il lève son bras sans aide, les sueurs ont disparu, les doigts sont moins durs. La sensibilité est revenue complète pour le pouce, la sensibilité thermique seule pour les autres doigts et le bras.

Du 20 novembre au 31 décembre 1920. — Nouvelle série de 9 injections de 3 à 4 centimètres cubes de la solution de peptone à 5 0/0, à trois ou quatre jours d'intervalle. En tout 30 centimètres cubes. Aucune réaction notable.

Coagulation le 8 décembre (sang pris au doigt), coagulation plasmatique en moins de vingt-quatre heures.

Le 30 décembre, coagulation plasmatique en six heures.

A cette date, l'état général s'est notablement amélioré. Une chute violente sur la jambe droite n'a pas été suivie d'hémarthrose ni d'ecchymose durable.

On recommence une nouvelle série de peptone le 18 janvier 1921, le 22 janvier on constate que la coagulation plasmatique (sang du doigt) est complète en cinq heures.

OBSERVATION VI

M... Charles, neuf ans et demi, est amené à l'hôpital le 9 janvier 1921, parce qu'il a présenté la veille une hémorragie assez abondante survenue à la suite d'une petite plaie du menton produite par une chute.

Cet enfant est né à terme, il pesait 3 kgr. 300. La mère ayant eu une hémorragie dix jours après son accouchement ne put lui donner le sein. Première dent à huit mois, premiers pas à dix-sept mois.

A dix-huit mois l'enfant fait, à la suite d'une chute sur le front, une première hémorragie très abondante. A partir de ce moment la mère constate des épistaxis fréquentes et abondantes, coïncidant avec un mauvais état général : poussées fébriles, bouffissure de la face, céphalée.

A dix-neuf mois, nouvelle chute, ecchymose tenace. On hospitalise l'enfant à Saint-Louis. Il présente alors, sans cause apparente une tuméfaction au niveau du cou, que l'on incise, et d'où l'on retire uniquement du sang.

A vingt-deux mois, nouvelle chute, nouvel hématome accompagné de tuméfaction au niveau du cou avec fièvre et céphalée. On incise et le sang s'écoule de nouveau en abondance. On hospitalise une seconde fois l'enfant à Saint-Louis, on lui injecte du sérum.

Depuis cette époque l'enfant saigne très fréquemment du nez, au point d'en être anémié. A chaque chute de dent il saigne également, la moindre petite éraflure produit une hémorragie, le moindre contact une ecchymose. Jamais d'éruption spontanée. De 1914 à 1916 il est traité à Beaujon par le

sérum de cheval. Enfin en 1919, arthropathie (genou droit) pour laquelle on traite l'enfant à Berck jusqu'à il y a quatre mois, par l'immobilisation.

Antécédents héréditaires. — Mère atteinte de tuberculose pulmonaire. Deux sœurs, l'une de trois ans, qui tousse, l'autre morte à quatre mois à la suite d'une affection gastro-entéritique aiguë.

La mère a présenté de tous temps une tendance marquée aux épistaxis, chacun de ses accouchements fut suivi d'une hémorragie abondante. Elle est le cinquième enfant d'une famille de 9 enfants dont l'aînée est hémophile et dont les deuxième, troisième et quatrième sont morts en bas-âge, on note enfin des accidents hémophiles chez le septième, qui est un garçon.

Dans les générations précédentes on ne trouve pas d'hémophiles du côté paternel, mais le grand-père maternel était réputé comme un « grand saigneur ».

Le père est bien portant.

A l'examen, le 11 janvier, on constate : Enfant pâle, muqueuses décolorées. Foie plutôt petit, rate normale, poumon et cœur normaux. Le genou droit est encore un peu augmenté de volume, mais tous les mouvements se font librement et sans douleur.

Petit souffle extra-cardiaque de la région précordiale. Pouls 84. Tension au Pachon 14-7. Poids 22 kgr. 300.

Examen du sang : Temps de saignement au doigt tout à fait normal.

Numération :

Globules rouges....	3.000.000
Globules blancs....	25.000
Hémoglobine.....	80 p. 100 (2 h. 1/2 après le repas).

Coagulation du sang prélevé au doigt : commence après

vingt minutes, complète en une heure avec caillot rétractile. Pas de coagulation plasmatique.

Sang de la veine : Sédimentation des globules. Début de la coagulation au bout d'une heure environ. Le tube peut être retourné après une heure et quart. A ce moment le caillot ne s'est pas encore rétracté. Le lendemain matin le caillot est très rétracté avec exsudation du sérum.

14 janvier. — Injection de peptone de Witte 3 centimètres cubes : aucune réaction consécutive. On renouvelle les injections les 17, 19, 21, 23 janvier, 3 centimètres cubes chaque fois.

A la suite des deuxième et troisième injections, légère poussée thermique et gonflement plus marqué du genou.

Mais le 20 janvier, une petite épistaxis traumatique de la narine gauche s'arrête spontanément en quelques minutes, alors qu'auparavant les épistaxis duraient plusieurs heures.

Examen du sang le 2 février 1921 : coagulation du sang prélevé au doigt complète en quinze minutes. Pas de coagulation plasmatique.

Sang de la veine : le tube peut être retourné après une heure. Rétraction du caillot en moins de vingt heures.

De ces 6 observations nous pouvons retirer tout d'abord quelques renseignements d'ordre général qu'il est intéressant de rapprocher des notions classiques que nous avons sur l'hémophilie familiale :

Elles se rapportent toutes à des enfants mâles. Nous n'avons pu que dans 3 cas remonter dans notre enquête familiale plus loin que les ascendants immédiats. Dans ces 3 cas nous avons pu rencontrer la présence de « grands saigneurs » dans la souche

maternelle de l'arbre généalogique. Quant aux mères elles-mêmes, dans 2 cas seulement on trouve une légère tendance aux hémorragies, traduite tantôt par une abondance plus marquée des règles, tantôt par des épistaxis, mais on ne rencontre jamais chez elles les autres manifestations caractéristiques de l'hémophilie.

Enfin, il nous paraît intéressant de noter que *chez tous nos malades, la réaction de Wassermann a été négative.*

Ces points particuliers ayant été relevés, revenons avec plus de détails sur la technique de la méthode thérapeutique employée et sur les résultats obtenus.

III

TECHNIQUE ET RÉSULTATS DU TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE PAR LA PEPTONE DE WITTE

1° Posologie et mode d'emploi

Les notions résumées dans le chapitre Ier nous ont montré la nécessité d'observer une certaine prudence dans l'emploi de la peptone, à cause de sa grande activité, puisque nous savons que, à dose trop forte et en injection intraveineuse, elle aurait une action diamétralement opposée à celle que nous recherchons et qui aurait pour effet momentané d'augmenter les hémorragies.

La solution adoptée par MM. Nobécourt et Tixier est celle à laquelle s'étaient arrêtés Nolf et Herry : la forme la plus simple de se procurer et d'utiliser la propeptone est la peptone de Witte du commerce, en solution stérilisée à 5 o/o. Soit :

Peptone de Witte....	5 gr.
Chlorure de sodium..	0 gr. 50
Eau distillée.....	100 gr.

La solution, qui est trouble à froid, se clarifie à l'ébullition avec formation de flocons. On la filtre à

chaud et on stérilise à 120 degrés pendant un quart d'heure. Le liquide obtenu doit être tout à fait clair. La facilité de stériliser cette solution et le fait que la stérilisation obtenue dans les conditions que nous venons d'énoncer ne modifie en rien l'action de la peptone présente un gros avantage sur le sérum et surtout sur la gélatine, qui serait altérée par cette manipulation et qui sans ce grave défaut aurait pu théoriquement être employée comme agent favorisant la coagulation, comme nous l'avons montré plus haut.

On peut l'utiliser par voie sous-cutanée ou par voie rectale, la première est la plus efficace et la plus habituellement employée.

Nolf et Herry lors de leurs premiers essais employèrent des doses de 10 à 20 centimètres cubes, même chez des enfants de six à huit ans. Ils les répétaient tous les deux jours, par série de 6 injections.

Dans nos observations les doses employées ont été beaucoup plus faibles, et après avoir injecté (obs. I) des doses de 6 à 7 centimètres cubes, on s'est borné à des doses de 3 à 4 centimètres cubes qui ont été tout aussi efficaces et qui semblent la dose optima chez l'enfant, par séries de 10 à 12 injections séparées chacune par des intervalles de 3 jours en moyenne. Les séries qui durent ainsi de vingt-cinq à trente-cinq jours seront séparées par une période de repos de un mois environ.

Les injections intra-rectales de 10 centimètres cubes chez l'enfant, 20 centimètres cubes chez

l'adulte, ont peut-être leur utilité pour continuer l'action des injections sous-cutanées. Mais elles sont insuffisantes comme traitement d'attaque. Par contre, un lavement de peptone pourra être recommandé comme moyen préventif contre la réaction possible aux premières injections (M. Labbé).

D'ailleurs il est évident que la technique du traitement peptoné ne pourra être fixée d'une façon définitive qu'après un plus grand nombre d'observations, mais jusqu'à plus ample expérimentation la technique que nous venons d'indiquer semble réunir les conditions les meilleures tout en provoquant le minimum de réactions locales et générales.

Enfin est-il besoin de dire que l'injection doit être faite sous la peau des flancs ou de la fosse sus-épineuse par exemple profondément, de façon à éviter l'infiltration du derme toujours douloureux.

2° Réactions consécutives

D'après Nolf, l'injection de la solution à 5 o/o est très bien supportée, elle « provoque tout au plus un endolorissement local vague », et la répétition des doses fortes qu'emploie cet auteur pourrait se faire un grand nombre de fois sans provoquer d'accidents anaphylatiques. Cependant, il déclare que si chez l'adulte, il n'a jamais observé de réaction appréciable, il a constaté parfois chez l'enfant une ascension thermique passagère, et dans nos premières observations nous relevons les réactions locales et

générales plus marquées que celles que signalent les auteurs belges. Les doses de 6 et 7 centimètres cubes ont provoqué de vives douleurs dans le membre où avait été pratiquée l'injection, tandis que les doses de 3 et 4 centimètres cubes adoptées à la suite de ces petits accidents n'ont pas présenté le même inconvénient.

Dans toutes nos observations nous notons que la première injection, même dans les cas où elle fut de 7 centimètres cubes, n'a jamais provoqué de réaction thermique, tandis que les deuxième, troisième et parfois quatrième injections ont été souvent suivies d'une élévation de la température, dans tous les cas d'ailleurs la fièvre est passagère, elle atteint son maximum quelques heures après l'injection et ne tarde pas à baisser.

Le lendemain la température était revenue à la normale dans tous les cas observés.

Nous insistons enfin sur ce fait que les injections ne dépassant pas 3 centimètres cubes n'ont jamais été suivies de réaction générale.

Après certaines injections enfin (obs. I), l'enfant peut avoir un érythème généralisé de courte durée, ayant tous les caractères d'un érythème toxique. Cet érythème n'est pas accompagné de reprise des hémorragies.

En résumé, les réactions consécutives aux injections de peptone de Witte n'ont jamais de caractère de gravité, elles sont passagères et dans aucun cas n'ont été suffisantes pour empêcher la continuation du traitement.

Leur existence doit seulement faire rejeter l'emploi des hautes doses, qui d'ailleurs ne sont pas nécessaires.

Quant à la cause de ces phénomènes réactionnels, il semble qu'on doive la rechercher dans les doses trop fortes ou dans leur répétition trop rapide. En effet, si nous prenons l'exemple de l'observation I, nous voyons que la première injection, quoique forte (7 cc.), n'a pas donné de réaction, alors que les deuxième et troisième pratiquées à court intervalle (48 h.) ont été suivies d'une poussée thermique, et que la quatrième, précédée d'un repos de quatre jours, n'a donné lieu à aucun incident.

Les réactions semblent donc liées à une intoxication et la répétition des doses produit très vraisemblement une sensibilisation de l'organisme, puisque les doses inférieures à la première les ont provoquées. Il ne semble pas cependant qu'on puisse parler d'anaphylaxie, car les faibles doses, qui n'ont pas produit de réactions pendant une première série d'injections, n'en provoquent pas davantage après un intervalle de quatre à six semaines.

Enfin l'expérimentation chez le cobaye (Tixier) n'a pas permis de reproduire ces phénomènes, et, chez un jeune enfant pris comme témoin et qui ne présentait ni hémophilie, ni purpura, les injections de peptone faites dans les mêmes conditions que chez les hémophiles et les purpuriques n'ont déterminé aucune réaction notable.

3° Résultats obtenus : interprétation et objections

Pour vérifier les résultats obtenus, nous disposons de deux moyens, d'une part l'observation clinique, d'autre part l'étude du sang avant le début du traitement et après chaque série d'injections.

L'observation clinique nous montre dans toutes nos observations une amélioration très nette de l'état général : augmentation du poids variant de 1 à 3 kilos en quelques semaines chez des enfants dont la courbe de poids était restée stationnaire depuis plusieurs mois — amélioration de l'état anémique toujours très marqué chez ces malades par suite de leurs hémorragies répétées — et enfin diminution très nette des accidents hémorragiques sous toutes leurs formes, soit qu'il s'agisse d'hémorragies externes (v. toutes nos observations), d'ecchymoses, d'arthropathies (ob. VI) ou d'accidents plus rares liés à l'épanchement sanguin, tels que les troubles de compression nerveuse (obs. V).

Quant à l'étude du sang, elle nous a monté également dans tous nos cas une diminution marquée des temps anormalement longs de coagulation ; et dans deux de nos observations, cet heureux résultat est particulièrement net, puisque nous voyons des temps de coagulation de plus de vingt-quatre heures ramenés à une heure et moins (obs. I et VI). Ces

résultats sont plus manifestes pour le sang veineux que pour le sang périphérique.

Mais pour interpréter avec justesse ces derniers résultats, il est indispensable d'observer strictement certains détails de technique qui pourront sembler élémentaires mais sur lesquels on ne saurait trop insister car l'expérience a malheureusement démontré combien les résultats diffèrent parfois quand ils ne proviennent pas du même laboratoire ou du même expérimentateur.

C'est pourquoi nous attirerons l'attention sur les quelques règles suivantes, qui ont été rigoureusement observés dans toutes nos observations pour l'étude de la coagulation du sang et de la rétraction du caillot (Tixier) : le sang a été pris dans la veine avec une aiguille en platine de moyen calibre, préalablement flambée, et recueilli directement dans un tube à centrifuger à extrémité arrondie. Le tube a été stérilisé à la flamme d'une soufflerie, la paroi du verre étant portée pendant quelques secondes au rouge sombre.

En effet les résultats obtenus diffèrent très sensiblement selon le calibre du tube de verre et l'absence où le mode de stérilisation du récipient. On sait d'ailleurs (Milian, Vaquez, Grenet, etc.), que des facteurs multiples sont susceptibles d'influencer la coagulation du sang et la rétraction du caillot.

En résumé, ces réserves faites, nous notons dans toutes nos observations une amélioration certaine. Ce résultat est d'autant plus remarquable à noter

de choix dans l'hémophilie. Ce traitement n'exclut d'ailleurs pas la thérapeutique locale dont la plus indiquée est l'application de sérum frais ou d'extrait de rate, quand la surface saignante est accessible, et qui, grâce à son action immédiate, permet d'attendre les effets généraux plus lents à se manifester de l'injection de peptone.

Les objections faites à l'emploi de cette méthode sont donc les mêmes qu'on peut faire au sérum et à toutes les médications proposées contre l'hémophilie. En réalité nous possédons là deux excellents procédés qui ont profondément transformé le pronostic de l'affection, qui était presque jadis un arrêt de mort. Et si nous ne possédons pas encore un traitement idéal, ce n'est pas à telle médication ou à tel détail de technique qu'il faut attribuer notre impuissance relative. Cherchons plutôt la difficulté dans l'extrême complexité de la pathogénie de l'hémophilie et concluons que si le trouble des ferments coagulants, qui en est le substratum provient surtout du sang, les tissus, les glandes vasculaires et sanguines doivent jouer aussi un rôle important quoiqu'encore mal déterminé. Et dans les altérations du sang lui-même, les troubles de la coagulation ne sont pas les seuls, puisqu'on a signalé (M. Labbé) des cas dans lesquels la coagulation n'est pas modifiée. De même l'action favorable de la peptone n'est pas due uniquement à son action élective sur la coagulation, mais elle doit jouer un rôle important dans ces autres altérations du sang que

nous ne connaissons pas encore mais que l'observation nous fait présumer, puisqu'on en préconise aujourd'hui l'emploi dans d'autres affections du sang où les troubles de la coagulation ne sont pas la lésion dominante, telles que le purpura, les maladies infectieuses, etc.

Il paraît donc évident que nous devrons nous contenter de traitements en quelque sorte palliatifs, ou tout au moins transitoires, tant que nous n'aurons pas la clef des phénomènes d'anaphylaxie, et en général des réaction du milieu sanguin à tous les « chocs » produits par l'introduction dans ce milieu des substances étrangères quelles qu'elles soient : médicamenteuses, toxiques, colloïdales, etc. Il est permis d'espérer que les importantes recherches actuellement en cours, et qui tendent dans l'ensemble à substituer aux théories purement chimiques des théories physico-chimiques pour expliquer les réactions humorales en général, jetteront prochainement quelque clarté sur ces phénomènes si complexes.

CONCLUSIONS

1° La propeptone, qui, à doses fortes et en injections massives, rend la coagulation du sang momentanément impossible (expérience de Schmidt-Mülheim), la favorise au contraire à doses faibles et en injections sous-cutanées.

L'emploi de la propeptone dans le traitement de l'hémophilie, état constitutionnel dans lequel la lésion dominante est le retard de la coagulation du sang, est donc une méthode thérapeutique rationnelle, basée sur les hypothèses modernes sur le mécanisme de la coagulation, hypothèses auxquelles les résultats obtenus expérimentalement et cliniquement donnent une singulière valeur.

2° Autant que peuvent permettre de l'affirmer les observations, encore peu nombreuses, la formule de choix est la solution stérilisée de peptone de Witte à 5 o/o, en injections sous-cutanées, par séries de 10 à 12 injections espacées de deux à quatre jours. Il importe de ne pas dépasser les doses de 4 centimètres cubes chez l'enfant, 20 centimètres cubes chez l'adulte.

Dans ces conditions, la peptone est bien supportée,

il est possible de l'administrer un grand nombre de fois à un même sujet sans provoquer d'accidents anaphylactiques. Les réactions locales et générales sont pratiquement négligeables ; en aucun cas elles n'ont nécessité l'abandon du traitement.

3° Les résultats obtenus se traduisent dans tous les cas, au laboratoire par une réduction toujours sensible, parfois considérable, des temps de coagulation ; et, cliniquement, par une amélioration très nette de l'état général et par la diminution ou la suppression passagère des accidents hémorragiques.

Si par cette méthode on peut obtenir la guérison dans les cas d'hémophilie *acquise*, (car il s'agit alors d'altérations accidentelles de l'appareil formateur des albumines du plasma) ; nous ne prétendons pas obtenir la guérison définitive de tous les cas d'hémophilie *familiale*, car dans celle-ci l'insuffisance des facteurs thromboplastiques est d'origine congénitale. Aussi l'hémophilie constitutionnelle reste une affection grave, parce que sa pathogénie nous est encore mal connue.

Mais les résultats que nous avons consignés, s'ils sont transitoires, n'en sont pas moins assez nets pour faire des injections de peptone la méthode thérapeutique la plus active que nous possédions actuellement. Elle permet en tous cas d'éviter le danger mortel et immédiat que constituent les hémorragies abondantes et répétées dont est menacé tout hémophile et qui tuent dès le jeune âge la plu-

part de ces malheureux enfants, déshérités de la nature et c'est là un bienfait capital, et largement suffisant pour en justifier l'emploi.

Vu : le Président de la thèse,
NOBÉCOURT

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Brook. — Traitement de l'Hémophilie (British Méd. Journal, 1901, t. I, p. 957).

Carnot. — Thérapeutique des syndromes hémorragiques (XIIIe Congrès fr. de Méd. Paris, 1912).

Carrière (G.) et Labbé (M.). — L'Hémophilie (IXe Congrès fr. de Méd. Paris, 1907).

Combemale. — L'Opothérapie thyroïdienne dans les accidents hémophiliques (Echo Méd. du Nord, 1898, t. II, p. 198).

Dance. — Treatment of Hemophilia (British Méd. Journal, 1899, t. I, p. 339).

Dequevauvilliers. — De la disposition aux hémorragies et des soins au moyen desquels on peut la prévoir. Thèse Paris, 1844.

Donmartin (J.). — Contrib. à l'étude de l'Hémophilie. Thèse Paris, 1903.

Fry. — The succesful treatment of H. by the inj. of sérum (New-York Acad. of Méd., 2 juin 1898).

Gautrelet et Briault. — Action hypotensive du sérum d'un chien ayant reçu une injection de peptone (Société de Biologie, Paris, 1914).

Grenaudier. — De l'Hémophilie. Thèse de Paris, 1882.

Grenet (H.). — Thèse de Paris, 1905.

Hayem (G.). — Du sang et de ses altérations pathologiques, 1890, p. 291 à 343.

— Leçons sur les modifications du sang (Cliniques de l'Hôpital Saint-Antoine. Paris, 1900).

Kondo. — Uber die Wirkung des Peptonsauf den Blutkreis-

lauf (Acte Scholæ Med. Univ. imp. Kioto, 1917, n° 17).

Krilitchewsky. — Bulletin médical, 1886, p. 1235.

Labbé (*Marcel*). — Société méd. des Hôp. de Paris, 21 oct. 1910 (Discussion).

Lereboullet. — La cholémie familiale à type hémorragique (Société méd. des Hôp., 27 déc., 1901).

Merklen. — Société méd. des Hôp. de Paris, 1890.

Moravitz. — Die Chemie der Blutrinnung (Ergebr. d. Physiol. I. Abt.).

Nobécourt (*P.*). — Traitement de l'Hémophilie par les inj. de propeptone (Journ. des Prat., 1917, n° 15).

— Quelques considérations sur un enfant hémophile (Paris médical, 1919, p. 452).

Nobécourt (*P.*) *et Tixier* (*L.*). — Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 21 oct. 1910.

— Traitement de l'Hém. par les inj. de peptone de Witte (Gazette des Hôp., 17 janvier 1911).

— Les inj. de propeptone dans le traitement de l'Hém. et du purpura (XIII° Congrès fr. de Méd. Paris, 13-16 oct. 1912 et Archives des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang, juin 1913).

Nolf. — La nature et le traitement de l'Hémophilie (Le Scalpel, 1908).

— Revue des Sciences pures et appliquées, 15 juillet 1909.

— Les inject. intrav. de peptone dans les maladies infectieuses (Presse médicale, 1919).

— De l'action anti-infectieuse et antithermique des injections intraveineuses de peptone (Soc. de Biologie. Paris, 1916, 641-651).

— Contribution à l'Etude de la coagulation du sang (4° Mémoire) (Archives internat. de Physiologie, 1908, VI, p. 115-191).

— Les inject. sous-cutanées de propeptone dans le traitement de l'Hémophilie (Soc. méd. des Hôp. de Paris, 18 nov. 1910).

Nolf et Herry. — De l'Hémophilie. Pathogénie et traitement

(Revue de Médecine, 1909, n° 12 et 1910, nos 1 et 2).

Schiffers. — Sérothérapie dans les épistaxis (Le Scalpel, août 1908).

Trémolières. — Au point de vue thérapeutique des coagul. du sang. Thèse de Paris, 1898.

Vaquez. — Les médications hémostatiques (Presse méd., 1900, n° 105).

Weil (P.-E.). — L'Hémophilie. Pathogénie et Sérothérapie (Presse méd., 18 oct. 1905).

— Etude du sang chez les Hémophiles (Soc. Méd, des Hôp. de Paris, 26 oct. 1906.

— Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 28 oct. 1910.

— Communication au Congrès de Médecine de Paris, 1910.

— La coagulation du sang dans les états hémorragiques (Compte rendu de la Soc. de Biol. Paris, 8 déc. 1906).

Woolridge. — Chemistry of the blood.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Avant-propos	7
Introduction	11
Historique	13
I. — Exposé général de la méthode	20
1. Notions récentes sur la coagulation du sang	20
2. La coagulation du sang chez les hémophiles	23
3. Action des différents réactifs, et en particulier de la propeptone, sur la coagulation du sang	25
4. Déductions thérapeutiques	28
II. — Observations	33
III. — Technique du traitement par la peptone. Les résultats	57
1. Mode d'emploi	57
2. Réactions consécutives	59
3. Résultats obtenus : Interprétation des résultats et objections	62
Conclusions	67
Bibliographie	71

Impr. de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris. — 4963-21