

chez les autres. Chez ces dernières, l'enfant naît prématurément, incomplètement développé, ayant moins de survie, plus de chances de mortalité et de maladie, etc. Et M. Pinard émet le vœu que toute femme salariée ait droit au repos pendant les trois derniers mois de sa grossesse.

Partant de ces principes, le Dr Pecker a fondé une *Association des dames Mauloises* dans le but de secourir matériellement et moralement les femmes enceintes dans le dernier mois de leur grossesse et dans le premier mois qui suit l'accouchement.

Tout récemment (1902) le Dr Rocaz a fondé, à Bordeaux, une *Société d'assistance mutuelle pour l'allaitement des jeunes enfants*, qui a pour but de secourir les femmes enceintes avant leur accouchement et les mères nourrices qui ne pourraient pas allaiter leurs enfants (indemnité mensuelle, distribution de lait stérilisé, etc.).

Enfin des hommes de grande expérience et de grand cœur, tels que P. Strauss, P. Budin, ont fondé (Paris, 1902) une *Ligue contre la mortalité infantile*, dans le but de coordonner et d'unir tous les efforts pour abaisser la mortalité excessive des enfants en bas âge.

Toutes ces œuvres, quelle que soit leur forme, quels que soient leurs moyens, concourent toutes au même but : protéger l'enfant contre les dangers qui menacent ses jeunes années, assurer son développement physique grâce et conformément aux préceptes de l'hygiène.

#### CRYOSCOPIE DU LAIT

Cet article était achevé quand le Dr Parmentier a publié ses intéressantes recherches sur la cryoscopie du lait (*Soc. méd. des hôp.*, 20 février 1905). Il a montré que ce liquide, quand il n'était pas adultéré, avait toujours le même point de congélation.  $\Delta = 0,55$  ou  $0,56$ . Le mouillage du lait se traduit par des chiffres inférieurs 54, 55, 52, 51, 50, permettant ainsi de doser les quantités d'eau ajoutées au lait. Par la cryoscopie, on peut savoir qu'un lait a été mouillé à 5, à 10, à 20 pour 100, etc. L'addition de substances salines pour conserver le lait se traduira comme la fermentation du lait par des chiffres au contraire plus forts : 58, 60, etc. Il y a donc avantage, pour déceler les fraudes ou les altérations du lait, à ajouter la cryoscopie aux anciens procédés d'analyse de ce liquide.

## CHAPITRE II

### MALADIES INFECTIEUSES

#### I

#### DIPHTÉRIE

PAR M. SEVESTRE

Médecin de l'Hôpital Bretonneau.

et M. LOUIS MARTIN

Médecin résident de l'Hôpital Pasteur.

La diphtérie est une maladie contagieuse, produite par un microbe, le bacille de Klebs-Löffler; elle est caractérisée essentiellement par la production de fausses membranes sur une muqueuse ou sur la peau dépouillée de son épithélium et en outre par des symptômes généraux plus ou moins accusés, résultant de l'action sur l'organisme des toxines élaborées par le bacille<sup>1</sup>.

**Historique.** — L'histoire de la diphtérie peut être divisée en trois périodes : la première s'étend de l'antiquité jusqu'à Bretonneau; la seconde commence aux observations du médecin de Tours et la troisième à la découverte du bacille par Klebs et Löffler. Dans cette revue rapide, nous ne nous attacherons qu'aux faits les plus importants, à ceux qui marquent une date dans l'histoire de la diphtérie, renvoyant pour le reste aux auteurs classiques et en particulier au *Traité de la diphtérie* de Sanné<sup>2</sup>.

**Première période.** — Si l'on s'en rapporte à certaines indications, pourtant assez vagues, il semble bien que la diphtérie ait été observée dès la plus haute antiquité; mais, en fait, la première description précise est due à

(<sup>1</sup>) Bien que les idées formulées dans cet article soient communes aux deux collaborateurs, il peut être bon de spécifier la part qui revient directement à chacun d'eux dans l'élaboration et la rédaction des différents chapitres : les préliminaires historiques, la symptomatologie, le diagnostic, le pronostic et le traitement ont été traités par M. Sevestre; la bactériologie, l'étiologie et l'anatomie pathologique, ainsi que le diagnostic bactériologique, la prophylaxie et la préparation du sérum antidiphtérique sont dus à M. Martin.

(<sup>2</sup>) Il nous paraît inutile de reproduire une fois de plus la *bibliographie* de la diphtérie, qui est très étendue et a été exposée déjà bien des fois; disons seulement, après avoir rappelé les descriptions magistrales de Bretonneau et de Trousseau, que l'on trouvera toutes les indications nécessaires dans les articles (*diphtérie, angine, croup*) publiés dans les grands dictionnaires et les traités de médecine générale (Lorain et Lépine, J. Simon, Roger et Peter, Sanné, Archambault, Jaccoud, Dieulafoy, Buault, Grancher et Bouloche, etc.), ou dans les ouvrages consacrés à la pathologie infantile et plus spécialement encore à la diphtérie (Bouchut, Barthez et Sanné, Picot et Despine, Descroizilles, Comby, Cadet de Gassicourt, Henoeh, Baginsky, Francotte, Jacobi, Delthil, Bourges, Bouloche, Escherich, Variot, Barbier, etc.). Nous nous bornerons, dans le cours de cet article, à quelques citations relatives à certains points particuliers.

Arétée de Cappadoce, qui vivait vers l'an 50 après J.-C. Il décrit les diverses variétés d'angines, tantôt bénignes, tantôt pestilentielles, signale la propagation possible aux voies respiratoires et fait du croup un tableau saisissant et frappant d'exactitude, sans oublier la mort par suffocation; il avait assurément de la maladie une vue très nette et avait saisi les relations du croup avec l'angine. Il note aussi la fréquence de la maladie chez les enfants, et d'autre part montre qu'elle s'observe plus spécialement dans certains pays, comme l'Égypte et la Syrie (d'où les dénominations d'*ulcère syriaque* ou *ulcère égyptiaque*). Après Galien, qui signale le rejet possible de fausses membranes venant de la gorge ou des voies respiratoires, il faut citer surtout Cœlius Aurelianus, qui note certains symptômes se rapportant au croup et à la paralysie diphtérique, puis Aetius d'Amide au v<sup>e</sup> siècle; à partir de ce moment et jusqu'à la fin du moyen âge, les auteurs sont complètement muets sur le compte de la diphtérie.

Mais, vers la fin du xvi<sup>e</sup> siècle, et surtout dans le xvii<sup>e</sup> siècle, l'Europe est dévastée par des épidémies d'une gravité extrême; apparue d'abord en Allemagne, puis en Hollande, la diphtérie envahit l'Espagne, le Portugal, l'Italie, puis le nord de l'Europe, l'Angleterre et la France; l'Amérique est plus tard atteinte également. Ces épidémies se présentent sous des formes diverses, et, dans les relations innombrables qui nous en ont été laissées, la maladie est désignée sous des noms variables : *morbus suffocans*, *morbus strangulatorius*, *garotillo*, *angine pestilentielle*, *angine maligne*, *angina ulcerosa*, *ulcère gangreneux*, *mal de gorge gangreneux*, etc. Ces dernières expressions sont celles qui reviennent le plus souvent, et les auteurs qui emploient une autre dénomination regardent cependant la fausse membrane comme une escarre et rattachent la maladie au groupe des affections gangreneuses; tous également, à deux ou trois exceptions près, considèrent l'angine et l'affection laryngée comme deux maladies distinctes.

Avec Home, en 1765, la question semble d'abord faire un pas en avant : il démontre que la fausse membrane n'est pas une escarre, mais admet, à tort, qu'elle est produite par du mucus épais; en outre, il étudie mieux qu'on ne l'avait fait jusqu'alors les symptômes strangulatoires, note leur coïncidence avec les fausses membranes, laryngées et trachéales, puis de ces symptômes et de ces lésions constitue une maladie spéciale qu'il individualise sous le nom de *croup*, emprunté au langage populaire d'Écosse; malheureusement, il va trop loin dans cette voie et sépare nettement le croup de l'angine; il confond d'ailleurs, dans une même description, le croup vrai et une autre maladie que Bretonneau devait plus tard en distinguer sous le nom de *laryngite striduleuse*.

Quelques années après, en 1775, Samuel Bard donne la relation d'une épidémie observée à New-York : ayant rencontré chez ses malades tantôt l'angine seule, tantôt l'angine avec extension au larynx, tantôt la laryngite seule, il conclut que l'angine et le croup sont des localisations diverses de la même maladie, à laquelle il rattache également des fausses membranes observées quelquefois sur la peau, notamment derrière les oreilles. Telles sont aussi les conclusions d'un mémoire de Jurine (de Genève), couronné

dans le concours institué par Napoléon (1807). Malgré tout, cependant, les idées de Home restent en faveur et l'on se refuse toujours à voir la relation qui existe entre le croup et l'angine; entrevue déjà par Arétée, signalée plus tard (au xvii<sup>e</sup> et au xviii<sup>e</sup> siècle) par Mercado, Ghisi, Star, Marteau de Grandvilliers, soutenue mieux encore par Bard et Jurine, la vérité ne devait être démontrée que par les travaux de Bretonneau (1818-1826).

**Deuxième période.** — En 1818, la légion de Vendée vient tenir garnison à Tours et l'on ne tarde pas à voir, chez un certain nombre des soldats qui la composent et d'autre part chez des civils habitant au voisinage de la caserne, des angines offrant les caractères des angines dites alors gangreneuses; ces angines se terminent, pour la plupart, par la mort des malades, laquelle survient avec tous les symptômes du croup, et bientôt Bretonneau est en mesure d'affirmer que, dans l'épidémie qu'il a sous les yeux, le croup n'est que le dernier degré de l'angine maligne ou gangreneuse; que celle-ci d'ailleurs n'est pas gangreneuse et qu'il n'y a aucun rapport entre le sphacèle, entre une mortification, si superficielle qu'on la suppose, et les altérations que cette maladie détermine. En accumulant les observations, il arrive à démontrer d'une façon positive que la fausse membrane n'est pas une escarre, mais est constituée par de la fibrine, et fait voir aussi que les fausses membranes du larynx et de la trachée se continuent avec celles de la gorge et des fosses nasales.

Mais Bretonneau ne s'en tient pas là; il se demande ce que peut être une inflammation qui se traduit par des phénomènes si particuliers et il conclut en admettant un travail inflammatoire (les doctrines de Broussais étaient alors en honneur) d'une nature toute spéciale : « Je ne dirais pas toute ma pensée, si je n'ajoutais que je vois dans cette inflammation couenneuse une phlegmasie spécifique, aussi différente d'une phlogose catarrhale que la pustule maligne l'est du zona, une maladie plus distincte de l'angine scarlatineuse que la scarlatine elle-même l'est de la petite vérole, enfin une affection morbide *sui generis* qui n'est pas plus le dernier degré du catarrhe que la dartre squameuse n'est le dernier degré de l'érysipèle. » Et alors, à cette nouvelle entité morbide spécifique, il donne le nom de *diphthérie*, maladie qui comprend l'angine couenneuse, le croup et d'autres manifestations pseudo-membraneuses, soit sur les muqueuses, soit à la peau.

Puis vient Trousseau, qui vulgarise et complète les idées de son maître Bretonneau; il substitue au mot de diphthérie celui de *diphthérie*, pour bien montrer qu'il s'agit non pas d'une inflammation, mais d'une maladie générale infectieuse pouvant amener la mort non seulement par suffocation, mais par un véritable empoisonnement. Il force même la note sous ce rapport et en arrive à considérer la fausse membrane non plus comme un phénomène initial, mais comme une conséquence de l'infection. Il reconnaît cependant, avec le grand sens clinique qui le caractérise, qu'en intervenant énergiquement pour combattre la première manifestation, nous pouvons quelquefois arrêter les progrès du mal, et que la médication topique est la médication par excellence dans le traitement de la diphtérie. Cette réserve n'a pas toujours été imitée et certains des auteurs qui suivent poussent les choses à

l'extrême en disant que la diphtérie est une maladie primitivement infectieuse, dans laquelle les fausses membranes sont le produit de l'infection, au même titre que les pustules varioliques sont le résultat de l'infection variolique. Les recherches bactériologiques devaient faire plus tard la lumière sur ce point.

Nous devons dire également quelques mots d'une doctrine qui s'était fait jour en Allemagne et qui, basée sur certaines recherches anatomo-pathologiques, séparait de nouveau le croup de l'angine. Virchow et ses élèves en étaient venus à donner le nom de diphtéritiques à toutes les inflammations interstitielles des muqueuses caractérisées par la production d'un exsudat fibrineux, et appelaient croupales toutes les exsudations fibrineuses superficielles sans lésion de la muqueuse; de la sorte, la stomatite ulcéro-membraneuse se rangeait à côté de l'angine et la pneumonie devenait le type des inflammations croupales. La bactériologie a fait justice de ces exagérations.

**Troisième période.** — Elle commence à la découverte du bacille et sera plus utilement exposée dans le chapitre suivant.

**Bactériologie, étiologie, anatomie pathologique.** — La découverte d'un bacille spécifique a tellement modifié l'étude de la diphtérie que nous sommes obligés de bien connaître ce microbe pour comprendre l'étiologie, la pathogénie et l'anatomie pathologique de cette maladie.

Klebs<sup>1</sup>, en 1885, signale un bacille spécial à la diphtérie et décrit sa disposition dans les fausses membranes à la surface des muqueuses malades. L'année suivante Loeffler<sup>2</sup> isole et cultive ce bacille à l'état de pureté et reproduit sur la muqueuse des animaux la fausse membrane diphtérique, il étudie en plus les effets de l'inoculation sous-cutanée ou intra-veineuse : mais Loeffler ne se croit pas autorisé à affirmer que le bacille de Klebs est le bacille de la diphtérie, et, parmi les arguments opposés à cette spécificité, il signale : l'absence de paralysie chez les animaux qui ont résisté aux inoculations. Roux et Yersin<sup>3</sup>, dans trois importants mémoires, établissent d'une façon certaine la spécificité du bacille de Klebs-Loeffler en donnant la paralysie aux animaux. Ils montrent en outre que ce bacille, localisé à la fausse membrane, sécrète une toxine qui diffuse dans l'organisme. Cette étude de la toxine éclaire la pathogénie de la diphtérie et conduit Behring à son admirable découverte des sérums antitoxiques.

**Étude du bacille diphtérique.** — Avec la spatule du fil de platine, stérilisée à la flamme d'un bec Bunsen ou d'une lampe à alcool, on touche légèrement la surface d'une fausse membrane et on ensemence trois tubes de sérum<sup>4</sup> sans recharger le fil; de cette façon on a sur le premier tube des

<sup>(1)</sup> Congrès de Wiesbaden, 1885.

<sup>(2)</sup> *Mittheilungen aus den kaiserl. Gesundheitsamte*, vol. II, 1884.

<sup>(3)</sup> *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888 et 1889.

<sup>(4)</sup> Lorsqu'il s'agit de se procurer ce sérum en grandes quantités, on se rend à un abattoir. On recueille dans une cloche en verre stérilisée du sang de bœuf au moment où, par l'ouverture faite à la carotide de l'animal sacrifié, le sang sort à jet. Quand la cloche est pleine, on la recouvre immédiatement. On laisse le caillot se former, et, lorsque le sérum en est bien séparé, on aspire ce sérum au moyen de pipettes stérilisées. On le place dans des ballons obturés à la lampe qui sont ensuite stérilisés par un chauffage à 50°, durant une heure par jour pendant quinze jours, dans une étuve spéciale. Après quoi le sérum est tout prêt à être distribué dans des tubes que l'on charge au moyen d'un appareil, dit boule de

colonies arrondies très serrées; sur le 2<sup>e</sup> tube, les colonies sont moins nombreuses; sur le 3<sup>e</sup> tube, en général, les colonies sont suffisamment espacées pour qu'il soit possible d'étudier leurs caractères. Quelquefois elles existent seules ou à peu près seules : on dit alors que la diphtérie est pure : lorsqu'elles sont environnées d'autres colonies, on dit que la diphtérie est associée.

Si on ensemence sur d'autres milieux, sur de la gélose par exemple, il est très difficile de voir les colonies diphtériques, car les microbes de la bouche envahissent rapidement la surface de culture et la diphtérie se développe mal ou ne se développe pas. C'est sur le sérum coagulé qu'il faut ensemencer, si l'on veut être sûr d'obtenir des colonies diphtériques; dans le cas où l'on manquerait de sérum, il vaudrait mieux ensemencer sur du blanc d'œuf coagulé que sur gélose.

Pour avoir une culture pure du bacille diphtérique, il suffit quelquefois de prendre une colonie bien isolée du 3<sup>e</sup> tube de sérum, de la recueillir avec un fil de platine et de la porter dans du bouillon; mais il est préférable de purifier cette colonie. Pour cela, on prend le tube de bouillon dans lequel on a délayé une colonie diphtérique, on agite ce tube pour bien répartir les germes dans toute la masse, on trempe alors un fil de platine dans le bouillon et aussitôt avec ce fil de platine chargé de bouillon on ensemence plusieurs stries parallèles sur un tube de sérum. Quand l'opération est bien faite, on ne doit pas avoir plus de 10 à 15 colonies sur le tube de sérum.

Après 24 heures d'étuve à 55-57 degrés, les colonies sont très nettes et il suffit de laisser les tubes à l'étuve 56 ou 48 heures pour avoir des colonies avec tous les caractères que nous allons indiquer : elles se présentent sous forme de petites taches arrondies blanc grisâtre dont le centre est plus opaque que la périphérie; elles poussent énergiquement sur sérum, peuvent être visibles dès la 15<sup>e</sup> heure; elles sont alors punctiformes, mais, en se développant, une colonie peut atteindre 2 et 3 millimètres de diamètre; en vieillissant, ces colonies restent ordinairement sèches et blanches, parfois prennent une teinte jaunâtre. Lorsqu'une colonie est ainsi bien isolée sur sérum, il suffit d'en prendre une parcelle, de la porter dans du bouillon, pour avoir une culture pure en bouillon. Ce bouillon mis à l'étuve reste clair, un fin dépôt vient se fixer aux parois et au fond du tube, et un léger voile se forme à la surface, mais seulement après 2 ou 3 jours.

Pour étudier le bacille diphtérique, il suffit de porter sur une lamelle une goutte de bouillon qui contient le bacille, ou mieux une parcelle de colonie sur sérum qu'on délaye dans de l'eau; on sèche, on fixe et on colore. Au microscope, on voit que le bacille diphtérique se présente sous la forme de bâtonnets allongés, renflés aux deux extrémités, disposés par groupes; dans ces groupes, les bacilles sont quelquefois très enchevêtrés, ou encore on rencontre une série de trois ou quatre bacilles rangés parallèlement les uns aux autres; parfois ils sont placés bout à bout, mais alors les corps de deux bacilles ne se trouvent pas ordinairement dans le prolongement l'un

Miquel. Les tubes une fois chargés, on les place, inclinés, dans une étuve à 80° pour coaguler leur contenu jusqu'à consistance complète.

de l'autre, ils figurent des accents circonflexes plus ou moins ouverts; on a ainsi une figure générale qui rappelle assez bien un assemblage de caractères cunéiformes ou mieux encore des aiguilles courtes et trapues qu'on aurait laissées tomber par petits tas sur une table. Traité par la méthode de Gram, ce bacille reste coloré. Examiné en goutte pendante, ce bacille est immobile. Le bacille diphtérique ne se présente pas toujours avec la même forme : nous en distinguerons trois variétés : Il y a des bacilles longs, intriqués, enchevêtrés; ce sont les bacilles types de la diphtérie, qui sont décrits par tous les auteurs. Il existe aussi de petits bacilles courts disposés parallèlement les uns aux autres, ils paraissent plus gros que les bacilles ordinaires, à cause de leur peu de longueur. Entre les bacilles longs et les bacilles courts, il existe une forme intermédiaire de bacilles de moyenne longueur, se disposant parallèlement les uns aux autres.

Les colonies de ces trois formes ne se distinguent pas sur sérum; cependant les bacilles courts donnent souvent des colonies plus blanches, plus humides, qui continuent à croître, même en dehors de l'étuve, et leur description rappelle singulièrement celle du pseudo-bacille donnée par G. Hoffmann. En général, dans le bouillon, ces bacilles gardent les formes allongées ou trapues qu'ils avaient sur sérum.

**Preuves de la spécificité du bacille de Klebs-Löffler.** — Nous étudierons plus tard la virulence de ces microbes; voyons d'abord comment on a démontré que ce bacille de Klebs-Löffler était bien le microbe de la diphtérie. Klebs a donné comme première raison qu'on le rencontrait dans les fausses membranes. Cette raison n'était pas suffisante, d'autant plus que depuis on a démontré que des fausses membranes pouvaient être produites par d'autres microbes; c'est même ce qui a permis de dire qu'il y avait des angines blanches diphtériques et des angines blanches non diphtériques.

Löffler a donné de meilleures preuves de la spécificité de ce bacille; avec une culture pure de ce bacille, il a pu obtenir des fausses membranes, et ces fausses membranes, on peut les obtenir dans la trachée des pigeons, des cobayes, des lapins, sur la peau de l'oreille des lapins, à la vulve des cobayes; mais, pour cela, il faut une lésion préexistante des téguments, lésion que l'expérimentateur doit produire et qui est ordinairement une excoriation ou une brûlure. Cette découverte de Löffler a été vérifiée par tous les auteurs qui se sont occupés de la question, et on peut, avec le bacille de Löffler, donner au lapin un croup typique : le lapin meurt en 2 ou 3 jours avec des fausses membranes pleines la trachée; dans quelques cas, elles s'étendent jusqu'aux bronches. Mais Löffler voulut, avant de se prononcer sur la spécificité du bacille diphtérique, rechercher s'il donnait les paralysies qui, chez l'homme, accompagnent si souvent cette maladie. En étudiant les effets de l'inoculation du bacille diphtérique, nous allons voir comment MM. Roux et Yersin ont donné les paralysies diphtériques.

Pour étudier le bacille diphtérique, il faut avoir une culture pure en bouillon, nous avons déjà vu comment on obtient cette culture pure. Prenons 1 centimètre cube d'une culture pure en bouillon qui est restée

24 heures à l'étuve à 55 degrés environ, injectons sous la peau d'un cobaye ce centimètre cube de culture pure : le plus souvent le cobaye mourra 24 ou 48 heures après; mais si on fait de même avec de nombreux spécimens de microbes diphtériques, on rencontre des bacilles qui tuent le cobaye après 7 ou 15 jours; d'autres, même, ne les tuent pas. Cette première expérience nous apprend que tous les bacilles diphtériques n'ont pas la même virulence pour une même espèce animale. On trouve donc dans les fausses membranes des bacilles très virulents et d'autres très peu virulents.

Continuons l'étude des effets de l'inoculation sous-cutanée. Prenons le bacille qui a tué le cobaye, inoculons-le au pigeon, au lapin, et nous verrons que, parmi les bacilles qui tuent le cobaye, beaucoup ne tuent pas le lapin ou le pigeon. Cette expérience nous prouve que tous les animaux ne sont pas également sensibles au bacille de la diphtérie et l'on peut dire que, de tous les animaux en usage dans les laboratoires, le plus sensible est le cobaye, puis vient le pigeon, puis le lapin; les souris sont très peu sensibles et les rats sont à peu près réfractaires, ils meurent cependant quand on inocule la toxine dans le cerveau. On peut inoculer dans les veines ou dans le péritoine, et on obtient la mort de l'animal comme avec une inoculation sous-cutanée. Dans ces expériences, nous voyons que tous les animaux inoculés ne meurent pas, ou meurent après plusieurs jours; les lapins et les chiens sont les animaux qui offrent le plus de résistance et, si on a soin de les inoculer dans les veines, très fréquemment, 15 jours ou même plus longtemps après l'inoculation, ces animaux présentent des paralysies. Ces paralysies restent quelquefois limitées, aux pattes postérieures par exemple; le plus souvent elles sont progressives et amènent chez le lapin la mort de l'animal. Chez les grands animaux, chiens, chèvres, chevaux, ces paralysies guérissent ordinairement. L'existence de ces paralysies, bien mise en évidence par MM. Roux et Yersin, « complète la ressemblance de la maladie expérimentale avec la maladie naturelle et établit d'une façon certaine le rôle spécifique du bacille ».

Lorsqu'on fait l'autopsie des animaux qui meurent à la suite d'une inoculation sous-cutanée, on peut chercher le bacille diphtérique dans les organes avec la plus grande attention, on ne le trouve pas, sauf au point même de l'inoculation; cette particularité a fait penser que le bacille localisé au point d'inoculation sécrétait un poison et que ce poison, en diffusant dans l'organisme, tuait l'animal.

Voyons comment MM. Roux et Yersin ont démontré l'existence de ce poison et mis en évidence ses propriétés. Ils prennent une culture pure en bouillon d'un bacille très virulent et la laissent séjourner à l'étuve 1 mois; la culture, primitivement alcaline, devient légèrement acide, puis alcaline, et enfin, lorsqu'elle est franchement alcaline, on la filtre sur une bougie Chamberland, et le liquide filtré, absolument privé de microbes, tue les cobayes, donne des paralysies aux lapins; en un mot, avec une culture filtrée, on reproduit tous les accidents généraux de la diphtérie. Quant aux animaux insensibles aux microbes, ils le sont également à la toxine.

L'activité de la toxine produite varie suivant les microbes qui la sécrè-

tent : des microbes de virulence égale ne sont pas également toxigènes ; par exemple tous les microbes, qui tuent en 24 heures un cobaye, ne donneront pas en 20 jours une toxine de même activité ; ce fait est important à noter. Nous avons déjà vu que les bacilles diphtériques ont chacun leur virulence propre et voici qu'à virulence égale les uns donnent de la toxine et d'autres peu ou pas. On mesure une toxine<sup>1</sup> par son action sur le cobaye ; en général on peut tuer un cobaye de 500 grammes avec  $\frac{1}{10}$  de centimètre cube, mais on peut avoir des toxines actives au  $\frac{1}{100}$  et même au  $\frac{1}{500}$ <sup>2</sup>.

La toxine diphtérique se conserve longtemps en vase clos, mais l'air, la lumière, la chaleur lui font perdre ses propriétés. Le poison diphtérique est précipité par l'alcool et jouit de la propriété d'adhérer facilement aux précipités qui se forment dans un liquide chargé de toxine. MM. Roux et Yersin pensent que tous ces caractères rapprochent ce poison des diastases.

Après ces études sur la toxine, il était naturel de chercher à immuniser des animaux contre le poison diphtérique. Carl Fränkel y parvint le premier en injectant d'abord des toxines chauffées ; après lui Behring modifia la toxine par le trichlorure d'iode ; Roux et Vaillard modifièrent la toxine tétanique par la liqueur iodo-iodurée de Gram ; cette méthode fut appliquée à la toxine diphtérique. En règle générale, il est difficile d'immuniser de petits animaux, la vaccination devient plus facile pour les grands animaux.

Nous connaissons désormais le bacille diphtérique, ses propriétés, ses fonctions ; nous pouvons aborder l'étiologie de la diphtérie. Nous considérons comme absolument démontré que sans le bacille de Klebs-Löffler il ne peut pas y avoir de diphtérie ; mais la diphtérie est une maladie variable dans ses débuts, dans ses formes, et avant d'entrer plus avant dans l'étude étiologique de la maladie nous sommes obligés de traiter différentes questions importantes.

Nous avons déjà dit que la diphtérie peut être pure ou associée. — Elle est pure lorsque sur sérum un ensemencement de fausses membranes donne à peu près uniquement des colonies de diphtérie. — Elle est associée lorsque entre ces colonies on voit d'autres microbes, dont les plus fréquents sont le streptocoque, le coccus Brisou, le staphylocoque et des bacilles coliformes. Cette question des associations est surtout importante pour l'union du bacille diphtérique avec le streptocoque<sup>3</sup>. Cette importance peut dépendre de la nature des streptocoques associés, ou de la quantité des streptocoques présents. Elle peut dépendre aussi de l'individu chez qui se développe l'association. Dans l'état actuel de nos connaissances, la seule chose certaine, c'est que, si l'ensemencement d'une fausse membrane sur un tube de sérum donne en même temps : 1° des colonies de diphtérie grandes, arrondies, opaques à leur centre ; 2° des colonies fines, intermédiaires, nombreuses, formées par des streptocoques, il importe de tenir compte de cette associa-

(<sup>1</sup>) Un centimètre cube de toxine contient 0,01 de résidu sec ; toutes matières inactives défalquées, il reste 0,0004 d'une matière organique dans laquelle la toxine n'entre que pour une faible part.

(<sup>2</sup>) W. H. PARK and A. W. WILLIAMS. *The Journal of experimental Medicine*, janvier 1896. — L. MARTIN. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 26.

(<sup>3</sup>) MM. Widal et Besançon, M. Barbier et plusieurs auteurs allemands ont étudié l'importance de l'association de la diphtérie avec le streptocoque ; mais, à notre avis, cette question ne se résoudra qu'après qu'on aura étudié et résolu la question des races de streptocoques.

tion, elle modifie la physionomie de la maladie. M. Méry a montré que pour bien définir les associations microbiennes dans la diphtérie il était très important d'étudier les frottis des fausses membranes ; on devra le faire toujours quand cela sera possible. Certaines associations aggravent le pronostic, et ce fait est d'accord avec l'expérimentation, puisque MM. Roux et Yersin se sont servis du streptocoque pour augmenter la virulence du bacille de Löffler. Ce fait est d'accord avec l'observation, puisque, dans les cas graves de diphtérie, on trouve souvent une généralisation du streptocoque, qui alors agit et en augmentant la virulence du bacille diphtérique et en attaquant l'organisme pour son propre compte (Barbier). Nous pouvons mettre comme microbes aggravant le pronostic : le staphylocoque, les coliformes et les pneumocoques, dans les cas de diphtérie des bronches et du poumon ; tandis que certains cocci, dont nous ferons l'étude à propos du diagnostic bactériologique de la diphtérie, associés au bacille diphtérique, n'aggravent pas le pronostic.

MM. Roux et Yersin ont émis l'idée que ces cocci pouvaient supplanter dans les fausses membranes le bacille diphtérique et, comme ils ne sont pas pathogènes, leur présence est favorable à l'individu. Nous retrouvons ici ce que M. Metchnikoff a décrit pour le choléra ; si les microbes luttent avec notre organisme, ils luttent aussi entre eux. Le streptocoque peut être regardé comme le type des microbes favorisant le développement d'un bacille diphtérique et augmentant sa virulence et son pouvoir toxigène ; très probablement les cocci possèdent les propriétés contraires ; mais ces idées vraisemblables ont besoin d'être contrôlées expérimentalement pour être acceptées : elles nous expliqueraient bien des particularités étiologiques que nous sommes encore dans l'impossibilité de résoudre. Telle est la question du pseudo-diphtérique. Lorsqu'on ensemence sur sérum des fausses membranes, on trouve parfois un bacille ressemblant au diphtérique, mais n'ayant aucune action nocive pour les animaux ; de même si on ensemence le mucus qui recouvre les amygdales des personnes saines, dans un très grand nombre de cas on trouve le même microbe. Ce microbe est-il différent du bacille diphtérique ou bien est-il un bacille atténué ? Les auteurs qui soutiennent la première opinion n'ont pas à notre avis fourni un critérium qui permette d'établir cette différence, tandis que des expériences nous ont montré<sup>4</sup> que des bacilles non virulents pouvaient être toxigènes. Ces expériences, confirmées par divers auteurs<sup>5</sup>, nous obligent à regarder comme diphtériques vrais tous bacilles qui proviennent d'une fausse membrane.

Un dernier point doit nous arrêter : Y a-t-il une relation entre la diphtérie animale et la diphtérie humaine ? Au point de vue bactériologique, les bacilles de la diphtérie animale diffèrent du bacille de la diphtérie humaine. Il s'ensuit qu'ils ne peuvent donner à l'homme la diphtérie avec bacille de Klebs-Löffler. Toutefois, MM. Gallez, Ferré, Gratra et Lienaux ont isolé un

(<sup>4</sup>) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 45.

(<sup>5</sup>) LESIEUR. Th. doct. Lyon. J.-B. BAILLIÈRE, 1902, p. 168.

bacille qu'ils identifient avec le bacille diphtérique humain<sup>1</sup>. Ces bacilles de la diphtérie animale sont-ils des microbes qui favorisent le développement de la diphtérie humaine? personne n'a étudié la question; cela nous donnerait peut-être l'explication de la coexistence des deux épidémies que bien des auteurs ont notée. D'autre part, les oiseaux et les grands animaux peuvent prendre la vraie diphtérie de l'homme; il n'est pas impossible que, dans certains cas, l'homme puisse la reprendre des animaux; mais alors il ne s'agit pas de diphtérie animale à proprement parler, mais bien de diphtérie humaine accidentellement transmise par l'intermédiaire d'un animal<sup>2</sup>.

**Étiologie.** — Pour connaître quelles sont les causes qui permettent à la diphtérie de se développer, il faut non seulement tenir compte de l'agent qui produit la maladie, mais aussi de l'individu qui devient malade. La médecine, avant Pasteur, avait bien étudié les causes individuelles, elle ignorait les virus; mais la seule présence des virus ne peut tout expliquer. Pour produire la diphtérie, il faut le bacille Klebs-Löffler, et cependant, toutes les fois que le bacille existera, il n'y aura pas diphtérie, fort heureusement; car, sans parler des cas d'expérimentation de Trousseau-Peter, dans des villes comme Paris, un grand nombre d'entre nous ont eu des bacilles diphtériques dans la bouche sans avoir la diphtérie. Aussi sommes-nous obligés d'avoir tout un chapitre de *causes prédisposantes*.

Pour prendre la diphtérie, l'individu doit avoir une *lésion locale* de la muqueuse, souvent très légère, qui permet l'implantation du bacille diphtérique. Cette lésion peut être d'origine *traumatique*: ablation des amygdales, ablation des polypes naso-pharyngiens, traumatisme de la vulve chez les accouchées; pour la diphtérie cutanée, plaie de vésicatoire. — Cette lésion peut être d'origine *pathologique*, légères angines, laryngites, rhinites, conjonctivite, fissure des lèvres, *eczéma* derrière les oreilles, qui préparent le terrain à la diphtérie; — angines ou laryngites de la rougeole, angine de la scarlatine, de la typhoïde et de la coqueluche, pour les diphtéries *secondaires*. Enfin il y a des prédispositions tenant à l'âge, l'enfant prenant la diphtérie plus que l'adulte.

Nous n'avons pas à insister sur la contagion, qui est définitivement admise, mais on comprend aujourd'hui comment elle a pu être niée; pour prendre la diphtérie, il faut une réunion de plusieurs conditions; cela n'empêche pas la diphtérie d'être contagieuse par contact direct ou indirect. — Il y a contagion directe lorsque des débris de fausse membrane ou des projections de mucus, de salive, viennent atteindre les personnes voisines au niveau d'une muqueuse. Les parents qui, malgré les recommandations, embrassent leurs enfants peuvent se contagionner directement. — La contagion indirecte est surtout fréquente; elle se fait par l'intermédiaire des personnes qui soignent le malade; elle se fait par les linges qui ne devraient sortir de l'appartement du malade qu'après désinfection; sans cette précaution, un foyer épidémique peut se disséminer avec la plus grande rapidité

(<sup>1</sup>) Voir NOCARD et LEGLAINCHE. *Les maladies microbiennes des animaux*, t. I, 5<sup>e</sup> édition. p. 254.  
(<sup>2</sup>) Voir pour plus de renseignements SEVESTRE. *Th. doct.* Paris, 1896.

dans tous les sens; elle se fait enfin par tout ce qui sert au petit malade : cuillers, tasses et surtout livres et jouets. Nous insisterons sur les précautions à prendre dans ces divers cas, au « Traitement prophylactique ».

Nous ne pouvons passer sous silence l'étude des diphtéries sporadiques : loin de les nier, nous pensons que la bactériologie les explique et les rend nécessaires. Que nous apprend la bactériologie? 1<sup>o</sup> Que le bacille peut se conserver longtemps dans les fausses membranes, c'est ce qui explique les épidémies d'appartements constatées par tous les auteurs; 2<sup>o</sup> que le bacille diphtérique peut se conserver très longtemps dans la bouche des malades, comme l'ont montré MM. Sevestre et Méry, Tézenas de Montcel; rien d'étonnant que trois, six mois après, un ancien malade porteur de bacille diphtérique puisse en communiquer le germe; 3<sup>o</sup> que le bacille diphtérique existe dans bien des bouches saines; le plus souvent il n'est pas actif, mais il peut être virulent; en tout cas, sous certaines conditions, il peut le devenir et, comme exemple de ces renforcements de virulence, nous devons citer ce qui arrive dans la rougeole. Nous avons vu plusieurs rougeoleux qui avaient dans le nez des bacilles diphtériques courts et qui ont eu une diphtérie laryngée sans angine; ils sont morts du croup avec des bacilles courts.

Y a-t-il d'autres causes capables de renforcer le bacille diphtérique? Le fait est probable et, du reste, chez tous les microbes on constate ces variations de virulence, c'est une loi générale en bactériologie; de telle façon que, après nous avoir montré la cause des maladies, la bactériologie nous montre encore comment elles naissent, comment un microbe inoffensif peut devenir pathogène, comment une épidémie peut se créer.

Prenons ce rougeoleux qui meurt d'une diphtérie, qu'il se doit à lui-même; cette diphtérie, il peut la transmettre et il la transmettra facilement à un autre rougeoleux, qui, à son tour, transmettra et renforcera la virulence du microbe. Finalement une épidémie s'établit chez les rougeoleux, d'abord pour gagner tous les quartiers de l'hôpital; c'était l'histoire de tous les jours aux Enfants-Assistés de Paris, il y a seulement 8 ans. Mais ces épidémies ne se reproduisent plus depuis qu'on connaît la cause de la diphtérie. Isolez tous les enfants qui ont dans la bouche le microbe de la diphtérie et vous arrêtez la possibilité des épidémies.

Pouvons-nous expliquer comment la maladie peut avoir un caractère propre de bénignité, de toxicité ou de malignité?

On comprendra sans peine que, du fait de l'*individu*, une diphtérie évoluera différemment suivant le terrain; la pathologie générale comme la bactériologie nous montrent que, pour un même microbe, tous les animaux de même race ne sont pas également atteints. Voilà déjà un premier point qui nous explique comment une diphtérie peut être bénigne ou grave. Mais, en plus, l'individu n'est pas toujours attaqué par la même variété de bacille diphtérique; ainsi on peut s'expliquer que des angines bénignes sont ordinairement produites par des microbes peu virulents et des angines graves par un microbe très actif, et la bactériologie nous explique ainsi qu'il peut y avoir des angines bénignes et des angines toxiques: il y a plus, l'organisme