

diphthérie : c'est par excellence la méthode de traitement de la diphthérie, qui doit primer toutes les autres; aussi devons-nous lui consacrer une étude complète.

Dans la première édition de cet ouvrage, nous avons exposé en détail la méthode du traitement local; aujourd'hui cette exposition n'aurait plus de raison d'être; aussi croyons-nous devoir la restreindre à certaines pratiques spéciales, susceptibles de contribuer accessoirement à l'action du sérum. A plus forte raison, nous pensons qu'il est inutile de refaire une fois de plus l'examen de toutes les médications proposées contre la diphthérie, et de discuter l'action plus ou moins hypothétique des innombrables médicaments préconisés jusqu'ici.

A. — **Sérumthérapie de la diphthérie. — Fabrication de la toxine et du sérum antidiphthérique.** — Dans ce chapitre, nous étudierons rapidement la fabrication de la toxine, nous verrons comment on immunise les chevaux et comment on prépare le sérum. La question de la sérumthérapie de la diphthérie, mise à l'ordre du jour de la médecine par Behring et Kitasato en 1890<sup>1</sup>, appliquée à l'homme par Behring, Boër et Kossel en 1892<sup>2</sup>, est définitivement entrée dans la pratique après le Congrès de Budapest<sup>3</sup>. Pour montrer l'importance de ce Congrès, nous ne pouvons mieux faire que de citer le rapport officiel de M. Chantemesse<sup>4</sup>.

« Les résultats annoncés par M. Roux qui ont excité à juste titre l'admiration et la reconnaissance, touchent à une question scientifique qui a vu le jour dans notre pays. En 1877, Vulpian a présenté à l'Institut, au nom de M. Maurice Raynaud, une note sur le rôle du sang dans la transmission de l'immunité vaccinale (Comptes rendus, p. 453). Le médecin de Lariboisière ne s'était pas mépris sur l'importance de sa découverte. Je suis, dit-il, tombé du premier coup « sur un résultat dont l'importance me paraît considérable ». Au septième jour d'une vaccination jennérienne pratiquée à une génisse, il retira 250 grammes de sang de l'animal qu'il inocula à une génisse saine. Celle-ci ne présenta après cette opération aucun trouble de santé appréciable, mais quatorze jours plus tard elle se montra absolument réfractaire à la vaccination jennérienne qu'on lui pratiqua tandis que toutes les autres génisses saines servant de témoins prirent la vaccine. Maurice Raynaud appréciait ainsi les résultats de ses expériences : « Ce sang transfusé pouvant seul avoir produit cette modification, il en résulte que ce liquide, contrairement à une opinion plusieurs fois émise par M. Chauveau, peut, dans certaines conditions données, être considéré comme un très puissant véhicule de virus vaccinal, ou, tout au moins, d'un principe capable de transmettre l'immunité. »

Cette découverte, publiée à une époque où M. Pasteur n'avait pas encore introduit dans la pathologie ses merveilleuses méthodes d'investigation, ne frappa pas les esprits comme elle eût dû le faire. On ne trouva plus ce

<sup>(1)</sup> *Deutsch. Med. Woch.*, n° 49, 1890.

<sup>(2)</sup> *Deutsch. Med. Woch.*, n° 17, avril 1895.

<sup>(3)</sup> Voir les Comptes rendus du Congrès de Budapest.

<sup>(4)</sup> *Journal officiel de la République française*, 1894, 2 décembre, p. 5845.

qu'on ne cherchait pas. En 1888, MM. J. Héricourt et Ch. Richet refirent la découverte expérimentale de la sérothérapie préventive. Dans une note présentée à l'Institut par M. le professeur Verneuil, ces savants montrèrent que les lapins qui succombaient à l'inoculation d'un microbe, le staphylococcus pyosepticus, n'obtenaient aucune vaccination préventive par l'injection péritonéale de sang de chien bien portant, mais que cette vaccination ou immunisation préventive leur était conférée par l'inoculation préalable dans le péritoine du sang de chien vacciné contre le staphylococcus pyosepticus.

En 1889, MM. Roux et Yersin firent dans l'étude de la diphthérie une découverte capitale : ils trouvèrent la toxine diphthérique. Cette découverte légitimait le caractère spécifique de ce microbe sur lequel les savants et Loeffler lui-même avaient des doutes. Elle portait encore un autre éclaircissement. En effet, on savait déjà par les travaux de Salmon, de Beumer, de Charrin, de Chantemesse et Widal, de Roux et Chamberland, que les produits solubles ou toxines de certains microbes, celui de la fièvre typhoïde notamment, soumis à l'action de la chaleur et inoculés par petites doses à des animaux, étaient susceptibles de leur conférer l'immunité contre l'inoculation virulente du microbe lui-même. Il devait en être ainsi pour la diphthérie; l'année suivante la démonstration directe en fut donnée par Carl Frænkel. La question en était donc à ce point : on savait qu'on pouvait donner préventivement l'immunité contre certaines maladies par l'injection du sang vacciné; on savait aussi qu'avec la toxine diphthérique on pouvait vacciner un animal contre la diphthérie. C'est à ce moment, en 1890, que la thérapeutique de la diphthérie réalisa un progrès décisif avec les travaux de MM. Behring et Kitasato. Ces savants reconnurent que le sérum des animaux vaccinés contre la diphthérie renfermait une substance qu'ils nommèrent antitoxine, et qui, inoculée à des animaux avant et même après l'infection diphthérique, leur donnait le pouvoir de résister à cette infection et d'en triompher lorsqu'elle s'était développée. M. Behring eut l'honneur de comprendre dans toute leur étendue et de fixer les applications pratiques de ce traitement chez l'homme.

Cependant, tandis que M. Roux, à l'Institut Pasteur, étudiait le traitement antidiphthérique et se servait du cheval vacciné pour obtenir en grande quantité le sérum, la conviction n'était point faite en Allemagne, et les savants les plus experts dans l'étude de la diphthérie attendaient, pour se convaincre, la publication des résultats probants. Les communications de M. Roux au congrès de Budapest<sup>1</sup> établirent que l'injection du sérum de cheval vacciné contre la diphthérie avait abaissé la mortalité diphthérique, à l'hôpital des Enfants-Malades, de 50 pour 100 à 24 pour 100. Les recherches de M. Roux, faites pour quelques-unes avec la collaboration de ses préparateurs MM. Martin et Chaillou, et portant sur plusieurs centaines de cas, avaient un tel cachet de précision, elles projetaient une si grande lumière de certitude sur des faits de même ordre annoncés par Behring et ses élèves,

<sup>(1)</sup> Voir les *Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1894.



que la conviction fut faite non seulement parmi les membres du congrès de Budapest, mais en France, en Allemagne et bientôt dans le monde entier.

Les résultats de la méthode appliquée en France sur un grand nombre de cas depuis le congrès de Budapest ont été de plus en plus favorables; la mortalité hospitalière de la diphtérie, qui dépassait 50 pour 100, ne s'élève plus aujourd'hui qu'à 12 pour 100. Il n'est pas douteux que le bénéfice des vies humaines sauvées ne doive encore s'accroître. »

Indiquons rapidement pourquoi la découverte de Behring a mis plus de quatre ans avant d'être universellement acceptée. Nous devons signaler la difficulté d'immuniser de petits animaux qui du reste donnaient peu de sérum. Cette difficulté a été écartée le jour où on s'est servi des chevaux. Nous devons dire aussi que la préparation de la toxine était difficile, et cependant, pour avoir du sérum, il fallait beaucoup de toxine.

Enfin, cette difficulté de produire de la toxine diphtérique avait lancé les savants dans l'étude du tétanos. Il est plus difficile d'avoir une toxine tétanique active semblable à elle-même; il est plus facile d'avoir un sérum antitétanique et de mettre en évidence ses propriétés antitoxiques; on pensa qu'il serait aussi plus facile de montrer le pouvoir curatif du sérum antitétanique, mais on éprouva les plus grandes difficultés pour guérir le tétanos déclaré, et les conclusions de MM. Roux et Vaillard<sup>1</sup> furent les suivantes :

« Quel que soit le mode d'injection, il est donc difficile de guérir le tétanos déclaré chez les *animaux*. Devant les difficultés que nous avons rencontrées à guérir le tétanos (chez l'*homme*) nous pensons que, chaque fois que la chose est possible, il faut essayer de le prévenir. »

Ne pouvant guérir le tétanos, on revint à la diphtérie. — Citons le début de la communication de M. Roux au congrès de Budapest qui nous explique les différences qui existent entre ces deux intoxications :

« L'antitoxine tétanique a été étudiée la première parce qu'elle est facile à obtenir et que son action préventive se manifeste avec une merveilleuse puissance. Dans la pratique, elle n'a pas justifié toutes les espérances, et tout le monde, croyons-nous, convient aujourd'hui que, si elle est toujours utile dans le tétanos, elle n'est pas un remède certain.

« Cela tient sans doute à ce que nous ne reconnaissons le tétanos qu'au moment où apparaissent les contractures, c'est-à-dire quand l'empoisonnement est fait. Lorsque le traitement est entrepris, la maladie est entrée dans sa phase dernière, il ne faut pas s'étonner que l'antitoxine soit si souvent inefficace. Heureusement, il n'en est pas de même pour la diphtérie. Celle-ci est également une maladie toxique, mais l'empoisonnement suit l'angine ou la laryngite et nous en sommes avertis par la présence des fausses membranes dans la gorge ou le larynx avant que la toxine ait fait son œuvre.

« C'est à cette circonstance que la diphtérie est d'abord une affection localisée, naissant pour ainsi dire sous nos yeux, que nous devons d'être mieux armés contre elle<sup>2</sup>. »

(<sup>1</sup>) ROUX et VAILLARD. Contribution à l'étude du tétanos, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895.

(<sup>2</sup>) Nous recommandons aux médecins de lire ces lignes avec attention, ils comprendront quelle est la faute de ceux qui, par peur du sérum, font des injections tardives.

On établit bientôt que le traitement était efficace chez les animaux; mais, pour établir son efficacité chez l'enfant, il fallait un travail de plusieurs mois; on ne pouvait affirmer la découverte du traitement du croup sans en avoir la certitude absolue, sans pouvoir en fournir les preuves indéniables<sup>1</sup>.

La *toxine* est produite en cultivant un bacille diphtérique virulent dans du bouillon de veau, au contact de l'air. Pour aérer la culture, on peut se servir de vases à fond plat dans lesquels on met peu de liquide, le bouillonensemencé est mis à l'étuve à la température de 37°, et, un mois après, la culture contient déjà de la toxine; mais, avec ce procédé, il faut au moins six semaines pour avoir une bonne toxine.

MM. Roux et Yersin ont obtenu une toxine aussi forte en 15 jours en plaçant le bouillon dans des vases de Fernbach. Ces vases permettent à un courant d'air humide de venir balayer la surface du bouillonensemencé, cette culture en courant d'air active toujours la production de la toxine. Dans ces derniers temps, en variant les milieux de culture et en étudiant les microbes de diverses provenances, on a vu qu'il était possible d'obtenir des toxines très rapidement même sans courant d'air; ces toxines tuent facilement au centième de centimètre cube un cobaye de 500 grammes, c'est-à-dire qu'elles sont dix fois plus actives que les toxines employées au moment du congrès de Budapest. Le bouillon qui sert à l'ensemencement doit être alcalin au tournesol, il devient sous l'influence de la culture légèrement acide au tournesol; mais, le deuxième jour, l'alcalinité reparait, s'accroît les jours suivants et devient suffisante pour rougir une solution de phtaléine; à ce moment la culture est terminée, la toxine est produite, on peut dès lors immuniser les animaux.

Il ne faut pas injecter aux animaux le bouillon et les microbes, il est préférable de séparer les microbes de la toxine. Pour cela on peut tuer les bacilles avec du chloroforme; après quelques jours, les bacilles tombent au fond des vases, le liquide qui surnage est décanté et constitue la toxine; on peut aussi filtrer la culture sur une bougie Chamberland, le liquide filtré exempt de microbes constitue la toxine.

Nous ne reviendrons pas sur l'histoire de l'immunisation des animaux.

MM. Carl Fränkel, Behring, Brieger et Vassermann, Roux et Vaillard ont chacun indiqué des procédés différents; pour les chevaux l'immunisation est assez simple, voici un exemple qui montre comment on opère :

1 <sup>er</sup> jour de l'expérience.	Injection de 1/4 c. c. toxine iodée au 1/10,	
		pas de réaction locale ni générale.
2 <sup>e</sup> jour	— 1/2 c. c. toxine iodée au 1/10,	
		pas de réaction locale ni générale.
4 <sup>e</sup> , 6 <sup>e</sup> , 8 <sup>e</sup> jour	— 1/2 c. c. toxine iodée au 1/10,	
		pas de réaction locale ni générale.
15 <sup>e</sup> , 14 <sup>e</sup> jour	— 1 c. c. toxine iodée au 1/10,	pas de réaction.
17 <sup>e</sup> jour	— 1/4 c. c. toxine pure,	léger œdème, sans fièvre.
22 <sup>e</sup> —	— 1 c. c. — — —	
25 <sup>e</sup> —	— 2 c. c. — — —	

(<sup>1</sup>) On trouvera dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1894, les études expérimentales et cliniques de MM. ROUX, MARTIN, CHAILLOU, qui ont été présentées par M. Roux au Congrès de Budapest.



25 <sup>e</sup> jour de l'expérience.	Injection de	5 c. c. toxine pure.
28 <sup>e</sup> —	—	5 c. c. —
30 <sup>e</sup> , 32 <sup>e</sup> , 36 <sup>e</sup> jour	—	5 c. c. —
39 <sup>e</sup> , 41 <sup>e</sup> jour	—	10 c. c. —
45 <sup>e</sup> , 46 <sup>e</sup> , 48 <sup>e</sup> , 50 <sup>e</sup> jour	—	50 c. c. toxine pure, œdème assez prononcé, dissipé en 24 heures.
55 <sup>e</sup> jour	—	60 c. c. toxine pure, œdème assez prononcé, dissipé en 24 heures.
57 <sup>e</sup> , 65 <sup>e</sup> , 65 <sup>e</sup> , 67 <sup>e</sup> jour	—	60 c. c. toxine pure, œdème assez prononcé, dissipé en 24 heures.
72 <sup>e</sup> jour	—	90 c. c. toxine pure, œdème assez prononcé, dissipé en 24 heures.
80 <sup>e</sup> jour	—	250 c. c. toxine pure, œdème assez prononcé, dissipé en 24 heures.

En 2 mois et 20 jours, ce cheval a reçu 800 centimètres cubes de toxine.

Lorsqu'on veut obtenir une immunisation plus rapide, on peut commencer en injectant d'emblée 1/2 centimètre cube de toxine pure active au 1/10; presque tous les chevaux résistent à cette faible dose, mais il est prudent de ne pas la renouveler avant 8 jours, surtout si les phénomènes locaux sont très marqués: on voit, en effet, lorsqu'on inocule de la toxine sous la peau d'un cheval, qu'il se produit au point d'inoculation un œdème assez marqué, cet œdème se voit même chez les chevaux très bien vaccinés; lorsque la dose n'a pas été trop forte, après 48 heures l'œdème disparaît; si la dose a été trop forte, loin de disparaître après 48 heures, l'œdème devient dur et s'étend. L'inoculation se fait ordinairement sous la peau du cou, ou devant l'épaule. En même temps que l'on constate ces phénomènes locaux, on trouve une élévation de la température de 1 à 2 degrés; chez les animaux bien vaccinés cette élévation dépasse rarement 1 degré. Enfin le jour de l'inoculation les chevaux ne mangent pas, mais dès le lendemain l'inappétence disparaît. Actuellement, on injecte à un cheval de la toxine progressivement jusqu'à ce qu'il ait reçu un total de 1 litre de toxine. Les dernières injections sont de 200 à 250 centimètres cubes, alors que l'on voit au début de l'immunisation des chevaux mourir avec 1 centimètre cube de la même toxine sous la peau.

Quand les chevaux ont reçu sous la peau 1 litre de toxine, il faut les laisser reposer 3 semaines pour leur permettre d'éliminer toute la toxine et c'est alors seulement qu'on fait une saignée pour déterminer la valeur du sérum. Le cheval est saigné suivant le procédé de M. Nocard. On introduit dans sa veine jugulaire un trocart stérile, la canule du trocart reste dans la veine jugulaire, on retire le trocart et un jet de sang sort de la canule, rapidement on remplace le trocart par un ajutage qui porte un tube en caoutchouc plongeant dans un bocal où on recueille le sang. Tous les instruments étant stériles, le sang recueilli dans le bocal est aussi stérile.

Dans les manipulations suivantes, on évite toute contamination et on obtient du sérum qui peut se conserver sans addition d'aucun antiseptique.

Telle est la pratique suivie à l'Institut Pasteur; on peut arriver à livrer du sérum sans prendre toutes ces précautions, il suffit d'ajouter au sérum de l'acide phénique, c'est le procédé employé par Behring.

Tout sérum, avant d'être livré aux médecins, doit être essayé, il doit pour agir posséder certaines qualités: ces essais sont d'autant plus nécessaires que les sérums varient avec les chevaux et que pour un même cheval on peut, suivant l'époque de la saignée, observer des variations.

On peut faire l'essai de deux façons: 1<sup>o</sup> rechercher quelle est la quantité de sérum qui neutralise une quantité donnée de toxine; 2<sup>o</sup> rechercher quelle est la quantité de sérum qu'il faut inoculer à un animal pour le préserver contre une dose donnée de culture.

Dans le premier cas on dose les unités antitoxiques ou unités immunisantes d'Ehrlich, c'est la méthode employée en Allemagne. Dans le deuxième, on a le pouvoir préventif du sérum.

Entrons dans le détail pour permettre au médecin de profiter des indications qu'il trouve avec les flacons qui sont mis à sa disposition.

**Unités immunisantes.** — A la suite de très importantes expériences Ehrlich<sup>1</sup> a déterminé le type d'une *unité* qui est généralement acceptée et qu'il faut avoir pour procéder au dosage d'un sérum.

Avec une unité d'Ehrlich (1 Jε) on doit d'abord doser une toxine et rechercher quelle quantité de toxine il faut ajouter à 1 Jε pour déterminer la mort d'un cobaye de 250 à 500 grammes en 4 jours. Cette quantité est la limite mortelle ou L +.

Quand on a L+ d'une toxine, on peut avec cette toxine doser un sérum.

Si L + ajouté à 1 centimètre cube de sérum tue un cobaye en 96 heures, c'est que le sérum a une unité par centimètre cube.

Le sérum aura . . . . .	10	100	200	500	500	1000	unités.
s'il suffit d'ajouter 1 c. c. d'une solution	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{1000}$	

**Pouvoirs préventifs.** — Prenons un cobaye de  $n$  grammes et inoculons à ce cobaye du sérum dans la proportion de

$$\frac{n}{10} \quad \frac{n}{100} \quad \frac{n}{1000} \quad \frac{n}{50000} \quad \frac{n}{100000}$$

en d'autres termes inoculons le dixième, le centième, le millième du poids de sérum, laissons reposer le cobaye 24 heures, et injectons ensuite une dose donnée d'une culture d'un bacille diphtérique, toujours le même; nous verrons que certains cobayes résisteront. Supposons que le cobaye qui a reçu  $\frac{n}{100000}$  de sérum meurt, mais que  $\frac{n}{50000}$  résiste, on dit que le sérum est au moins actif au cinquante-millième, mais qu'il n'est pas actif au cent-millième. Dans cette méthode les variantes sont le cobaye et le microbe. Mais pour le cobaye on tient compte de son poids; pour le microbe, on prend toujours le même dans les mêmes conditions; on élimine ainsi le plus possible les causes d'erreurs.

Dans la pratique, il est utile de contrôler les deux méthodes l'une par

(<sup>1</sup>) Zeitsch. f. Hygiene, XIII, 1895



l'autre et il est bon de ne livrer le sérum qu'autant qu'il possède 200 unités et qu'il a au moins un pouvoir préventif supérieur au cent-millième. Dans ces conditions, il faut 10 centimètres cubes de sérum pour les diphtéries bénignes, c'est-à-dire 2000 unités; pour les diphtéries graves et le croup, il faut injecter d'emblée 20 centimètres cubes, soit 4000 unités. Nous préférons toutefois que les indications qui accompagnent les flacons notifient clairement la quantité de sérum qu'on doit injecter et pour les diphtéries bénignes et pour les diphtéries graves, c'est plus simple, plus sûr et plus pratique.

**Technique des injections de sérum.** — L'injection se fait à l'aide d'une *seringue* d'une contenance de 20 centimètres cubes. On peut employer une seringue quelconque, pourvu qu'elle soit *stérilisable à l'eau bouillante*. Le modèle le plus généralement employé est la seringue construite par Collin sur les indications de Roux. Elle se compose : 1° d'un corps de pompe en verre et métal, le verre étant à ses extrémités séparé du métal par deux coussinets de caoutchouc; 2° d'un piston en caoutchouc; 3° d'un ajutage formé par un tube de caoutchouc épais, de 10 centimètres de long; 4° d'une aiguille de 4 à 5 centimètres de long. L'adjonction du tube de caoutchouc

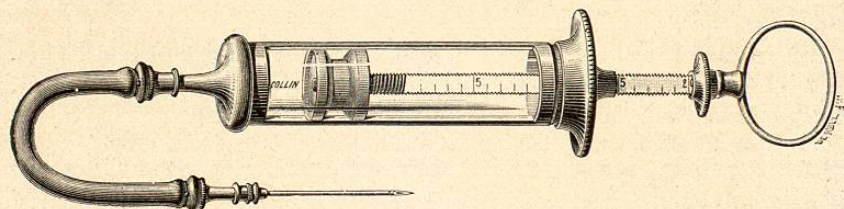


Fig. 1. — Seringue de Roux.

placé entre la seringue et l'aiguille facilite singulièrement la petite opération, sans qu'il y ait à se préoccuper des mouvements de l'enfant.

La seringue doit être stérilisée avec soin : le moyen le plus sûr et le plus pratique, dans les conditions ordinaires, consiste à la faire bouillir dans l'eau. Après avoir vérifié le bon fonctionnement de la seringue, et en particulier la perméabilité des aiguilles, on desserre un peu le pas de vis qui assujettit le cylindre de verre (pour permettre à ce dernier de se dilater sans être exposé à se casser); on tire la tige du piston de façon que celui-ci se trouve vers le milieu ou le tiers de sa course, et non pas appliqué contre le fond de la seringue, l'espace intermédiaire étant rempli d'eau. Ceci fait, on plonge la seringue, avec l'ajutage en caoutchouc et l'aiguille, dans une bassine quelconque remplie d'eau froide ou tiède en quantité suffisante pour recouvrir tout l'instrument; on porte le liquide à l'ébullition et on prolonge celle-ci pendant 5 minutes au moins.

En attendant que la stérilisation de la seringue soit achevée, le médecin procède au nettoyage antiseptique de ses mains, par les procédés ordinaires, et vérifie l'état du sérum. Celui-ci est contenu dans des flacons de 10 ou 20 centimètres cubes fermés par un bouchon de caoutchouc, assujetti lui-

même par une capsule en étain. Cette capsule est maintenue par un fil de fer, serré au moyen d'un plomb timbré.

L'étiquette collée sur le flacon indique la date à laquelle le sérum a été recueilli : on cherche, en général, à avoir du sérum aussi frais que possible; cela ne nous semble pas avoir l'importance que l'on suppose; en 1895, à l'hôpital des Enfants, nous avons, pendant tout un mois, employé exclusivement du sérum vieux de 1 an, toujours avec succès et sans le moindre inconvénient. Il nous a même paru, à cette époque et dans d'autres circonstances analogues, que les accidents du sérum, et en particulier les éruptions, étaient plus rares et moins intenses qu'avec le sérum frais. En tout cas, il est indispensable de n'employer que du sérum *transparent*, le moindre trouble pouvant indiquer un commencement d'altération.

Lorsque la seringue a été soumise à l'ébullition pendant un temps suffisant, on la retire de l'eau au moyen d'une pince que l'on a eu soin de flamber et on la laisse refroidir lentement sur un linge propre ou mieux encore sur un morceau de coton hydrophile. Ce refroidissement exige un temps assez long, que l'on peut d'ailleurs utiliser pour faire le nettoyage antiseptique de la région où sera faite l'injection : après un nettoyage de la peau au savon, on lave avec une solution de sublimé au millième, et, en attendant le moment de l'injection, on recouvre avec une couche de coton hydrophile. Le *lieu d'élection* pour l'injection est la région du flanc, au-dessous des fausses côtes, où le tissu cellulaire sous-cutané offre une laxité très grande. Il est bon de faire toujours la première injection d'un même côté, le gauche, par exemple; cela évite des tâtonnements pour le cas où une seconde injection serait nécessaire; on la ferait alors toujours à droite.

Lorsque la seringue est refroidie, et il est indispensable qu'elle le soit à peu près complètement, sous peine de s'exposer à coaguler le sérum, on resserre le pas de vis que l'on avait desserré et on aspire le sérum. Puis, prenant la seringue de la main droite, à pleine main entre les trois derniers doigts et la paume de la main, on saisit l'aiguille par sa base entre le pouce et l'index. Faisant alors de la main gauche un pli à la peau du flanc, on enfonce l'aiguille à la base de ce pli, de façon à pénétrer *dans le tissu cellulaire sous-cutané*. Ceci fait, la main gauche abandonne la peau et saisit le corps de la seringue; puis, de la main droite, on pousse doucement le piston, en lui imprimant en même temps un léger mouvement de rotation. Le sérum pénètre dans le tissu cellulaire et y forme une sorte de boule, à laquelle on ne doit pas toucher, et qui disparaîtra d'elle-même en moins d'une demi-heure.

L'injection terminée, on retire l'aiguille et on recouvre d'une couche de coton hydrophile, qui s'agglutine de suite à la peau par une gouttelette de sérum sortant de la piqûre. Un bandage de corps doit toujours être mis par-dessus et laissé pendant 24 heures, ne fût-ce que pour protéger la plaie et empêcher l'enfant d'y porter les mains. Enfin, pour débarrasser la seringue du restant de sérum, on doit la laver tout de suite avec de l'eau propre. Celle qui a servi pour la stérilisation convient très bien, à condition qu'elle soit froide : sinon le sérum serait coagulé. Puis on desserre le pas de vis de



la seringue avant de la renfermer dans sa boîte. Ces détails peuvent paraître trop minutieux : ils sont très importants.

**Effets produits par l'action du sérum antidiphthérique<sup>1</sup>.** — L'un des effets les plus frappants du sérum consiste dans les *modifications que subissent les fausses membranes de la diphthérie* : elles se détachent en général en 56 ou 48 heures, quelquefois seulement le troisième jour, mais rarement persistent plus longtemps. Cette élimination est d'ailleurs précédée de phénomènes intéressants à observer, et dont il est facile de suivre l'évolution dans les anghes.

Dans les cas de diphthérie pure, les fausses membranes semblent d'abord, quelques heures après l'injection, devenir plus blanches et plus épaisses : au lieu de la teinte grisâtre, terne, plus ou moins sale qu'elles présentaient, elles prennent une coloration d'un blanc éclatant, opaque, assez analogue à celle du lait coagulé ; elles paraissent en même temps plus grenues et aussi plus épaisses, comme boursoufflées ; elles deviennent bombées au centre, et sur les bords semblent s'étaler, comme si elles tendaient à envahir les parties voisines : cette apparence, qui, pour des observateurs non prévenus, pourrait faire croire à une extension de la diphthérie, résulte simplement de ce que des fausses membranes minces, semblables à une toile d'araignée, transparentes et à peu près invisibles, ont subi une sorte de boursoufflement et un changement de coloration qui les rendent beaucoup plus appréciables. Cette transformation commence quelquefois 5 ou 4 heures après l'injection, mais le plus généralement devient manifeste au bout de 5 ou 6 heures.

La muqueuse environnante prend en même temps une teinte d'un rouge foncé, parfois comme violacée, et se tuméfie plus ou moins.

Puis les fausses membranes se décollent sur les bords en se recroquevillant, semblent en quelque sorte se faner et ne tardent pas à se détacher en bloc, soit spontanément, soit à l'occasion d'un lavage de la gorge. D'autres fois elles s'éliminent par petits fragments et semblent se rétrécir. Les placards amygdaliens tombent, en général, plus rapidement que ceux qui sont implantés sur la luette et les piliers postérieurs ou sur le fond du pharynx. Le temps nécessaire pour que la gorge soit complètement détergée est variable suivant les cas : si 24 heures suffisent pour des placards peu étendus, le plus souvent il faut 48 heures, et la chute n'est quelquefois complète que le troisième ou même le quatrième jour. Une fois celle-ci effectuée, il est assez rare que les fausses membranes se reproduisent ; cependant le fait peut se présenter, et, si ces fausses membranes nouvelles paraissent avoir une certaine consistance, il est indiqué de répéter l'injection de sérum.

(<sup>1</sup>) L'étude des effets du sérum a suscité des travaux très nombreux : on en trouvera l'indication dans les *Thèses inaugurales* de POIX (Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphthérique, Paris, 1896) et de PETIT (Le sérum antidiphthérique ; effets physiologiques et cliniques. *Thèse de Paris*, 1896). On devra consulter aussi les *Rapports* de ROGER et de HAUSHALTER sur les applications des sérums sanguins au traitement des maladies (*Congrès de médecine de Nancy*, 1896), ainsi que les *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris* (année 1895 et suivantes), où cette question a été l'objet de plusieurs discussions intéressantes. En dehors de ces travaux, nous avons aussi, pour l'étude qui va suivre, utilisé des observations personnelles recueillies en particulier à l'hôpital des Enfants-Malades.

Nous avons spécialement en vue, dans cette étude, les effets du sérum de Roux, le seul que nous ayons employé et le seul dont on fasse couramment usage en France.

Dans certains cas, l'injection faite dès le début de la maladie (constatée par l'examen bactériologique), et avant l'apparition des fausses membranes, peut en empêcher le développement, et l'on pourrait dire, à cet égard, que l'injection de sérum semble rendre plus fréquents les cas de diphthérie catarrhale.

Les phénomènes que nous venons de décrire sont ordinairement très nets, très caractérisés dans les diphthéries pures ; ils s'observent aussi, mais moins franchement, dans les diphthéries associées : la coloration blanche est moins pure, moins opaque, et ce caractère, à lui seul, peut suffire pour faire soupçonner une strepto-diphthérie. Les fausses membranes ne se détachent pas non plus d'une façon aussi complète : il reste souvent quelques fragments grisâtres, qui persistent plus ou moins longtemps.

Dans les fosses nasales, les fausses membranes subissent des modifications analogues à celles que nous venons de décrire et il arrive de temps en temps que les irrigations nasales expulsent des fausses membranes détachées par l'action du sérum, et qui représentent le moule complet de la cavité avec les replis des cornets : il y a là un phénomène très particulier, que l'on n'observait pas dans les cas de diphthérie traités par les anciennes méthodes.

Cette action du sérum sur les fausses membranes est particulièrement heureuse pour les cas de *croup* : tout d'abord il est certain que, si l'injection est faite à une période assez rapprochée du début, elle empêchera, dans un bon nombre de cas, l'envahissement du larynx, en coupant court à l'extension des membranes. D'autre part, lorsque le croup est déjà constitué, l'emploi du sérum permet souvent d'éviter l'intervention opératoire. Si l'état du malade n'est pas tel que cette intervention doive être immédiate, si l'on peut du moins, en surveillant l'enfant de près, gagner 24 ou 56 heures, il y a beaucoup de chances pour que l'intervention devienne inutile.

Enfin, si l'opération est devenue nécessaire, les suites en sont généralement plus favorables. Après la trachéotomie, le détachement des fausses membranes laryngées sous l'influence du sérum permet, en général, d'enlever définitivement la canule au bout d'un temps très court, et presque toujours aussi la guérison définitive de la plaie se fait très rapidement. Quant au tubage, il se trouve, du fait de la sérumthérapie, spécialement indiqué dans le croup. Du moment qu'il s'agit de gagner seulement 2 ou 5 jours, ou même moins, pour donner au sérum le temps d'agir, la supériorité du tubage sur la trachéotomie devient évidente.

Les *ganglions* cervicaux, sous l'influence des injections de sérum, diminuent de volume assez rapidement, mais ils restent, pendant longtemps encore, appréciables au toucher ; la régression complète est assez lente.

L'état général des petits malades ne tarde guère à se modifier ; ils perdent bientôt l'apparence cachectique, le teint pâle ou plombé qu'ils avaient avant le traitement, reprennent des couleurs, et redeviennent plus vifs et plus gais ; l'appétit reparait et les fonctions digestives se font bien. Mais il importe, pour cela, que le sérum ait été appliqué assez à temps, et avant que l'intoxication fût arrivée à un degré trop prononcé.

Lorsque l'injection a été faite avec les précautions convenables, dans le