

tissu cellulaire sous-cutané, les *phénomènes locaux*, au niveau du siège de la piqûre, sont à peu près nuls : les malades n'accusent, en général, au premier moment, aucune sensation pénible en dehors de la douleur, d'ailleurs très légère, résultant de l'introduction de l'aiguille, et très rapidement le sérum est résorbé sans qu'il se produise de réaction locale appréciable. Quelquefois seulement, il reste pendant 12 ou 24 heures une certaine douleur à la pression.

Dans quelques cas, les malades assez âgés pour analyser leur état ont signalé une sorte d'engourdissement ou de fourmillement, d'ailleurs très fugace; d'autres fois, au bout de quelques heures, survient une sensation de chaleur et en même temps de tension, qui s'étend autour de la piqûre, dans une zone de la largeur de la main; puis de ce point, comme une sorte d'aura, la sensation se propage en se diffusant et l'on constate alors une élévation plus ou moins notable de la température du corps, sur laquelle nous reviendrons plus loin. Il peut survenir à la suite un peu de céphalalgie et plus souvent une courbature affectant spécialement les membres inférieurs.

Quelquefois aussi, surtout dans les cas de négligence ou d'insuffisance des précautions antiseptiques, ou encore lorsque le sérum injecté était altéré, il se produit une rougeur plus ou moins vive, qui persiste pendant 12 ou 24 heures et disparaît ensuite progressivement, en laissant tout au plus une légère teinte brunâtre. Quant aux *abcès* signalés dans quelques observations, ils sont extrêmement rares à la suite des injections de sérum antidiphthérique, et doivent être attribués à une faute dans l'antisepsie, parfois d'ailleurs difficile à reconnaître. C'est ainsi que nous avons observé, à la fin de 1894, une série d'abcès chez presque tous les enfants entrés à l'hôpital dans le cours d'une même semaine : l'enquête faite à cette occasion démontra que l'on ne pouvait incriminer ni les instruments, ni les opérateurs, mais que, vraisemblablement, il fallait rattacher l'infection à ce fait que le sérum avait été rapporté de l'Institut Pasteur par le garçon d'amphithéâtre et se trouvait contenu dans un grand flacon auquel on puisait au fur et à mesure des besoins; à partir de ce moment, le sérum fut livré en petits flacons et apporté par un employé spécial; il n'y eut plus d'abcès.

Modifications de la température et du pouls. — L'injection de sérum amène des modifications de la température et du pouls qui varient suivant les cas, et surtout suivant l'époque à laquelle on les étudie. Tout d'abord, Roux avait noté l'abaissement de température qui se produit un ou deux jours après l'injection dans les cas de diphthérie pure, un peu plus tardivement dans les diphthéries associées et qui, presque toujours, coïncide avec les phénomènes précurseurs de la guérison; mais cet abaissement de température n'est souvent que consécutif et a, dans un certain nombre de cas, été précédé d'une élévation survenue quelques heures après l'injection, et d'ailleurs passagère. Signalée déjà par Lépine et par Gordon Morrill, cette poussée fébrile primitive a surtout été mise en lumière par Variot¹ et a depuis pu

(¹) Société médicale des hôpitaux, mars 1895.

être constatée par d'autres observateurs qui se sont astreints à surveiller les malades heure par heure. L'ascension thermique est assez variable dans son intensité : elle varie généralement de quelques dixièmes à 1 ou 2 degrés, mais d'autres fois est à peine appréciable ou peut même manquer complètement. Petit ne l'a notée que dans le tiers de ses observations. Elle débute, en général, 4 ou 5 heures après l'injection et peut alors coïncider, comme cela se voit surtout chez les adultes, avec une sensation de chaleur ou de malaise assez spécial, une sorte d'ivresse; la température reste plus ou moins élevée pendant 6 ou 8 heures, quelquefois 10 ou 12 heures et s'abaisse ensuite assez vite, quelquefois même brusquement.

En même temps, le pouls s'accélère et monte à 140, 150, 160 pulsations; il reste souvent à ce chiffre, alors que la température a déjà baissé, et ne revient à l'état normal que plus tard. Variot a noté aussi dans quelques cas que le pouls était petit, presque imperceptible, ou d'autres fois irrégulier : on sait combien ces modifications sont fréquentes du fait de la diphthérie elle-même, mais ce qui semble donner une certaine valeur à ce symptôme c'est qu'on l'aurait observé quelquefois à la suite d'injections faites à titre préventif chez des individus sains.

Ces poussées fébriles primitives ne paraissent affecter aucun rapport avec la forme de la maladie : on les voit dans les cas bénins, comme dans les cas graves, dans les diphthéries pures comme dans les diphthéries associées et même chez des enfants indemnes de diphthérie et injectés préventivement ou par erreur. D'autre part, le sérum de Roux n'est pas seul à les produire; on les a observées avec le sérum de Behring ou celui d'Aronson; et même, ainsi que nous l'avons constaté dans trois faits suivis avec le thermomètre de deux en deux heures, elles peuvent se manifester après les injections de sérum de cheval non immunisé, tout aussi bien qu'à la suite du sérum antidiphthérique. Le même résultat a été obtenu par Poix dans des expériences sur des lapins auxquels il avait injecté soit le sérum antidiphthérique, soit le sérum de cheval non immunisé. Il paraît donc permis de conclure que l'hyperthermie consécutive aux injections de sérum antidiphthérique est due au sérum lui-même, et non à l'antitoxine. La réaction fébrile que nous venons de signaler est passagère et même, le plus souvent, ne se reproduit pas lors d'une seconde injection. Nous l'avons vue cependant se manifester à l'occasion d'une seconde injection, alors que la première n'avait été suivie d'aucune modification de la température.

Le lendemain de l'injection ou au plus tard le surlendemain commence en général la *déferescence* signalée par Roux : dans la diphthérie pure, elle est assez souvent brusque et complète d'emblée; d'autres fois, elle se produit plus lentement, par lysis, soit spontanément, soit à la suite d'une seconde ou d'une troisième injection. Aussi, comme nous le verrons plus tard, doit-on tenir grand compte de la température lorsqu'il s'agit de décider si l'on doit, ou non, répéter les injections.

Dans la strepto-diphthérie, l'abaissement de la température est beaucoup moins marqué; celle-ci reste souvent élevée, avec des variations irrégulières d'un jour à l'autre. Dans le croup (même à diphthérie pure) la *déferescence*

est rarement brusque; elle se produit assez lentement par lysis, avec des irrégularités; à plus forte raison en est-il de même lorsque le croup est en rapport avec une strepto-diphthérie.

Enfin, on peut observer une *hyperthermie tardive*, au moment où se produisent les érythèmes ou les arthropathies (généralement du dixième au quinzième jour). Nous y reviendrons plus loin.

Exanthèmes. — Les malades qui ont subi des injections de sérum peuvent présenter, à la suite, des éruptions de nature diverse. Signalées d'abord par Roux, au Congrès de Budapest, ces éruptions ont été, depuis lors, constatées par un grand nombre d'observateurs; elles sont, en effet, assez fréquentes et, d'après Dubreuilh, qui a dépouillé un grand nombre de statistiques partielles, elles se présenteraient dans la proportion de 14 pour 100 des cas (188 fois sur 1946 cas de diphthérie traités par la sérothérapie). Mais cette statistique d'ensemble n'a pas une signification suffisamment précise; elle doit être décomposée d'après les caractères de l'éruption; on trouve alors les chiffres suivants qui expriment la fréquence relative des diverses éruptions: urticaire, 156 observations; érythèmes scarlatiniformes, 46; érythèmes polymorphes, 51; érythèmes rubéoliformes, 11. On voit, d'après ces chiffres, avec quelle fréquence se manifeste l'urticaire, qui englobe à elle seule près des deux tiers des cas. Les exanthèmes peuvent se présenter à une époque variable après l'injection de sérum et nous en distinguerons deux variétés, suivant qu'ils sont précoces ou tardifs.

Les *exanthèmes précoces* apparaissent le plus souvent vers le 4^e, 5^e ou 6^e jour, quelquefois dès le second ou le 3^e jour après l'injection, ou même, dans certains cas rares, quelques heures après. Ils se présentent presque toujours sous forme d'urticaire, beaucoup plus rarement avec l'apparence d'un érythème. L'urticaire est constituée par des plaques plus ou moins larges, saillantes, donnant lieu à des démangeaisons assez vives et d'ailleurs d'autant plus marquées que le malade se gratte davantage, offrant en un mot tous les caractères de l'urticaire vulgaire. Elles débütent assez souvent au voisinage de la piqûre, mais peuvent se produire d'abord sur un autre point du corps; elles affectent surtout les membres supérieurs et la face, ou la partie supérieure du tronc, mais peuvent se manifester sur une partie quelconque de la peau. Howard a même cité un cas dans lequel l'éruption d'urticaire avait été précédée d'éternuements et d'une attaque d'asthme, semblant indiquer l'existence d'une urticaire interne.

Beaucoup plus rarement, l'éruption consiste dans un érythème sans caractère bien défini, érythème débutant alors presque toujours au voisinage de la piqûre, et qui reste ordinairement assez limité.

L'éruption est fugace, dure quelques heures ou bien un ou deux jours, et souvent même semble se déplacer pendant cette période, disparaissant d'un point pour passer à un autre. Elle récidive assez souvent et, après avoir disparu pendant quelques jours, peut se montrer de nouveau soit spontanément, soit à l'occasion d'une excitation de la peau. Elle ne s'accompagne ordinairement d'aucun trouble général; tout au plus observe-t-on dans certains cas une légère élévation de la température et du pouls.

Les éruptions précoces et en particulier l'urticaire se manifestent avec une fréquence variable suivant la provenance du sérum, certains échantillons en produisant chez presque tous les malades et d'autres n'en donnant presque jamais; elles ne sont pas spéciales au sérum de Roux, mais peuvent être observées avec le sérum antistreptococcique ou avec le sérum de cheval non immunisé. En dehors de la prédisposition individuelle du malade, qui ne peut être contestée, il est certain qu'elles sont en rapport avec l'injection de sérum et il semble qu'elles dépendent d'un état particulier du cheval qui a fourni ce sérum.

Les *exanthèmes tardifs* présentent une physionomie différente: ils surviennent à une époque presque fixe, à peu près toujours vers le treizième jour après l'injection, ou, d'une façon plus générale, du dixième au quinzième jour et s'accompagnent ordinairement d'un ensemble de phénomènes généraux plus ou moins graves, sur lesquels nous reviendrons plus tard; pour le moment, nous nous bornerons à décrire l'éruption.

Cette éruption peut débütter au niveau de la piqûre, mais souvent se manifeste en premier lieu sur d'autres points du corps, particulièrement vers la partie supérieure des fesses, sur le ventre ou sur le thorax, ou encore aux poignets, aux coudes, aux genoux; du point primitivement affecté, elle envahit ensuite d'autres régions, soit de proche en proche, soit plus souvent d'une façon irrégulière et en quelque sorte par sauts. La face est plus rarement atteinte.

Les modalités éruptives sont variables et ont été rapportées à trois types principaux (*scarlatiniforme*, *rubéoliforme*, ou *polymorphe*), qui souvent d'ailleurs s'associent et se combinent de façon diverse. Les éruptions scarlatiniformes apparaissent sous forme de grandes nappes d'un rouge granité occupant le dos, les membres supérieurs et inférieurs au voisinage des jointures, puis le thorax, mais respectant ordinairement la face. Elles se combinent souvent avec des éruptions rubéoliformes qui se caractérisent par des taches maculeuses existant sur les fesses, aux genoux, quelquefois à la face, et souvent même sont assez généralisées pour simuler une éruption de rougeole ou de rubéole. Dans certains cas, les macules sont un peu papuleuses (comme dans l'érythème papuleux) ou s'étalent et constituent des plaques plus ou moins larges de coloration variable, à bords nets (érythème marginé, érythème en cocarde). Enfin, d'autres fois, l'éruption se manifeste sous forme de petites taches de la grosseur d'une tête d'épingle ou bien constitue de larges plaques plus ou moins rouges qui, se rapprochant les unes des autres, arrivent à produire de grands placards sur lesquels on voit seulement çà et là quelques parcelles de peau saine. On a signalé aussi quelques cas d'éruptions bulleuses ou hémorragiques.

Ces éruptions, surtout celles qui présentent l'aspect de la rougeole ou de la scarlatine, sont souvent accompagnées d'un prurit assez intense. Elles se différencient en outre des fièvres éruptives par un autre caractère, tiré de leur mobilité: souvent en effet elles sont fugaces ou disparaissent pour se montrer de nouveau quelques heures après, ou bien se modifient d'une heure à l'autre dans leur expression symptomatique. Le diagnostic est

ependant souvent très délicat, et, dans le doute, il est toujours prudent d'isoler les malades.

Les éruptions tardives se prolongent d'ailleurs rarement plus de trois ou quatre jours et disparaissent généralement assez vite. Elles s'accompagnent ordinairement, comme nous l'avons dit plus haut, de phénomènes généraux sur lesquels nous aurons à revenir plus loin.

Arthropathies; douleurs musculaires. — Avec les éruptions tardives coïncident assez souvent des arthropathies qui offrent un caractère un peu spécial; les douleurs se manifestent d'abord dans une articulation isolée, la hanche, le genou, le cou-de-pied, le poignet, l'épaule, la mâchoire, les articulations vertébrales; mais elles ne tardent pas à envahir les autres articulations, passant pour ainsi dire de l'une à l'autre, sans s'y fixer plus d'un ou deux jours. La douleur est très vive, quelquefois atroce, arrachant des cris au malade; cependant, si l'on examine la jointure, on la trouve souvent à peine tuméfiée. Chabry, qui a pu les observer sur lui-même, insiste sur le caractère spécial de ces douleurs, qui ne sont pas réveillées par la pression, mais deviennent excessivement vives au moindre mouvement qu'opère le membre et surtout lorsqu'il est laissé inerte, abandonné à son poids.

Souvent aussi on note des *douleurs musculaires* soit dans les membres, soit dans les muscles de la nuque ou des gouttières vertébrales, et, dans quelques cas plus rares, des *névralgies*.

Modifications des urines. — L'étude de ces modifications présente, chez les enfants atteints de diphtérie, de grandes difficultés et de nombreuses causes d'erreur: sans parler même de la peine que l'on a, chez la plupart des petits malades, à recueillir les urines des 24 heures, il faut tenir compte des variations qui peuvent résulter de la diphtérie elle-même, de la fièvre, et aussi des conditions individuelles.

Au point de vue de la *quantité* des urines, les résultats publiés sont contradictoires: tandis que Mya a noté une augmentation légère, à la suite d'injections de sérum de Behring faites à des enfants atteints d'affections variées autres que la diphtérie, Variot et Cochinal ont trouvé que les enfants n'émettaient en général qu'une faible quantité d'urine (de 150 à 500 grammes de 7 à 8 ans); cette oligurie, observée même chez des enfants non diphtériques, ne durait guère plus de 5 à 5 jours, et la quantité se relevait ensuite assez vite. Rolland, à l'hôpital des Enfants-Malades, a constaté aussi que l'urine était peu abondante pendant les premiers jours qui suivaient l'entrée (après l'injection), mais que, au bout de quelques jours, la quantité augmentait assez rapidement. Dans des observations prises de 2 en 2 heures, il croit avoir remarqué que le volume augmente d'abord, pour diminuer ensuite. Enfin Karlinski, ayant expérimenté sur lui-même les effets du sérum de Behring, déclare n'avoir pas vu de modifications dans la quantité des urines à la suite des injections. D'autre part, Charrin et Roger ont noté une légère augmentation de la quantité des urines chez des lapins injectés avec du sérum antidiphtérique, et, dans des expériences analogues, Poix a constaté également une polyurie à peu près constante, après les injections de sérum antidiphtérique ou de sérum de cheval non immunisé.

Les recherches portant sur les variations de composition des urines après les injections de sérum ont donné des résultats plus concordants. Pour l'urée, tous les observateurs (Mya, Mongour, Karlinski, Cochinal, Rolland) ont constaté une augmentation plus ou moins notable: cette *hyperazoturie* dure généralement 24 heures, puis le chiffre de l'urée s'abaisse pour revenir à la normale. Dans des expériences sur les animaux, Poix a observé d'une façon constante une augmentation d'urée, ordinairement modérée, mais persistant pendant plusieurs jours; le fait s'est produit d'ailleurs aussi bien après les injections de sérum normal qu'à la suite des injections de sérum antidiphtérique. L'hyperazoturie observée dans la sérothérapie n'est donc pas due à l'antitoxine, mais au sérum lui-même.

La *phosphaturie* est également notée dans la plupart des observations cliniques, mais il ne faut pas oublier que ce phénomène était déjà signalé dans la diphtérie avant l'usage du sérum; la même réflexion s'applique à la diminution des chlorures, signalée aussi dans les deux cas. Dans ses expériences sur les animaux, Poix a constaté que, s'il y a des modifications de ces substances urinaires, elles sont très légères.

Enfin, ajoutons que, d'après Heckel, la *peptonurie* s'observe d'une façon constante, et que, d'après Le Gendre, on peut constater de l'urobilinurie (d'ailleurs fréquente dans la diphtérie).

Plus importante est la question de l'*albuminurie* dans ses rapports avec les injections de sérum. Elle doit être examinée à deux points de vue: d'une part, l'introduction de sérum dans l'organisme par la voie sous-cutanée et aux doses thérapeutiques détermine-t-elle l'apparition d'une albuminurie post-sérique; d'autre part, quelle action, favorable ou nocive, le sérum exerce-t-il sur une albuminurie diphtérique préexistante? La question est, comme on le comprend, fort importante pour la pratique, mais malheureusement aussi fort difficile à résoudre; car les observations cliniques, sur lesquelles on pourrait s'appuyer, sont souvent plus ou moins incomplètes, et en tout cas fort complexes; il est souvent bien difficile de faire la part de ce qui revient à l'infection principale ou aux infections secondaires et de ce qui relève du sérum. Aussi rencontre-t-on sur ce point les opinions les plus divergentes. Les expériences sur les animaux, en particulier celles de Spronck, permettent de constater que le sérum n'exerce aucune influence nocive sur l'albuminurie diphtérique préexistante et que tout au contraire il a une action favorable sur cette albuminurie, s'il est injecté de bonne heure. Ce résultat a évidemment une grande valeur, mais, comme le fait remarquer Roger, il serait peut-être prématuré de conclure sur ce point des animaux à l'homme. D'autre part, cependant, l'examen des différentes statistiques publiées jusqu'ici semble démontrer que, depuis la sérothérapie, la fréquence de l'albuminurie dans la diphtérie n'est pas plus considérable et même qu'elle serait moins grande, dans les cas où les injections ont été faites dans les premiers jours de la maladie; il ne paraît pas non plus que le sérum injecté à dose thérapeutique ait une action nocive sur l'albuminurie diphtérique préexistante.

Les recherches faites à l'hôpital des Enfants-Malades par Rolland (1896)

et par Joubert (1899) ont donné des résultats qui, d'une façon générale, concordent avec ces conclusions.

Il nous paraît en somme permis de conclure de tous ces faits que, dans un certain nombre de cas, le sérum favorise peut-être la production de l'albuminurie, mais que celle-ci est alors très peu importante et, d'autre part, que le sérum peut aussi exercer une action favorable sur une albuminurie préexistante. Ce résultat n'est malheureusement pas constant, et l'on comprend que, s'il existe une lésion rénale déjà constituée, on ne puisse espérer la faire rétrocéder par l'emploi du sérum. Enfin, dans quelques cas, l'albuminurie peut se montrer tardivement ou reparaitre après avoir disparu, en même temps que se produisent les érythèmes, les arthropathies et certains accidents graves sur lesquels nous reviendrons plus loin.

Modifications du sang. — L'injection de sérum paraît déterminer des modifications intéressantes dans la constitution du sang. La *leucocytose*, que nous avons vue être fréquemment assez marquée dans la diphtérie, diminue sous l'influence du sérum : dans 18 observations où le nombre des leucocytes avait été évalué avant et après les injections, Ewing¹ a constaté dans 15 cas une diminution considérable des globules blancs, plus marquée 25 à 40 minutes après l'injection; dans les cas où cet abaissement ne fut pas noté, il s'agissait de formes rapidement mortelles. Des expériences sur les animaux ont permis au même observateur de compléter cette étude : il put ainsi constater que la diminution des leucocytes portait principalement sur les formes uninucléaires et multinucléaires prenant faiblement les matières colorantes; au contraire les cellules polynucléaires se colorant bien ne présentaient pas de modifications. En outre, l'antitoxine influerait d'une manière frappante sur le pouvoir colorant des leucocytes; en recherchant ces modifications chez les enfants diphtériques, il est arrivé à ce fait intéressant que 5 enfants, chez lesquels le pouvoir colorant des leucocytes ne se modifiait pas après l'injection de sérum, moururent tous. Si ces faits se confirmaient, il y aurait là un moyen permettant de prédire l'évolution d'une diphtérie. En tout cas, de ses observations et de ses expériences, Ewing conclut que l'hypleucocytose constatée à la suite des injections de sérum est bien positivement due à l'antitoxine.

Les recherches d'Ewing ont été confirmées par celles de Schlesinger, que nous avons déjà eu l'occasion de citer à propos des symptômes. Sur 24 enfants atteints de diphtérie, il vit, chez 21, l'injection de sérum amener d'abord une diminution de l'hyperleucocytose, puis au bout de quelque temps une leucocytose secondaire, d'ailleurs peu marquée.

C'est également la conclusion générale à laquelle est arrivé Bize² à la suite de recherches poursuivies à l'hôpital des Enfants-Malades : « les injections de sérum de Roux, dit-il, produisent généralement une chute rapide du chiffre des leucocytes, suivie, après un temps variable, d'une hyperleucocytose qui n'atteint pas ordinairement le niveau primitif. Dans certains cas, l'injection de sérum ne modifie pas la leucocytose, parce que la dose a été

(¹) *New York med. Journ.*, août 1895.

(²) Bize. Action des sérums de Roux et de Marmorek sur les globules sanguins. *Thèse de Paris*, 1899.

insuffisante; une seconde injection est alors nécessaire pour produire une diminution nette du chiffre des leucocytes.»

Pendant la convalescence, chez les sujets traités par le sérum, l'hyperleucocytose persiste avec des oscillations plus ou moins étendues, puis le retour à la normale s'effectue dans un temps variable. Les éruptions de sérum s'accompagnent d'une hyperleucocytose passagère.

Les modifications de la leucocytose consécutive aux injections de sérum ne fournissent d'ailleurs aucune indication nette pour le pronostic; elles peuvent seulement éclairer le diagnostic et fournir des renseignements sur la valeur thérapeutique du sérum injecté.

En dehors de l'influence que le sérum paraît exercer sur les leucocytes, nous sommes loin d'être fixés sur les autres modifications qui peuvent survenir dans la constitution du sang à la suite des injections. Pour les *globules rouges*, Zagari et Calabrese ont observé une diminution du nombre des hématies et de leur richesse en hémoglobine. Par contre, Smianotto Ettore a constaté une hyperglobulie notable existant déjà 50 minutes après l'injection. Cette hyperglobulie serait d'ailleurs passagère et n'existerait plus quelques heures après l'injection; mais elle peut se produire après une deuxième injection aussi nettement qu'après la première.

Les recherches de Bize sont confirmatives des précédentes et lui ont permis de conclure qu'après la période d'hyperglobulie provoquée par le sérum, période qui dure 24 heures environ, le nombre des hématies descend à un niveau qui se maintiendra à peu près constant les jours suivants, avec quelques oscillations peu importantes. Il admet aussi que la sérothérapie paraît diminuer l'intensité et la durée des altérations globulaires qui peuvent se produire au cours de la diphtérie.

Influence du sérum sur les fonctions utérines. — D'après quelques observations, d'Astros¹ conclut que si le sérum est injecté au moment des règles, il les augmente; dans l'intervalle, il les provoque et une seule injection peut suffire à ce résultat; l'hémorragie utérine survient le lendemain de l'injection ou les jours suivants, et coexiste généralement avec une éruption. Par contre, dans un cas où le sérum fut injecté à une femme enceinte, il ne se produisit aucun trouble dans la marche de la grossesse.

Nous avons observé, dans quelques cas, une *vulvite* survenant chez les petites filles du 10^e au 15^e jour, et qui ne pouvait être expliquée par aucune cause autre que le sérum.

Influence du sérum sur les paralysies diphtériques. — Elle est difficile à déterminer avec précision; le plus souvent, en effet, les enfants ont déjà quitté l'hôpital avant l'époque où survient d'habitude cette manifestation de la diphtérie et, lorsqu'elle se développe ensuite, il est bien rare que le petit malade soit reconduit par les parents au médecin qui l'avait vu une première fois. Cependant, grâce au zèle de plusieurs des internes de l'hôpital des Enfants-Malades, qui se sont astreints à suivre la plupart des malades pendant plusieurs semaines après leur sortie, nous avons pu rassembler

(¹) *Soc. méd. des hôp.*, avril 1895.

quelques matériaux, insuffisants à la vérité pour une statistique rigoureuse, mais permettant cependant de formuler une appréciation qui doit être bien voisine de la réalité.

Il ne semble pas, comme on l'avait d'abord pensé, que la paralysie diphtérique soit moins fréquente depuis l'emploi du sérum. Peut-être cependant est-il nécessaire de faire ici une distinction : les paralysies précoces, généralement légères, limitées au voile du palais, sont certainement aussi fréquentes, et elles le seraient même un peu plus qu'il n'y aurait pas lieu de s'en étonner, puisque l'on voit guérir aujourd'hui des cas de diphtérie plus ou moins graves, qui se seraient autrefois terminés par la mort avant l'époque d'apparition des paralysies; par contre, il nous a paru que les paralysies généralisées étaient véritablement rares. La statistique américaine dont nous parlerons plus loin signale 276 paralysies sur 2954 cas de diphtérie terminés par la guérison, soit 9,4 pour 100. Parmi les 450 cas terminés par la mort, la paralysie est notée dans 52, soit 11,2 pour 100.

Quant à l'action que l'injection de sérum pourrait exercer sur une paralysie diphtérique préexistante, nous pensons qu'il n'y a guère à y compter. Le sérum peut bien, par son action sur les toxines, empêcher le développement d'une lésion; mais, lorsque celle-ci est constituée, il n'a plus de prise sur elle. Comby et Barbier¹ ont bien rapporté récemment certains cas où le sérum aurait guéri des paralysies existant depuis un temps plus ou moins prolongé; nous n'avons jamais observé rien de semblable.

Examen synthétique des effets du sérum. — L'étude analytique que nous venons de faire des phénomènes observés à la suite des injections de sérum antidiphtérique ne permet pas de formuler sur les effets de cet agent une opinion suffisamment précise et assez bien établie pour servir de base aux indications thérapeutiques. Il est nécessaire de les considérer encore d'une vue d'ensemble, au point de vue de leur subordination réciproque et surtout d'étudier les rapports qu'ils peuvent avoir soit avec le sérum, soit avec la maladie elle-même.

Parmi les phénomènes que nous venons de passer en revue, il en est de favorables et il en est de fâcheux : les premiers dénotent l'action heureuse produite par le sérum sur la maladie; les autres peuvent résulter d'une influence mauvaise exercée par ce même sérum sur l'organisme, c'est du moins à cette cause que les attribuent la plupart des auteurs, sous le nom d'accidents du sérum. Examinons successivement les uns et les autres.

Dans le groupe des *phénomènes favorables*, nous signalerons tout particulièrement les modifications des fausses membranes; elles sont bien manifestement dues au sérum antidiphtérique. Il y a là, en effet, quelque chose de très spécial, que l'on n'avait jamais observé jusqu'alors et qui, d'ailleurs, n'a guère été contesté, même par les adversaires de la sérothérapie; les seules critiques qui aient été faites ont consisté à dire que l'antitoxine était étrangère à la production de ce phénomène, qu'il se manifestait tout aussi bien avec le sérum de cheval normal, non immunisé (Bertin), ou même

⁽¹⁾ Bull. de la Soc. méd. des hôp., 9 janvier 1905.

avec une solution saline telle que le sérum artificiel (Tordeus et Nauwelaers). Cette opinion n'a guère rencontré de créance et tout le monde, on peut le dire, s'accorde à reconnaître que les transformations subies par les fausses membranes diphtériques sont bien positivement dues à l'action du sérum antidiphtérique. Les modifications déterminées par le sérum dans l'état général du malade ne sont guère moins évidentes et, pour s'en rendre compte, il suffit de se reporter à quelques années en arrière et de comparer l'aspect que présentaient alors, dans nos hôpitaux, les salles consacrées à la diphtérie et celui qu'elles offrent maintenant.

Il est vrai (et cette objection a plus d'une fois été formulée contre le sérum) que cette amélioration de l'état général n'est pas constante, ou du moins qu'elle n'est pas constamment définitive ni complète. On voit par exemple des enfants qui, malgré la disparition des fausses membranes, malgré une certaine amélioration dans l'état général, restent plus ou moins trainants, apathiques, et présentent assez souvent des poussées de fièvre irrégulière et plus spécialement encore de la faiblesse du pouls, qui reste fréquent et souvent irrégulier. Cet état, très bien caractérisé par Heubner¹ du nom de *marasme diphtérique*, peut se prolonger pendant plusieurs semaines et finalement se terminer par la guérison; mais d'autres fois les enfants mort au sérum et d'autres ont dit que, sans la produire directement, il ne l'avait pas empêchée : ce qui tendrait à prouver, ajoutent-ils, que le sérum n'a sur les accidents toxiques aucune action ou que celle-ci est au moins très douteuse. Cette interprétation ne nous paraît pas exacte et nous croyons plutôt, avec Heubner, que cet état doit être attribué à ce que la toxine diphtérique n'a pas été complètement détruite ou neutralisée par le sérum. Il est nécessaire en effet, pour obtenir un résultat favorable du sérum, qu'il soit appliqué de bonne heure; si les toxines ont déjà eu le temps de produire des lésions viscérales, ce n'est pas le sérum qui pourra les faire disparaître. Il y a là un point très important, et qu'il ne faut pas perdre de vue pour le traitement.

Les accidents attribués au sérum sont multiples et n'ont pas tous, il s'en faut de beaucoup, une égale importance. Il faut tout d'abord mettre à part certains phénomènes qui sont bien manifestement indépendants du traitement par le sérum : tels sont en particulier les troubles cardiaques, les paralysies, etc., dont les relations avec la diphtérie sont bien établies.

On ne peut davantage considérer, comme des méfaits du sérum, la légère douleur produite par la piqûre, ni même les complications résultant de fautes commises dans l'application de la méthode, par suite d'une antiseptie imparfaite (abcès au niveau de la piqûre, etc.).

Au contraire, il semble que l'on puisse attribuer au sérum lui-même un certain nombre de phénomènes qui n'avaient pas été observés avant la sérothérapie ou qui ne l'avaient été que d'une façon exceptionnelle. Ces phénomènes peuvent être divisés en trois périodes, suivant l'époque à laquelle ils se produisent. Nous les désignerons sous les noms de phénomènes *immé-*

⁽¹⁾ Réunion des naturalistes et médecins allemands à Lubeck, septembre 1895.