

des circonstances adjuvantes, telles que la pullulation d'autres microbes. Le microbe du tétanos ne se reproduit que péniblement, sans se généraliser dans l'organisme. Mais le poison qu'il sécrète suffit pour produire une intoxication très grave qui aboutit le plus souvent à la mort. Dans certains pays, le tétanos, consécutif à divers traumatismes, est très fréquent chez l'homme et chez plusieurs animaux domestiques, tels que le cheval, l'âne, le porc, etc.

Ce n'est qu'après la découverte d'une bonne méthode d'immunisation contre le tétanos par MM. v. Behring et Kitasato qu'il a été possible de songer à l'application pratique des vaccinations antitétaniques. Ces savants ont démontré que la toxine tétanique, traitée par le trichlorure d'iode, s'affaiblit dans son action toxique et se transforme en bon vaccin. MM. Roux et Vaillard ont trouvé de leur côté que l'addition de la solution iodo-iodurée de Lugol au poison du tétanos rend celui-ci susceptible de vacciner toutes sortes d'animaux sensibles. Il a été constaté plus tard que, même avec de la toxine tétanique active, modifiée, on peut encore aboutir à de bons résultats, lorsqu'on a soin d'injecter le poison avec un grand ménagement.

Mais ce ne sont pas ces vaccins, provenant de cultures tétaniques, qui se sont répandus dans la pratique. C'est avec des sérums antitétaniques que l'on obtient les meilleurs résultats. Après la découverte de MM. v. Behring et Kitasato du pouvoir du sérum des animaux, immunisés contre le tétanos, de neutraliser l'action du poison tétanique, des expériences très nombreuses ont été faites sur le même sujet. Il a été possible, en traitant des chevaux par de grandes quantités de toxine tétanique, d'obtenir des sérums spécifiques d'une activité extraordinaire. Ainsi plusieurs sérums sont capables de préserver des souris contre la dose mortelle du poison tétanique, si on leur injecte une quantité de sérum égale à un milliardième de leur poids.

Des sérums de cette force préservent les animaux domestiques contre le tétanos. On sait que beaucoup d'opérations sur les chevaux, moutons, boucs, porcs et autres espèces de mammifères, sont très souvent suivies d'un tétanos, mortel dans la grande majorité des cas. Ce sont notamment la castration, l'amputation de la queue, l'ablation de champignons ou de tumeurs, l'opération de la cryptorchidie ou des hernies, etc., qui se compliquent souvent de tétanos. D'autre part, le tétanos apparaît fréquemment sur des chevaux atteints de traumatismes du pied ou de la région inférieure des membres, clous de rue, piqûres de maréchal, seimes, atteintes, etc..

Dans le but de remédier à cet état de choses, M. Nocard (1) a distribué aux vétérinaires près de 70 litres de sérum antitétanique pour être employé à titre préventif. La plupart des animaux traités (chevaux, ânes, mulets, taureaux, béliers, agneaux, porcs) ont reçu 2 injections de sérum à 10-12 jours d'intervalle, soit 20 c. c. pour les grands animaux et 6-10 c. c. pour les moutons et les porcs. Sur 3.088 animaux qui ont reçu la première injection de sérum aussitôt après l'opération, pas un seul n'a pris le tétanos. Sur 400 animaux qui n'ont reçu la première injection que plus tard, 1-4 jours et plus après le traumatisme accidentel dont ils avaient été victimes, un seul cheval, traité cinq jours après l'accident (piqûre de maréchal) a été pris de tétanos bénin; mais il ne tarda pas à guérir. Dans les mêmes localités où les résultats de la vaccination ont été si brillants, il s'est produit 314 cas de tétanos grave et mortel parmi les animaux opérés ou blessés, mais non soumis au traitement par le sérum.

Il est facile de concevoir qu'en présence de ces faits, la pratique des vaccinations préventives des animaux contre le tétanos se soit rapidement répandue parmi les vétérinaires. Les demandes de sérum antitétanique à l'Institut Pasteur de Paris pour l'usage vétérinaire augmentent tous les ans dans une forte proportion. Ainsi en 1896, on n'en a expédié que 1.511 flacons de 10 c. c.; en 1898, le nombre est monté à 24.959 flacons; en 1900, il a dépassé 43.000.

L'efficacité du sérum antitétanique, employé à titre préventif, ne peut plus être mise en doute. Seulement il ne faut pas oublier que son injection ne dispense pas du traitement des plaies. Celles-ci doivent être soumises à un nettoyage antiseptique rigoureux. Les corps étrangers doivent être soigneusement extraits, car autrement la présence prolongée des spores tétaniques pourrait provoquer le tétanos tardif, après la disparition de l'immunité passagère due au sérum.

Les injections préventives de sérum antitétanique à des hommes exposés à contracter le tétanos, commencent aussi à se répandre. Il arrive souvent que des bicyclistes, en tombant, se font des blessures qui sont souillées par du crottin de cheval ou d'autres matières capables de renfermer des spores tétaniques. Dans ces cas, comme dans beaucoup d'autres exemples de traumatismes, la vaccination avec le sérum antitétanique est tout indiquée. Aussi il arrive de temps en

(1) *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1895. T. XXXIV, 22 octobre p. 407; *ibid.* 1897. T. XXXVIII, 27 juillet, p. 109. *Comptes rendus du XII^e Congrès International de Médecine à Moscou*, 1897. T. VII, p. 244.

temps à l'Institut Pasteur des personnes blessées, qui demandent une injection de sérum à titre préventif. Plusieurs médecins et chirurgiens ont pris aussi l'habitude de vacciner ceux de leurs malades dont les plaies ont été souillées par de la terre ou du fumier. Tous les cas de ce traitement qui sont à notre connaissance, ont été suivis de très bons résultats.

XII. *Vaccinations contre la diphtérie.*— Cette question a été beaucoup discutée depuis la découverte du sérum antidiphtérique et son introduction dans la pratique courante. Surtout dans les premières années après le commencement de l'emploi de ce sérum, il a été publié un grand nombre de travaux pour et contre son application dans le traitement préventif contre la diphtérie. Plus tard, les polémiques se sont apaisées et actuellement il n'y a qu'un très petit nombre de voix qui continuent à s'élever contre les vaccinations antidiphtériques.

Le sérum contre la diphtérie a été découvert en 1890 par M. v. Behring en collaboration avec M. Kitasato ; ces savants ont prouvé son action neutralisante vis-à-vis de la toxine diphtérique chez les animaux de laboratoire. Quelque temps après, M. v. Behring commença à l'appliquer pour le traitement de la diphtérie, mais les premiers résultats étaient loin d'être suffisants. M. v. Behring a reconnu qu'il fallait se trouver en possession de sérums beaucoup plus actifs et c'est alors qu'avec M. Ehrlich, à l'Institut pour les maladies infectieuses à Berlin, il se mit à l'étude de ce problème. En collaborant avec plusieurs savants parmi lesquels je dois citer MM. Wernicke, Wassermann et Kossel, il réussit à obtenir des résultats beaucoup plus encourageants pour ce qui concerne la force antitoxique des sérums et leur effet thérapeutique chez les enfants, atteints de diphtérie.

En même temps, M. Roux se mit à étudier la même question à Paris, aidé par MM. L. Martin et Chaillou. Ils préparèrent des sérums très actifs pour l'époque et en firent une application très efficace sur plus de 300 diphtériques.

A partir de 1894, le sérum a commencé à se répandre dans tous les pays et c'est alors que l'on tenta de l'appliquer pour protéger les enfants bien portants, qui se trouvaient particulièrement exposés à la contagion.

Comme il fallait avoir de grandes provisions de sérum antidiphtérique, on le préparait en injectant à des chevaux, des doses répétées de la toxine élaborée par le bacille de la diphtérie. Les sérums ainsi

obtenus étaient d'abord essayés dans leurs effets préventif, antitoxique et curatif sur des cobayes, animaux très sensibles à la diphtérie. On s'est bientôt trouvé devant la nécessité de trouver quelque moyen pour mesurer la force des sérums. MM. v. Behring et Wernicke se sont d'abord arrêtés sur la quantité de grammes de cobaye qui peuvent être préservés par 1 gramme de sérum. Plus tard, M. v. Behring (1) a introduit la notion du « sérum normal » c'est-à-dire d'un sérum, dont 0,1 c. c., mélangé avec dix doses mortelles de toxine diphtérique, est capable d'empêcher tout symptôme morbide chez un cobaye pesant 300 à 400 grammes. M. Ehrlich (2) a complété cette méthode de la façon suivante : des tubes, renfermant chacun dix doses mortelles d'une toxine étalon sont mélangés avec différentes quantités de sérum. Tous ces mélanges sont amenés au même volume de 4 c. c. avec la solution physiologique de chlorure de sodium et aussitôt injectés sous la peau de plusieurs cobayes. Si c'est 0,1 c. c. de sérum qui neutralise complètement les dix doses mortelles de toxine, le sérum conserve sa dénomination de sérum normal ; dans le cas où 0,05 c. c. suffisent déjà pour amener le même résultat, le sérum est désigné comme sérum normal double. Lorsque 0,001 c. c. remplissent la même fonction, il s'agit d'un sérum normal centuple, etc. Un centimètre cube de sérum normal (c'est-à-dire capable de neutraliser 100 doses mortelles de toxine étalon) constitue une « unité immunisante » (Immunisierungseinheit) J. E. de M. Ehrlich. Comme il a été reconnu que les toxines, même conservées dans les meilleures conditions, perdent plus ou moins de leur pouvoir toxique, M. Ehrlich a modifié sa méthode d'évaluation des sérums. Il se sert d'un sérum antidiphtérique étalon, conservé à l'état sec et beaucoup plus constant que les toxines. On prépare donc des solutions du sérum étalon et on lui compare le ou les sérums dont on veut déterminer la force. M. Ehrlich a donné des indications détaillées sur la façon dont il faut agir pour obtenir des résultats précis.

A l'Institut Pasteur, on a adopté la méthode de M. Ehrlich, mais on y ajoute une autre épreuve destinée à apprécier le pouvoir des sérums antidiphtériques, méthode qui se rattache à l'ancien procédé de M. v. Behring. On injecte des doses diverses du sérum à examiner sous la peau de cobayes, et 24 heures après, on les éprouve avec une quantité de

(1) *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1893, p. 390.

(2) Ehrlich, Kossel u. Wassermann *Deutsche med. Wochenschr.*, 1894, p. 353; Ehrlich, *Klinisches Jahrbuch*, 1897, T. VI.

bacilles diphtériques vivants, mortelle pour les témoins en 30 heures. On détermine ainsi la propriété préventive de sérum par rapport au poids de l'animal. Ainsi un sérum actif à 1/100000, a le pouvoir d'empêcher la maladie mortelle avec une quantité égale à 1/100000 du poids de cobaye inoculé. On pensait au début que le pouvoir préventif, mesuré de cette façon, était proportionnel à la propriété antitoxique déterminée d'après la méthode de M. Ehrlich. Mais comme les renseignements fournis par ces deux procédés se distinguaient souvent dans une forte mesure, on s'est mis à l'Institut Pasteur à examiner tous les sérums destinés à la pratique par les deux méthodes. Il en est résulté cette notion, formulée par M. Roux (1) dans son rapport communiqué au Congrès international d'hygiène, tenu à Paris en 1900, qu'un sérum possédant un très fort pouvoir préventif (vis-à-vis du bacille diphtérique vivant), peut n'être que faiblement antitoxique et inversement. Ce résultat s'explique par le fait que les sérums antidiphtériques sont des humeurs très complexes, renfermant plusieurs propriétés superposées dont la puissance est très variable. M. Marx (2), de l'Institut de Francfort-sur-Mein, a essayé d'infirmer les conclusions de M. Roux en se basant sur des expériences faites sur des cobayes et des lapins, auxquels il injectait le sérum antidiphtérique dans le péritoine et dans les veines. Il voulait éviter ainsi d'introduire ce sérum sous la peau, car, dans ces conditions, la résorption de l'antitoxine doit se faire d'une façon très irrégulière. Dans les expériences de M. Marx ainsi exécutées, le pouvoir préventif s'est montré toujours parallèle à la propriété antitoxique des sérums, d'où il conclut à l'inexactitude de l'opinion de M. Roux. Mais il ne faut pas oublier que celle-ci a été fondée sur des expériences dans lesquelles l'antitoxine avait été injectée dans le tissu sous-cutané, avant la toxine ou le bacille diphtérique ou en même temps qu'eux. Dans ces conditions, le pouvoir préventif s'est montré souvent tout à fait disproportionné avec la propriété antitoxique. Ce fait a été observé avec une telle précision qu'il est impossible de le nier. Or, il est incontestable que les conditions des expériences sur lesquelles s'appuie M. Roux correspondent beaucoup plus à celles qui sont réalisées dans les vaccinations de l'homme contre la diphtérie que les conditions des expériences de M. Marx. Dans ces vaccinations, on injecte du sérum antidiphtérique

(1) *Comptes rendus du Xe Congrès international d'hygiène et de démographie*, Paris, 1900.

(2) *Zeitschrift f. Hygiene*, 1901. T. XXXVIII, p. 372.

sous la peau des personnes que l'on veut préserver contre l'action du bacille de la diphtérie.

Dans l'intention d'aboutir à l'unification des méthodes de mensuration des sérums dans tous les pays, le Congrès international d'hygiène, réuni à Madrid en 1898, a nommé une commission spéciale qui devait résoudre ce problème. Mais lorsque le Congrès s'est de nouveau réuni à Paris en 1900, la tâche n'avait pas encore été remplie. Les représentants des diverses méthodes ont échangé leurs idées, mais, en appliquant le même procédé, les résultats obtenus dans plusieurs endroits et par plusieurs observateurs ont présenté des différences trop grandes pour que l'on ait pu s'entendre. Il est évident qu'on est ici devant un problème très compliqué. Les sérums sont éprouvés à l'aide d'êtres vivants qui sont loin de présenter la constance de réactifs chimiques. Peut-être les conditions d'élevage et les races des mêmes animaux dans les différents pays sont-elles déjà suffisantes pour expliquer la divergence des résultats obtenus. Dans tous les cas, l'unification de la mesure des sérums n'a pas été obtenue jusqu'à présent et il est difficile de prévoir le moment où on arrivera à de meilleurs résultats.

De tout ceci, on peut tirer cette conclusion que la tendance à arriver à une précision trop rigoureuse dans l'évaluation de la force des sérums a été exagérée. Il faut chercher à obtenir des résultats aussi bons que possible dans l'application des sérums antidiphtériques et, pour cela, il faut injecter des quantités plus fortes que celles qui peuvent être indiquées par une méthode de mensuration quelconque. C'est la règle que l'on cherche autant que possible à appliquer à l'Institut Pasteur.

Pour ce qui concerne la vaccination contre la diphtérie des personnes bien portantes, mais particulièrement exposées à la contagion, cette question doit être considérée comme résolue dans le sens positif.

Dès les premières tentatives de guérison de la diphtérie par le sérum spécifique, on s'est vu dans la nécessité de préserver contre cette maladie des enfants qui se trouvaient en contact avec les malades. On leur injectait de petites quantités de sérum à titre préventif. Les premiers résultats communiqués par M. Roux en 1894 au Congrès de Budapest étant très encourageants, on a essayé de répandre les vaccinations par le sérum antidiphtérique autant que possible. Déjà, en 1895, on a réuni des chiffres assez considérables, de sorte

que MM. Torday (1) à Budapest, Karth (2) à Brême et Rubens (3) à Gelsenkirchen, purent publier des statistiques nombreuses et favorables. Mais, quelque temps après, il est survenu un cas mortel dans la famille d'un médecin berlinois bien connu, M. Langerhans (4), et cet événement a soulevé des polémiques violentes et une véritable campagne contre le sérum antidiphthérique. Le fils de M. Langerhans, un garçon de deux ans, bien portant, a été inoculé avec une petite dose (1,2 c. c.) de ce sérum et a succombé peu de temps après (environ un quart d'heure) avec des symptômes de suffocation. L'autopsie, faite par M. Strassmann (5), a révélé comme cause de la mort la suffocation à la suite de l'aspiration des aliments dans les voies respiratoires pendant l'acte du vomissement. L'examen du sérum employé par M. Langerhans ne révéla ni son action toxique sur les animaux, ni aucune contamination par des microbes. Rien n'y fit ; on persista à accuser le sérum de la mort de l'enfant et on a voulu démontrer à tout prix que son emploi dans la pratique humaine était très dangereux. Faisant chorus avec l'opinion surexcitée, M. Gottstein (6) a publié un réquisitoire contre les vaccinations par le sérum antidiphthérique. Il a réuni dans la littérature des deux mondes en tout quatre cas où la mort est survenue quelque temps après l'injection de ce sérum chez des enfants indemnes de diphtérie. Il suffit de lire la description de ces cas pour se convaincre que la mort ne peut en aucune façon être attribuée au sérum et qu'elle s'explique beaucoup plus facilement par l'action funeste du streptocoque, cause des affections non diphtériques des enfants morts.

La faiblesse de ce réquisitoire a dû contribuer beaucoup à l'apaisement des esprits, et déjà en septembre de la même année 1896, M. C. Fränkel (7), dans un rapport présenté à l'Association allemande de l'hygiène publique, a pu donner un aperçu de l'état de la question des vaccinations contre la diphtérie, concluant en faveur de l'emploi du sérum spécifique. « D'après toutes les données recueillies — résume M. Fränkel — il est à peine possible de douter de la valeur

(1) *Deutsche med. Wochenschr.* 1875, p. 408.

(2) *Ibid.*, pp. 426, 443, 464.

(3) *Ibid.*, p. 758.

(4) *Berliner klin. Wochenschr.* 1896, p. 602.

(5) *Ibid.*, p. 546.

(6) *Therapeutische Monatshefte.* 1896, p. 269.

(7) *Deutsche Vierteljahrsschrift f. öffentliche Gesundheitspflege* 1897. T. XXIX, Heft. 1.

de l'immunisation par le sérum, de sorte que nous pouvons bien dire avec certitude que nous nous trouvons sur le bon chemin qui nous conduira à des résultats considérables et importants. » Cette opinion si favorable a été due en grande partie aux essais de vaccinations faits dans le service clinique de M. Heubner, à Berlin (1). Au commencement, on se contentait d'injecter à titre préventif le sérum antidiphthérique aux malades qui se trouvaient au voisinage immédiat des enfants atteints de diphtérie ; mais à la suite des résultats obtenus par ce procédé, on s'est décidé (à partir de janvier 1896) à vacciner tous les enfants qui entraient dans le service. Pendant la première période, il est encore survenu quelques cas de diphtérie, contractée à l'hôpital, tandis qu'à partir du moment où les vaccinations furent introduites d'une façon systématique et générale, il ne s'est produit aucun nouveau cas.

L'état indemne des enfants vaccinés s'est maintenu pendant 3 à 4 semaines. Après ce laps de temps, quelques-uns ont pris la diphtérie. Mais il a suffi d'introduire la revaccination au bout de cette période pour qu'il ne se produise plus aucun cas de diphtérie dans le service de M. Heubner. Des résultats aussi précis et tout aussi favorables ont été obtenus dans la section des enfants atteints de scarlatine.

La quantité de sérum injecté a été variable, mais le plus souvent elle était de 1 c. c., renfermant de 200 à 250 I. E. (unités immunisantes d'Ehrlich). Le sérum s'est montré toujours inoffensif, sauf des cas d'érythèmes plus ou moins étendus. Sur 460 injections, ces exanthèmes se sont produits 20 fois, c'est-à-dire dans 4,34 %. La quantité de sérum injecté n'a pas été proportionnelle à la fréquence de cette complication. D'après les chiffres communiqués par M. Löhr, les doses les plus fortes de sérum employé n'ont pas provoqué plus souvent les exanthèmes que les quantités minimales. Ainsi, 117 injections de 1 c. c. seulement, ont été suivies dans 5 cas de ces érythèmes, ce qui correspond à 4,27 %. L'espérance de diminuer la fréquence des exanthèmes en diminuant la quantité de sérum injecté ne s'est donc pas réalisée. Ce fait vient à l'appui de la conclusion que nous avons formulée à propos de l'exagération dans la mensuration des sérums. S'il pouvait être établi que des petites quantités de sérum, riches en antitoxine, amèneraient moins souvent les éruptions cutanées que des doses plus fortes, il y aurait certainement un grand avantage

(1) V. le rapport de M. Löhr, dans *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1896. T. XLIII, p. 67.