

## CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE LA SERUMTHERAPIE ANTIPESTEUSE.

PAR

O. GONÇALVES CRUZ,

Directeur technique de l'Institut Sérumthérapeutique Fédéral.

( Institut de Manguinhos ) à Rio de Janeiro.

[Dès que Yersin Calmette & Borrel ont démontré la possibilité d'immuniser des animaux contre la peste en obtenant ainsi un sérum actif contre cette maladie, on a essayé un peu partout de mettre en pratique ces idées et on a préparé des sérum contre la peste par des différents procédés ( Yersin, Lustig, Terini &c ).

[Dans ce mémoire nous tacherons de décrire la méthode que nous avons employé à l'Institut Sérumthérapeutique de Rio de Janeiro ( Institut de Manguinhos ) pour la préparation du sérum qui a été utilisé à différentes reprises au Brésil, avec un résultat très satisfaisant.

[Pour qu'un sérum soit curatif il faut qu'il possède au plus haut degré des propriétés antitoxiques et pour cela il faut autant que possible immuniser les animaux fournisseurs de sérum avec de la toxine. Partant de ce principe nous avons taché de préparer la toxine anti-pesteuse d'après les conseils de Marke, mais le produit que nous avons obtenu n'était du tout satisfaisant. [ Le hasard nous a fait trouver une culture de bactérie de la peste qui présentait dans le plus haut degré des propriétés toxiques, tout en étant d'une virulence très atténuée. Ce microbe a été isolé par nous d'un bubon pesteux pendant l'épidémie de peste à Santos, le

24-x-99. Il a été en ce moment inoculé à des cobayes et la semence prise sur ces animaux a été conservée à l'abri de l'air et de la lumière, en culture en agar par piqûre, pendant à peu près une année. Au bout de ce temps le microbe a été rajeuni par des passages par le cobaye.

[Nous avons, alors, obtenu une race microbienne très peu virulente et qui ne tuait le cobaye, par piqûre, qu'au bout de 15 à 20 jours, mais, qui était capable de tuer le même animal par intoxication au bout de quelques jours (4 à 5 jours) quand injecté en plus grande quantité (1 à 2 cc de culture en bouillie). Il y avait des cas où il était impossible d'obtenir des cultures avec les organes des cobayes mortes et dans lesquels on ne rencontrait, à l'examen microscopique, que très rares microbes, se colorant très mal, arrondis, et boueux-soufflés.

Pour obtenir des cultures dans les cas où l'on employait ce microbe il fallait broyer toute la rate de l'animal avec du sable stérilisé et faire des larges ensemencements avec ce matériel. La mort de l'animal était due plutôt à l'intoxication qu'à l'infection pesteuse.

[Pour bien vérifier ce point nous avons essayé l'action de nos cultures mortes par la chaleur, sur les cobayes. On a fait pour cela des ensemencements sur des larges surfaces d'agar glycérolé, dans des boîtes de Roux, et au bout de 48 heures on a emulsionné la culture obtenue dans 300 cc. d'eau physiologique et on a stérilisé ce liquide à 65°C., pendant une heure.

Après vérification de la complète stérilisation de l'emulsion elle était inoculée à de cobayes ~~en~~ des doses variant de 0cc, 07 à 0cc.50 par kilo et nous avons obtenu la mort des ani-

maux dans un laps de temps plus ou moins long.

*avec des doses qui  
sont trop fortes  
(0,5) par telle*

Tachant de nous rendre compte à quoi pouvait on attribuer cette toxicité de la culture, contrastant avec sa virulence insignifiante nous avons été mené à admettre que ce fait tenait à l'animal que nous avons employé pour faire les passages: le cobaye.

En effet, les auteurs qui se sont occupés de la peste

surtout la grande difficulté de la peste pour la maladie est-  
zinc pesteux, ( ) Melchnikoff ( ) Marks ( ) Kolle et Martine ( )  
microbes par la contamination humaine, ( ) Koch, Gaffky, Sticker et Dieudonné ( )  
Koch, Gaffky, Sticker et Dieudonné ( ) Tout en étant relativement résistant à l'infection pesteuse, pour laquelle les rats sont bien plus sensibles ( Koch Gaffky ( ) ).

Il était pourtant indiqué de vérifier l'action de notre microbe sur la race A sur les rats, blancs et Nous avons vérifié qu'il était impossible de tuer ces animaux avec des doses colossales de cultures vivantes ou mortes par la chaleur (24).

Il nous paraît pourtant bien établi que la sélection de la propriété toxigène du microbe de la peste peut être obtenue par son passage à travers l'organisme des cobayes.

En partant de ce principe nous avons tâché d'entretenir le co-coc-bacille pesteux recueilli directement sur l'homme malade par des passages répétés sur des cobayes. Comme ça nous avons obtenu une race microbienne qui tout en étant toxique, est aussi capable de tuer par infection le cobaye (race C), mais qui tue très difficilement le rat blanc.

Toujours basé sur cette possibilité de créer des races

(1) - Infecté /  
Hyp. in J. P. K. /  
Vol. 36. pag. 408  
fin. 32 et 33

le bacille de la peste nous avons obtenu une race très virulente pour le passage du bacille par le rat (animal très sensible à l'infection pesteuse) (race B) ainsi qu'une autre à la fois

montré dans un prochain travail.

Ses propriétés préventives sont aussi très marquées comme l'on peut se rendre compte par l'exemple suivant qui nous a été fourni par notre excellent ami Dr. Emilio Gomes, Directeur du Laboratoire Bactériologique de la Direction de Santé.

Aux premiers jours du mois de Novembre 1901 il est arrivé en rade de Rio le paquebot autrichien "Gundulic", venant d'Alexandrie et ayant la peste à bord. Le navire était infecté: il y avait des malades <sup>à bord</sup> et une épidémie chez les rats.

L'examen bactériologique a confirmé le diagnostic clinique. Les malades ont été débarqués à l'hôpital d'isolement et les personnes de bord ont été toutes immunisées par le sérum le 12 au 13 Novembre. Les rats continuent à mourir, mais il n'y a plus des malades de peste à bord. Le paquebot reprend son voyage le 27 Novembre. Mais le 3 Décembre, 20 jours après l'injection de sérum il retourne à Rio, avec 2 malades atteints de peste. Ces cas ( 1 bubon sous-pectoral et 1 charbon pestieux ) étaient très bénins et les malades se sont rétablis en peu de jours. Ces cas se sont manifestés seulement après la fin de la période d'immunité conferé par le sérum ( 20 jours ) et ont démontrée:

[1] --- Que le navire était contaminé.

[2] --- Qu'en dépit de la permanence dans un foyer de peste le sérum a pu préserver les personnes de bord pendant 20 jours et, encore, ceux qui ont été atteints après cette période ont présenté une maladie très légère.

[On a renouvelé l'injection de sérum et le navire est parti 47 tout de suite pour l'Europe. D'après les renseignements reçus

## CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA SERUMTHERAPIE

ANTIPESTRUSE PAR O. GONÇALVES CRUZ. DIRECTEUR TECHNIQUE  
DE L'INSTITUT SERUMTHERAPIQUE FEDERAL (Institut de Manguinhos)  
à Rio de Janeiro.

Dès que Yersin Calmette & Bourel ont démontré la possi-  
bilité d'immuniser des animaux contre la peste et d'obtenir  
ainsi un sérum actif contre cette maladie on a essayé un peu  
partout de mettre en pratique ces idées et on a préparé des  
sérum contre la peste par de différents procédés (Yersin,  
Lustig, Terni &).

Dans ce mémoire nous tacherons de décrire la méthode que nous avons employé à l'Institut Sérumthérapeutique de Rio de Janeiro (Institut de Manguinhos) pour la préparation du sérum qui a été utilisé à différentes reprises au Brésil, avec un résultat très satisfaisant.

Pour qu'un sérum soit curatif il faut qu'il possède au plus haut degré des propriétés antitoxiques et pour cela il faut autant que possible immuniser les animaux fournisseurs de sérum avec de la toxine. Partant de ce principe nous

rum avec de la toxine. Partant de ce principe nous avons tâché de préparer la toxine anti-pesteuse d'après les conseils de Marx mais le produit que nous avons obtenu n'était du tout satisfaisant. Le hasard nous a fait trouver une culture de bacille de la peste qui présentait dans le plus haut degré de propriétés toxiques tout en étant d'une virulence très atténuée. Ce microbe a été isolé par nous d'un bubon pestieux pendant l'épidémie de peste à Santos 5-7

Nous accomplissons<sup>\*\*</sup> un plaisir  
devoir en remerciant ici  
M. le Membre de la Minor  
Partie, à Dieu, et en particulier  
M. Marchaux et Palimbeni, qui  
ayant suivi le testament  
de particuliers par notre  
Lettre nous ont <sup>encouragé</sup> à  
d'écrire le travail -

Nous devons  
M. le  
Baron  
M. Marceau  
ayant reçu  
de part  
Lerme  
d'écrire  
tout ce qu'il  
sait au sujet de

plissons  
merciant  
vers le  
u. et an  
et Sall  
le tracte  
par n  
ont c  
transit

卷之三

*nous avons su qu'à l'arrivée du Gondulie*

En arrivant à Trieste à peu près 20 jours après la seconde inoculation de sérum, des nouveaux cas de peste ont été signalés à bord. Ce fait qui à la valeur d'une expérience de laboratoire vient ~~confirmer ce qui était déjà~~ démontrer d'une part l'efficace du sérum et ~~sur le temps qui donne l'immunité comme confirmer les sérum~~ d'autre part que son action protectrice disparaît à peu près au bout de 20 jours, comme il était stable, d'après Buss.

Nous accomplissons un précieux devoir en remerciant ici MM. les Membres de la Mission Pasteur, à Rio, et, en particulier MM. Marchoux et Salimbeni, qui ayant suivi le traitement des pestiferés par notre sérum nous ont conseillé d'écrire ce travail.

nous avons su qu'à l'arrivée du "Gundulic" à Trieste, à peu près 20 jours après la seconde inoculation de sérum des nouveaux cas de peste ont été signalés à bord. Ce fait vient confirmer ce qui était établi sur l'efficace du sérum et sur le temps qui dure l'immunité passive conférée par les sérum .

Nous accomplissons un précieux devoir en remerciant ici MM. les Membres de la Mission Pasteur, à Rio, et, en particulier MM. Marchoux et Salimbeni, qui ayant suivi le traitement des pestiférés par <sup>le</sup> ~~notre~~ <sup>du Marquinhos</sup> sérum ~~nous~~ ont conseillé d'écrire ce travail.

2-3-5-1926

1º envenen. em contínue acá  
a pág. 32, correspondente na linha 1  
immediata -

em linhas negras

Como remate, da presente oportunidade  
nosso caso que devemos i-  
pentir de nosso ilustre amigo  
D. Emílio Gomes e que nem mostras  
com a mitade d'uma experiência  
de laboratório o valor prophylático  
de soro anti-pertoso -

"Em dias da primíssima guerra  
de S. Onombré <sup>de 1901</sup> entrara em nosso  
porto o navio austriaco "Gumba-  
lic" proveniente de Alexandria.  
Trovando em seu ~~porto~~ <sup>tripulação</sup> peste, que  
tinha sido diagnosticada clinicamente  
pelo médico de bordo e cuja diagnóstico  
foi aqui confirmado bactériologicamente.  
O navio estava infectado, grande  
mortandade de rato líquido não  
notada. e contagiava a ~~contaminada~~ <sup>contaminava</sup> tripulação  
devenido o doente  
para o hospital de isolamento  
foi feita a tripulação in-  
muniizada por mim de Tóxo

anti - portos preparados em  
 Mangrinhos - No dia 26 de  
 Novembro apresentaram - se óbitos  
 2 marinheiros, o exame bacterioló-  
 gico e mais cuidadoso feito em  
 unha pelo ~~oficial~~ Dr. Emilio Eros,  
 demonstrou que não se tratava  
 de peste - Os ratos continuaram  
 a morrer - O marujo ~~desapareceu~~  
 no dia 27 à noite - A 3 de  
 Dezembro, ~~entrou~~ este é 20  
 dias depois da injeção de sôma  
 entraram de novo o Enfermeiro  
 trazendo 2 pessoas da tripulação  
 afetadas de peste, verificadas  
 bacteriológica e clínicamente -  
 Esses casos explodiram, depois  
 de expostos à pressão de imunidade  
 conferida pela sôma (8 a 15 dias), demandando  
 de mim que 1º - o marujo estava infestado  
 2º que operar da permanência <sup>2400</sup>  
 2410

fico limitado a um numero rela-  
 tivamente grande de individuos,  
 estes foram perfeitamente protegidos  
 pelo sacer. E por o sacer confere  
 não <sup>2</sup> a ~~simplicidade~~  
~~confundido a forma de um liso~~  
~~que elle é sempre de agotar a umidade~~  
~~que~~  
~~forma benigna~~  
 a moléstia pro-  
 o ainda a observação que  
 analisamos. ~~non effite~~, dos  
 2 eventos accometidos não  
 apresentava um bulbo sub-  
 mamário, localização que  
 a vasta observação do Dr. Geraldo  
 Gomes tem visto entre nós  
sempre mortal. Pois bem, o  
 individuo a que nos referimos,  
 assim como seu compatriota  
 effectuou d'uma forma extrema  
 de sorte (carbunculo profuso) con-  
 tecendo perfeita e rapidamente,  
 apoi' alguma infecção de sorte.

A vista de que ~~que~~ <sup>não é permitido a menor</sup> de opor que ~~que~~ remuneração as inconvenientes vantagens da setherapia preventiva, por causa dos leves inconvenientes que ella possa apresentar ~~que~~ infantil que não pode ser admitido ~~que~~ a poderia ser captada.

"Septicemias" constituem um grupo de complicações febris das feridas produzidas por origem a alteração de sangue e da <sup>tetra</sup> economia em virtude da pululagem e penetração, no festejamento, de micro-organismos.

Podem ser super-aguda, aguda ou chronicas

"Septicemia" consecutiva à vacinação seria uma complicação febril produzida por origem a invasão de micro-organismos desenvolvidos nos vacinos.

Ora por esta definição, regru-se que em tais casos deve-se encontrar nos pontos de inoculação da vacina vestígios de infecção local, ponto de origem de ~~de fortíssima~~ ~~de~~ ~~extremamente~~ ~~grave~~ geral.

SERILOCO. PI. TP. 35. 2. 45

5

Torno a libertade de levar ao  
conhecimento de V. Ex. <sup>ia</sup> as factas  
que apurei e que <sup>me</sup> permittem  
me garantir que tal óbito  
não foi devido à causa ~~alheia~~  
é em apoio da meu assertão  
pera a V. Ex. <sup>nao</sup> permisão para falar  
podes arrepinti ponderações: (5A)

Outro, Come já tive occasião de  
afirir nenhuma cratera <sup>foi</sup> encontrada  
nos pontos em que foi feita a  
injeção vacinante, se contrariar  
as posturas estavam  
perfeitamente cicatrizadas de  
completa cicatrização não  
havendo sinal algum necrose  
que pudesse autorizar a  
idéia ou mesmo suspeita de  
infecção local.

Pelo exame que fizemos <sup>feito</sup>, <sup>(6)</sup> nas  
 nádegas, que nos foi dado  
 observar, não encontramos  
 nicial algum que ~~que~~ ~~que~~ ~~que~~ ~~que~~  
 e pôs diagnóstico de septicemia  
 não havia infarto, não  
 vimos a possibilidade de  
 dente (supuração, <sup>grau 1 ou 2</sup> infarto  
 hemorrágicos - , congestão, ~~anemia~~,  
 não se puderam verificas o estade  
 fixada base e não por que <sup>(oferecia de grande importância)</sup>  
 tinha sido aberta a cavidade  
 abdominal, (N)on se tinha apenas  
 feito uma cor e no diafragma (!)  
 A existência de tal <sup>apreensão</sup> ~~autopsia~~  
 bem assim como crânio e  
 dardos que assaltorum - opinião  
 de medico que praticou <sup>sem tal</sup> ~~com~~  
 de fato <sup>(comentário)</sup> ~~uma~~ ~~autopsia~~. justificada  
 com estes elementos negados

um diagnóstico que visava  
as febres os créditos d'esta Re-  
partição ou reuir interesses  
de donatários que datavam <sup>que adquiriram</sup> febre.

Não satisfeita com a  
pura necropsia encarregou  
o Dr. Plácido Barbosa, Delegado  
de Fazenda de Distrito em pre-  
venção Cípriana de fazer  
um rigoroso inquérito acerca  
de pre <sup>vaccinação</sup> contatos relativamente  
a molestia e morte da menina  
e neste inquérito constatou  
que não poderia articular-se  
não informações que pudessem  
levar a homem de envolver  
em original, os seguintes fatos:  
1º Não consta dos livros  
de registo de vacinações e  
revaccinações do 4º Distrito

Sanctaria ~~Concordia~~ nome de <sup>(P)</sup>  
Cypriana <sup>Maria</sup> Leocadia. que diem  
lo nro raccinada a sua de  
Regento n° 90 que está ~~posta~~  
~~posta~~ Districto.

2<sup>o</sup> Que Cypriana foi ~~posta~~  
e medicada ~~descansando~~ a  
malária pelo Dr. Mittermeier  
de Vall, medico da Assembleia  
Pública Municipal que  
declarou ~~esta infiltração~~  
que em respeito à <sup>corte</sup> que lhe  
dirigiu o Delegado de Fazenda  
e Placido Barbero <sup>(Corte de justiça a Roma)</sup>  
que a  
morte não obrouem em  
consequência da raccina, tendo  
~~havia~~ <sup>deixado inflamação</sup> aprendido a <sup>de</sup> racciná  
~~que~~ <sup>para o deputado membro que</sup>  
phenomenos paratíficos ~~que~~  
a natureza das <sup>convenientes</sup> a antípoda  
e tivera nro testemunha, ~~de~~ seriu  
de elucidado, dando animo

a chave de soluções de problemas  
metendo que o seu só Cunha Cunha  
complicou a solução de problemas  
feita de elementos <sup>que não valem ou não querem</sup> de posse de todos  
privado. / Am