

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA SÉRUMTHERAPIE ANTIPESTEUSE.

PAR

O. GONÇALVES CRUZ,

Directeur technique de l'Institut Sérothérapique 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 ~~et~~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 sérums contre la peste par des différents procédés (Yersin, Lustig, Ter-ni &).

[Dans ce mémoire nous tâcherons de décrire la méthode que nous avons employée à l'Institut Sérothérapique 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^{ce} 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 sé-~~
~~rum~~ avec de la toxine. Partant de ce principe nous avons tâché de préparer la toxine anti-pesteuse d'après les con-seils de ~~Mark~~, mais le produit que nous avons obtenu n'était du tout satisfaisant. [Le hasard nous a fait trouver une cultu-re de bacille de la peste qui présentait dans le plus haut de-gré 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 bouillon). 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 des très rares microbes, se colorant très mal, arrondis, et boucoulés.

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 largesensemencements 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 glycérociné, dans des boîtes de Roux, et au bout de 48 heures on a émulsionné 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'émulsion elle était inoculée à des cobayes ~~à des doses variant de 0cc~~ 07 à 0cc.50 par kilo] et nous avons obtenu la mort des ani- 27

maux dans un laps de temps plus ou moins long <sup>avec des doses qui
étaient parfois très faibles
(0,5 par kilo)</sup>
~~cette race presque exclusivement toxique a été obtenue~~

Tachant de nous rendre compte à quoi pouvait ~~on~~ attribuer cel-
te toxicité de la culture, contrastant avec sa virulence in-
signifiante 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
ont vérifié la très grande sensibilité du cobaye pour la ^{celle}
maladie etc. ~~Marcel (1) a obtenu une race de cobayes
très pestifère, (Mechnikoff (1) Mark (1) Kolle et Martine (1)
microbes par la contamination humaine, dans des mailles animales pour la rat-
Koch, Caffky Sticker et Blouenné (1) Tout en étant rela-~~
tivement résistant à l'infection pesteuse, pour laquelle les
rats sont bien plus sensibles (Koch Caffky (1)).

Il était pourtant indiqué de ^{tester} l'action de notre micro-
be ~~de la race A~~ ^{l'animal est plus sensible à l'infection (Comme le blanc)} sur les rats blancs et nous avons vérifié qu'
il était impossible de tuer ces animaux avec des doses colos-
sales de cultures vivantes ou mortes par la chaleur (2a).

Il nous paraît pourtant bien établi ^{qu'on peut admettre} que la ~~sélection~~ ^{nécessité} de la pro-
priété toxigène du microbe de la peste ~~peut être obtenue~~ ^{par}
son passage ^(nécessité) à travers l'organisme des cobayes.

En partant de ce principe nous avons taché d'entretenir le co-
co-bacille pesteux recueilli directement sur l'homme malade par
des passages ^{successifs} ^{écrits} sur des cobayes. Comme ça nous avons
obtenu une race microbienne qui tout en étant toxique, est aus-
si 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 ~~avec~~
le bacille de la peste nous avons obtenu une race très virulen-
te ~~par~~ le passage du bacille par le rat ^{le plus} <sup>(animal très sensible
(comme le blanc))</sup>
à l'infection pesteuse (race B) ainsi qu'une autre à la fois

peut être
surtout la grande
difficulté d'ob-
tenir une race
microbienne
très pestifère
à partir de la
culture de la
peste sur le
cobaye. La forme s'ac-
cumule dans
l'organisme de
cet animal (H. H.)
D'un autre côté
Mark (1) a pu
obtenir de la
toxicité de la
culture reproduite
après passage
sur le cobaye.

(1) - J. H. H. /
H. H. in H. H. H.
Vol. 36 - pag. 403
lin. 32 et 33

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 ^{à bord} 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 pestueux) 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 conféré 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 tout de suite pour l'Europe. D'après les renseignements reçus 47

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA SÉRUMTHÉRAPIE
ANTIPESTEUSE PAR O. GONÇALVES CRUZ. DIRECTEUR TECHNIQUE
DE L'INSTITUT SÉRUMTHÉRAPIQUE FÉDÉRAL (Institut de Manguinhos)
à Rio de Janeiro.

Dès que Versin Calmète & Boirel ont démontré la possibilité 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 sérums contre la peste par de différents procédés (Versin, Lustig, Terni &).

Dans ce mémoire nous tâcherons de décrire la méthode que nous avons employé à l'Institut Sérothérapique 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 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 pesteux pendant l'épidémie de peste à Santos 5-7

Nous accomplissons ^{un devoir}
devoit en remerciant ici
M^{rs}. les Membres de la Mission
Pasteur, à Die, et en particulier
M^{rs}. Marchaux et Salimbeni, qui
ayant suivi le traitement
des pestiférés par notre
Sermon nous ont ^{encouragés} encouragés
d'écrire le travail.

nous avons su qu'à l'arrivée du Pamboulie)

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 établi} démontrer d'une ~~part~~ l'efficacité du sérum et ^{not le temps qui dure l'immunité par une comparaison des sérons} d'autre part que son action protectrice disparaît à peu près au bout de 20 jours, ~~comme il était établi, d'ailleurs.~~

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 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'efficacité du sérum et sur le temps qui dure l'immunité passive conférée par les sérums.

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 ^{le} notre sérum ^{de Manginham} nous ont conseillé d'écrire ce travail.

anti-portense preparade em
 Manguintos. No dia 26 de
 Novembro apresentaram-se doentes
 2 marinheiros, o exame bacterioló-
 gico e mais cuidadoso feito em
 pessoa pelo ~~Officer~~ Dr. Emilio Eros,
 demonstrou que não se tratava
 de peste. Os ratos continuaram
 a morrer. O navio ~~Sarpon~~
 no dia 27 à noite. A 3 de
 Dezembro, ~~entram~~ isto é 20
 dias depois da injeção de soro
 entraram de novo o *Emdulic*
 trazendo 2 pessoas da tripulação
 atacadas de peste, verificada
 bacteriológica e clinicamente.
 Eros curou exploraram, depois
 de expostado o perigo de mortalidade
 conferido pelo soro (8 a 15 dias), demonstrando
 de assim que 1.º navio estava infectado
 2.º por causa da permanência ~~com~~

fice limitado a um numero rela-
 tivamente grande de individuos,
 e os foram perfeitamente protegidos
 pelo soro. E pe o soro confere
 não só a ^{immunity} ~~immunity~~ ^{mes}
^{Contrahida a um dia depois de effecuada a immunité pessoal}
^{por elle conferida a} ~~uma~~ ^{uma} ~~forma~~ ^{forma} ~~campna~~ ^{campna} a ~~molestia~~ ^{molestia} ~~propr.~~
 o ainda a observação pe
 anatomicos. ~~Non effitue~~ ^{Non effitue} ~~pe~~ ^{pe}, dos
 2 doentes accomettidos um
 apresentava um bubão sub-
maxillario, localisacão pe ~~na~~
 a vasta observação de S. Emílio
 Gomes tem sido entre nós
sempre mortal. Pois bem, o
 individuo a pe nos referimos,
 erim como seu companheiro.
 affectado d'uma forma cutanea
 da peste (carbunculo portor) con-
 ram-se perfeita e rapidamente,
 após algumas injeções de soro.

A vista de que ^{não é permitido da a mãe} se acham
 de expor ^o mee que ^{remunera} os
 as incómodas vantagens da
 setherapia preventiva, por causa
 dos ligeiros inconvenientes que
 ella possa apresentar. ~~e fôr~~
~~que não pôde ser ^{chamado} admitido~~
~~uma a poderia ser captada.~~

As "Septicemias" constituem um grupo de complicações febris das feridas que têm por origem a alteração de sangue e da ^{total} economia em virtude da pullulação e penetração, neófitas, de micr-organismos.

~~Podem ser super-aguda, aguda ou~~
~~crônica~~

^a Septicemia consecutiva á vaccinaçã^o
 xua uma complicaçã febril pe
 teria por origem a invasã de microrg^o
 desenvolvido ^{ponto de inoculaçã da} no vaccino.

Ora por esta definição rejeita-se
se em tais casos deve-a considerar
nos pontos de inoculação da vacina
vestígios de infecção local posto
que se originou ~~a partir~~ ^{infecção}
~~de fonte~~ ^{geral}

Tomo a liberdade de levar ao
conhecimento de V. Ex^{ia} os factos
que apurei e que ^{me}permittam-
me garantir que tal obito
não foi devido á causa attitudinal.
E em apoio de meu asserto
peço a V. Ex^{ia} permissão para fazer
poder os seguintes ponderações:
(5A)

Que, como já tive occasião de
referir nenhuma lesão ^{foi} encontrada
nos pontos em que foi feita a
inoculação vaccinante. As cicatrizes
~~de~~ de ~~estas~~ as pustulas estavam
~~perfeitamente cicat~~ em vias de
completa cicatrizaçãe não
havendo signal algum necrose
ou pudore anectórico a
idéa ou mesmo suspeita de
infecção local.

um diagnóstico que sirva
 ao feio os créditos d'esta Re-
 partição ao seu próprio interesse
 de doutrinas ^{que datur} ^{apud adeptos} ^{proprie}

Não satisfeito com a
 prova necropsica encarregamos
 o Dr Placido Barbosa, Deputado
 da Câmara do Districto em pre-
 sentia Cypriana de Jesus
 um rigoroso inquerito acerca
 de ^{vacinação} ^{vacinação} constante relativamente
 a ^{vacinação} ^{vacinação} e morte da mesma
 e d'este inquerito remittor
 com o ^{Dr} ^{Dr} poderi artificar a
 sua informação por junto
 tendo a honra de enviar
 em original, os seguintes fatos:
 1º Não consta dos livros
 de registo de vacinas e
 revacinas do 4º Districto

Sanitário e nome de (8)
Cypriana ^{Maria} Leocadia. que deim
tes ndr racinada a rua de
Repente n' 90 que ~~foi~~ ~~portu~~
~~Distrito~~.

2^a Que Cypriana foi ~~vista~~
e medicada ~~durante~~ a
~~malicia~~ pele S^o Guilherme
de Valle, medice da Asinbreu
Publica Municipal. e ~~pe~~
declarou ~~em carta~~ ~~indica~~
~~pe~~ em ~~certa~~ ~~carta~~ ~~pe~~ ~~he~~
dirigiu o Delegado de ~~saude~~
S^o Placido Barbosa <sup>(Carta se encontra a honra
de just. surtidas a V. D. 2^a)</sup> ~~pe~~ a
morte nae a breve em
consequencia da ~~racina~~ ~~sende~~
~~haja~~ ~~apresentado~~ <sup>(alieu da inflamação
dos ossos)</sup> a ~~facente~~
~~phenomenos~~ ^(para o lado dos membros inf.) ~~paralysicos~~ ~~na~~
~~a~~ ^{causa} ~~natwora~~ ~~da~~ ~~que~~ ~~a~~ ~~antopica~~
~~a~~ ~~tiwore~~ ~~ndr~~ ~~pele~~, ~~interin~~
~~ex~~ ~~elucidado~~, dando animo

a chave de miticada pralelon
me tanto que e Sen D Cunha Cou
complicou o ~~trabalho~~ ^{que não saube ou não pôde}
falta de elemento ~~de que se sabe~~
privado. / Am

Assim ~~base~~ pedir a esclarecedi
atenção de V. Ex^{ra} para este ~~assunto~~
~~e a providencia que se em andamento~~
~~relato e qual parte as informações~~
~~em relação~~ ~~et form dados dele~~
~~aque ora tem a honra de~~
~~explicar, facto de V. Ex^{ra} pela natureza~~
~~dos seus~~ ~~de cargo~~
~~relatório~~ ~~relatório~~ ~~de modo~~
~~que~~ ~~credito~~, da Repartição me ~~que~~

Assim ~~por~~ garantir a V. Ex^{ra} me 1.^a
Cyrricana Maria Leocadia não
for ^(um udim) vaccinada á oira ~~força~~ ^{orden}
esta ~~ordenação~~ - 2.^a me a morte
não foi levada á vacinação nem
a consequencia d'esta ~~peração~~ ^{percepção}
de