

## L'étiologie de la syphilis.

Par

Prof. **Metchnikoff** (Paris).

Invité par l'estimé président de notre section à vous faire un rapport sur la syphilis, j'ai l'honneur de vous entretenir des recherches que nous avons faites avec M. le Dr. Roux, en collaboration avec M. le Dr. Salmon.

Depuis le rapport que nous avons présenté au Congrès de Bruxelles en 1903, nos études expérimentales ont été dirigées principalement vers la découverte de quelque moyen pratique pour empêcher l'éclosion de la syphilis après l'infection par le virus.

Les tentatives pour préparer soit un sérum antisiphilitique efficace, soit un vaccin ne contenant pas de virus vivant, ayant échoué, nous avons étudié, M. Roux et moi, l'action prophylactique des pommades à base de mercure. Les résultats positifs que nous avons obtenus ayant déjà été communiquée au Congrès de Dermatologie à Berne en 1906 et publiés dans les Comptes rendus de ce Congrès et dans les Annales de l'Institut Pasteur en 1905 et 1906, nous nous bornerons à le résumer en quelques mots.

Nous avons établi que, parmi les pommades à base de mercure que nous avons expérimentées avec les singes, ce sont les pommades qui contiennent 25 à 33% de calomel pour 75% de lanoline qui nous ont donné les meilleurs résultats.

Aux faits que nous avons exposés dans les mémoires mentionnés, nous pouvons ajouter toute une série de nouvelles expériences qui confirment pleinement le rôle préventif de la pommade au colomel convenablement préparée.

On nous a fait observer que les pommades qui contiennent une si grande quantité de lanoline manquent d'onctuosité, surtout en hiver lorsqu'elles sont exposées au froid. Dans le but de les rendre plus molles nous avons modifié leur composition en ajoutant soit de la vaseline, soit de l'huile de pieds de veau. Pour diminuer la quantité de préparation mercurielle, nous avons essayé de remplacer le calomel par des doses moindres de précipité blanc.

Sans entrer dans le détail de ces expériences, nous nous contenterons d'en communiquer le résultat. L'addition d'un dixième de vaseline à la pommade au calomel dont nous avons donné la formule, n'empêche d'aucune façon son action préventive, tandis que toutes les

autres modifications que nous avons tentées, lui ont fait perdre son efficacité. Nous n'avons pas eu plus de succès avec une pommade au nitrate d'argent que nous avons essayée dans l'espoir d'empêcher en même temps la syphilis et la blennorrhagie.

Nous insistons donc sur l'emploi de la pommade, contenant 33 grammes de calomel, 67 grammes de lanoline et 10 grammes de vaseline. Cette pommade est plus onctueuse que nos pommades originelles bien qu'elle ne soit pas encore aussi molle qu'il le faudrait. Seulement, en présence des essais infructueux, faits avec d'autres préparations, nous pensons que l'inconvénient de sa consistance trop grande ne doit point s'opposer à l'emploi préventif de la pommade dont nous venons de donner la formule. En plein hiver il n'y a qu'à la maintenir à l'abri du froid afin qu'elle garde suffisamment de souplesse pour être employée avantageusement.

Après le grand nombre de résultats favorables sur les singes, auxquels est venue s'ajouter une expérience concluante faite sur M. le Dr. Maisonneuve qui a échappé à la syphilis grâce à l'emploi de la pommade au calomel appliquée 1 heure après une inoculation massive de virus, on aurait pu croire que la prophylaxie de la syphilis pénétrerait facilement dans la pratique courante. En réalité elle a rencontré des vives objections de la part de plusieurs syphiligraphes. D'abord on lui a opposé les recherches expérimentales du Prof. Neisser et de ses collaborateurs de Batavia, d'après lesquelles l'emploi de la pommade au calomel aurait donné autant d'insuccès que de succès. Mais, ainsi qu'il résulte de la communication de M. Neisser, faite au Congrès de Berne en septembre 1906, ses résultats négatifs se rapportent aux expériences dans lesquelles il avait employé des pommades „Kalomel-Kochsalzsalbe“ et „Kalomel-Wassersalbe“ qui ne contenaient que 10% de calomel. Ces résultats, au lieu de contredire les notres, se trouvent en parfaite harmonie avec eux et démontrent une fois de plus que les pommades qui contiennent moins de 25% de calomel, sont inefficaces.

Malgré ces faits et malgré que M. Neisser recommande lui-même l'emploi préventif d'une pommade à 30% de calomel, quelques syphiligraphes continuent à le citer comme adversaire de notre méthode. D'autres insistent sur l'insuffisance de nos expériences et sur les résultats négatifs de quelques observations sur l'homme. Aux deux cas insuffisamment étudiés par M.M. Gaucher et Lévy-Bing, dont nous avons fait la critique dans le 5<sup>ème</sup> mémoire sur la syphilis que nous avons publié, M. Roux et moi, il est venu s'en ajouter un 3<sup>ème</sup>. Nous en avons en connaissance par les „Annales des maladies vénériennes“ où nous avons trouvé un article intitulé: „Sur un nouveau cas de syphilis malgré l'emploi de la pommade au calomel“. Il s'agit „d'un Péruvien, de passage à Paris, qui, confiant dans l'efficacité de la pommade au calomel, avait cru pouvoir, sans danger, profiter largement de son séjour dans la capitale. Malgré ce moyen prophylactique, il fut contaminé“. Nous n'avons trouvé aucun renseignement sur la composition de cette „pommade au calomel“ restée sans effet.

Persuadé que, pour être efficace, la pommade doit correspondre à notre formule et désireux de nous rendre compte des pommades que le client peut trouver chez les pharmaciens, nous avons prié un de nos amis de nous procurer quelques unes de ces préparations provenant de plusieurs pharmacies de Paris. Nous en avons ainsi reçu toute une collection que nous avons soumise à l'épreuve. La personne de confiance demandait aux pharmaciens de la pommade préventive contre la syphilis. Quelques-uns renvoyaient le client, affirmant qu'une telle pommade n'existait pas; d'autres fournissaient la pommade au calomel du Codex, dont le simple aspect, était tout différent de la vraie pommade préventive et qui contenait 10% de calomel et 90% de vaseline. Un pharmacien donna à notre envoyé une pommade étiquetée „pommade de Metchnikoff“ qui ne contenait que 9% de calomel, d'après l'analyse faite par M. Villa, préparateur à l'Institut Pasteur. Plusieurs pharmaciens ont lancé des spécialités, sous différents titres, préconisant leur effet préventif contre la syphilis et citant abusivement nos noms ou celui de l'Institut Pasteur. Quelques-unes de ces préparations correspondaient à notre formule, tandis que d'autres lui étaient absolument étrangères.

Il n'est guère étonnant que, dans ces conditions, des personnes qui usent de ces pommades au calomel inefficaces, soient atteintes de syphilis. Seulement, au lieu de démontrer l'inutilité de la méthode, ces exemples ne font que démontrer la défectuosité de sa mise en pratique.

Puisque la prophylaxie de la syphilis par la pommade au calomel repose sur des faits expérimentaux rigoureusement établis, il n'y a aucune possibilité de la mettre sérieusement en doute. Seulement cette méthode n'ayant d'efficacité que si elle est employée dans les quelques heures qui suivent le contact infectieux, elle peut rester impuissante dans certains cas. Il nous est arrivé de recevoir les doléances de personnes venant de constater qu'elles avaient été en contact avec des individus syphilitiques plusieurs jours auparavant. A leur question: dans ces conditions, la pommade au calomel peut-elle encore être utile? nous répondions naturellement par la négative. Mais, persuadés que des exemples pareils sont loin d'être rares dans la vie courante, nous avons cherché quelque moyen préventif, capable d'empêcher l'éclosion de la syphilis à un moment où la pommade au calomel n'a plus d'action.

Après que M. Uhlenhuth eut démontré l'efficacité de la préparation arsénicale, connue sous le nom d'Atoxyl, dans les infections spirilliennes des animaux et que M. Salmon eut fait connaître les premiers succès obtenus avec ce médicament dans le traitement des accidents syphilitiques, il était tout naturel de se demander si l'atoxyl n'avait pas la propriété d'empêcher la syphilis plus ou moins longtemps après l'infection.

Profitant de l'expérience de M. Salmon dans le maniment de l'atoxyl, nous nous sommes associés avec lui pour exécuter plusieurs séries d'expériences sur le rôle prophylactique de cette préparation. Indépendamment de nous cette question a été étudiée par M. M. Uhlen-

huth, Hoffmann et Roscher qui ont soumis des singes, aussitôt après les avoir inoculés avec du virus syphilitique, aux injections répétées d'atoxyl. Huit animaux traités de cette façon restèrent indemnes. Mais, comme quelques-uns des témoins, qui n'avaient pas reçu d'atoxyl, ne manifestèrent pas non plus d'accidents syphilitiques, les savants nommés se sont gardés de tirer de leur expérience une conclusion définitive. Dans son rapport sur l'étiologie de la syphilis, présenté à ce Congrès, M. Hoffmann considère comme „encourageants“, les résultats obtenus sur la prophylaxie à l'aide de l'atoxyl.

Dans notre première expérience 2 macaques javanais ont subi le traitement par des doses répétées d'atoxyl après l'inoculation du virus syphilitique, faite aux arcades sourcilières. Le premier de ces singes a reçu la 1<sup>re</sup> dose de 15 centigr. le jour même de l'inoculation. Il en reçut encore 5 autres dans l'espace de 17 jours, ce qui a fait en total une quantité de 50 centigr. Pour un animal qui ne pesait pas 5 livres elle était trop forte, car déjà après la 2<sup>me</sup> injection il manifesta une paralysie passagère des pattes postérieurs. Par contre le second macaque ne reçut en tout que 30 centigr. en 4 injections, dont la 1<sup>re</sup> n'était pratiquée que le 8<sup>me</sup> jour après l'inoculation.

Les 2 singes étant restés définitivement indemnes de tous accidents syphilitiques, cette expérience nous démontre la possibilité de prévenir ceux-ci par l'atoxyl. Cinq autres macaques, inoculés avec les mêmes virus, ont accusé des chancres typiques aux endroits inoculés. Deux de ces témoins n'avaient subi aucun traitement, tandis que 3 autres avaient été traités avec des pommades autres que celle que nous recommandons pour la prophylaxie de la syphilis. Malgré ce traitement les 3 macaques ont été pris des chancres des plus typiques.

Afin d'établir si l'éclosion de la syphilis pouvait être empêchée par des doses plus faibles d'atoxyl, un macaque ne reçut en tout que 20 centigr., repartis en 4 injections, faites pendant les 4 premiers jours après l'inoculation du virus. Cette fois encore le résultat a été positif, c. a. d. le singe resta indemne, tandis que ses 3 témoins contractèrent le chancre syphilitique.

Cette expérience ayant démontré que des doses relativement faibles d'atoxyl suffisaient déjà pour empêcher la syphilis, nous en avons fait une autre dans laquelle nous nous sommes contentés d'une seule injection d'atoxyl. Un macaque rhésus de 3 kilos, inoculé avec du virus aux arcades sourcilières, resta indemne à la suite d'une injection de 15 centigr. d'atoxyl, faite le 8<sup>me</sup> jour après l'inoculation. Trois témoins, dont un rhésus, un papion et un javanais, contractèrent la maladie.

Comme le rhésus est parmi les macaques le moins sensible à la syphilis, on pouvait supposer que l'immunité, dans notre expérience, était due non pas à l'action de l'atoxyl, mais simplement à un certain degré de résistance naturelle. Aussi dans une autre expérience nous avons pris 4 bonnets chinois, dont 3 furent soumis au traitement et un seul gardé comme témoin. Le premier de ces animaux avait reçu 15 centigr. d'atoxyl le lendemain, le second reçut la même dose le 15<sup>me</sup> jour après l'inoculation du virus. Le 3<sup>me</sup>, un gros macaque de 3 kilos, ne fut injecté qu'avec 10 centigr. et ceci 15 jours après l'in-

oculation des produits syphilitiques. Seul le témoin accusa un chancre induré, 34 jours après le début de l'expérience.

Dans le but d'établir la dose minima d'atoxyl capable d'empêcher la syphilis, un rhésus ne reçut que 25 milligr. Cette fois le résultat a été négatif, car le singe contracta l'accident primaire.

Après avoir établi qu'introduit sous la peau, l'atoxyl empêche l'éclosion du chancre même lorsqu'il n'a été injecté qu'en une seule dose 2 semaines après l'inoculation, à la dose relativement faible de 33 milligr. par kilo d'animal, il a fallu rechercher la limite pendant laquelle s'exerce encore son action préventive. Dans cette intention un bonnet chinois reçut une injection de 10 centigr. tout-à-fait au début de son accident primaire. Le chancre a été arrêté pendant un moment, mais ne tarda pas à présenter une récurrence.

Pour compléter l'étude de la prophylaxie par l'atoxyl, 2 macaques, ayant été auparavant traités à titre préventif avec succès, furent soumis à une nouvelle infection, non suivie de traitement. Un de ces animaux, inoculé 77 jours, et un autre, inoculé 91 jours après la première inoculation, contractèrent tous les 2 l'accident primaire caractéristique. Cette expérience démontre qu'à la suite de la I<sup>re</sup> inoculation il n'y a pas eu ni généralisation du virus, ni immunité consécutive. Dans la prophylaxie des maladies infectieuses plus une méthode est simple, plus elle a de chances d'être appliquée; nous avons donc recherché si l'absorption de l'atoxyl par la bouche suffirait pour empêcher l'éclosion de la syphilis. Toutes nos multiples tentatives n'ont donné que des résultats trop imparfaits pour qu'il soit nécessaire d'en parler longuement.

Autant les injections souscutanées d'atoxyl sont efficaces et inoffensives, à moins d'employer des doses trop fortes, autant l'ingestion de l'atoxyl est sujette à caution.

Le but principal de nos expériences sur les singes était de savoir si l'emploi de l'atoxyl pouvait être de quelque utilité pour la prévention de la syphilis à une période où les pommades au calomel n'ont plus d'action. Le fait qu'une seule injection, pratiquée jusqu'à 15 jours après l'inoculation du virus, empêche l'infection présente déjà une grande importance. Mais il surgit la question de la toxicité de l'atoxyl qui a attiré tant l'attention de la part des médecins qui manient ce médicament. Si cette préparation arsénicale menace sérieusement la vue, on comprend qu'on hésite à l'employer, surtout dans un but prophylactique. Si les doses suffisantes pour les singes doivent servir de base pour calculer la quantité d'atoxyl que l'on doit injecter à un homme, il en faudrait environ 2 grammes pour une personne de 60 kilos. Seulement, comme des quantités moins fortes suffisent déjà pour guérir les accidents syphilitiques déclarés, il faut croire que la prophylaxie pourrait être obtenue avec des doses encore plus faibles. M. Hallopeau qui la plus grande expérience dans le traitement de la syphilis par l'atoxyl, recommande une injection de 75 centigr., suivie d'une seconde injection de 60 centigr. et d'une troisième de 50, ce qui fait en tout 185 centigr. Dans aucun cas d'un pareil traitement il n'a observé de phénomènes d'intolérance et d'intoxication. Dans

une de nos expériences un macaque rhésus n'avait reçu que 5 centigr. d'atoxyl, le II<sup>ème</sup> jour après l'inoculation du virus. Il mourut 46 jours après, sans aucune manifestation syphilitique. Bien que ce délai ne soit pas encore absolument définitif, car nous avons vu des incubations de plus de 50 jours, il reste néanmoins très probable qu'une dose de 5 centigr. pour un singe de plus de 2 kilogr., suffit pour empêcher l'éclosion de la syphilis.

Avant d'avoir répété cette expérience, nous avons été mis dans la nécessité d'en faire une application chez l'homme. Un homme de haute culture intellectuelle s'est présenté chez nous très inquiet à la suite d'un contact suspect ayant eu lieu 5 jours auparavant. A notre question; pourquoi ne vous êtes-vous pas servi de la pommade au calomel?, il nous a répondu que ce moyen préventif lui était absolument inconnu et qu'en général le public l'ignore. Dans son état de grande anxiété il nous pria instamment de le soumettre à un traitement préventif par l'atoxyl. Bien qu'il ne fut pas possible d'établir d'une façon précise si le contact suspect faisait courir au patient un danger réel, le Dr. Salmon, se basant sur les expériences avec les singes, se décida tout de même à faire au personnage en question 2 injections souscutanées d'atoxyl, de 50 centigr. chacune; à 2 jours d'intervalle. Ce traitement a relevé l'état moral du patient qui est resté indemne de tout accident syphilitique et qui ne manifesta non plus aucun symptôme d'intoxication.

Dans le second cas M. Salmon a eu affaire à un neurasthénique qui ne dormait plus et désirait à tout prix être traité préventivement dans la crainte d'avoir été infecté par la syphilis. Il reçut 2 injections de 50 centigr. d'atoxyl sans la moindre intolérance.

Nous ne voulons bien entendu tirer aucune conclusion de ces 2 observations. Il y a lieu d'espérer que dans l'avenir, lorsqu'on sera en possession de préparations arsénicales moins toxiques que l'atoxyl et cependant efficaces contre la syphilis, on pourra prévenir celle-ci pendant la période d'incubation, longtemps après que la pommade au calomel n'a plus d'action. Les expériences qui peuvent mener à ce résultat sont en train. Mais pour le moment, tant qu'elles ne sont encore qu'à la période d'essais, c'est la prévention par la pommade au calomel, dès les premières heures après le contact infectant qui doit être placée au premier plan.

L'efficacité si remarquable de cette pommade, ainsi que celle des injections souscutanées d'atoxyl sur les singes, indique que le virus syphilitique pendant une grande partie de sa longue incubation ne s'adapte que difficilement à l'organisme. Nous avons examiné la sérosité extraite des endroits de l'inoculation chez un chimpanzé et chez 2 macaques pendant la période d'incubation au moyen de l'ultra-condensateur de Reichert qui permet de distinguer très facilement les spirilles syphilitiques sur un fond noir et fournit le meilleur moyen pour révéler la présence de ces microbes même en quantité minime. Eh bien, malgré ces conditions si favorables, nous n'avons pas pu déceler la présence des spirilles de Schaudinn pendant les 15 jours qui ont suivi l'inoculation du virus. Ce fait montre que les spirilles.

mettent un temps très long avant de se reproduire en quantité appréciable. Et c'est pour cette raison que la prophylaxie de la syphilis est relativement simple est facile. Ce qui est plus difficile, c'est d'en convaincre le public et cela pour des raisons dont quelques-unes ont été signalées plus haut. Cet exemple du traitement préventif de la syphilis montre une fois de plus l'utilité de la différenciation de l'hygiène des autres branches de la médecine, notamment de la thérapeutique. Les progrès de l'hygiène rationnelle imposent aux médecins le devoir d'apprendre aux gens bien portants les moyens de conserver intacte leur santé. Nul part mieux que dans les maladies vénériennes ce but prophylactique peut être atteint.

---