

LE TÉTANOS : HISTOIRE D'UNE MALADIE REDOUTÉE ET CELLE DU BACILLE DE NICOLAÏER

par Willy HANSEN* et Jean FRENEY*/**

MALADIE REDOUTABLE ET REDOUTÉE

Dans une publication, parue en 1814 dans les *Annales Cliniques*, Jean-Jacques Rigal, chirurgien en chef à l'hôpital de Gaillac (Tarn), qualifia le tétanos comme étant "une maladie des plus réfractaires au secours de la médecine" (53).

Un siècle et demi plus tard, Gaston Ramon (1886-1963)(Fig. 1) ancien directeur de l'Institut Pasteur, publia en 1956 un article sur le tétanos et la vaccination au moyen de l'anatoxine tétanique dont il était l'auteur et le promoteur ; dans son introduction il donna une image de la maladie que nul autre que lui n'aurait pu mieux évoquer : "Le tétanos" dit-il "a été considéré de tous temps comme une maladie redoutable, terrifiante, comparable dans ses suites à la rage, mais beaucoup plus fréquente et si la diphtérie était, depuis toujours, la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, le tétanos, lui, était **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, surtout pendant les guerres" (49).

Maladie effectivement redoutée et inspirant les plus vives inquiétudes puisqu'elle pouvait entraîner la mort dans des souffrances épouvantables de 60 à 80% (et parfois plus au moment où Ramon rédigea son article) de ceux qui en étaient atteints (49).

L'étiopathogénie étant restée totalement inconnue pendant longtemps (la découverte de l'agent étiologique date de 1884), aucune approche thérapeutique logique et cohérente et aucun traitement curatif ou préventif présentant quelque efficacité n'avaient pu être opposés au tétanos (18,49).

*Département d'Études et de Recherche en Bactériologie Médicale (UPRES EA 1655), Institut des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Lyon, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08 ; **Laboratoire de

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

Microbiologie, Hôpital Édouard-Herriot, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

Alors que d'énormes progrès dans les connaissances sur le tétanos ont été réalisés depuis plus de 100 ans et que pour la prévention on dispose actuellement d'un vaccin efficace (obligatoire pour les enfants, pour les militaires de carrière ou du contingent et pour certains professionnels de santé), le tétanos reste encore aujourd'hui une maladie très grave, même si dans notre univers de haute technologie on dispose des techniques médico-chirurgicales les plus sophistiquées et les plus appropriées : hospitalisation dans un service de réanimation, désinfection, antibiothérapie, administration à fortes doses de sérum antitétanique, utilisation de myorelaxants, etc.

La complexité, la longueur et la lourdeur du traitement contrastent avec la simplicité et l'efficacité du vaccin qui reste la seule arme efficace dans la prévention de cette affection.

Entre 1951 et 1960, le tétanos figurait sur la liste des 10 principales causes de mortalité humaine (9). C'est particulièrement dans les pays tropicaux pauvres et surpeuplés, où les conditions sanitaires sont déplorables, les facteurs socio-économiques désastreux et l'accessibilité aux soins médicaux inexistantes que le tétanos fait encore aujourd'hui des ravages (9,65).

Si l'incidence du tétanos (cas déclarés) en France en 1995 était de 0,5 par million d'habitants (50), elle était dans les années 1980 (les statistiques dans le tiers monde ont beaucoup de retard !) de 15 à 35 pour 100 000 habitants dans les pays africains et asiatiques en voie de développement (65). La mortalité par tétanos dans ces pays pauvres est de l'ordre de 1,2-2,4/100 000 habitants (65) ; elle est inférieure à 0,2/100 000 habitants en Europe (65).

Il n'empêche que, même dans les pays développés, le tétanos demeure une maladie sévère, au pronostic sombre et peu encourageant comme brièvement illustré à l'aide des quelques chiffres suivants : dans une série de 289 malades atteints de tétanos en Lorraine au cours d'une période de 9 ans (du 10 octobre 1968 au 31 décembre 1977), 104 décès avaient été à déplorer, soit 36% (18). Plus récemment, et sur une période de 3 ans (de 1993 à 1995), 128 cas de tétanos avaient été

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

déclarés en France (ce qui ne représente pas l'incidence réelle !) ; sur 81 de ces patients dont l'évolution avait pu être suivie, 30% sont décédés (50).

Le tétanos demeure une maladie impressionnante dans son expression clinique et inquiétante par ses sombres perspectives, inspirant toujours la crainte la plus profonde ; l'évolution de l'atteinte tétanique est vécue avec une oppressante anxiété, génératrice de sentiments d'angoisse, d'effroi, voire même de sensations de terreur.

BREF RAPPEL BACTÉRIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le tétanos est une maladie infectieuse non contagieuse commune à l'homme et aux animaux, due à un agent microbien spécifique, le *Clostridium tetani* ou bacille de Nicolaïer. L'expression pathogénique résulte de l'action de deux exotoxines (dont une très virulente) libérées par la bactérie. La plus importante des deux toxines est la tétanosspasmine qui est une neurotoxine (exoprotéine thermolabile diffusible et antigénique) ; la seconde est la tétanolysine, une hémoly-sine qui favorise la destruction locale des tissus mais ne joue pas de rôle dans la pathogénie du tétanos (32,44,58,62,63).

C'est la tétanosspasmine, une des toxines les plus virulentes que l'on connaisse, qui est responsable des signes et symptômes caractéristiques du tétanos clinique (58).

Après avoir atteint le système nerveux central, elle se fixe sur certains gangliosides des membranes synaptiques médullaires, formant des complexes stables. Bloquant les synapses inhibitrices et agissant en même temps sur les neurones moteurs, la toxine tétanique va entraîner des réponses d'excitation multiples non coordonnées avec, comme résultante, les contractures musculaires (crise "tétanique") (18,32,58,59).

Certains animaux sont très sensibles à la toxine tétanique ; c'est le cas de l'homme, le singe, le cobaye, la souris, le mouton, la chèvre et le cheval (23,58,62). Les chats, chiens, et plus encore les oiseaux (dont la poule) et les animaux poïkilothermes (reptiles, poissons, ...) se montrent relativement résistants (23,62).

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

Le mot "tétanos" provient du grec (tetanos = tension) et est dérivé du verbe [(teinein = tendre ; (teino = tendu)], faisant allusion au symptôme essentiel de l'affection, la rigidité musculaire (35).

Le bacille de Nicolaier, agent étiologique du tétanos, appartient au groupe (au "genre" dans le jargon des bactériologistes) des *Clostridium*, autrement dit, à un ensemble de bactéries qualifiées de "Gram positif", anaérobies strictes et obligées (= ne se développant qu'en l'absence d'air ou d'oxygène), généralement mobiles par des flagelles péritriches, produisant des spores ovoïdes ou sphériques qui sont habituellement déformantes (= le corps bactérien est enflé à l'endroit de la spore, formant une sorte de boursouffure) qui présente une exceptionnelle résistance thermique (Fig. 2).

Le bacille tétanique est désigné sous le nom scientifique de *Clostridium tetani* (également connu sous l'ancienne appellation de *Plectridium tetani*). Morphologiquement, le bacille tétanique (long de 2 à 3 µm sur 0,3 à 0,5 µm d'épaisseur) se caractérise par ses grosses spores sphériques à ovalaires terminales donnant à cette bactérie relativement grêle, fine et allongée, l'aspect de "baguettes de tambour" ou "bacille en épingle" (Fig. 2) et peut présenter des mouvements lents à l'aide de ses flagelles péritriches (29,44).

La spore tétanique est la forme de résistance de la bactérie lorsque celle-ci se trouve dans des conditions peu favorables, comme par exemple dans le sol ; lorsque les conditions favorables sont réunies (température, milieu nutritif, anaérobiose, ...) notamment lorsque la bactérie se trouve dans un milieu tissulaire à la faveur d'une blessure, la spore germe et donne naissance à la forme dite "végétative" du bacille tétanique qui, seule, produit la toxine.

On connaît 10 types sérologiques de *Clostridium tetani* qui ont tous un antigène somatique O en commun ; un second antigène somatique O est présent chez les types toxinogènes alors que celui-ci est absent chez les types II, IV, V et IX, formes non toxinogènes qui ont un autre antigène O additionnel (65).

La transmission du tétanos à l'homme et aux animaux est associée à des plaies cutanées ; l'infection accidentelle s'opère alors au niveau des traumatismes de la peau ou des muqueuses qui constituent la porte

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

d'entrée (36,45,47,50). Toutes les plaies suppurées, même superficielles, de faible étendue, inaperçues ou infimes comme notamment une égratignure, une piqûre de rosier, une écharde, une morsure, peuvent constituer le départ de l'infection ; les plaies présentant le plus de risques sont celles souillées de terre, de boue, de fumier, ..., et ce sont, bien évidemment, les traumatismes des extrémités des membres (y compris les ulcères variqueux de la jambe et les ongles incarnés) qui sont le plus exposés à l'infection tétanique. Toute brèche de la peau et toute faille de tégument peut permettre aux spores tétaniques de pénétrer dans les tissus et - si les conditions y sont favorables (anaérobiose) - de germer et d'entraîner le processus tétanique. Des "portes d'entrée" inhabituelles et surprenantes ont été signalées dans le déclenchement du tétanos comme la morsure du chien ou du chat, une piqûre de tique, un abcès dentaire, ou encore une brûlure (36,47,50).

A côté du tétanos post-traumatique, il existe d'autres types d'infections à *Clostridium tetani* comme le tétanos dit médical ou iatrogène dont le tétanos "post-injection" relevant de la non observation des règles élémentaires d'asepsie (17,18,23,61), le tétanos nosocomial (notamment au cours de cholécystectomies) (36), le tétanos post-abortum ou encore le tétanos post-opératoire, etc. La plus importante des diverses formes de la maladie reste, depuis quelques dizaines d'années, le tétanos néonatal de par son nombre élevé de décès : 515 000 par an (62) dont 70 000 rien qu'au Bangladesh (32) ; 60 à 90% des atteintes tétaniques (selon les régions) sont effectivement des formes néonatales (58,65). Dans certains pays, le tétanos néonatal avait naguère reçu le nom de "maladie de sept jours" (45) car la majorité des nouveaux-nés atteints de tétanos décédaient effectivement dans cette période (65). En Angleterre, l'atteinte tétanique néonatale avait reçu le nom de "*sickness of eight days*".

Des formes cliniques de tétanos, s'éloignant de la forme typique habituelle (elles sont nombreuses et variées) avaient reçu, en leur temps, des dénominations en relation avec la prédominance de certains symptômes ou leur absence, en rapport avec les localisations, le contexte étiologique, l'évolution, etc. (10,12,16,44). C'est ainsi que l'on parlait de tétanos splanchnique, tétanos puerpéral, tétanos

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

subaigu, tétanos chronique, tétanos céphalique, tétanos utérin, tétanos partiel, ... (10,12,16,44).

En France, la classification de référence est généralement celle proposée par Pierre Mollaret qui reconnaît trois groupes de gravité croissante ; cette classification avait été légèrement modifiée par Dureux et coll. (18). Les anglo-saxons ont leurs propres classifications dont celles de Femi-Pearse ou Jenkins-Luhn qui distinguent les tétanos "mild", "moderate" et "severe" (18). Dans une tentative d'harmonisation, une classification avait été présentée en son temps à la 4^e Conférence Internationale sur le Tétanos à Dakar en 1975, attribuant des scores (de 0 à 6) ; celle-ci n'a cependant pas été reçue l'approbation de tous (18).

LE VASTE HABITAT DE *CLOSTRIDIUM TETANI*

Le bacille tétanique est une bactérie très largement répandue dans un vaste écosystème. Le sol et le tractus intestinal de l'homme et des animaux - particulièrement les herbivores - constituent l'habitat normal et essentiel de cette bactérie anaérobie (10,23, 58).

La présence particulièrement fréquente et relativement abondante de *C. tetani* dans le tube digestif du cheval est étroitement associée à la contamination du sol par les excréments de ces animaux ; le germe y persiste alors longtemps sous forme de spores (23). Les équidés ingèrent ces spores qui vont alors germer pour donner naissance à des formes végétatives ; il y a ensuite une multiplication de ces bactéries dans leur tube digestif sans entraîner aucun accident ni inconvénient (10). C'est donc dans les régions à forte densité équine que la terre est particulièrement riche en spores tétaniques (10). Certains sites sont connus comme étant particulièrement tétanigènes ; c'est le cas des emplacements d'écuries et des champs de courses (23), mais également certaines contrées comme la région de Varreddes (Seine-et-Marne) où, lors de la première Guerre Mondiale 1914-1918, de très nombreux chevaux furent utilisés pour déplacer les canons ; cette contrée avait fini par devenir une vaste terre très tétanifère (10). C'est également le cas des terres de Clamart (Hauts-de-Seine) et les sols des champs de bataille de Champagne et de basse Normandie, fortement contaminés lors de la Grande

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

Guerre (23). La terre en Lorraine est particulièrement riche en spores tétaniques puisque 65% des prélèvements effectués dans la région se révélèrent positifs (18). Au siècle passé, il y avait dans les environs de Paris des "régions à tétanos" comme Saint-Denis, Noisy-le-Sec, Aubervilliers. Le cas singulièrement significatif d'un vétérinaire à Aubervilliers est cité à ce sujet puisque celui-ci, à lui seul, avait observé et traité 30 à 40 chevaux tétaniques chaque année et ceci pendant 15 ans (45).

En agriculture, l'utilisation de fumier dans les sols cultivés et "fumés" selon l'ancienne méthode, a eu pour conséquence d'enrichir ces terres en spores tétaniques d'où la notion de "terres tétanigènes" (58).

A densités de spores équivalentes, il semblerait que les terres calcaires se révèlent davantage dangereuses en raison du rôle d'adjuvant local de l'ion *calcium* après pénétration des spores dans le tissu lors d'une blessure, même minime, d'une piqûre par épine, ou d'une excoriation cutanée superficielle (10,58). Les agriculteurs, cultivateurs, jardiniers, palefreniers, ... sont donc particulièrement exposés au tétanos (23).

C. tetani peut encore être retrouvé dans l'air, sur les poussières, sur les vêtements et même sur du matériel médico-chirurgical ou produits pharmaceutiques (plâtre, gélatine, catgut, coton, poudre de talc) et des cosmétiques (10,16,44,58). Les eaux peuvent contenir, par l'intermédiaire du sol et/ou l'air contaminé, des spores tétaniques ; la vase de certaines mers et de certains marais peut devenir ainsi tétanigène (16). Des spores tétaniques ont également été mises en évidence sur des projectiles de guerre et sur les bourres de feutre des cartouches de chasse (10).

Des spores pouvant être présentes sur les mains du médecin, de l'infirmière, de la sage-femme et sur les instruments de chirurgie, la transmission du tétanos de cette manière a été, en son temps, surabondamment décrit (10). Des cas de tétanos consécutifs à des injections médicamenteuses - essentiellement des injections de phénylbutazone - effectuées par un personnel non qualifié et dans des conditions douteuses d'asepsie ont également été rapportés (17,18) ; cette "porte d'entrée" constituait même 6% du total des cas de tétanos observés en Lorraine dans les années 1960 (17,18). Le tétanos a

également été signalé par des auteurs anglo-saxons chez les toxicomanes ne respectant pas les règles les plus élémentaires de l'asepsie lors des injections (18,61,65).

LE TÉTANOS A TRAVERS LES AGES

Appréhendés pour leurs conséquences et redoutés pour leur issue souvent fatale, les symptômes de cette effroyable maladie étaient bien connus depuis la plus haute antiquité et notamment par Hippocrate (460-377 avant J.-C.) qui en distinguait au moins deux formes : l'opisthotonos (contracture de l'ensemble des muscles postérieurs, donnant au corps une attitude caractéristique : arqué en arrière, le malade allongé sur le dos ne touche le sol que par les talons et l'occiput)(Fig. 3) et l'orthotonos (appelé également - plus tard - "tétanos droit de Larrey" : il est le résultat de la contracture intense, mais égale, de tous les groupes musculaires)(10,12,26,57).

Pour Hippocrate qui relata 106 cas cliniques dans le livre V des *Épidémies** (26), une plaie - aussi minime soit-elle - devait être considérée comme étant à l'origine du tétanos (57). Il avait aussi noté qu'il existait des formes à évolution rapide et des formes à progression lente, observations qui lui avaient permis d'écrire que "Ceux qui sont pris de tétanos, meurent en quatre jours (forme rapide) ; s'ils passent ce terme, ils ont de fortes chances de guérir (forme lente)" (10,57). Hippocrate avait également remarqué que le tétanos pouvait se présenter avec ou sans fièvre mais son opinion sur le rôle de la fièvre dans l'affection tétanique ayant fait l'objet de longues discussions et d'interminables polémiques fut finalement rejetée (10).

Au premier siècle de notre ère, Celse (Aulus Cornelius Celsus ; ± 30 avant J.-C. - ± 40 après J.-C.), contemporain des empereurs Auguste puis Tibère, étudia les différentes formes et le traitement du tétanos ; il signala, lui aussi, dans le quatrième volume de son encyclopédie médicale (*De Arte Medica*) que la maladie est souvent fatale au cours des quatre premiers jours après un traumatisme (10,57). C'est Celse qui introduisit les termes "opisthotonos" ou "episthotonos" (voir plus haut) pour décrire les spasmes au cours desquels la tête et les talons reposent sur le plan du lit alors que le tronc est incurvé à concavité

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

postérieure (57). Dans son ouvrage, Celse décrit également les remèdes préconisés dans le traitement du tétanos au début de notre ère : massages, bains chauds, applications (fomentations) de moutarde, protection du froid par des couvertures bien chaudes (57).

Arétée de Cappadoce (81-138 après J.-C.) donna une description clinique fort précise de la maladie et signala pour la première fois

* La série compte 7 livres dont les volumes V et VII, relatant des événements postérieurs à sa mort, ne sont certainement pas d'Hippocrate ; les écrits sont "hippocratiques" en ce sens qu'ils témoignent de l'activité d'un groupe de médecins grecs disciples directs ou indirects de l'enseignement d'Hippocrate (26).

l'existence du tétanos puerpéral (10,63). Pour ce médecin grec de grande réputation, les causes du tétanos étaient à attribuer à un "fort refroidissement", à l'avortement et aux plaies et autres traumatismes (57). Comme traitement, il recommanda la chaleur, le repos ainsi que la prise de "stimulants" comme le poivre et autres épices (57).

Claudius Galenus Nicon (131-210 après J.-C.), mieux connu sous le nom de Galien, connaissait également le tétanos et en fit une description sans apporter toutefois de nouvelles données par rapport à ses prédécesseurs (10).

Le Grec Oribase, médecin personnel de l'empereur Julien (voir plus loin), relata déjà au IV^e siècle ses intéressantes observations d'ordre étiologique sur le tétanos (56).

Quant aux médecins arabes, ils se contentèrent à répéter et à "copier" Cappadoce et Galien (10).

Pour Paracelse (P.A. Theophrastus Bombastus von Hohenheim ; 1493-1541), médecin et alchimiste suisse, père de la médecine hermétique, le tétanos était considéré comme la résultante de l'épilepsie (57).

Le grand Ambroise Paré (1509-1590), précurseur de la chirurgie moderne et chirurgien de quatre rois de France (Henri II, François II, Charles IX et Henri III) s'est également intéressé au tétanos et plus particulièrement à un des premiers symptômes de l'affection : le trismus* (10), désigné par les Anglais depuis longtemps "lockjaw" (= blocage ou verrouillage des mâchoires). Il attribua les contractures musculaires à une irritation des nerfs périphériques (23). Comme moyens

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

thérapeutiques, Paré recommanda la chaleur, les bains d'étuve et même le réchauffement par le fumier (10).

Au XVII^e siècle, ce sont les écrits de Marco Aurelio Severino (1580-1656), chirurgien de Naples, et de Fabrice Wilhelm von Hilden (1560-1634), chirurgien allemand (il travailla surtout à Cologne), rhénan de naissance, suisse d'adoption (il s'était établi à Bern) et considéré comme l'équivalent d'Ambroise Paré dans les pays germanophones, qui font autorité en matière de tétanos (10,13).

Au XVIII^e siècle, ce furent Fabrice d'Aquapendente, Hermann

* Trismus : constriction des mâchoires due à la contracture involontaire des muscles masticateurs ; le trismus est le premier signe de reconnaissance du tétanos.

Boerhaave, Ravaton, et autres, qui ont publié un certain nombre d'articles consacrés au tétanos, mais c'est surtout Trinkka de Krzowitz qui fit à Vienne une excellente publication sur le sujet (10).

Les médecins français Aristide Auguste Verneuil (1823-1895) et Edmé Félix Alfred Vulpian (1826-1887) avancèrent l'idée que le tétanos était probablement d'origine musculaire, dû à des reflexes nerveux (57).

C'est l'obstétricien écossais Sir James Joung Simpson (1811-1870) qui a été le premier à affirmer en 1854 que le tétanos était provoqué par une plaie (13,57) ; loin de penser à un agent infectieux, il attribua la maladie à un poison semblable à la strychnine, formé dans la plaie* (63).

L'histoire clinique du tétanos ne se précise qu'avec les travaux de Bajon, de Heurteloup et surtout de Dominique Larrey (Baron Larrey [1766-1842])(Fig. 4), chirurgien en chef de la Grande Armée d'Empire (10,44).

Ce sont effectivement les guerres dont celle de Succession d'Autriche (1740-1748), celles de l'Empire et particulièrement les batailles d'Iéna, de Bautzen, de Dresde et de Waterloo, la Campagne d'Algérie (expédition de Constantine 1836-1837) et celle d'Italie (Brescia 1859), la guerre franco-allemande de 1870-1871 et, plus encore, la Première Guerre Mondiale 1914-1918 qui ont révélé une multiplication des cas de tétanos et des infections tétaniques. Elles ont contribué à élucider un

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

certain nombre d'inconnues étiologiques, épidémiques et pathogéniques et ont amélioré les connaissances de la maladie (10,23,44,63).

LES ENSEIGNEMENTS DE LA GUERRE

C'est à la faveur des poussées brutales et très importantes du nombre de cas de tétanos chez les soldats blessés présentant des plaies occasionnées par des armes dites "blanches" et les projectiles d'armes à feu ou encore les éclats d'obus lors des grandes

* Très curieusement, Simpson s'était toujours opposé aux théories de Semmelweis, puis à celles de Lister. C'est lui qui introduisit l'anesthésie générale au chloroforme en obstétrique, technique qui l'a rendu célèbre et méthode qu'il utilisa sur la Reine Victoria lorsque celle-ci accoucha du Prince Léopold en 1853 ; de là est née l'expression "anesthésie à la Reine".

guerres des XIX^e et XX^e siècles, que certaines observations importantes ont pu être faites et qu'une partie des connaissances de la maladie se sont dégagées (10).

Lors des guerres napoléoniennes, Dominique Larrey* (Fig. 4) qui eut l'occasion d'observer une multitude de cas de tétanos, décrit dans ce contexte de guerre une forme d'atteinte qui allait par la suite porter son nom : "le tétanos droit de Larrey" (= orthotonos) (10). Dans ses *"Mémoires de médecine militaire et de campagne"*, le célèbre chirurgien-en-chef de la Grande Armée décrit encore une autre forme particulière de tétanos, le "tétanos dysphagique" dont le spasme pharyngien constitue la principale manifestation (10,13).

Lorsque, plus tard, le sérum antitétanique fut produit en 1893, c'est encore lors de faits de guerre qu'il est apparu que son utilisation dans les plus brefs délais après la survenue de blessures est favorable et bénéfique alors que les injections tardives se révélèrent d'une très faible efficacité (10).

C'est surtout la vaccination antitétanique prophylactique appliquée dans les armées au moment des hostilités qui a montré que celle-ci, et elle seule, était la seule solution au problème du tétanos post-traumatique.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

Lors de la Première Guerre Mondiale 1914-1918, 2 000 cas de tétanos avaient été signalés au cours des années 1914 et 1915 dans l'armée allemande du front de l'ouest ; au cours des premiers mois de cette Guerre, 32 soldats sur 1 000 blessés moururent de tétanos dans l'armée britannique (57).

Après l'instauration de la vaccination antitétanique dans les deux camps, seulement 4 combattants sur 10 000 blessés allemands moururent de tétanos en 1918.

Depuis la Grande Guerre 1914-1918, la vaccination antitétanique a été instaurée dans toutes les armées du monde. Le résultat en a été tout simplement extraordinaire comme le montrent les données suivantes : lors de la Deuxième Guerre Mondiale (1940-1945), des mesures prophylactiques rigoureuses avaient été instaurées et les

* Lors de la campagne de Russie, l'extraordinaire chirurgien qu'était le Baron Dominique Larrey (1766-1842) effectua un jour sur la Moskowa 200 amputations en 24 heures avec 75% de survie ; en Espagne, il réalisa une amputation d'un bras en 17 secondes !

soldats de l'armée des États-Unis avaient été soigneusement vaccinés ; aussi, sur les 2 734 819 combattants blessés, seulement 12 cas de tétanos furent observés dont 5 connurent une issue fatale (0,44/100 000) contre 70 cas de tétanos sur 520 000 blessés (13,4/100 000) au cours de la Première Guerre Mondiale (32,37). Le résultat est encore plus éloquent quand on compare les données relevées au cours de la guerre civile américaine (1861-1865) au cours de laquelle 505 cas de tétanos furent notifiés parmi les 280 000 soldats blessés (32,37).

Ces chiffres montrent à l'évidence l'intérêt de la vaccination et l'efficacité de sa protection.

LES PREMIERES APPROCHES DANS L'ÉTILOGIE DU TÉTANOS

Un jour de 1884, deux médecins italiens, les docteurs Antonio Carle et Giorgio Rattone, praticiens dans un grand hôpital à Turin, examinent le cadavre d'un homme, encore jeune, qu'ils n'avaient pu sauver. Mort dans un tableau clinique de tétanos, ils observent au

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

niveau du cou la présence d'une pustule qu'ils considèrent avoir été la porte d'entrée de la maladie ayant entraîné la mort du sujet (11,14,65).

Ils excisent cette pustule, et après broyage et mise en suspension dans de l'eau physiologique, injectent "l'extrait" chez douze lapins : 4 des animaux reçoivent une injection dans le nerf sciatique, 6 sont injectés par voie intramusculaire et 2 par voie intrarachidienne. Onze des douze lapins développèrent peu de temps après un tétanos cliniquement caractéristique et meurent. A partir des nerfs sciatiques prélevés chez ces lapins morts, Carle et Rattone préparent un extrait qui est ensuite injecté à deux autres lapins qui, à leur tour, meurent peu de temps après, présentant les caractéristiques typiques de tétanos.

Ces deux auteurs italiens démontrent ainsi que le tétanos est bien une maladie infectieuse, transmissible de l'homme à l'animal, et d'animal à animal (11).

Il est intéressant de noter que d'autres expérimentateurs, dont le fameux chirurgien allemand pratiquant en Autriche, Theodor Billroth (1829-1894), mais aussi Antona, Rose, Arloing et Raymond Tripier (1836-1916) anatomopathologiste lyonnais, avaient injecté à des animaux du sang prélevé chez des tétaniques sans réussir toutefois à transmettre la maladie (10).

A la même époque, un jeune étudiant en médecine, Arthur Nicolaier, âgé de 22 ans, terminant ses études à l'Université de Göttingen réalisa des expériences proches de celles effectuées par Carle et Rattone. Examinant au microscope la terre entourant le bâtiment de l'Institut d'Hygiène de Göttingen, il avait observé en 1884 un bacille "en forme d'épingle". Il mit cette terre en suspension et l'injecta sous la peau de lapins, de souris grises et blanches, de cobayes et de chiens (43). A l'exception des chiens, la majorité des animaux inoculés présentèrent des signes manifestes de tétanos entraînant la mort peu de temps après. Dans le pus des plaies formé au niveau du site d'injection des animaux morts, Nicolaier découvrit les mêmes bacilles en forme de bâtonnets présentant une extrémité renflée par la présence d'une spore déformante, identiques aux germes qu'il avait observés dans la terre (14,43,65). Il parvint ensuite à transmettre la maladie d'un animal atteint à un animal sain en transférant par voie intradermique un peu de pus. En revanche,

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

ses tentatives de culture de la bactérie se soldèrent chaque fois par un échec.

Pour Nicolaier il n'y avait aucun doute : ce bacille "en forme d'épingle" (Fig. 2) était bien l'agent responsable du tétanos. C'est encore lui qui découvrit que l'agent étiologique de la maladie restait localisé au niveau du site d'inoculation et n'était pas retrouvé dans le sang (10,65). Ceci explique pourquoi les expérimentateurs comme Billroth, Arloin, Tripier et autres, injectant du sang de tétaniques à des animaux, ne parvinrent jamais à transmettre l'infection (10).

Est-ce par déduction ou par intuition, toujours est-il que Nicolaier attribua l'évolution de la maladie à la présence d'une substance "ressemblant à la strychnine" diffusant dans le sang depuis le site d'inoculation où ce composé est élaboré par la bactérie. A noter toutefois que trente ans plus tôt, en 1854, Sir James Young Simpson (1811-1870), célèbre obstétricien écossais et promoteur de l'anesthésie "à la Reine", avait déjà évoqué l'existence d'un poison strychnisant pour expliquer le tétanos (10,13).

Nicolaier publia sa découverte et les résultats de ses travaux dans le n° 53 du *Deutsche Medizinische Wochenschrift* de 1884 (43), et l'année d'après, dans sa thèse intitulée *Beiträge zur Aetiologie des Wundstarrkrampfes* (Contribution à l'étiologie du tétanos) présentée et défendue en 1885 à la Faculté de Médecine de l'Université de Göttingen (38,39). Ce travail de fin d'études, considérable par l'importance quantitative des expérimentations, était effectivement basé sur les observations de 140 injections chez le lapin de suspensions de terre, provoquant 69 cas cliniquement caractéristiques de tétanos mortel, et de 88 injections de prélèvements d'animaux morts de l'infection tétanique à des animaux sains ayant entraîné 64 fois la maladie suivie de mort dans un tableau clinique de tétanos (38).

Nicolaier démontra ainsi que la terre des rues, des champs et des jardins contenait le germe du tétanos et que l'injection de cette terre aux animaux provoquait la maladie. Au niveau du site d'inoculation, il mit ensuite en évidence la présence d'une bactérie allongée, renflée à une extrémité par une spore de diamètre supérieur à celui du corps

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

bactérien, et que ce bacille était l'agent étiologique de la maladie qui pouvait être transmissible par inoculation.

Entre 1885 et 1890 et plus tard (après les premières cultures du bacille tétanique en 1889), de nombreux travaux sont venus confirmer les observations de Carle et Rattone et celles de Nicolaïer dont ceux de Louis Vaillard et Jean Hyacinthe Vincent, médecins militaires français, Jules Courmont et Maurice Doyon et d'autres (10,44).

Une contribution particulièrement importante dans l'étude étiologique du tétanos fut celle d'un compatriote de Nicolaïer, le chirurgien Julius Friedrich Rosenbach (1842-1923), spécialiste à Göttingen de la chirurgie et des infections de plaies (38,56). C'est lui qui, le premier, mit en évidence en 1886 la présence du bacille tétanique dans des prélèvements de plaies de sujets atteints de tétanos. Il réussit à transmettre la maladie en inoculant à des animaux (souris, cobayes, lapins) des suspensions de prélèvements de plaies provenant de malades atteints de tétanos, ou provenant de sujets morts de l'affection (56). Rosenbach présenta les résultats de ses recherches au 15^e Congrès de la *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* à Berlin le 9 avril 1886.

ARTHUR NICOLAÏER (3,4,13,19,24,31,38,39,46,56) (Fig. 5)

Arthur Nicolaïer est né le 4 février 1862 à Cosel, localité située dans la principale province prussienne de Haute-Silésie (la Silésie était effectivement allemande à l'époque des faits puisque la région fut annexée à la Prusse en 1742 ; après la Guerre 1914-1918 elle fut restituée à la Pologne en 1921 puis occupée de 1939 à 1945 par les Allemands). La Silésie fait actuellement partie du territoire administré par la Pologne.

Descendant d'une famille juive originaire de Russie mais citoyen allemand de par sa naissance en Prusse, il entreprit - après des études secondaires dans sa ville natale - des études médicales à Heidelberg qu'il continua ensuite à Berlin pour les terminer à Göttingen où il obtint son diplôme de Docteur en Médecine en 1885*. Il présenta comme thèse de fin d'études un travail consacré au tétanos dont il avait découvert l'année précédente l'étiologie infectieuse, et intitulé

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

"Beitrag zur Aetiologie des Wundstarrkrampfes" (Contribution à l'étiologie du tétanos).

En fait, c'est à l'âge de 22 ans, alors que Nicolaier était encore étudiant en médecine ("*Kandidat der Medizin*" en dernière année) à l'Université de Göttingen, et qu'il y travaillait sous la direction du célèbre Wilhelm Ebstein (1836-1912) à l'Institut d'Hygiène [dont l'illustre Karl Flügge (1847-1923) était alors le directeur], qu'il découvrit en 1884 l'agent pathogène responsable du tétanos, sans toutefois réussir à l'isoler. Cette découverte allait faire de ce jeune Allemand une grande figure dans le monde de la bactériologie.

Plus tard, en 1892, Nicolaier publia encore un autre travail en rapport avec le bacille tétanique, consacré à la forme cérébrale du tétanos (Zur Aetiologie des Kopftetanus. 1892. *Virch. Arch.*, 128 : 2-19) dont Émile Roux et Amédée Borrel reproduisèrent expérimentalement cette pathologie pour la première fois en 1898.

L'année de sa promotion (1885), il fut engagé à la clinique médicale de Göttingen comme assistant (*Assistenzarzt*) dans le département de médecine générale et en 1890 il fut nommé Maître de

* Le changement de Faculté au cours des études médicales était une pratique courante, voire traditionnelle, en Allemagne à cette époque. conférences (*Privatdozent*) en médecine interne, puis Professeur de clinique médicale à Göttingen en 1894. De 1897 à 1900, il occupa le poste de médecin-chef (*Oberarzt*) à la clinique médicale de Göttingen. Nommé Professeur à Berlin en 1901 et titularisé en 1913, il y fut nommé Professeur extraordinaire "sans chaire" (médecine interne) en 1921.

Nicolaier introduisit en 1894 l'hexaméthylènetétramine (Urotropine^R) comme composé thérapeutique dans le traitement de certaines affections des voies urinaires. En collaboration avec le chimiste Dohrn, il entreprit en 1908 des études sur l'élimination et le catabolisme de l'acide urique et sur l'action des acides phényl-quinoléine-carboxyliques (Atophan^R) dans les atteintes rhumatismales et la goutte. Les travaux les plus marquants de Nicolaier sont en rapport avec le tétanos et les problèmes des affections urologiques.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

Lors de l'avènement du National-Socialisme et création du *III^e Reich*, la persécution des Juifs d'Allemagne par les Nazis commença dès 1933. Aussi, en date du 14 septembre 1933, Nicolaier fut démis de ses fonctions et frappé d'interdiction d'enseigner. La Fig. 6 montre le document de retrait d'habilitation de l'enseignement envoyé au savant allemand non-aryen ; il avait été rédigé par le Ministère prussien des Sciences, des Arts et de l'Éducation nationale. Afin d'échapper à la déportation des Juifs et d'éviter ainsi une fin horrible dans les camps de la mort, Nicolaier préféra mettre un terme à ses jours lui-même ; il se suicida à Berlin le 28 août 1942 à l'âge de 80 ans. Curieusement, la plupart des dictionnaires encyclopédiques allemands évite d'évoquer la fin tragique de Nicolaier et tout au plus parle-t-on de "sa disparition depuis 1945" ("*ist seit 1945 verschollen*") notamment dans l'ouvrage bien connu outre-Rhin "*Der Große Brockhaus*" (4), en quelque sorte l'équivalent du *Larousse*. Un des derniers documents en rapport avec l'état civil et la fin de vie de Nicolaier provient des services de la police secrète d'État (la *Geheime Staats Polizei*, autrement dit, la redoutable Gestapo). Il s'agit d'une fiche où il est question de Nikoleier Arthur I. (Nikoleier avec k et non avec c, et un e au lieu d'un a)* né le 4 février 1862, mort le 28 août 1942 (les deux dates confir-

(*) Le c avec prononciation k est assez exceptionnel dans la langue allemande (notamment dans les noms comme celui de Nicolaier). Les quelques rares mots allemands utilisant le c prononcé k ont généralement une origine étrangère ; c'est le cas de café, cola, camping, cognac, clown,...

ment qu'il s'agit bien du même personnage)(31).

Le "I" après le prénom Arthur fait référence à "Israël" (pour signifier qu'il était Juif) ; c'était un "prénom de contrainte" que tous les Juifs de sexe masculin devaient obligatoirement porter.

Son dernier domicile connu y est également signalé : " Kurfürstenstraße 99, Berlin W35, sous-locataire chez Jakobsohn".

En haut et à droite de cette fiche, une inscription a été apportée à l'aide d'une machine à écrire : SmXXIX/15860. Les chiffres romains XXIX (vingt-neuf) suivis de 15860 sont en rapport avec la liste des personnes âgées faisant partie du convoi de déportation, et le transport vers le

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

camp d'extermination de Theresienstadt. Quant au sigle "Sm", il s'agit de l'abréviation allemande de "*Selbstmord*", c'est-à-dire "suicide" (31).

Hanspeter Mochmann (Berlin) et Werner Köhler (Jena), auteurs allemands de l'histoire médicale (38,39) ont effectué de nombreuses recherches dans leur pays pour retrouver une éventuelle photographie d'Arthur Nicolaier, mais malheureusement sans succès. Et de conclure : "*So verliert sich die Spur des Mannes im Dunkel der Vergangenheit. Er auch er gehört zu den zahllosen Opfern des Faschismus*" (Ainsi se perd la trace d'un homme dans l'obscurité du passé. Lui aussi, il appartient aux nombreuses victimes du fascisme).

Ces deux auteurs se sont adressés peu avant 1984 aux Archives de la Humboldt-Universität à Berlin où Nicolaier avait enseigné, puis au Dr. Kirchner, Président de la communauté juive de Berlin, afin de trouver une photographie de Nicolaier, mais sans résultats (38,39). Heinz Knobloch, auteur allemand contemporain, avait, lui aussi, effectué des investigations dans la perspective de retrouver un portrait et autres documents en rapport avec Nicolaier, mais également en vain (31). Le dernier document relatif à Nicolaier conservé à la Humboldt-Universität de Berlin date de 1933 (38) ; après cette date, toute trace a disparu.

En fait, dans l'Allemagne hitlérienne (1933-1945), la Gestapo a systématiquement fait disparaître un très grand nombre de documents, y compris des portraits, de personnages d'origine juive ; ceci explique probablement pourquoi le portrait d'Arthur Nicolaier est introuvable en Allemagne. Le portrait présenté ici (Fig. 5), se trouve dans la "*Collection iconographique de l'Académie de médecine de Paris*" [volume 42, page 26. Bibliothèque de l'Académie de médecine à Paris (cartes postales publicitaires des laboratoires Deschiens)]*.

LA PREMIERE CULTURE DU BACILLE TÉTANIQUE

Afin de remplacer les professeurs allemands qui, au XIX^e siècle, bénéficièrent d'une très grande réputation au Japon et qui furent à ce titre engagés par les Facultés de Médecine pour y enseigner les cours fondamentaux (en allemand !), un jeune médecin de 35 ans répondant au nom de Shibasaburo Kitasato fut envoyé en 1885 par le gouvernement

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

japonais en Allemagne pour y parfaire ses connaissances (39). Il faisait partie du deuxième groupe et sa destination était Berlin pour s'y perfectionner en bactériologie chez le célèbre Robert Koch qui était alors professeur d'hygiène à la Humboldt-Universität.

Après avoir travaillé sur la fièvre typhoïde et le choléra pendant quatre ans, Kitasato s'orienta vers les anaérobies et commença ses études sur les bacilles à Gram positif sporulés du genre *Clostridium*, et en particulier *Clostridium perfringens*, agent étiologique de la gangrène gazeuse, décrit plus tard (en 1892) par l'Américain William Henry Welch, d'où le nom de *Welchia perfringens* pour désigner cette bactérie, nom qui sera utilisé pendant de nombreuses années.

Ayant acquis une bonne expérience et un savoir faire dans le domaine des anaérobies, il aborda la culture du bacille tétanique, mais le grand problème à résoudre fut celui de l'obtention de cultures pures. Lors des premiers essais pour isoler le bacille de Nicolaïer à partir d'un pus de plaie d'un malade atteint par la maladie, Kitasato obtint effectivement un mélange de 3 anaérobies stricts, 5 anaérobies facultatifs et 7 bactéries aérobies (38). Pour obtenir une culture pure, le bactériologiste japonais procéda de la manière suivante : les bactéries présentes dans le "pus tétanique"

* Après nos nombreuses démarches infructueuses en Allemagne (Facultés de Médecine, Musées d'Histoire de la Médecine, Musées d'Hygiène, ...) pour trouver un portrait de Nicolaïer, nous sommes particulièrement heureux de pouvoir remercier le Professeur Jean-Claude Tortolin (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Jean Verdier, Bondy) d'avoir répondu à notre appel (paru dans le n° 14(1) du *Bulletin de la Société Française de Microbiologie* de 1999, page 50) et de nous avoir communiqué l'existence et les coordonnées de la photographie de Nicolaïer, reprise par ailleurs dans le n° 1655 de la revue *Médecine et Hygiène* du 7 mai 1986 (Genève). prélevé au niveau de la plaie du malade étaient "enrichies" par incubation pendant 48 heures dans un bouillon de culture. Sachant que les spores bactériennes (dont celles du bacille tétanique) sont thermorésistantes, il plongea ensuite la culture (polymicrobienne) dans un bain-marie à 80°C ce qui eut comme résultat d'éliminer les bactéries non sporulées.

Il réalisa ensuite des cultures du "bouillon d'enrichissement" en ensemencant celui-ci sur des milieux solides dont la moitié était incubée en atmosphère normale (contrôle) et l'autre moitié en atmosphère

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

anaérobie en utilisant l'hydrogène* (Fig. 7). C'est ainsi qu'après une semaine d'incubation, Kitasato découvrit des colonies qui s'étaient développées en conditions anaérobies alors que les cultures aérobies étaient restées stériles. L'examen microscopique de ces colonies mit en évidence des "*Bacillen mit Knöpfchensporen*" (des bacilles à spores ayant la forme de boutons)(29,30).

L'inoculation au cobaye et au lapin d'une suspension de ces colonies entraîna l'apparition d'un tétanos chez ces animaux. Pour Kitasato il n'y avait plus aucun doute : les colonies qu'il avait obtenues étaient bien celles du bacille tétanique qui se révéla être un anaérobie strict.

Lors du 18^e Congrès de la *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*, Kitasato présenta sa découverte le 27 avril 1889 sous le titre "*Ueber den Tetanusbacillus*" (A propos du bacille tétanique)(29,30).

SHIBASABURO KITASATO (1852-1931)(6,14,28,39,40)(Fig. 8)

Kitasato est incontestablement le plus connu et le plus célèbre médecin-microbiologiste du Japon ; il représente pour les Japonais ce que Louis Pasteur est pour les Français et Robert Koch pour les Allemands. A côté d'un Institut Kitasato, d'une Université Kitasato, d'un Hôpital Kitasato, un Musée, le *Kitasato Memorial Museum*, a été érigé en son honneur. On peut y voir des photos du savant japonais et d'autres personnalités de l'époque, des écrits, souvenirs, décorations**, son microscope (un appareil Leitz), ses

* L'hydrogène était le premier gaz utilisé pour obtenir des conditions anaérobies en bactériologie.

** On peut y voir la cravate de Commandeur dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur que Kitasato reçut en 1914 du Gouvernement français.

lunettes, et autres objets ayant appartenu à l'illustre bactériologiste ; on y trouve aussi une photo de Louis Pasteur, dédicacée et signée en 1891.

Né le 20 décembre 1852 (certains auteurs proposent comme date de naissance le 29 janvier 1853) sur l'Ile de Kyushu (la plus méridionale des quatre îles principales) dans un petit village portant le nom de sa

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

famille - Kita-no-Sata - la lignée des Kitasato remonte à 858. Son père, Korenobu Kitasato, descendant d'une famille de Samourai, faisait partie des "grandes" familles de Kumamoto.

Après des études secondaires respectivement aux Académies Shiba Tanaka et Jishukan à Kumamoto, il commença ses études médicales dans la nouvelle Faculté de Kumamoto dirigée par C.G. van Mansveldt, un professeur hollandais qui lui apprit l'allemand, entra ensuite en 1875 à l'Université Impériale de Tokyo où il obtint le diplôme de docteur en médecine en 1883. Ayant pris comme modèle d'éducation l'enseignement allemand, les études médicales y étaient enseignées en allemand depuis 1868.

En 1883, année de son mariage avec Tora Matsuo, il entre au Bureau Central d'Hygiène publique du Ministère de l'Intérieur. C'est au cours des deux années d'activité dans cette institution (de 1883 à 1885) qu'il isola, peu de temps après Koch en 1883, le bacille cholérique lors d'une épidémie de choléra à Nagasaki.

Afin de remplacer au Japon le corps professoral, essentiellement constitué d'Allemands et de Hollandais, par des enseignants japonais, le gouvernement nippon envoya des médecins japonais en Allemagne pour se perfectionner. C'est ainsi que Kitasato, qui faisait partie du deuxième groupe, arriva en 1885 chez Robert Koch.

Au début, il travailla essentiellement sur le bacille typhique et le choléra et en quatre ans il se fit remarquer par la production de 15 publications. Il se lança ensuite dans les cultures - difficiles à l'époque - et l'étude des anaérobies. Il étudia *Clostridium perfringens*, et fut le premier à isoler *Clostridium chauvoei* en 1889 peu de temps avant *Clostridium tetani*. En 1890 il travailla avec Emil von Behring sur les toxines tétanique et diphtérique.

Avant de retourner au Japon en 1892, le gouvernement prussien lui décerna en 1891 - après sept années passées à Berlin - le titre de "Professor", suprême honneur, attribué pour la première fois à un étranger. De nombreuses offres lui furent alors adressées venant d'un peu partout en Europe, et une chaire de pathologie infectieuse à l'Université d'Oxford lui fut même proposée ; Kitasato déclina toutes ces offres.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

De retour à Tokyo, il reprit sa place au Bureau Central d'Hygiène publique et fonda un Institut des Maladies Infectieuses, avec l'aide financière de deux mécènes, Yukichi Fukuzawa et Ichizaemon Morimura.

En 1894, Kitasato découvrit pratiquement en même temps qu'Alexandre Yersin le bacille de la peste ; plus tard il admit que Yersin l'avait toutefois devancé de justesse.

Peu de temps après la création de son Institut de recherches sur les maladies infectieuses, celui-ci fut placé sous le contrôle de la Société Japonaise d'Hygiène dont Kitasato était président. En 1905, l'Institut de vaccination et celui de sérothérapie furent rattachés à son Institut ; l'ensemble était dirigé par Kitasato.

Lorsque, le 5 novembre 1914, son Institut avec ses "Annexes" fut rattaché à l'Université Impériale de Tokyo et placé sous le contrôle du Ministère de l'Éducation, Kitasato, non consulté et outrancièrement offusqué, donna sa démission. Son geste de protestation fut imité par tous ses collègues.

Sans perdre beaucoup de temps, Kitasato fonda le 5 décembre 1914 son propre centre privé de recherches sur les maladies infectieuses et s'autoproclama directeur de cette institution appelée aujourd'hui Institut Kitasato. Cet Institut connâtra par la suite un énorme succès et un incroyable développement avec un centre de production de vaccins, réactifs, milieux de culture, etc., une grande Unité de recherches, un Hôpital, une Université (Université Kitasato) dont Kitasato était - bien évidemment - le doyen et qui en 1984 comptait 2 400 membres du personnel et 6 800 étudiants.

En 1917, l'empereur du Japon le nomma membre de la Chambre des Pairs ; anobli en 1924, le titre de Danshako (baron) lui fut décerné. Lors de la création en 1917 et jusqu'en 1928, Kitasato fut également doyen de la Faculté de médecine de l'Université de Keio.

Kitasato était membre honoraire de très nombreuses sociétés savantes japonaises et étrangères ; il était notamment membre depuis 1905 de la *British Royal Academy* et membre d'honneur de la Société Française de Microbiologie en 1930.

Parmi ses nombreuses distinctions honorifiques figurent la médaille de l'Ordre de l'Aigle Rouge, attribué par le gouvernement

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

allemand en 1909 et - bien évidemment - l'Ordre du Soleil Levant de "première classe", décerné par le gouvernement japonais.

Shibasaburo Kitasato est mort chez lui d'appoplexie aiguë le 13 juillet 1931 à l'âge de 79 ans.

TOXINE, ANTITOXINE ET ANATOXINE

Après qu'Emile Roux et Alexandre Yersin eurent prouvé en 1889 que la pathogénie du bacille diphtérique était imputable à une toxine élaborée par cette bactérie, le médecin et microbiologiste danois Knud Faber* (1862-1956) démontra peu de temps après - en 1890, et probablement après avoir soupçonné une certaine analogie avec la diphtérie - que le bacille tétanique, cultivé en milieu liquide sécrète également une toxine soluble et que celle-ci est retrouvée dans le bouillon de culture débarrassé des bactéries après passage sur un filtre de type Chamberland retenant les corps microbiens. Il en eut la preuve en injectant de très faibles doses de ce liquide à des animaux de laboratoire. Il observa effectivement que les animaux reproduisaient le tableau clinique caractéristique du tétanos (22,65). Il constata que l'injection intramusculaire occasionnait un tétanos local suivi, en un deuxième temps, par un tétanos généralisé alors que l'injection intraveineuse entraînait d'emblée un tétanos généralisé (22). Faber nota également que l'injection de toxine tétanique, c.-à-d. le bouillon de culture filtré, n'était pas suivi immédiatement de contractures comme c'est le cas avec la strychnine, mais après une période "d'incubation". Enfin, l'auteur danois remarqua que la toxine tétanique était détruite en 5 minutes par le chauffage à 65°C** et que son ingestion était inoffensive (22). Il est à noter - et le fait est pratiquement inconnu - que deux médecins et bactériologistes allemands, Albert Fränkel et Ludwig

* Knud Faber travailla dans le laboratoire de Carl Julius Salomonsen (1847-1924) à Copenhague ; Salomonsen fut à cette même époque le "patron" de Christian Gram (1853-1938), l'inventeur de la coloration bien connue qui porte son nom.

** En fait, elle n'est que très atténuée à cette température.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

Brieger, firent savoir dans le *Berliner Klinische Wochenschrift* (1890, n° 11 et n° 12) et ceci peu de temps avant la publication de Faber dans le même journal, qu'ils avaient mis en évidence, dans les cultures du bacille tétanique, un "poison" de nature albuminoïde pouvant reproduire le tétanos chez les animaux (22). Brieger considéra cette substance comme un produit annexe ("*Nebenproduct*") du tétanos.

En fait, Knud Faber avait réalisé ses recherches et expériences en 1889 et avait publié les résultats de ses investigations au début de 1890 dans une publication en langue danoise (K. Faber : *Om Tetanus som Infectionssygdom*, Kjöbenhavn, 1890). En dehors du Danemark, ce travail était resté totalement inconnu.

Knud Faber conclua que le processus pathogène de la maladie était due à la présence d'une toxine élaborée par la bactérie mais non pas à la bactérie elle-même puisque celle-ci restait localisée dans son seul site d'inoculation.

Les Italiens G. Tizzani et G. Gatani mirent en évidence les propriétés fondamentales de la toxine tétanique (64) en la définissant comme une substance "toxalbuminique" hydrosoluble et non-dyalisable et précipitable par l'éthanol en un composé inactif* (64). Ils démontrèrent que l'injection de moins de 1/100 000^e de mL du filtrat entraînait la mort de l'animal d'expérimentation (le cobaye) en deux jours. Les études sur la toxine furent ensuite reprises et complétées par Louis Vaillard et Jean Hyacinthe Vincent, médecins militaires, microbiologistes et hygiénistes français (10).

C'est pratiquement en même temps que des tentatives furent alors faites par deux bactériologistes allemands travaillant séparément, Albert Fränkel et Emil von Behring, pour instaurer un état d'immunité artificielle en vue d'une protection contre deux maladies : la diphtérie d'une part, et le tétanos d'autre part.

Dès 1890, Fränkel (1848-1916) avait démontré qu'un bouillon de culture de 3 semaines du bacille diphtérique chauffé une heure à 65-70°C, et injecté ensuite à l'animal d'expérimentation, conférait à

* Ce précipité peut être redissout dans de l'eau et exerce alors son pouvoir tétanisant.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

celui-ci une immunité contre la diphtérie ; l'inoculation par voie sous-cutanée d'une suspension de bacilles diphtériques peu de temps après l'instauration d'un état d'immunité se révéla sans effets sur l'animal immunisé. Fränkel publia les résultats de ces expériences dans le *Berliner Klinische Wochenschrift* du 3 décembre 1890.

Un jour plus tard, le 4 décembre 1890, parut dans le n° 49 du même journal un article signé par Emil von Behring (1854-1917) et Shibasaburo Kitasato (1852-1931) relatant leur découverte, semblable à celle de Fränkel concernant le bacille diphtérique et la mise au point d'un sérum antidiphtérique, mais également celle en rapport avec une autre bactérie, le bacille tétanique (2). Ils y démontraient que l'immunité des lapins et des souris traités par des bouillons de culture du bacille tétanique débarrassés des bactéries par filtration était transférable par injection sous-cutanée du sérum de l'animal immunisé vers l'animal non traité. Behring et Kitasato montrèrent que les animaux ayant reçu l'immunsérum provenant d'animaux immunisés par inoculation avec la toxine tétanique, étaient protégés ; les injections de toxine tétanique à des concentrations allant jusqu'à 300 fois la dose minimale léthale, restaient sans effet (2).

Une semaine après la publication commune avec Kitasato, Behring publia seul un autre article, paru le 11 décembre 1890 donnant des informations complémentaires sur l'immunisation contre la diphtérie.

Les travaux de Fränkel, Kitasato et Behring ont ainsi ouvert la voie de la sérothérapie ; de nombreuses études sont ensuite venues confirmer les résultats de ces trois chercheurs dont ceux de Brieger et Cohn (1893), Aronson (1893), Ehrlich, Kossel et Wassermann (1894) et d'autres (6). On assista également à cette époque à des contestations assez étonnantes lorsque certains auteurs revendiquèrent la priorité de la sérothérapie ; c'est ainsi que Héricourt et Richet ou encore Babes et Lepp réclamèrent la paternité de cette nouvelle thérapeutique (6).

Les travaux de Roux et Vaillard, Roux et Martin, Roux et Yersin, Nocard, et bien d'autres, et - surtout - la communication de Roux, Martin et Chaillan au Congrès de Budapest en 1894 sur la protection contre la diphtérie par l'immunothérapie à l'aide de sérums de chevaux immunisés par des injections de la toxine diphtérique préparée par Roux et Yersin marquèrent une date historique dans le traitement de la

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

diphthérie. Parallèlement, et dans la perspective de pouvoir traiter valablement le tétanos, les résultats expérimentaux de la sérothérapie antitétanique développée par Behring en Allemagne en 1890 et par Roux et Vaillard en France en 1893, vinrent confirmer la portée de cette nouvelle thérapeutique marquant un tournant dans l'histoire de la médecine.

Les techniques utilisées étaient assez différentes ; pour produire l'antitoxine, des injections étaient pratiquées à des animaux, généralement le cheval, de diverses façons : Vaillard employa la toxine chauffée, Roux et Vaillard utilisèrent la toxine additionnée de "la liqueur iodo-iodurée de Gram" afin d'atténuer la toxicité. Behring et Kitasato réalisèrent des injections de cultures totales du bacille tétanique suivies peu de temps après des injections de trichlorure d'iode afin d'atténuer la toxine (2,14,54). Ces deux savants avaient effectivement essayé une multitude de produits : naphtylamine, perhydrol, chlorure d'or, et des dizaines, voire des centaines d'autres produits sans succès (14). Les bêtes d'expérimentation mouraient par centaines, parfois dans des souffrances atroces, les unes de la toxine bactérienne, les autres des substances chimiques expérimentées. Avec le trichlorure d'iode - produit figurant sur la longue liste des substances à tester - certains animaux survécurent, généralement dans un état lamentable, et se montrèrent ensuite réfractaires aux injections de toxine tétanique ainsi qu'au bacille tétanique. La méthode fut ensuite transposée à l'homme.

Pour la première fois, on disposait de moyens pour lutter efficacement contre le tétanos ; l'injection de sérum antitétanique pratiquée chez le blessé, immédiatement après le traumatisme permit de sauver de nombreuses vies. La guerre de 1914-1918 a fourni une démonstration impressionnante de son efficacité (33,57).

Malgré les succès incontestables de la séroprévention, le grand espoir qui était né avec la découverte de l'antitoxine tétanique, en même temps que l'antitoxine diphtérique, fut cependant de courte durée. Assez rapidement on s'aperçut effectivement de l'effet éphémère de l'action préventive du sérum antitétanique et des limites du pouvoir curatif du sérum chez des malades atteints de tétanos. Assez vite, il était apparu que l'immunité passive qui s'instaure presque immédiatement chez l'homme après injection de sérum antitétanique d'origine

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

hétérologue (dans la plupart des cas d'origine équine) était de très courte durée (49). Il s'était révélé que cette antitoxine tétanique était rapidement éliminée et qu'après 2 à 3 semaines, plus aucune trace n'était encore détectable. C'est ainsi qu'à de très nombreuses reprises des cas de "tétanos post-sériques"* furent observées, principalement pendant la première guerre mondiale (49).

De très nombreux cas de tétanos à issue fatale furent signalés par E. Sorrel, A. Corcos, P. Bazy, P. Carnot, et bien d'autres, chez des blessés, traités très peu de temps après leur blessure, parfois même aussitôt après, par injections de l'antitoxine (sérum antitétanique)(49).

L'histoire d'une étonnante observation avait été relatée en 1954 par Littlewood et collaborateurs (34). Ces auteurs rapportèrent un cas mortel de tétanos chez un écolier de 14 ans qui blessé une première fois, fut traité avec succès par le sérum antitétanique associé à la pénicilline (pour le traitement local de la plaie tétanigène). Six mois plus tard, ce garçon fut de nouveau blessé - très grièvement cette fois - par l'explosion d'un mélange de composés détonants lors "d'expériences chimiques". Bien qu'une injection de sérum antitétanique fut réalisée deux heures après l'accident, associée à une chirurgie réparatrice, les premiers signes de tétanos (par l'apparition d'un trismus) se manifestèrent 12 jours plus tard ; l'enfant mourut de tétanos cinq jours après l'apparition du trismus (34).

Selon Gaston Ramon, ces cas pourraient s'expliquer par le fait de l'élimination assez rapide de l'antitoxine dont le rôle est de neutraliser la toxine tétanique, et l'apparition de nouvelles molécules de toxine *via* le foyer infectieux persistant au niveau de la blessure (49) ; il ne faut effectivement pas oublier que l'antitoxine, même présente en quantité active suffisante, n'exerce aucune action sur la spore ni sur le bacille tétanique et ne dispense donc pas du traitement local de la plaie tétanigène (33).

Devant les imperfections, les défauts et l'efficacité toute relative du sérum antitétanique, l'élaboration d'un sérum plus actif

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

* Apparition d'un tétanos lors d'une blessure chez un sujet ayant précédemment été "immunisé" par l'injection d'un sérum antitétanique (= antitoxinique).

et d'une efficacité concrète et permanente se révéla non seulement souhaitable, mais indispensable. Plusieurs tentatives dans la concrétisation d'un tel sérum furent effectuées. La plus marquante et la plus significative qui allait avoir des prolongements dans les recherches - bien qu'au départ elle fut la plus décevante dans ses résultats - fut celle réalisée par Eisler et Loewenstein qui, en 1915 utilisèrent une autre approche (21).

Ces auteurs allemands préconisèrent l'atténuation des propriétés toxiques de la toxine par la formolisation de cette dernière (21). Leurs tentatives furent cependant un échec total. Le sérum des deux douzaines de sujets traités à l'aide de la toxine "atténuée" se révéla totalement inefficace et inopérant pour neutraliser de petites quantités de toxine malgré des injections répétées de quantités considérables (21). Devant ces tentatives infructueuses, Eisler et Loewenstein abandonnèrent leurs recherches.

Se basant sur les travaux de Roux, Vaillard, Behring et Kitasato, mais surtout sur ceux réalisés par Eisler et Loewenstein, Gaston Ramon (Fig. 1), vétérinaire et futur directeur de l'Institut Pasteur (à partir de 1940) réussit au cours d'une série d'expériences sur la diphtérie puis sur le tétanos à préparer en 1922 des vaccins toxiques immunisants mais non pathogènes. Son secret était de transformer la toxine en antitoxine qu'il appellera "anatoxine" (48,49).

Les deux anatoxines, diphtérique et tétanique, furent obtenues selon une même technique par addition d'une quantité précise et bien dosée de formol (généralement entre 2 et 5 mL de la solution commerciale pour un litre de bouillon tétanique) suivie d'une exposition de la toxine ainsi formolée à la chaleur (étuve à 38-40°C) pendant un mois (49).

Ces anatoxines bien préparées et contrôlées se révélèrent totalement inoffensives tout en possédant un pouvoir antigénique intrinsèque engendrant une immunité parfaite.

L'anatoxine ainsi préparée présenta effectivement un certain nombre de qualités : elle était thermostable ; elle était "irréversible" c'est-à-dire qu'elle ne risquait en aucun cas de

recouvrer sa toxicité ; elle était stable dans son innocuité, et enfin, elle pouvait se conserver pendant plusieurs années.

La plupart des vaccins antitétanique et/ou antidiphthérique actuellement élaborés et employés utilisent encore l'anatoxine préparée selon le principe mis au point par G. Ramon ; en revanche, elle est actuellement purifiée et contient un adjuvant minéral, soit un gel de phosphate de calcium, soit l'hydroxyde d'alumine.

Un homme totalement méconnu, voire oublié ou ignoré dans l'histoire de l'élaboration de l'anatoxine n'est autre que le grand Paul Ehrlich (1854-1915), Prix Nobel de Médecine en 1908. C'est lui en fait qui, le premier en 1897, eut l'idée de "détoxifier" la toxine tout en lui préservant son potentiel antigénique (20).

PRÉVALENCE ET INCIDENCE DU TÉTANOS

Malgré l'existence d'un vaccin très efficace, peu onéreux, et durable pour une longue période (10 ans), le tétanos continue à poser de sérieux problèmes de santé publique, particulièrement dans le tiers monde (32,62,65).

Entre 1951 et 1960, le tétanos figurait parmi les 10 principales causes de décès dans le monde et 10% des nouveau-nés en étaient les victimes (65). De tous les malades atteints de tétanos, les nouveau-nés représentèrent en effet 60 à 90% de l'ensemble (65).

La prévalence du tétanos est particulièrement importante dans des pays comme l'Inde, le Bangladesh, le Pakistan, le Sud-Est Asiatique, le Continent Africain, la région méditerranéenne orientale et le Nord-Ouest de l'Amérique du Sud (7,65). Indépendamment de certains facteurs socio-économiques, démographiques, sanitaires et autres qui jouent un rôle très important, des différences considérables dans l'incidence du tétanos peuvent également être observées dans des régions proches, en fonction du climat (1,65). C'est ainsi qu'au Lesotho (anciennement Basutoland) où le climat est sec, le tétanos est virtuellement inconnu alors qu'au Natal (portant depuis 1994 le nom de Kwazulu-Natal), pays voisin chaud et humide, le tétanos est largement répandu (1,65). C'est effectivement dans les pays chauds et humides que les sols sont

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

particulièrement riches en spores tétaniques (7). C'est aussi au cours des mois les plus chauds que le plus grand nombre de cas de tétanos y est observé (7,62,65). En France, c'est au cours du mois de juillet que le plus grand nombre d'atteintes tétaniques se produisent également (50).

Ce phénomène avait déjà été observé au IV^e siècle par le médecin grec Oribase (Oribasios ; 325-403), attaché à l'empereur romain Julien, dit l'Apostat (Flavius Claudius Julianus ; 311-363) dont il partagea le retour au paganisme (56,60). Selon ce praticien originaire de Pergame et auteur d'une monumentale encyclopédie médicale dont seulement une partie nous est parvenue (60), on n'observe pas de tétanos dans les régions sèches, désertiques et très chaudes, même en présence de blessures d'une certaine gravité (56). Il avait pu faire cette observation sur les très nombreux blessés en Mésopotamie lors d'une campagne de l'empereur contre les Perses (56) ; Julien l'Apostat y sera lui-même tué par un javelot.

Selon les données de Bytchenko, datant de 1967, le tétanos aurait fait, dans les années 1960, 500 000 morts par an à travers le monde (8) ; environ la moitié des victimes seraient des nouveau-nés (8,32,65). En 1973, et toujours selon Bytchenko et ses collaborateurs, il y aurait eu dans le monde un million de décès à attribuer au tétanos dont 60 à 90% seraient des formes néonatales (survenant au premier mois de la vie) (9,62). Cette fréquence néonatale de l'affection tétanique peut s'expliquer par les conditions d'accouchement à domicile, la promiscuité avec le bétail, le manque d'information et de formation des aides, l'emploi d'instruments non stériles, ainsi que la longueur du cordon ombilical, point de départ de l'infection (32,65). De plus, dans certains pays en voie de développement, on applique encore, selon une coutume locale, de la terre sur le moignon ombilical. Dès lors, il n'est pas étonnant d'observer dans ces contrées un nombre élevé de *tetanus neonatarum*, surtout que dans la toute grande majorité des cas, les mères n'ont jamais été vaccinées et n'ont pas pu transmettre aux nouveau-nés leurs propres anticorps.

Grâce à la couverture vaccinale chez les femmes enceintes ou en âge de procréer (27% en 1989, 45% en 1993), on estime que l'on évite ainsi la mort à environ 700 000 nouveau-nés (62).

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

Néanmoins, environ 515 000 cas mortels de tétanos néonatal sont encore observés annuellement dont 80% des atteintes sont concentrées dans 12 pays (62). Pour un cas de tétanos survenant dans un pays industrialisé, il y en a 140 se produisant dans des pays en voie de développement ; 80% de ces cas sont associés au *tetanus neonatarum* (65). Au Soudan, le tétanos néonatal touche 1 naissance sur 82 et entraîne la mort dans un cas sur 110 (32). Le triste record était détenu en 1967 par le Bangladesh où 75 000 nouveau-nés étaient atteints de tétanos (comme les années précédentes) avec 70 000 décès (8,32). Actuellement (données de 1992), c'est l'Inde qui semble détenir le record du tétanos néonatal avec 127 193 victimes, suivi de la Chine (100 227 morts), puis le Pakistan (46 863 cas fatals) précédant le Bangladesh (41 045 morts) (65).

En 1989, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avait adopté une résolution pour éliminer le tétanos néonatal avant 1995 (62). Si une amélioration a été observée, le but final n'a cependant pas encore été atteint.

ET EN FRANCE ?

Pour ce qui concerne la situation actuelle en France métropolitaine, seulement 30 atteintes de tétanos avaient été déclarées en 1990, mais il semblerait qu'il y aurait eu sous-déclaration du nombre réel de cas (47). En 1991, 43 cas de tétanos avaient été déclarés, 55 en 1992, 51 en 1993, 40 en 1994, 26 en 1995 ce qui semble être l'incidence la plus faible enregistrée en France depuis 1946 (= 0,5 cas/1 million d'habitants)(50) et 39 en 1996 (51). La distribution des cas de tétanos déclarés pour les années 1989 à 1996 est présentée dans le Tableau I. Depuis 1970, la tendance générale est à la baisse puisqu'en 1975 il y eut 317 cas (chiffre élevé si on le compare au cas unique déclaré en Suède en 1974), 142 en 1982, 88 en 1986 et 63 en 1989 (36). Il existerait cependant une non négligeable sous-déclaration du nombre de cas de tétanos en France (36,47).

La plupart des atteintes tétaniques sont observées chez des personnes âgées (70% ont plus de 70 ans) ou d'âge moyennement avancé

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

(97% des cas sont notifiés chez des sujets à partir de l'âge de 50 ans)(50).

Au cours de ces dernières années, seulement deux cas de tétanos ont été observés chez des enfants de moins de 10 ans (36,47,50) ; le tétanos néonatal est actuellement inexistant en France.

Comme déjà signalé, le tétanos reste une maladie grave et, même en France, 30% des sujets qui ont le malheur d'être touché par le bacille de Nicolaïer en meurent (50).

LE DÉPEUPLEMENT ET LA DÉSSERTIFICATION HUMAINE DE L'ILE SAINTE-KILDA

Sainte-Kilda est une petite île située à l'ouest des Iles Hébrides, archipel britannique à l'ouest de l'Écosse.

Au siècle passé, entre 1855 et 1876, 56 enfants y virent le jour. Ces naissances n'ont rien de surprenant ni d'anormal pour cette époque si ce n'est toutefois le fait que sur ces 56 nouveaux-nés, 41 moururent au cours de la toute petite enfance et, dans la grande majorité des cas, le tétanos se révéla être le responsable (15).

Ce qui était étonnant, c'est que le phénomène était fort répandu dans tout le nord-ouest de l'Écosse et que le problème était particulièrement aigu dans l'île Sainte-Kilda alors qu'ailleurs dans le Royaume, le tétanos néonatal n'était ni plus ni moins fréquent que sur le continent.

Un ecclésiastique, le révérend père Angus Fiddes, fit son enquête avec, au départ, une suspicion quant au rituel et coutumes d'une naissance. Il y avait effectivement dans le nord-ouest écossais une pratique en vigueur qui consistait à imprégner, à l'aide d'un chiffon, l'extrémité du cordon ombilical fraîchement sectionné avec de l'huile, de la graisse ou encore du beurre salé. A Sainte-Kilda, où le beurre était rare et l'huile peu courante, les sage-femmes utilisaient une huile rougâtre provenant du pétrel, un oiseau palmipède marin assez fréquent sur l'île. Cette huile, exclusivement réservée à cet usage, était conservée pendant des années dans un estomac desséché d'oie ; le curieux "réservoir" n'était jamais nettoyé.

Ayant été informé des nouvelles méthodes de l'asepsie recommandées et appliquées par Lord Lister, le père Fiddes fit adopter, non sans mal, ces nouvelles pratiques hygiéniques aux quelques sages-femmes de l'île.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

Les effets et les résultats se concrétisèrent immédiatement de manière étonnante. Le tétanos néonatal disparut complètement sur Sainte-Kilda après l'abandon des estomacs desséchés d'ois avec leur "précieuse huile", véritables réceptacles conservateurs des spores de *Clostridium tetani*.

Toutefois, l'intervention du révérend père Fiddes n'eut aucune action et fut sans effet sur le destin inexorable de l'île Sainte-Kilda. Suite à la forte mortalité infantile due au tétanos néonatal pendant plusieurs dizaines d'années, la population, déjà très peu nombreuse, avait fortement régressé atteignant un niveau alarmant de viabilité. Les habitants quittèrent petit à petit l'île rocheuse et peu hospitalière ; en 1930, les 35 derniers occupants abandonnèrent à leur tour le site qui les avait vu naître. La nature reprit ses droits et les oiseaux marins sont devenus, depuis la désertification humaine, les seuls habitants de l'île et les maîtres du lieu.

Proclamée Réserve Naturelle Écossaise, l'Ile Sainte-Kilda compte actuellement une des colonies des plus importantes au monde d'un superbe oiseau : le fou de Bassan.

LE CURARE ET LA CURARISATION DANS L'ATTEINTE TÉTANIQUE

Le nom "curare" a été donné à une substance complexe, composée d'extraits non standardisés, solubles dans l'eau, provenant principalement de l'écorce de différentes espèces végétales des genres *Strychnos* (Famille des *Loganiaceae*), riches en alcaloïdes (strychnine, curare) et *Chondodendron* (dont notamment *Chondodendron tomentosum* de la Famille des *Menispermaceae*) (66,68). Les Indiens de l'Amazonie, de la Guyane et des vallées de l'Orénoque ont été les premiers utilisateurs de curare pour "empoisonner leurs flèches", selon l'expression de nombreux auteurs (en réalité pour donner une action paralysante à leurs projectiles)* (66,68).

Différentes dénominations sont utilisées par les Indiens sud-américains pour désigner l'essence toxique : ourari ou urari, woorari, wourara ou woorara, ou encore woorali (42,68) ; au cours du XIX^e siècle, certains auteurs anglais ont utilisé ces noms indiens dans leurs publications.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

La substance physiologiquement active du curare est le chlorure de tubocurarine (68).

* L'innocuité du curare par administration orale a été démontrée ; aussi, la consommation de viande d'animaux tués à l'aide de flèches (faiblement) "curarisées" ne présente pas de danger.

Les curares naturels étant actuellement abandonnés, ils ont été remplacés par des curares de synthèse ou produits dits curarisants ; parmi ceux-ci on trouve la gallamine, la succinylcholine, le pancuronium, le vécuronium ou encore l'atracurium. Ces composés curarisants sont utilisés lors de certaines interventions chirurgicales, notamment en chirurgie abdominale, comme complément à l'anesthésique principal et ont pour but de provoquer un relâchement musculaire complet par l'action au niveau de la plaque motrice en bloquant la transmission nerveuse entre la fibre nerveuse et la fibre musculaire par inhibition de l'action d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine.

Compte tenu des effets neuromusculaires dans l'atteinte tétanique, se traduisant par la contracture tonique d'une diversité de muscles (muscles masticateurs, muscles peauciers du visage, muscles du cou, muscles du tronc, ...), l'utilisation du curare comme antispasmodique et myorelaxant a été suggéré dès le début du XIX^e siècle pour ses fonctions "paralysantes" du système nerveux et pour neutraliser l'excitabilité neuro-musculaire produite par la toxine tétanique (5,42,65). C'est en effet l'Anglais Sir Benjamin Brodie qui réalisa en 1811 les premières expériences de curarisation sur des cobayes, sur un âne et sur un chien (5). En 1812, un autre Anglais, le docteur vétérinaire Sewell semble avoir tenté de traiter au curare un cheval et un âne tétaniques (42). Ce moyen thérapeutique fut couronné de succès, semble-t-il, en ce qui concerne l'âne ; le cheval eut moins de chance car, après une amélioration passagère, l'animal mourut (42).

En 1857, un autre Anglais, George Harley, "aurait" tenté de sauver un cheval atteint de tétanos à l'aide de curare "Woorara" ; après une amélioration passagère, l'animal succomba néanmoins de son atteinte (42). Le compte-rendu de l'essai fut publié 2 ans plus tard dans *The*

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

Lancet de 1859 (*Lancet* II, 1859 : 345 ; *On the treatment of tetanus by Wourali poison*)(42).

Après des essais préalables sur des animaux réalisés par le célèbre physiologiste français Claude Bernard (1813-1878) afin de déterminer les doses thérapeutiques (42), le premier essai du curare comme moyen thérapeutique du tétanos humain fut pratiqué par M.L. Vella à l'Hôpital français de Turin sur 3 tétaniques dont deux, déjà en demi-asphyxie, décédèrent ; chez le troisième, un zouave blessé d'une balle dans le pied lors de la bataille de Magenta (4 juin 1859), les spasmes disparurent au bout de huit jours et, quinze jours plus tard, sa guérison fut définitive (42). Le cas fut rapporté par Claude Bernard dans une communication lors de la séance du 29 août 1859 de l'Académie des Sciences (*C. R. Acad. Sciences 1859 ; 49(9): 330-332*) au cours de laquelle Alfred Velpeau se montra un farouche opposant à la technique de curarisation (42).

Lors de la séance du 19 septembre 1859 de l'Académie des Sciences, Marrec relata un autre cas de tétanos traité au curare qui se solda par un échec (42). Deux jours plus tard, lors de la séance du 21 septembre 1859 de la Société de Chirurgie, Chassaignac rapporta le cas d'une autre atteinte tétanique observée chez un homme de 24 ans présentant une blessure au pied suite à un coup de fusil de chasse. Traité au curare, une amélioration évidente avait été observée après 6 jours, suivi d'une totale guérison (42).

Un autre cas de tétanos chez un jeune homme de 16 ans ayant une plaie à l'avant-bras et soigné par curarisation mais sans succès puisqu'il décéda peu de temps après, fut présenté le 9 novembre 1859 à la Société de Chirurgie de Paris par Follin (42).

L'observation par H. Gintrac d'un cas semblable fut encore rapporté par Flourens à l'Académie des Sciences le 21 novembre 1859 ; il s'agissait d'un jeune homme de 19 ans, présentant un tétanos 15 jours après une blessure au pied par un clou, traité au curare mais qui décéda après 6 jours de traitement (42).

L'ensemble de ces observations et du traitement par curarisation furent résumés par Forget dans un article paru dans l'*Union Médicale*, toujours en 1859 (25).

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

Un an auparavant, deux cas de tétanos traumatique furent traités aux États-Unis par curarisation par l'Américain Sayer (55).

En Angleterre, T. Spencer Wells présenta le mardi 22 novembre 1859 à la *Royal Medical and Surgical Society* les observations de trois cas de tétanos survenus chez des patientes ayant subi des interventions gynécologiques et traitées au "woorara" (curare) (67) ; une seule des 3 malades survécut (67).

En Allemagne, un traitement au curare fut réalisé en août 1879 par F.A. Hoffmann chez un garçon de 9 ans ayant développé un tétanos après pénétration dans la plante du pied droit d'une écharde (27). Malheureusement, le garçon mourut environ 9 heures après le début du traitement au curare (27).

Suite aux résultats très disparates, contrastés et peu encourageants, dus à la diversité des curares, leurs dosages inadéquats, et leurs posologies inappropriées, le traitement par curarisation fut abandonné si ce n'est que quelques tentatives isolées dont la valeur scientifique se montra très relative pour ne pas dire douteuse (42,65).

A partir des années 1950 - après les avancées médicales et scientifiques - le curare refit sa "nouvelle" entrée dans le traitement du tétanos (65). C'est ainsi que P. Mollaret et ses collaborateurs rapportent 4 cas de tétanos gravissime traités par curarisation massive associée à la trachéotomie et respiration artificielle comme compléments indispensables du traitement sédatif et thérapeutique préventif des accidents respiratoires (41) ; 3 des 4 patients furent ainsi sauvés.

Les inconvénients graves (principalement troubles végétatifs et collapsus cardio-vasculaire) ont fait abandonner le curare au profit de myorelaxants de type barbituriques, les benzodiazépines [notamment le diazepam^R (18)] à haute dose ou, quelques fois, les curares de synthèse.

ÉPILOGUE

Le bacille tétanique (*Clostridium tetani*) appartient avec le bacille tuberculeux (*Mycobacterium tuberculosis*) et le bacille de la lèpre (*Mycobacterium leprae*) à un "groupe" de bactéries présentant quelques analogies : la mise en évidence microscopique et la culture sont loin d'être des plus faciles.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

Le bacille lépreux n'est pas cultivable, la culture du bacille tuberculeux est longue et a nécessité au départ de nombreux essais et mises au point dans l'élaboration de milieux très particuliers ; la coloration pour visualiser microscopiquement ces deux mycobactéries impose des colorations très spécifiques et appropriées. Quant au bacille de Nicolaïer ou bacille tétanique, il exige des conditions de culture assez spéciales puisqu'il s'agit d'un microbe anaérobie strict, incapable de se développer en présence d'oxygène.

Ce qui apparaît alors étonnant, c'est que ces micro-organismes ont été découverts relativement tôt dans l'histoire de la microbiologie bien avant d'autres espèces bactériennes moins fastidieuses et plus faciles à cultiver : le bacille de la lèpre a été découvert en 1873 /1874 par Armauer Hansen, le bacille tuberculeux en 1882 par Robert Koch, et enfin le bacille tétanique en 1884 par Arthur Nicolaïer ; la culture en fut réalisée en 1889 par Shibasaburo Kitasato.

Malgré leur "long passé" et les nombreuses études consacrées à ces bactéries, on est très loin de l'éradication des maladies dont elles sont responsables. Les raisons en sont très diverses ; elles sont spécifiques et propres à chacune des entités.

Le cas du bacille tétanique est très distinct et particulier en ce sens que la prophylaxie simple et peu onéreuse fondée sur la vaccination par l'anatoxine tétanique constitue le seul moyen pour faire reculer substantiellement la maladie même dans un pays (comme la France) où les spores du bacille de Nicolaïer sont largement répandues.

On constate cependant que presque 80 ans après l'introduction par G. Ramon du vaccin à base de l'anatoxine tétanique et une vaccination obligatoire en France depuis 1940 pour tous les enfants, le tétanos est encore responsable d'un certain nombre d'atteintes qui ne devraient normalement plus se produire.

Il est vrai que 97% des survenues de cette maladie s'observent chez des sujets de plus de 50 ans (51) et 80% des atteintes tétaniques concerne des personnes de 70 ans ou plus ; l'âge médian des cas de tétanos déclarés est de 76 ans (51). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'un nombre non négligeable de personnes (très) âgées et nées avant l'instauration de la vaccination obligatoire n'avaient jamais été vaccinées, ni dans leur jeunesse ni plus tard, et que d'autre part, on

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

assiste chez les sujets âgés à une décroissance de l'immunité avec le temps (52).

L'extension de l'immunoprophylaxie et un renforcement de la vaccination antitétanique chez les personnes d'un certain âge avec un rapprochement des injections vaccinales de rappel constituent le meilleur moyen de lutter contre le tétanos. Ce n'est que par une diminution du nombre de sujets échappant aux obligations légales de vaccination par un contrôle rigoureux et draconien que l'on peut espérer voir disparaître définitivement le tétanos en France.

REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leur vive reconnaissance aux personnes citées ci-après pour leur avoir communiqué des documents, des informations ou des données bibliographique ou iconographiques ; ils remercient :

Prof. Dr. Hans SCHADEWALDT, Institut für Geschichte der Medizin, Heinrich-Heine-Universität, Dusseldorf (Allemagne) ;

Prof. Dr. Christa HABRICH, Deutsches Medizinhistorisches Museum, Ingoldstadt (Allemagne) ;

Dr. VOGEL et Madame Ute KREPPER, Deutsches Hygiene-Museum, Dresden (Allemagne) ;

Pr. Dr. J.-C. Torlotin, Hôpital Jean Verdier, Bondy (France) ;

Dr. Alain Le Coustumier, Centre Hospitalier de Cahors (Lot ; France) ;

Dr. Jacques CHEVALLIER, Vaulx-en-Velin (Rhône ; France).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ADAMS E.B., LAURENCE D.R., SMITH J.W.G. - Tetanos. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1969.
- (2) BEHRING E., KITASATO S. - Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1890, 49: 1113-1114.
- (3) BROCKHAUS E. - Der Große Brockhaus. Eberhard Brockhaus Verlag, Leipzig, 1932, p. 361.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

- (4) BROCKHAUS E. - Der Große Brockhaus. Eberhard Brockhaus Verlag, Wiesbaden, 1955, p. 382.
- (5) BRODIE B.C. - Experiments and observations of the different modes in which death is produced by certain vegetable poisons. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, 1811, I(10): 178-208.
- (6) BULLOCH W. - The History of Bacteriology. Oxford University Press, London, 1938.
- (7) BYTCHENKO B. - Geographical distribution of tetanus in the world, 1951-1960. *Bull. WHO*, 1966, 34: 71-104.
- (8) BYTCHENKO B. - Tetanus as a world problem. In : *Principles of Tetanus* (Eckmann L., ed.), Hans Huber, Bern. 1967.
- (9) BYTCHENKO B.D., CAUSSE G., GRAB B., KERESSELIDZE T.S. - Tetanus : Recent trends of world distribution. In : *Proceedings of the Sixth International Conference on Tetanus*. Collection Fondation Mérieux (C. Mérieux ed.), Lyon, 1981, p. 97-111.
- (10) CAMUS J., GOURNAY J.-J. - Tetanos. In : *Nouveau Traité de Médecine* (Roger G.H., Widal F., Teissier P.J., eds.), Volume I, Masson. Paris. 1920. p. 651-689.
- (11) CARLE A., RATTONE G. - Studio sperimentale sull'etiologia del tetano. *G. Accad. Med. Torino*. 1884, 32: 174.
- (12) CHALIER J. - Précis des Maladies infectieuses. G. Doin & C^{ie}, Eds., Paris, 1934, p. 375-388.
- (13) COLIN A. - Dictionnaire des noms illustres en médecine. Eds. Prodim. Bruxelles. 1994.
- (14) DARMON P. - L'Homme et les microbes, XVII^e-XX^e siècle. Fayard. Paris. 1999.
- (15) DIXON B. - Power unseen, How Microbes rule the world. W.H. Freeman, Spektrum. The Bath Press Ltd., Oxford. 1994.
- (16) DOPTER C., RATHERY, RIBIERRE - *Maladies infectieuses et diathésiques - Intoxications - Maladies du sang*. In : *Précis de Bactériologie interne* (Gilbert A., Fournier L., Eds.). Eds. J.B. Baillière. Paris. 1912, p. 505-516
- (17) DUREUX J.B., CANTON P., KIFFER B., BRAVER B. - Le tétanos consécutif à des injections médicamenteuses. A propos de 10 observations. *Ann. Méd. Nancy*. 1967, 10: 424-436.
- (18) DUREUX J.B., CANTON P., GUINE J.M., SCHMIDT J.M., MAURIZI M. - Le tétanos en Lorraine. In: *Quelques aspects de pathologie infectieuse régionale en France*. Eds. Roche. Paris. 1978.
- (19) ECKART W.U., Gradmann C. - *Ärztelexicon von der Antike bis zum 20 Jahrhundert*. C.H. Beck Verlag. Heidelberg. 1989.
- (20) EHRLICH P. - Wertbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen. In: *Das Klinische Jahrbuch*, 1897/1898. vol. 6, p. 299-326.
- (21) EISLER M. von. Ueber Immunisierung mit durch Formaldehyd verändertem Tetanustoxin. *Wiener Klin. Wochenschr*. 1915, 45: 1223-1225.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

- (22) FABER K. - Die Pathogenese des Tetanus. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1890, 27: 717-720.
- (23) FASQUELLE R. - *Plectridium tetani*. In : *Éléments de Bactériologie médicale*. 6^e Éd., Flammarion. Paris. 1967, p. 222-231.
- (24) FISCHER J. - Biographisches Lexicon der hervorragenden Ärzte aller Zeiten und Völker (Nachträge). Mündler Verlag. Berlin. 1992, p. 1116.
- (25) FORGET A. - De l'emploi du curare dans le traitement du tétanos. *Union Médicale*. 1859, 13(126): 161-166.
- (26) GRMEK M. - Les cas de tétanos dans le livre V des épidémies hippocratiques. In: *Histoire de la Médecine - Leçons méthodologiques* (D. Gourevitch Éd.). Éds. Ellipses. Paris. 1995, p. 64-69.
- (27) HOFFMANN F.A. - Ein Fall von Tetanus traumaticus mit Curare behandelt. *Berliner Klin. Wochenschr.* 1879. 43: 637-638.
- (28) KITASATO Institute - Kitasato Memorial Museum. The Kitasato Institute, Tokyo, 1998.
- (29) KITASATO S. - Ueber den Tetanusbacillus. *Zeitschr. Hyg.* 1889. 7: 225-234.
- (30) KITASATO S. - Ueber den Tetanuserreger. *Arch. für Klin. Chirurgie*. 1889. 39: 422-428.
- (31) KNOBLOCH H. - Berliner Grabstein : Arthur Nicolaier. *Wochenpost*. 1982. 48: 22.
- (32) KOBEL T., MARTI M.-C. - 100 après. Découverte du bacille du tétanos (1884). *Rev. Méd. Suisse Romande*. 1985. 105: 547-556.
- (33) LEIBOVICI R. - Tétanos. In : *Pratique médico-chirurgicale* (A. Couvelaire, A. Lemierre & C. Lenormant, Eds.), Tome VIII, Masson & C^{ie}. Paris. 1931, p. 447-455.
- (34) LITTLEWOOD A.H.M., MANT A.K., PAYLING WRIGHT G. - Fatal tetanus in a boy after prophylactic tetanus antitoxin. *Brit. Med. J.* 1954. Aug. 21 : 444-445.
- (35) LITTRÉ É. - Dictionnaire de Médecine. 16^e édition, J.-B. Baillière et fils. Paris. 1886.
- (36) LOMBARD I., LEPOUTRE A. - Le tétanos en France en 1991 et 1992. *Bull. Épidémiol. Hebd.* 1993, 28: 177-178.
- (37) LONG A.P., SARTWELL P.E. - Tetanus in the US Army in World War II. *Bull. US Army Med. Dep.* 1947. 7: 371-385.
- (38) MOCHMANN H., KÖHLER W. - 100 Jahre Bakteriologie - Der Beweis der infektiösen Natur des Tetanus durch Arthur Nicolaier im Jahre 1884 und die Reinzüchtung des Tetanusbazillus durch Shibasaburo Kitasato im Jahre 1889. *Medicamentum*. 1982. 63: 27-32.
- (39) MOCHMANN H. KÖHLER W. - Meilensteine der Bakteriologie. V.E.B. Gustav Fischer Verlag. Jena. 1984. p. 223-236.
- (40) MOLLARET H.H., BROSSOLLET J. - Yersin, un pasteurien en Indochine. Belin. Paris. 1993.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

- (41) MOLLARET P., BASTIN R., DAMOISEAU B., GOULON M., POCIDALO J.-J., RAPIN M. - Le traitement héroïque du tétanos gravissime. *Presse Méd.* 1955. 63: 1413-1416.
- (42) MOLLARET P. - Prélude, choral et fugue au XIX^e siècle de la curarisation dans le tétanos. *Presse Méd.* 1965. 73: 2313-2317.
- (43) NICOLAIER A. - Ueber infectiösen Tetanus. *Deutsche Med. Wochenschr.* 1884. 52: 842-844.
- (44) NICOLAS J. - Maladies infectieuses (Tétanos). In : *Précis de Pathologie interne* (Balthazard, Cestan, Claude, Macaigne, Nicolas, Verger, Eds.) Tome I. G. Steinheil. Paris. 1907. p. 258-273.
- (45) NOCARD E., LECLAINCHE E. - Les maladies microbiennes des animaux. 2^e Éd. Masson & C^{ie}. Paris. 1898.
- (46) PAGEL J. - Biographisches Lexicon hervorragender Ärzte des neunzehnten Jahrhunderts. Urban & Schwarzenberg Verlag. Berlin NW. 1901.
- (47) PELLETIER A., ROURE C. - Le tétanos en France en 1990. *Bull. Épidémiol. Hebd.* 1991. 31: 179-180.
- (48) RAMON G. - Sur le pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine). *C. R. de l'Académie des Sciences.* 1923. 178: 1338-1340.
- (49) RAMON G. - Le tétanos et la vaccination au moyen de l'anatoxine tétanique. *Rev. Path. gén. et de Physiol. clin.* 1956. 675: 263-293.
- (50) REBIERE I. - Le tétanos en France en 1995. *Bull. Épidémiol. Hebd.* 1997. numéro spécial (février 1997): 10-11.
- (51) REBIERE I. - Le tétanos en France en 1996. *Bull. Épidémiol. Hebd.* 1998. numéro spécial (février 1998): 23-24.
- (52) RIAZI A., ODELIN M.F., LERY L., MOMPLOT C., POZZETTO B. - Réponse à la vaccination par l'anatoxine tétanique chez la femme âgée : étude prospective sur 42 mois. *Méd. Mal. Infect.* 1999. 29: 619-625.
- (53) RIGAL J.-J. - Observations sur quelques sujets de chirurgie pratique. *Ann. Clin. ou Recueil périodique de mémoires et observations* (Montpellier). 1814. 33: 235-246.
- (54) ROUX E., VAILLARD L. - Contribution à l'étude du tétanos. Prévention et traitement par le sérum antitoxique. *Ann. Inst. Pasteur.* 1893. 7: 65-140.
- (55) SAYRER L.A. - Two cases of traumatic tetanus. *N.Y. Med. J.* 1858. 4: 250-254.
- (56) SCHADEWALDT H. - Die Entdeckung der Tetanusbazillen. *Deutsche Med. Wochenschr.* 1975. 100: 2230-2232.
- (57) SCHREIBER W., MATHYS F.K. - Infectio. Infectious diseases in the history of medicine. Roche. Bâle. 1987.

Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81

- (58) SEBALD M. - Clostridium. In : *Bactériologie Médicale* (Le Minor L., Véron M., Éds.), 2^e édition. Flammarion Médecine-Science. Paris. p. 887-931.
- (59) SEDALLIAN A., DUBREUIL L. - *Clostridium* autres que *C. difficile*. In: *Manuel de Bactériologie Clinique*. 2^e édition, vol. III. Elsevier (Collection Option/Bio). Paris. 1994. p. 1589-1600.
- (60) SOURNIA J.-C. - Histoire de la médecine. La Découverte/Poche (Sciences humaines et sociales). Paris. 1997.
- (61) SUN K.O. - Outbreak of tetanos among heroin addicts in Hong Kong. *J.R. Soc. Med.* 1994. 87: 494-495.
- (62) SUTTER R.W., ORENSTEIN W.A., WASSILAK S.G.F. - Tetanus. In: *Bacterial Infections of Humans* (Evans A.S., Brachman P.S., Eds.), 3^e éd., Plenum Medical Book Company. New York. 1998. p. 741-757.
- (63) THÉODORIDES J. - Des miasmes aux virus. Eds. L. Pariente. Paris. 1991.
- (64) TIZZONI G., GATTANI G. - Über das Tetanusgift. *Centralbl. für Bakt.* 1890. 8: 69-73.
- (65) UDWADIA F.E. - Tetanus. Oxford University Press. Bombay. 1994.
- (66) VOGEL G., ANGENMANN H. - Atlas zur Biologie. Deutscher Taschenbuch Verlag G.m.b.h. & Co., München. 1967.
- (67) WELLS T.S. - Three cases of tetanus in which woorara was used in the treatment. *Medical Times and Gazette*. 1859. 21: 564-566.
- (68) WINDHOLZ M., BUDAVARI S., BLUMETTI R.F., OTTERBEIN E.S. - The Merck Index. 10^e édition. Merck & Co. Rahway (U.S.A.) 1983.

Légendes des figures

=====

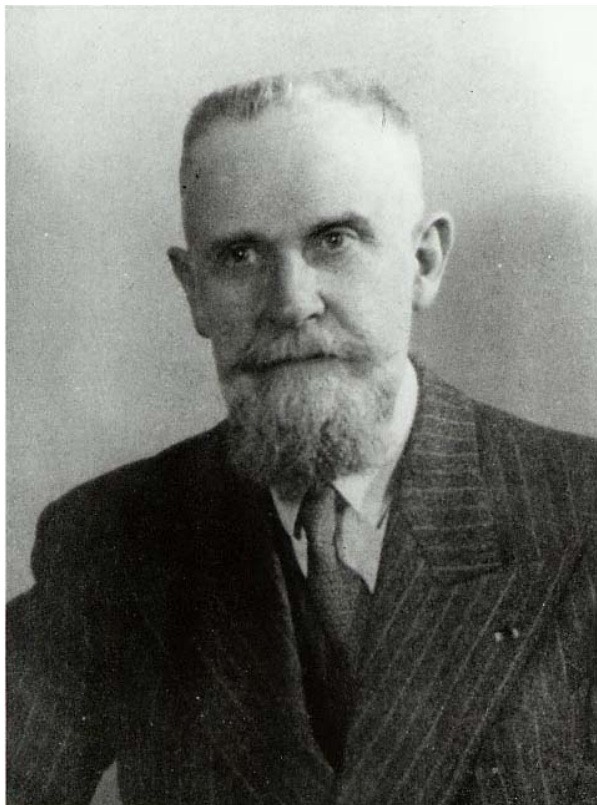


Fig. 1 - Gaston RAMON (1886-1963).

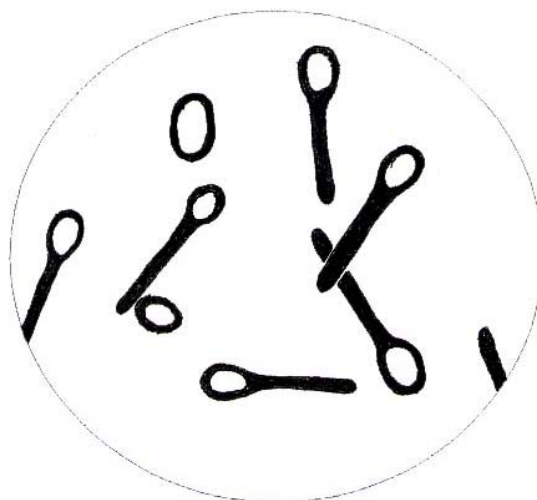


Fig. 2 - *Clostridium tetani* (Bacille de Nicolaier) : Aspect microscopique.

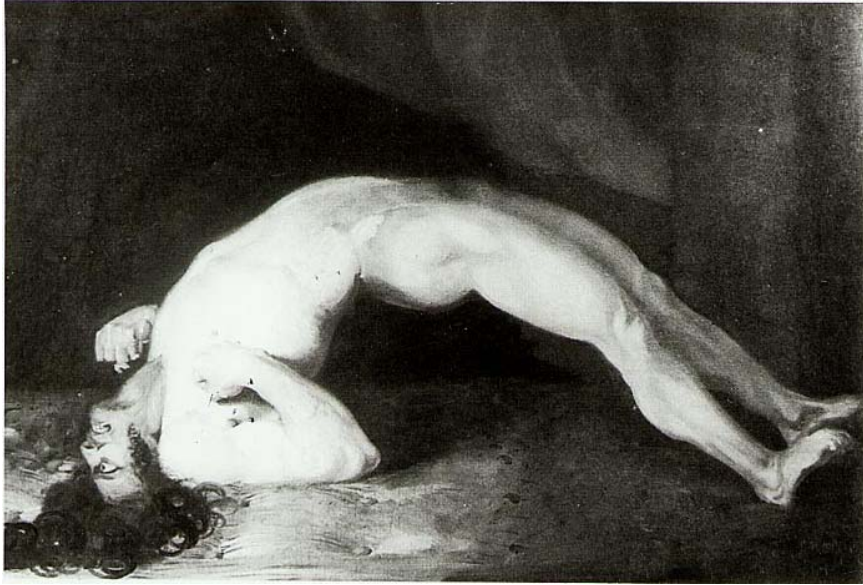


Fig. 3 - Tableau clinique classique de l'opisthotonos. Il s'agit d'un soldat anglais blessé lors de la bataille de Waterloo et atteint de tétanos, peint par Sir Charles Bell (1763-1842), chirurgien, anatomiste et physiologiste écossais (Edimbourg).



Fig. 4 - Baron Dominique LARREY (1766-1842), chirurgien en chef de la Grande Armée d'Empire.

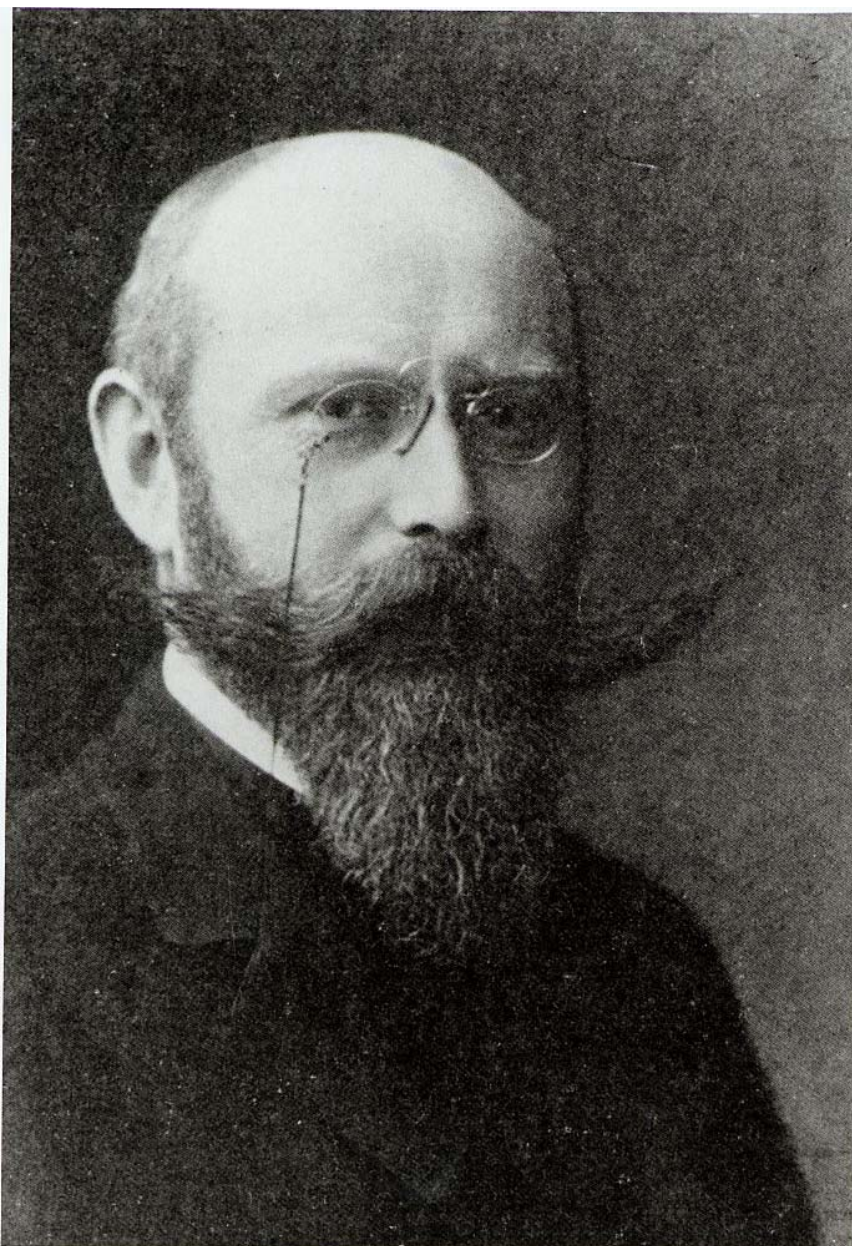


Fig. 5 - Arthur NICOLAIER (1862-1942).

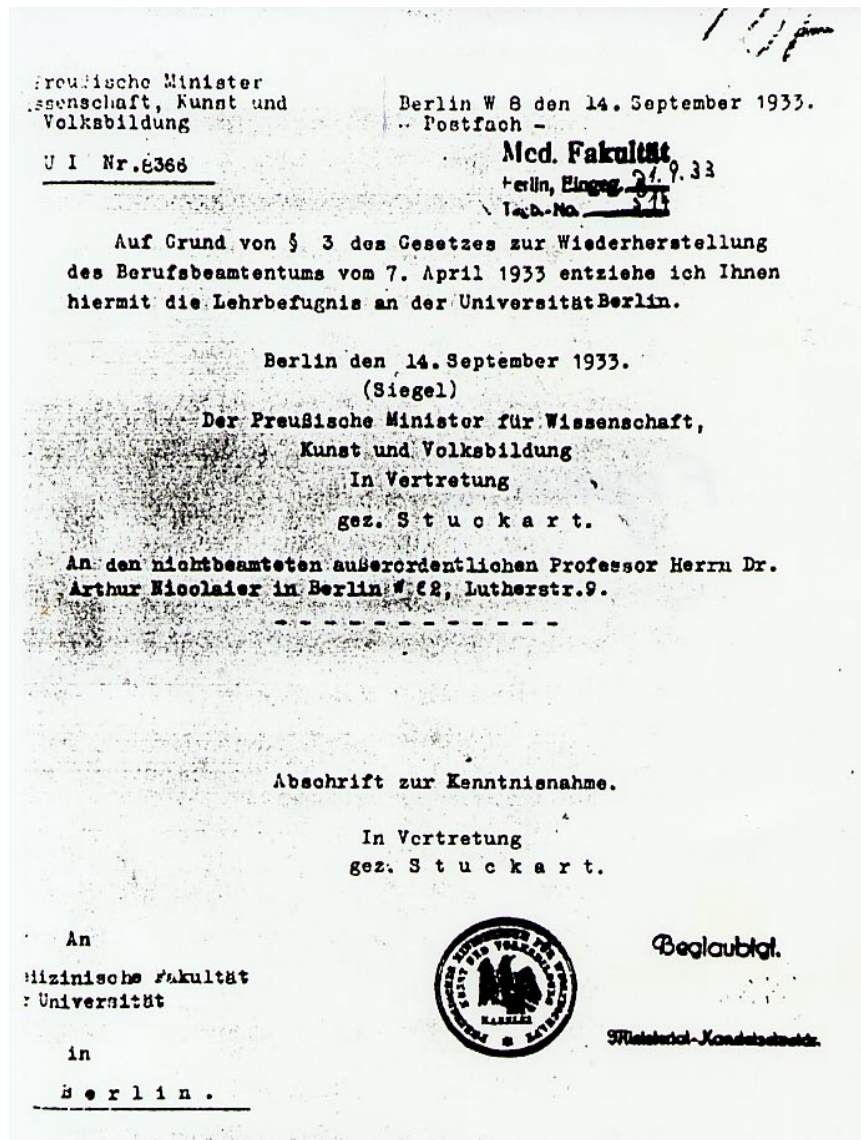


Abb. 60. Entzug der Lehrbefugnis Arthur Nicolaiers am 14. September 1933 (aus dem Archiv der Humboldt-Universität zu Berlin)

Fig. 6 - Lettre du Ministère (allemand) des Sciences, des Arts et de l'Éducation nationale (1933) adressée au Professeur A. Nicolaier frappant celui-ci d'interdiction d'enseigner.

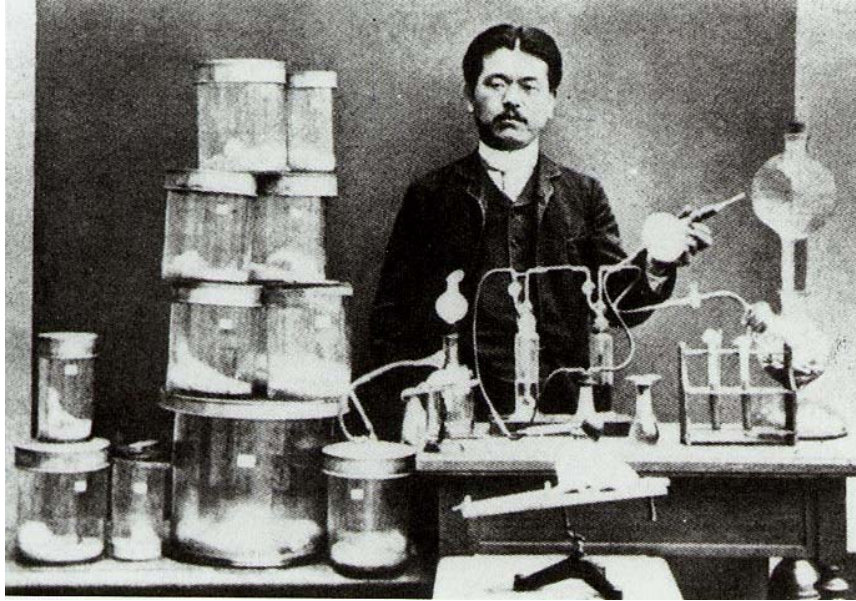


Fig. 7 - Shibasaburo KITASATO (1852-1931) en 1899 à l'Institut d'Hygiène de Berlin (Dir. R. Koch) avec son ingénieux appareillage pour les cultures anaérobies.



Fig. 8 - Shibasaburo KITASATO (1852-1931) en 1915 (le bactériologiste japonais a 63 ans) lors de l'inauguration de son Institut des maladies infectieuses, actuellement Institut Kitasato.

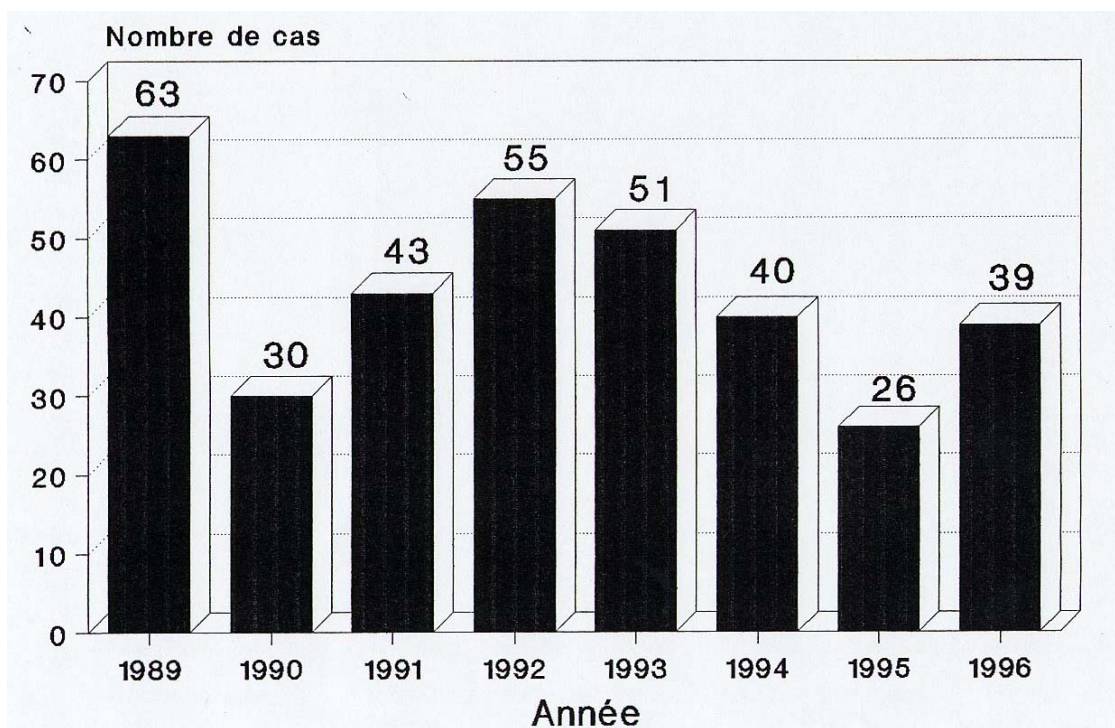


Tableau I. - Nombre de sujets atteints de tétanos en France de 1989 à 1996 [d'après les références (36), (47), (50) et (51)].