

θειμένον εἰς τὸ περιβάλλον, τόσον ἐνωρίτερον τελεῖται ἢ ἐναντίον τῆς διφθερίτιδος ἀνοσοποίησης (βεβαίως ἄνευ ἐμφανοῦς τινὸς λοιμώξεως). Τὸ σχετικῶς μέγα ποσοστὸν θετικῶν μαρτύρων—ψευδαντιδράσεων εἰς πολὺ μικρὰ παιδιά (ἐν ἀντιθέσει πρὸς τὰ μέχρι σήμερον παρατηρηθέντα) ὡς καὶ ἡ ἐπιταχυνθεῖσα θετικὴ ἀντίδρασις δεικνύουσι τὴν ἄλλεργίαν τοῦ ὄργανισμοῦ, ἥτοι ὅτι οὗτος πρῶτῶς ἔρχεται εἰς ἐπαφὴν πρὸς τὸν μικροοργανισμὸν τῆς διφθερίτιδος, ὡς ἐξ οὗ προκύπτει ἡ μεταβολὴ τῆς ἰκανότητος πρὸς τὸ ἀντιδρᾶν, ἡ ταχύτερα δηλονότι καὶ ἐλάχιστα διαρκοῦσα ἀντίδρασις πρὸς τε τὸν μικροοργανισμὸν καὶ τὴν τοξίνην αὐτοῦ.

Ἀπὸ πρακτικῆς ἀπόψεως, ἵνα τις παρακολουθήσῃ τὴν πορείαν τῆς αὐτομάτου ταύτης ἀνοσοποίησης ἐναντίον τῆς διφθερίτιδος εἰς τὰ παιδιά πρέπει νὰ καταγράψῃ τὴν πορείαν τῆς ἀντιδράσεως Schick ἀπὸ τῆς α' ἡμέρας μέχρι τῆς δ' μετὰ τὴν ἐκτέλεσιν.

Ἐξ ἄλλου ἐκ τῶν εὐρημάτων τῆς μελέτης ταύτης προκύπτει, ὅτι, ὡς ἔχουσι νῦν τὰ πράγματα, εἶναι περιττὸς ἐν Ἑλλάδι ὁ κατὰ μάζας ἀντιδιφθεριτικός ἐμβολιασμὸς τῶν παιδίων (0-14 ἐτῶν, τῶν συνήθως εὐπαθῶν δηλονότι ἡλικιῶν) διότι ἡ ἀνοσοποίησις των τελεῖται αὐτομάτως διὰ χρυσιμολύνσεων. Ὁ ἐμβολιασμὸς οὗτος δύναται νὰ περιορισθῇ εἰς πολὺ μικρὰ παιδιά 0-5 ἐτῶν π. χ., ἐφ' ὅσον οἱ γονεῖς ἐπιθυμοῦσι τοῦτο ἢ ἐφ' ὅσον εὐρεθῇ εἰς τὰ ὑπ' ὄψει παιδιά ἢ κατὰ Schick ἀντίδρασις θετικὴ.

#### HYGIÈNE. — **Recherches sur la toxicité des bacilles de la diphtérie, isolés des personnes de l'entourage des diptériques.**<sup>1</sup>

par G. P. Alivisatos.<sup>2</sup> Communiquée par G. Joakimoglou.

Par une communication antérieure G. P. Alivisatos, Messinezis et Georgopoulos<sup>3</sup> avaient démontré que la moindre importance de la diphtérie en Grèce, par rapport aux autres maladies infectieuses infantiles, signalé déjà par G. P. Alivisatos<sup>4</sup> et par le même avec Papaioannou<sup>5</sup> est due au fait que la population infantile est très peu sensible à la toxine diphtérique. Ceci a été mis en évidence par le petit pourcentage des réactions de Schick positives chez les enfants d'Athènes âgés de 0-14 ans, surtout si l'on tient compte des résultats obtenus dans d'autres pays plus éloignés, ou et à plus forte raison, plus proches de l'Équateur. Cette constatation a été attribuée à l'immunisation clandestine de la population due à la grande diffusion du bacille diphtérique. Celui-ci, circulant d'une bouche à l'autre, paraît perdre très

<sup>1</sup> Ἐρευνα ἐπὶ τῆς τοξικότητος τῶν διφθεριτικῶν βακτηριδίων τῶν ἀπομονωθέντων ἐξ ἀτόμων τοῦ περιβάλλοντος ἀσθενῶν ἐκ διφθερίτιδος.

<sup>2</sup> Travail des Laboratoires d'Hygiène de l'Université d'Athènes et de l'Épidémiologie de l'École d'Hygiène (Dir. Prof. G. P. Alivisatos).

<sup>3</sup> Voir «Praktika» de l'Académie 11.6.942.

<sup>4</sup> Voir «Praktika» de l'Académie 28.5.942.

<sup>5</sup> Voir «Praktika» de l'Académie 28.5.942.

vite, dans notre climat, ses qualités toxigènes, tout en conservant ses qualités antigéniques.

Il est évident que cette hypothèse devait être vérifiée par des recherches spéciales, dont la première étape serait de constater quelle est la toxicité des bacilles diphtériques isolés dans l'entourage du malade de diphtérie. A cet effet nous nous sommes mis depuis 1934, époque à laquelle nous avons attribué<sup>1</sup> la minime morbidité et mortalité de la diphtérie en Grèce à l'immunisation clandestine envers le virus de cette maladie, à examiner la toxicité des bacilles diphtériques isolés de l'entourage de malades.

Comme il est déjà connu<sup>2</sup> par des travaux antérieurs, sur 10833 personnes de l'entourage des malades de diphtérie, examinés par le Med. Research Council e. t. c., 892 personnes, soit 8 % ont été trouvés porteurs sains de germes et ceux là les 866, soit 7 %, portaient des germes toxigènes. Au contraire sur 7914 personnes examinées, mais qui n'étaient pas entré en contact avec des malades de diphtérie, 325 soit 4 %, étaient porteurs sains des germes; mais de tous ces bacilles ainsi isolés seulement 49 étaient toxigènes, soit en tout 0,6 % porteurs de germes toxiques, par rapport au nombre total des examinés.

Il ressort de ces recherches qu'il y a dix fois plus de porteurs de bacilles toxigènes à l'entourage des malades qu'ils n'existent pas parmi les porteurs de germes sains, c'est à dire en dehors de tout contact avec des malades de diphtérie.

D'autre part Doull et Lara<sup>3</sup> sur 2136 personnes qui appartenaient aux familles de 758 cas de diphtérie et qui étaient entrées en contact avec ces derniers, ont noté, dans un mois, 59 cas de diphtérie soit 2,8 %. Au contraire les mêmes auteurs sur 4665 personnes familiaires de 1044 porteurs sains du bacille diphtérique ont noté dans le même laps de temps seulement 0,31 % de cas. En faisant soustraire de ces deux pourcentages 0,10 %<sup>4</sup>, ce qui

<sup>1</sup> Γ. Π. *Ἀλιβιζάτου*: Περὶ ἐπιδημῆσεως καὶ κρυψιμολύνσεως. Epidemesis and cryptomianisis (en grec et en anglais). «Asclépios» Ααῦτ 1934. Nr. 8.

<sup>2</sup> Medical Research Council Bacteriological Committee: Diphtheria, London 1923 H. M. S. O.

<sup>3</sup> Doull, J. A. and Lara, H: The epidemiological importance of diphtheria carriers, Amer. Jour. Hyg. 5. p. 508.

<sup>4</sup> En d'autres termes ce taux (0,10 %) représente la chance de s'infecter indépendamment de son entourage (de malades diphtériques ou de personnes familiaires - porteurs sains des germes diphtériques).

représente le taux de la morbidité diphtérique constaté pendant le temps de l'exécution de cette étude en U. S. A. (10 pour dix mille), on aura 2,7 % pour le premier groupe et 0,21 % pour le second, c'est à dire 13 fois plus de personnes contractent la maladie dans celui-là que dans celui-ci.

Nos moyens et notre organisation sanitaire ne nous permettant pas de de telles études, nous nous sommes borné à faire des examens par culture dans l'entourage des malades diphtériques pour isoler les bacilles des porteurs de germes. Chaque bacille ainsi isolé était examiné dans la suite quant à son pouvoir toxigène.

C'est ainsi que pendant 6 ans (1934 - 1940) on avait pu examiner l'entourage de 52 malades de diphtérie. Ces malades s'étaient présentés pour consultation ou dans des Hôpitaux (surtout Hôpital des enfants<sup>1</sup> ou dans deux laboratoires (l'un universitaire et l'autre privé).

Naturellement leur distribution par âge ne représente pas un échantillon fidèle de la distribution par âge de la diphtérie à Athènes parcequ'il contient un nombre beaucoup plus élevé de tous petits enfants. Les cas provenaient de tout les quartiers d'Athènes et environ, mais l'examen bactériologique de la cavité rhinopharyngienne pour l'isolation du bacille diphtérique n'a pas pu se faire toujours sur tous les membres de la famille du malade, quoique dans la plupart des cas on visitait la maison de celui-ci plus d'une fois et pendant des heures d'avance fixées pour trouver réunis tous les membres de la famille. Les causes étaient très différentes à savoir, membres travaillant toute la journée et ne rentrant que le soir, dans d'autres cas des sous-locataires ou des membres d'une deuxième famille co-habitante n'étaient pas présents à l'heure fixée e.t.c.

Le pourcentage de non examinés monte à 26 % mais tous étaient des adultes (âgés de plus de 14 ans).

Pour évaluer la toxicité des bacilles isolés on procédait d'après Neisser-Gins légèrement modifiée. On faisait une suspension de bacilles diphtériques isolés de la plaque originale de Löffler ou quelquefois d'une culture après repiquage en diluant chaque fois une anse normale de la culture dans 1 cm<sup>3</sup> et en préparant de celle-ci des nouvelles suspensions à 1:10 et 1:100. Après dépilation de la région ventrale ou dorsale d'un cobaye de 250-350 gr. on injectait dans l'épiderme à trois points différents 0,1 cm<sup>3</sup> de chacune

<sup>1</sup> Clinique et Ambulance du Prof. G. Makkas.

des suspensions. On suivait la réaction tous les jours et on notait le résultat du troisième jour: nécrose, réaction en concarde ou oedème épais entouré d'une zone fortement hyperhémique. Tout bacille donnant avec la dilution 1:1 des réactions au moins telles comme elles sont représentées par les photographies 1 et 2 (oedème et gonflement d'un diamètre de deux centim. avec une large zone inflammatoire) était caractérisé comme toxigène (voir plus bas).



Fig. 1. - Photographie d'un cobaye le 2<sup>er</sup> jour après injection de 0,1 de la suspension du bacille diphtérique (1:1).

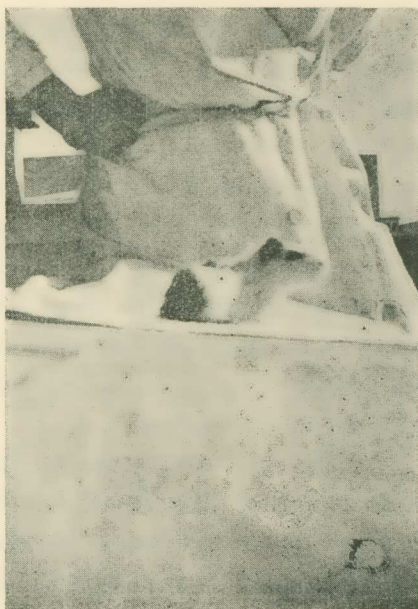


Fig. 2. - Photographie du même cobaye le 3<sup>me</sup> jour après l'injection.

Tous les résultats sont portés sur le tableau I sur le côté droit duquel sont enregistrées les personnes de l'entourage du malade qui n'étaient pas des porteurs des germes, tandisque sur le côté gauche on a inscrit les porteurs de germes et noté d'une croix ceux d'entre eux qui portaient des germes toxigènes.

Sur 247 personnes qui consistaient l'entourage des malades 184 (74 %) furent examinés. Le bacille diphtérique a pu être isolé 64 fois, c'est à dire dans 34,7 % du nombre total des examinés. 14 fois le bacille était toxigène dans le sens que nous avons indiqué plus haut ce qui fait 6,5 % sur le même nombre et 22 % sur le nombre des personnes trouvées porteurs du bacille.

Mais si nous comptons seulement les 4 cas où il y a eu une nécrose de la peau par l'injection de la plus forte suspension parmi les trois dilutions alors cela fait seulement 2 % de bacilles toxigènes sur le nombre total des examinés et 6 % sur le nombre des trouvés porteurs de germes. (97 % en Angleterre).

Ce qui frappe aux yeux tout de suite c'est le grand nombre des personnes trouvées porteurs de germes dans l'entourage des malades c'est à dire dans 34,7 % des cas, tandis qu'en Angleterre on en a trouvé seulement 8 %. Mais au contraire en Angleterre le 97 % des bacilles isolés des porteurs de germes de l'entourage des malades (866 sur 892) étaient toxigènes, tandis que dans notre cas seulement 14 (22 %) l'étaient et si on ne compte que les bacilles qui produisaient une nécrose seulement 4, c'est à dire le 6 %. On remarque que dans notre cas les porteurs de germes toxigènes sont exclusivement des enfants âgés de 0 - 9 ans, or en acceptant, comme il est naturel, que tous les bacilles isolés dans une famille appartiennent à la même souche on en conclura que quand la contagion se fait du côté du malade le même bacille devient très vite atoxique en se logeant dans la cavité rhinopharyngienne des adultes.

Il faut aussi mentionner que dans l'entourage des porteurs des germes trouvés toxigènes deux fois il s'est déclaré une diphtérie classique: une fois (No 52 et 16) c'est la mère, personne cachectique, qui fût infectée par son enfant âgé de 2 ans, tandis que les deux autres membres de la famille (père et enfant de 4 ans) n'étaient même pas porteurs de germes. Ici l'animal a répondu par une nécrose aussi à la suspension 1 : 100. Une autre fois (No 23) un enfant a infecté son petit frère de quelques mois; l'animal injecté avec la suspension à 1 : 1 n'a présenté qu'une réaction inflammatoire très forte avec oedème de la grosseur d'une noix. Dans la même famille il y avait encore un porteur de germes toxigènes âgé de 8 ans. La réaction produite chez l'animal par le bacille isolé de celui-ci n'a pas aussi abouti à une nécrose. Trois autres membres de la famille n'étaient pas porteurs de germes.

Deux autres fois (dans les cas 9 et 35 et 15 et 26) la diphtérie avait attaqué presque simultanément deux membres de la même famille, dans la famille des No 15 et 26 il y avait encore un porteur de germes toxigènes mais la réaction produite chez l'animal avec le bacille isolé n'a donné avec la suspension 1 : 1 qu'une réaction inflammatoire très forte mais sans nécrose. Tous les autres porteurs de germes même toxigènes, adultes ou enfants, ne

présentaient rien en dehors de quelques rougeurs de la cavité buccale ou quelquefois d'une tuméfaction très légère des amygdales. Ceci prouve une fois de plus que la toxicité des bacilles de diphtérie évaluée sur le cobaye ne correspond pas tout à fait à ce qui est la toxicité sur l'homme. En tout cas par les examens exposés ici il a été démontré que dans l'entourage des malades de diphtérie, il existe un très grand nombre des porteurs de germes, beaucoup plus grand qu'il n'a été trouvé ailleurs, mais que ces personnes portent de germes devenus atoxiques ou possédant une toxicité minime, d'où les cas secondaires de diphtérie franche dans la même famille sont très rares. C'est par ces infections occultes, par des bacilles atoxiques ou très peu toxiques, infections qu'on pourrait aussi appeler des infections subcliniques, que la plupart des enfants s'immunisent ou que ceux parmi eux qui sont en voie d'immunisation par un contact répété avec le bacille consolident leur état d'immunisation par une nouvelle infection occulte.

## Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ϊ Σ

Ἐν συνεχείᾳ πρὸς τὴν μελέτην τῶν Γ. Π. Ἀλιβιζάτου, Δ. Μεσσηνέζη καὶ Γ. Γεωργοπούλου δι' ἧς διὰ τοῦ ποσοστοῦ τῶν θετικῶν Schick ἀπεδείχθη, ὅτι ἡ ἔνδημος τοῦ πληθυσμοῦ ἀνοσοποιήσις διὰ κρυψιμολύνσεων ἐναντίον τῆς διφθερίτιδος, δέον νὰ ἦναι λίαν ἐκτεταμένη ἐν τῇ χώρᾳ ἡμῶν, μελετᾶται διὰ τῆς παρουσίας ἐρευνῆς τὸ περιβάλλον τῶν ἀσθενῶν τῶν πασχόντων ἐκ διφθερίτιδος, ἵνα ἀνευρεθῇ τὸ ποσοστὸν τῶν ὑγιῶν μικροβιοφόρων καὶ τῶν ἐκ τούτων φερόντων τοξιγόνα βακτηρίδια διφθερίτιδος. Ἡ σύγκρισις τῶν εὐρημάτων τῆς μελέτης πρὸς ἐκεῖνα τὰ ὁποῖα διεπιστώθησαν ἐν ἄλλαις χώραις (ἐν Ἀγγλίᾳ καὶ Ἡν. Πολ. Βορ. Ἀμερικῆς), δι' ὁμοίας φύσεως ἐρευνῶν ἀποδεικνύει, ὅτι ἐν Ἑλλάδι τὸ ποσοστὸν τῶν ὑγιῶν μικροβιοφόρων περὶ τὸν ἀσθενῆ εἶναι κατὰ πολὺ μεγαλειότερον ἢ ἐν ταῖς χώραις ἐκεῖναις, ἔξιζνούμενον εἰς 34%, ἐνῶ ἐν Ἀγγλίᾳ ἦτο μόνον 8%. Τουναντίον τὸ ποσοστὸν τῶν εὐρεθέντων ἀληθῶς τοξιγόνων βακτηριδίων (τῶν προκαλούντων νέκρωσιν δηλαδὴ) ἦτο πολὺ μικρότερον ἀνερχόμενον εἰς 2%, ἐν ἀντιθέσει δὲ πρὸς τὴν Ἀγγλίαν ὅπου εὐρέθη 7%. Ἐκ τῶν ἐρευνῶν τούτων καταφαίνεται, ὅτι εἰς τὸ περιβάλλον τῶν πασχόντων ἐκ διφθερίτιδος ὑφίσταται μέγας ἀριθμὸς μικροβιοφόρων κυρίως μεταξὺ τῶν παιδίων, ἀλλ' ὅτι τὰ ἐκ τούτων ἀπομονούμενα βακτηρίδια εἶναι εἰς μέγα ποσοστὸν ἀτοξικά, ὅπερ καὶ ἐξηγεῖ τὴν διὰ τῶν προτέρων ἐργασιῶν εὐρεθεῖσαν ἐκτεταμένην ἔνδημον ἀνοσοποίησιν διὰ κρυψιμολύνσεων, ἐφ' ὅσον ταῦτα ἀνοσοποιοῦσι χωρὶς νὰ προκαλῶσιν ἐμφανῆ λοίμωξιν.

TABLEAU  
montrant les résultats des examens bactériologiques et biologiques  
dans l'entourage des cas de Diphthérie.

Age des personnes trouvées porteurs de germes. + = Germ. tox.							Age des malades	Age des personnes non porteurs de germes															
40 +	30-39	25-29	20-24	15-19	10-14	5-9		0-4	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-39	40 +							
								0-1 N° 1				1		1									
								N° 2	1	1,1	1,1				1	1							
								N° 3	Voyez No 23														
							1	N° 4		1					1,1	1							
								N° 5	1						1	1							
								1-2 N° 6		1					1	1,1							
								N° 7		1													
								N° 8															
								N° 9	Voyez No 35														
								N° 10	1														
								N° 11				1			1								
								2-3 N° 12		1					1	1							
								N° 13		1,1		1			1	1							
								N° 14				1		1	1	1							
								N° 15		1				1									
								N° 16	1						1								
								N° 17								1							
								3-4 N° 18					1	1									
								N° 19		1				1	1								
								N° 20					1	1	1								
								N° 21		1													
								4-5 N° 22		1				1,1									
								N° 23		1					1,1								
								N° 24					1	1									
								N° 25		1					1,1								
								N° 26	Voyez No 15														
								N° 27	1				1										
								N° 28						1	1								
								5-6 N° 29						1,1									
								N° 30	1					1,1									
								N° 31		1					1								
								N° 32			1				1								
								N° 33							1								
								6-7 N° 34															
								N° 35					1										
								N° 36		1					1	1							
								7-8 N° 37							1,1								
								N° 38							1	1							
								N° 39		1					1	1							
								N° 40	1	1					1	1							
								N° 41							1	1							
								8-9 N° 42	1						1,1								
								N° 43							1								
								N° 44		1				1	1								
								9-10 N° 45			1	1				1,1							
								N° 46	1	1					1	1							
								N° 47	1						1,1								
								10-14 N° 48	1	1					1								
								N° 49		1					1,1								
								15-19 N° 50							1	1							
								N° 51			1					1,1							
								Voyez No 16							20-29 N° 52		Voyez No 16						