

Recherches expérimentales sur la fièvre aphteuse

Autor(en): **Moosbrugger, G.A.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **90 (1948)**

Heft 4

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-589676>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

4. Il est important dans la lutte contre les maladies infectieuses du cheval, de séparer aussi bien et aussi vite que possible les cas de la maladie de Vallée et Carré des cas souffrants d'une infection à streptocoques.

Zitierte Arbeiten.

1. Degen, W., Diss. Zürich 1945. — 2. Eberbeck, Z. f. Vet.kde 1941, S. 311. — 3. Derselbe, Berl. münch. wien. Zeitschrift 1943, S. 167. — 4. Eberbeck und Hemmert-Halswick, Arch. f. wiss. u. pr. Tierhkd, Bd. 78, 1944, S. 473. — 5. Fortner, Berl. u. Münch. u. W. t. M. 1943, S. 98. — 6. Frey O., Diss. Zürich 1937. — 7. Gratzl E., Wien. tier. Mon. 1947, S. 566. — 8. Gräub E., Schweiz. Archiv f. Tierheilkde 1946, S. 640. — 9. Gysler M., Diss. Bern 1928. — 10. Hauser H., Schweizer Archiv f. Tierheilkde 1946, S. 578. — 11. Holz, K. B. T. W. 1938, S. 257. — 12. de Kock G., 7th and 8th Rept. Dir. of vet. Research., Union of South Africa 1920 and Diss. Bern 1923. — 13. Keller F., Diss. Zürich 1935 (?). — 14. Krupski A., Schweizer Archiv f. Tierheilkde, 1930, S. 468. — 15. Derselbe, Schweizer Archiv f. Tierheilkde, 1931, S. 435. — 16. Krupski, Grumbach u. Lehmann, Bull. Schweiz. Akad. der Med. Wiss. vol. 2, 1946, S. 209. — 17. Meier H., Schweiz. Zeitschr. f. Path. und Bakt. Bd. 8, 1945, S. 1. — 18. Messerli W., Schweiz. Arch. 1947, S. 43. — 19. Steck W., Schweiz. Arch. f. Tierheilkde 1940, S. 349. — 20. Derselbe, Schweiz. Arch. f. Tierheilkde 1943, S. 441. — 21. Derselbe, Schweiz. Arch. f. Tierheilkde 1946, S. 61. — 22. Derselbe, Schweiz. Arch. f. Tierheilkde 1946, S. 389. — 23. Derselbe, Schweiz. Arch. f. Tierheilkde 1946, S. 578. — 24. Derselbe, Bull. acad. suisse des scièn. méd. vol. 1946, p. 454. — 25. Derselbe, Schweizer Arch. f. Tierheilkde 1947, S. 49. — 26. Derselbe, Schweiz. Archiv f. Tierheilkde 1947, S. 548. — 27. Steck W. und Hauser H. Experientia 1948 S. 76. — 28. Wyßmann, Schweiz. Arch. f. Tierheilkde 1915, S. 427. — 29. Zschokke E., Schweiz. Arch. f. Tierheilkde 1883, S. 11, 1886, S. 293. — 30. „Mitgeteilt“ der Schweiz. Stud.-Komm., Schweiz. Arch. f. Tierheilkde 1946, S. 522.

Office vétérinaire fédéral Prof. Dr. Flückiger.
Institut vaccinal Dr. Moosbrugger.

Recherches expérimentales sur la fièvre aphteuse.

Compte rendu de quelques travaux effectués dans l'institut vaccinal de Bâle au cours des années 1945 à 1947.

Par Dr. G. A. Moosbrugger.

I. Introduction.

Au cours de ces dernières années l'institut vaccinal fédéral de Bâle a dû porter son effort principal sur la fabrication de vaccin. En effet, bien que la Suisse ait été pratiquement totalement indemne de fièvre aphteuse, cette maladie a sévi avec une inten-

sité variable à l'étranger et souvent de façon dangereusement proche de nos frontières. Il a donc été nécessaire de faire tout d'abord face à ce danger et l'activité de recherche en a pâti.

Néanmoins quelques essais ont pu être menés à chef, et, s'ils mériteraient une étude plus détaillée, leur importance nous paraît assez grande pour justifier leur publication dans leur état actuel. En effet, dès 1946, la situation epizootologique à l'étranger a imposé une nouvelle augmentation de la fabrication, de sorte que nous ne voyons pas la possibilité de confirmer par des essais nouveaux les points qui dans cette publication, demanderaient encore des compléments.

II. Vérification de l'action désinfectante de l'anisol.

L'anisol (benzoate de méthyle) a été proposé par Vianello tout d'abord seul, puis en combinaison avec l'hydroxyde d'alumine pour la préparation d'un vaccin dit concentré qui devait être supérieur à celui de Waldmann et Köbe. Dans l'idée de son inventeur la formaline de ce dernier vaccin n'a qu'un effet antiseptique. En outre, 90% du virus resterait sur les filtres en cours de fabrication. L'anisol aurait donc pour but de supprimer cette filtration et de fournir ainsi un vaccin ayant une teneur plus élevée en virus, ce qui devrait assurer une plus forte immunité tout en permettant l'emploi de doses plus faibles.

Ce vaccin a été l'objet d'une polémique assez vive en Italie et nous n'avons pas l'intention d'y prendre part, ayant envisagé le problème sous un tout autre angle.

En Suisse la vaccination est obligatoire dans l'immense majorité des cas. De ce fait l'état qui l'a commandée est tenu de réparer les pertes qui en découlent non seulement dans les cas tout à fait certains (et qui sont quasi inexistantes) mais surtout dans les cas douteux. Car le doute motivé est au bénéfice du propriétaire de bétail. En d'autres termes c'est l'état qui doit démontrer l'inocuité du produit dont il exige l'emploi. Cette servitude est impérative.

Or, dans les publications originales de Vianello, l'effet de l'anisol est décrit en détail et il en ressort que seuls les microbes asporulés sont détruits à coup sûr. Il était donc primordial de vérifier tout d'abord ce fait avant de contrôler l'effet immunisant du vaccin lui-même. Les essais de Vianello ont porté sur les microbes suivants: coli, proteus, brucella, staphylocoques, streptocoques, pyogènes.

Les nôtres, beaucoup plus modestes, ont porté sur deux aéro-

bies. Toutefois alors que Vianello a fait ses contrôles en solution physiologique, nous avons fait les nôtres en présence d'hydroxyde d'alumine, craignant à juste titre, une activité protectrice de ce dernier produit. Nous donnons ci-dessous deux des protocoles d'essai.

Nos recherches confirment donc celles de Vianello et nous pouvons les résumer comme il suit.

a) L'anisol, à température favorable détruit, en 1 heure à 25° les microbes non sporulés.

Vaccin souillé artificiellement d'une culture de B. Anthracis	Dilution de la culture	Ensemencement de 10 gouttes après séjour à l'étuve de	Lecture		Observations
			24 heures	48 heures	
Vianello à l'anisol	1 : 1000	2 heures 18 „ 24 „	20 col. 7 „ 10 „	20 col. 11 „ 10 „	7 de B. Anthracis
	1 : 10 000	2 heures 18 „ 24 „	1 col. 3 „ 1 „	3 col. 6 „ 5 „	1 de B. Anthracis 3 „ „ „ 2 „ „ „
	1 : 100 000	2 heures 18 „ 24 „	1 col. 0 „ —	2 col. 1 „ —	0 de B. Anthracis 0 „ „ „
Waldmann et Köbe au formol	1 : 1000	2 heures 18 „ 24 „	150 col. 150 „ 150 „	150 col. 150 „ 200 „	B. Anthracis pur „ „ „ „ „ „
	1 : 10 000	2 heures 18 „ 24 „	60 col. 70 „ 60 „	60 col. 70 „ 60 „	B. Anthracis pur „ „ „ „ „ „
	1 : 100 000	2 heures 18 „ 24 „	10 col. 11 „ 8 „	18 col. 17 „ 15 „	B. Anthracis pur „ „ „ „ „ „

Vaccin souillé artificiellement d'une culture de coli	Dilution de la culture	Ensemencement de 0,5 cmc après séjour à l'étuve de	Lecture		Observations
			24 heures	48 heures	
Vianello à l'anisol	1 : 1000	10 min. 20 „ 30 „ 60 „	15 col. 2 „ 1 „ —	35 col. 4 „ 4 „ 1 „	coli typique
	1 : 10 000	10 min. 20 „ 30 „ 60 „	6 col. — — —	25 col. 1 „ 1 „ 2 „	moisissures
Solution physio- logique. témoin	1 : 1000 1 : 10 000	10 à 60 min. 10 à 60 „	innom- brables	innom- brables	
Vianello à l'anisol	1 : 1000	18 heures 24 „	2 col. 1 „	6 col. 3 „	subtilis id. moisissures
	1 : 10 000	18 heures 24 „	— 1 col.	— 3 col.	subtilis

b) Son action sur les microbes sporulés est insuffisante.

c) L'action de la formoline à la concentration obtenue dans le vaccin, soit 0,2 pour mille est pratiquement nulle, même sur des microbes particulièrement fragiles. Ce résultat obtenu en présence d'hydroxyde d'alumine, est très intéressant, car on trouve encore dans certains travaux l'opinion que le formol du vaccin Schmidt-Waldmann a un effet bactériostatique, voire bactéricide. C'est ce qui a incité certains à le remplacer par du phénol, ou bien à supprimer la filtration, seule méthode assez sûre, si elle est bien exécutée, pour garantir une stérilité totale. Les travaux de Hohm, comme ceux de l'institut de Bâle, et dont il sera parlé dans la suite de ce mémoire, démontrent que le formol a une action sur

le virus seul et qu'il est indispensable dans la préparation d'un vaccin dont le virus ait à coup sûr, perdu toute activité infectieuse.

Au surplus, le formol n'ayant pas d'action désinfectante, on comprend mieux combien il est indispensable lors de l'injection du vaccin, de travailler stérilement pour éviter toute souillure du contenu des flacons. C'est aussi pourquoi l'Institut de Bâle ne peut plus utiliser les flacons ouverts qui lui sont parfois retournés.

d) Un vaccin de ce genre, en tant qu'il soit admis (ce qui n'est pas le cas en Suisse en application de la législation en vigueur) ne pourrait l'être qu'après détermination bactériologique de tous les germes vivants, qu'il contient et vérification de leur inocuité totale. Or un vaccin préparé ne peut plus être stérilisé. La présence d'un germe pathogène à un degré quelconque a pour conséquence inéluctable la destruction de la fabrication entière. C'est donc s'interdire a priori la préparation industrielle en grandes quantités simultanées, la seule qui garantisse un produit d'une stabilité suffisante, car les variations inévitables des produits de base ne se compensent à coup sûr qu'à partir d'une quantité minimum. En effet, pour diminuer les risques il est indispensable de préparer le vaccin par quelques litres à la fois, faute de quoi on devrait détruire 500 ou 600 litres d'un coup (production normale simultanée de l'institut) ce qui ne serait économiquement pas supportable.

e) Dans ces conditions une étude plus approfondie des qualités immunisantes du vaccin ne se justifiait pas et nous avons renoncé à l'entreprendre, cela à d'autant plus forte raison que la différence de posologie (30 cmc par dose au lieu de 50 cmc), n'est pas telle qu'elle puisse avoir un intérêt pratique quelconque. Au surplus, les défauts du vaccin de Waldmann et Köbe, durée de conservation limitée et sensibilité à la température, ne sont nullement éliminés même s'ils sont atténués ce qu'il aurait encore fallu prouver de façon certaine.

Cet essai a une valeur de portée générale en ce sens que tout vaccin doit en premier lieu être parfaitement et totalement inoffensif. Les arguments que nous avons développés s'appliquent donc à tout produit quelconque, qui pourrait être mis sur le marché et qui doit répondre à ces exigences impératives.

III. La transmission de la fièvre aphteuse à l'homme

est un fait dorénavant bien établi. Pourtant on distingue facilement deux écoles. Pour l'une, cette transmission est fréquente et facilement observable, c'est l'opinion courante en médecine

humaine. Pour l'autre, cette transmission est très rare et ne doit être admise que si les critères suivants sont remplis :

a) Retransmission de la maladie aux animaux sensibles, cobayes et bovins ;

b) détermination des anticorps spécifiques dans le sang du malade.

L'institut vaccinal travaillant chaque semaine avec des milliards de doses infectieuses devrait être un endroit propice à l'étude de ces transmissions. En fait, depuis sa création, un seul cas douteux a été constaté, mais son étude est assez intéressante pour mériter la publication car il montre que la vérité semble se trouver entre les deux opinions mentionnées plus haut, à vrai dire plus près de la seconde.

Selon Trautwein en 1932 et Waldmann en 1936 il n'y a que trois cas sûrs de transmission à l'homme ; ajoutons-y celui publié en 1939 par P. Rinjard, etc., et, en admettant que les uns ou les autres en ont omis un ou deux, ce qui est possible, mais peu vraisemblable, nous pourrions admettre que cette transmission est une extrême rareté. Nos travaux le confirment en ce sens qu'aucun employé de l'institut n'a jamais présenté le moindre symptôme de fièvre aphteuse bien que chacun d'entre eux ait été à répétitions fois piqué par l'aiguille chargée de virus lors de l'inoculation des animaux. A vrai dire, Magnusson a publié une série impressionnante de cas de fièvre aphteuse observés sur l'homme en Suède au cours de l'épizootie de 1939. Mais comparativement au nombre de têtes de bétail infectées, ces 11 contaminations constituent un nombre infime. Pour que la transmission s'effectue, il paraît indispensable que l'individu jouisse d'une sensibilité élective.

C'est bien ce qui semble s'être passé dans le cas suivant : Boucher G. Accident le 15. 6. 1945.

Au moment où l'animal est étourdi au masque à cartouché, le boucher G. se fait prendre dans les membres antérieurs de cette vache et tombe avec elle. Il présente une ecchymose très étendue sur toute la longueur du tibia droit, les couches supérieures de l'épiderme sont enlevées, mais il n'y a pas de plaie saignante. Cette ecchymose est traitée par compresse d'acétate d'alumine ; le boucher n'interrompt pas son travail.

Le 18. 6. 1945 le boucher G. revient à l'institut pour aider à la sortie de la viande ; il se plaint d'aphtes aux mains et aux pieds. A relever qu'il a déjà été la victime d'une infection au bacille du rouget ainsi que d'une brucellose. Au vu des lésions il est envoyé à la clinique médicale où le diagnostic de forte suspicion de fièvre aphteuse est posé. Les lésions sont les suivantes :

Pouce droit une ampoule profonde à la face externe avec légère

suffusion sous l'épiderme, de 6×12 mm assez nettement circonscrite.

Index droit tuméfaction de la pointe du doigt avec suffusion sous l'épiderme.

Annulaire droit: Autour de l'ongle forte tuméfaction; sous l'ongle couleur bleuâtre à la racine, ponctuée rouge à la pointe (G. affirme avoir vu le liquide se déplacer sous l'ongle le 17. 6. 1946. — La lésion, de l'avis du directeur de la clinique médicale, semble être vraisemblablement un panaris).

Pouce gauche: une ampoule en formation.

Auriculaire gauche: tuméfaction douloureuse à la racine de l'ongle.

Pied droit: plante, deux petites tuméfactions sous le talon; gros orteil, à la base du doigt une ampoule profonde avec légère suffusion assez nettement circonscrite.

Pied gauche talon bord externe une tuméfaction d'environ 5 mm de diamètre.

Lèvres. A la commissure droite une petite aphte de 2 mm de diamètre, très fraîche.

Tibia droit. Trois ecchymoses purulentes entourées d'un halo rouge diffus de 5 à 7 cm de largeur.

Un peu de lymphé est prélevée comme il suit: 3 gouttes du pouce droit; 0,1 cmc de dessous l'ongle de l'annulaire droit.

A relever que l'introduction de l'aiguille sous l'ongle non seulement n'est pas douloureuse, mais au contraire procure au patient une sensation de soulagement. Il est possible de déplacer l'aiguille sous l'ongle de côté et d'autre jusqu'à quelques millimètres de la racine sans que le patient réagisse. Le diagnostic de panaris en perd sa vraisemblance alors que celui d'aphte s'en trouve renforcé. La lymphé prélevée est ambrée et parfaitement limpide. Cette lymphé soit pure, soit diluée à 1 : 50 dans une solution de phosphate secondaire de P_H 7,6 est injectée pour chaque prélèvement sur 4 cobayes par voie intraplantaire. Le 25. 6. aucun des cobayes n'a réagi. En outre 5 cmc de sang sont prélevés aseptiquement et mélangés à 1,5 cmc d'héparine à 1 : 10 000. De ce mélange sont ensemencés

15 gouttes dans un tube de bouillon glucosé

1 " " " " " " "

5 " chaque dans deux tubes de gélose profonde

5 " chaque sur deux géloses au sang.

Le 20. 6. tous les milieux de culture sont restés stériles, excluant ainsi l'existence d'une septicémie microbienne.

Le 20. 6. le reste des dilutions de lymphé conservé au frigorifique est injecté par voie intracutanée sur la langue de deux taureaux de la race tachetée.

Le 23. 6. ces deux taureaux n'ayant pas réagi sont réinjectés avec une souche très faible et font en 24 heures une fièvre aphteuse typique, généralisée pour l'un 24 heures plus tard, prouvant ainsi la sensibilité des deux animaux.

Le boucher n'étant pas attaché à l'institut, il n'a pas été possible après sa guérison rapidement survenue de vérifier l'existence d'anticorps dans le sang. Rigoureusement parlant, ce cas devrait donc être classé parmi ceux où le diagnostic n'a pas été confirmé.

Il nous paraît néanmoins indispensable de le discuter. En effet on peut se demander si l'homme ne serait pas capable de faire une forme inapparente de la maladie, mais de servir par la suite de réservoir permanent de virus. Cette hypothèse a déjà été défendue et elle est d'importance au point de vue de la police des épizooties. Car si l'homme était réservoir de virus, toutes ces mesures seraient illusoires. A vrai dire, l'exemple seul de la Suisse serait suffisant pour prouver le contraire. Mais il est toutefois utile d'étudier les faits de plus près.

Il semble maintenant incontestable que les virus ou du moins la majorité d'entre eux, ne sont pas des organismes indépendants et qu'ils sont créés par leur hôte beaucoup plus qu'ils ne se multiplient eux-mêmes. L'hôte réagit donc de façon double: d'une part en souffrant, c'est la maladie avec tous ses symptômes et d'autre part en créant le virus, c'est le phénomène de sa multiplication. Rien ne s'oppose a priori à ce que les deux phases apparaissent séparément. En fait la seconde est connue de longue date dans le cas du virus des glandes salivaires du cobaye. Il serait possible que pour la fièvre aphteuse de l'homme, le virus capable parfois de causer la maladie ne trouve néanmoins pas dans son hôte le substratum propre à sa multiplication. Ainsi pourrait s'expliquer facilement la discordance entre l'abondance relative des cas cliniques (en tant que leur étiologie soit vraisemblable, c'est-à-dire qu'il y ait eu possibilité de contact direct ou indirect avec un foyer déclaré de fièvre aphteuse) et la rareté extrême des retransmissions incontestables à l'animal naturellement réceptif.

On peut donc bien admettre que, jusqu'à preuve formelle du contraire, l'homme n'est pratiquement pas en mesure de jouer le rôle de réservoir de virus. En revanche, son pouvoir de dissémination du contagion en qualité de véhicule passif est trop connu en épizootologie pour qu'il soit nécessaire d'y vouer ici une étude même succincte.

IV. Transmission de la fièvre aphteuse par l'air ou les poussières.

Bien que la transmission de la fièvre aphteuse par l'air n'ait jamais pû être prouvée (elle serait incompréhensible dans l'état actuel de nos connaissances), son existence et sa réalité sont encore

affirmées lors de toute invasion de la maladie. C'est par elle qu'on veut expliquer des contagions qui sans cela semblent inconcevables à celui qui ignore la subtilité du virus aphteux. En revanche, la transmission par des poussières entraînées par le vent, sans être d'une vraisemblance incontestable, n'est pas impossible a priori. Ayant besoin d'un donneur de sang pour des essais de culture de virus, nous avons profité de cette occasion pour faire une expérience qui, bien qu'isolée, n'en a pas moins une valeur extrême dans les conditions où elle a été faite.

Le 15. 5. 1945 un veau de 4 mois, N° GB 13584 SK 175, est introduit dans la partie infectée de l'institut et logé dans le local d'autopsie qui sert également d'écurie d'isolement et d'essais, parce que ses parois étant recouvertes de faïence, elle est facilement désinfectée.

Les 16. 5., 22. 5., 30. 5. et 12. 6. 1945 300 cmc de sang sont chaque fois prélevés stérilement alternativement dans la jugulaire droite et gauche.

Pendant cette période il a été fabriqué du vaccin les 17 et 18. 5., 24 et 25. 5. et 8. 6. et 14 et 15. 6. Pour chaque fabrication 40 animaux ont été infectés, soit 20 avec chacun des deux virus de fabrication de deux types différents. Les animaux ont été logés dans les écuries d'infection qui communiquent par un couloir de 6 mètres avec la salle d'autopsie. C'est par ce couloir qu'ils sont menés à la halle d'abatage et passent donc devant la porte de la dite salle d'autopsie.

En outre dans cette salle même, à deux mètres du veau donneur de sang, ont été logés des animaux témoins infectés par friction de suspension d'aphtes sur la langue du 7 au 9 juin, jour où ils ont été abattus après généralisation.

Le 14 juin deux nouveaux témoins sont infectés dans cette salle; le 16 juin un des témoins se détache et est retrouvé mangeant le foin placé devant le veau; celui-ci présente les premiers symptômes de fièvre aphteuse le 21 juin et il est abattu le 22 juin après généralisation. Pendant toute cette période, les précautions suivantes ont été prises:

- a) fourrager l'animal avec du foin provenant directement de la fenière;
- b) l'abreuver dans un seau réservé à cet effet;
- c) éviter tout contact direct avec lui sauf pour les prélèvements de sang;
- d) ne faire ceux-ci qu'au début du travail, c'est-à-dire avant d'avoir manipulé du virus. Si lors de l'opération un contact avec les mains était inévitable, les environs de la bouche n'ont jamais été touchés.

Il a donc été possible de garder plus de 30 jours en milieu hautement infecté un animal réceptif sans qu'il tombe malade. Il a suffi d'un contact direct pour que la maladie se déclare en 4 jours démontrant ainsi la réceptivité du sujet. Les mesures prises ont été d'une extrême simplicité, mais elles ont été exécutées avec une discipline rigoureuse par un personnel habitué à travailler avec du virus et qui connaît exactement les dangers qu'il fait courir.

Il ressort de cet essai :

1. Que la transmission de la fièvre aphteuse par l'air ou les poussières ne joue aucun rôle.
2. Que les mesures de désinfection prises dans l'institut après la fin du travail sont suffisantes pour que le personnel puisse avoir un contact direct avec des animaux réceptifs sans craindre l'apparition de la fièvre aphteuse.
3. Que dans les conditions où le travail se fait dans l'institut, il n'est guère admissible qu'une souche de virus puisse en supplanter une autre par contamination accidentelle ainsi que c'est fréquemment le cas dans les laboratoires d'étude de la fièvre aphteuse.

V. Essai de conservation du vaccin par dessiccation.

Les deux inconvénients majeurs du vaccin à l'hydroxyde d'alumine sont tout d'abord sa sensibilité aux variations de température et d'autre part sa courte durée de conservation. Le transport du vaccin à grande distance se heurte souvent à des difficultés insurmontables en raison de cette servitude de température et il n'est pas possible de préparer à l'avance des stocks si l'on n'a pas la certitude de les écouler avant la fin de leur durée de validité. Dans ces conditions le vaccin, quelle que soit sa valeur intrinsèque, ne rend pas dans la lutte contre la fièvre aphteuse, tous les services que l'on serait en droit d'attendre de lui, soit lorsque les foyers sont éloignés du lieu de fabrication, soit encore lors d'apparitions massives de la maladie ce qui exigerait des vaccinations très étendues d'emblée, pour lesquelles les stocks sont rarement suffisants.

Il pouvait donc sembler intéressant de traiter le vaccin par dessiccation dans un vide poussé après congélation, selon la méthode de Mudd-Flosdorf. A vrai dire, les chances de succès étaient a priori assez minces. En effet il ressort des travaux de Pyl qu'une congélation à -10° , ce qui appelle une modification de l'état corpusculaire de l'hydroxyde d'alumine fait disparaître les qualités immunisantes. Ces qualités se récupèrent par passage au moulin colloïdal. Relevons que cette congélation n'est pas poussée plus bas que 10° à 12° de sorte que l'état colloïdal subsiste.

Subsidiairement il était intéressant de voir si le virus était définitivement rendu inoffensif ou bien s'il était simplement masqué. Cette question avait été posée lors de la séance du 1^{er} juin 1939 de l'office international des epizooties par M. Willems, délégué de la Belgique. Le Prof. Waldmann avait alors reconnu que l'on ne savait rien de la vitalité du virus vaccin.

Nos essais, si modestes qu'ils aient pu être ont fourni un important élément de jugement dans ce domaine et l'on peut même prétendre que la méthode que nous avons involontairement trouvée peut être d'une valeur déterminante.

Selon toute vraisemblance, le vaccin ne peut pas être considéré comme contenant simplement un virus plus ou moins affaibli. En effet, si tel était le cas, on pourrait craindre, si l'on immunise des animaux particulièrement sensibles, voir la fièvre aphteuse apparaître sur un nombre peut-être infime, mais certainement déterminable de bovins. En outre on pourrait alors également envisager la création de porteurs de germes qui, après avoir fait une maladie inapparente, seraient néanmoins en mesure de disperser le contagion et d'être à l'origine de nouvelles éclosions.

Or le vaccin a été employé en Suisse, c'est-à-dire dans un pays totalement indemne, sur des centaines de milliers d'animaux. Que ces animaux soient particulièrement sensibles, des séries d'inoculations expérimentales exécutées dans l'institut de Bâle, l'ont surabondamment démontré. On n'a jamais depuis bientôt dix ans que le vaccin s'emploie, constaté une éclosion de fièvre aphteuse due à ce vaccin. Une expérience, faite sur des chiffres aussi considérables, donne une certitude totale. Elle corrobore les essais de laboratoire faits dans des conditions différentes, de façon plus sévère, mais sur un nombre plus faible (600 têtes) dans l'institut. En effet, aucun des animaux de contrôle, qu'ils aient reçu le vaccin sur la langue ou sous la peau, n'ont développé une fièvre aphteuse due à cette injection. Enfin les statistiques étrangères confirment le fait, étant entendu, qu'il s'agit exclusivement de vaccin à l'hydroxyde d'alumine avec adjonction de formol, à P_H convenable, ayant subi l'action ménagée de la chaleur et en tant que ce vaccin a été préparé selon toutes les règles de bien-facture connues en bactériologie.

Quant aux hypothétiques porteurs de germes l'exemple de la Suisse en démontre de façon irréfutable l'inexistence. Tous les printemps les alpes sises sur la frontière italienne sont chargées d'animaux provenant des régions les plus diverses. Ce bétail est immunisé avant la montée. Or il ne s'agit pas seulement de troupeaux entiers, qui se déplacent ensemble, mais en bonne partie d'animaux, qui sortent isolément d'écuries de la plaine pour y revenir après l'estivage. Tous les étés donc, plusieurs milliers de bovins quittent, après vaccination, leur troupeau non vacciné pour y réintégrer leur place quelques mois plus tard. On sait par expérience pratique que les porteurs de germes peuvent rester conta-

gieux plus de vingt mois. Les conditions les plus favorables pour l'éclosion de foyers dûs à ce genre de contamination se répètent donc chaque année à des milliers d'exemplaires et cela depuis bientôt dix ans dans notre pays. On n'a jamais constaté un seul foyer de fièvre aphteuse après la descente de l'alpage dans une écurie où un animal vacciné est entré en contact permanent avec des bovins non traités, donc hautement réceptifs. L'impossibilité totale de l'existence de porteurs de germes doit de ce fait être considérée comme rigoureusement démontrée.

D'autre part on peut se demander s'il est possible de vacciner un animal contre un virus au moyen de ce virus tué. Il y a quelques années on en admettait l'impossibilité et on avait érigé en axiome, la formule: sans infection, pas d'immunité. Néanmoins Vallée obtenait dès 1926 avec la fièvre aphteuse une immunité à vrai dire irrégulière avec du virus tué par le formol. Depuis lors les observations se sont multipliées avec des virus tels que l'herpès (Bedson), la vaccine (Parker); la psittacose (Lewinthal), qui démontrent qu'une immunité faible peut être obtenue. C'est pourquoi Lepine résume en 1943 l'état du problème comme il suit:

„Dans l'état actuel de la question, il ne nous est pas possible de décider, si l'immunité aux maladies à virus est produite par un mécanisme radicalement différent de celui qui intervient dans les maladies bactériennes, ni d'affirmer que la méthode de vaccination au moyen de virus tués ne nous permettra pas un jour, dans des conditions techniques favorables, de protéger les espèces sensibles à peu près aussi bien qu'au moyen des méthodes utilisant les virus-vaccins vivants. Il n'en demeure pas moins . . . que, jusqu'ici, dans l'ensemble, seules les méthodes de vaccination utilisant des virus atténués ou transformés en virus-vaccins, ont fait preuve d'une indiscutable efficacité dans l'établissement chez l'homme ou l'animal d'une immunité solide et de longue durée contre les infections à virus filtrables.“ (Levaditi, Lepine, Verge; Les ultravirus des maladies animales. Maloine, Paris, 1943, p. 258.)

C'est en se fondant sur cette conception que certains ont admis que le vaccin Schmidt-Waldmann constituait simplement un dépôt de virus actif, qui se libérait lentement en doses sous-infectieuses et causait ainsi une immunité de prémunition.

Or cette hypothèse ne tient pas devant les faits que nous venons de décrire ci-dessus. Nous avons vu et nous le répétons que le vaccin, préparé dans les règles, est totalement inoffensif et que l'on n'a pas pu observer, même sur les animaux hypersensibles, l'apparition de fièvre aphteuse ensuite de l'injection de vaccin.

Devons-nous donc admettre que le virus est tué? Il serait néanmoins osé de le prétendre ainsi que nos essais vont le faire voir.

Il faut admettre que, dans le vaccin Schmidt-Waldmann, le virus constitue avec l'hydroxyde d'alumine et sous l'action de la chaleur, du formol et des ions libres un complexe, qui dans certaines limites de température est extrêmement stable, mais dont l'équilibre peut être rompu soit que par élévation de cette température le virus soit profondément et irréversiblement modifié dans sa structure, soit que par congélation le virus soit masqué; dans les deux cas, le vaccin perd son efficacité sans toutefois récupérer son pouvoir infectieux.

Restait à savoir ce qui allait se passer si, par dessiccation à basse température, on détruisait de façon irréversible le caractère colloïdal de l'hydroxyde d'alumine, en d'autres termes si on rompait définitivement le complexe dans sa structure intime, mais cette fois en s'adressant au second élément puisque le virus est résistant au froid très poussé.

Nous donnons ci-dessous le relevé exact de notre expérience en relevant qu'il ne s'agissait que d'un essai préliminaire et que ses résultats ont été assez précis pour nous dispenser de les poursuivre, eu égard aux intentions qui nous guidaient. Du vaccin est prélevé dans un flacon prêt à l'expédition et mis en ampoules scellées de 50 cmc. Il a été desséché par les soins de l'institut vaccinal et sérothérapique à Berne exactement selon la technique de Mudd-Flosdorf (congélation brutale et très basse par la glace carbonique dans l'éther ou l'acétone dessiccation par le vide à 12—15 μ de Hg).

Après dessiccation il se présente sous la forme d'une poudre blanche amorphe et très fine. Le volume initial est rétabli par adjonction d'eau distillée et après une heure d'attente la suspension est examinée. L'aspect colloïdal a totalement disparu. La poudre est insoluble et sédimente rapidement. L'examen chimique donne les résultats suivants (entre parenthèses les chiffres des examens faits avant la dessiccation): refraction au refractomètre Zeiss prisme Ib 17.5 (17.3) P_H 8.9 (9.15) formaline libre calculée par réaction à la phloroglucine, extinction de la lumière 0/0 41,5 (36—38).

On constate immédiatement que le vaccin n'a pas été modifié quant à ses constituants chimiques si l'aspect colloïdal a disparu. Il semble uniquement qu'il y ait un peu plus de formaline libre et que le P_H se soit abaissé sans que la teneur en sels ait notablement changé.

Ce vaccin est dilué stérilement à un dixième, un centième et un

millième. 1 cmc de vaccin complet et de chaque dilution est injecté stérilement dans la muqueuse de la langue de l'animal Rd Gr 16189 SK 291 en piqûres groupées sur 4 points de la langue. Il n'y a aucune réaction après 24 heures. En revanche, 48 heures après l'injection on observe les premières aphtes aux points d'injection. 12 heures plus tard des aphtes secondaires apparaissent sur la langue et 66 heures après l'injection l'animal est abattu; la maladie a généralisé et on constate des aphtes aux quatre espaces interdigités, sur le bourrelet gingival, au fonds du palais et sur le pilier de la panse.

A titre de confirmation l'essai est répété selon la même technique sur l'animal K. Gr. 15862 SK 306. Exactement dans le même laps de temps, c'est-à-dire 48 heures, des aphtes apparaissent aux points d'injection du vaccin non dilué et des dilutions au dixième et au millième. 24 heures plus tard, à l'abatage la muqueuse de la langue ne forme plus qu'une seule aphte et on observe des aphtes sur le palais, les gencives inférieure et supérieure et sur le pilier du rumen. En revanche les onglons sont encore indemnes.

On doit tout d'abord se demander si une contamination accidentelle n'est pas responsable de l'apparition de la fièvre aphteuse. Cette possibilité doit être exclue pour plusieurs raisons; tout d'abord l'essai concluant fait avec un veau et dont ce mémoire fait mention; ensuite le fait que, aux cours des nombreux essais de diagnostic, d'inocuité ou de passages négatifs nous n'avons jamais observé des contaminations de ce genre; puis le parallélisme rigoureux des deux essais faits à plusieurs semaines d'intervalle; enfin une observation de contamination accidentelle faite par un aide occasionnel lors d'un contrôle d'inocuité et qui a démontré que dans ces cas la maladie demande un temps d'incubation de 96 heures au moins.

Ce point éclairci, il ressort de cet essai que le virus dans le vaccin ne peut pas être considéré comme tué. Il est en effet possible, en détruisant le complexe de façon irréversible, de libérer ce virus avec son caractère infectieux. A vrai dire, et la remarque est d'importance, ce caractère infectieux, même sur le virus libre, est très fortement atténué puisqu'il demande un certain temps pour se manifester, alors pourtant que la suspension a été introduite dans l'endroit le plus sensible de l'organisme. Mais l'essai démontre également que le complexe non modifié, constitue bien un corps nouveau, qui n'est plus le virus bien que celui-ci soit un de ses constituants. Nous avons certes prouvé qu'on peut le retrouver en employant une méthode très brutale de dissociation. Mais vouloir en déduire que le vaccin tel qu'il est mis dans le commerce, pourrait être l'origine de la fièvre aphteuse, c'est admettre que l'on

pourrait faire voler un ballon en le remplissant d'eau, parce qu'elle se compose pour les deux tiers d'hydrogène.

Il est intéressant de noter que, selon une communication orale du Dr. Frenkel d'Amsterdam qui a fait la même tentative de dessiccation, le vaccin dans cet état, perd son pouvoir immunisant. Le contrôle d'inocuité n'a pas été fait à Amsterdam. Ainsi donc, le vaccin ne doit pas être seulement considéré comme un réservoir de virus qui se libère lentement en doses sous-infectieuses, mais bien comme un complexe nettement circonscrit, qui n'est activement protecteur que lorsqu'il n'a été modifié dans aucun de ses éléments. On comprend ainsi beaucoup mieux l'importance de la conservation du produit à une température très définie qui le stabilise et est seule capable d'éviter son altération et sa perte corrélative d'efficacité.

VI. Liaison de la formaline dans le vaccin.

Nous avons relevé sous V qu'après dessiccation la quantité de formaline libre avait plutôt légèrement augmenté alors qu'avec un corps aussi volatil on s'attendrait a priori à une diminution.

Nous avons chargé le Dr. H. Bolliger, chimiste attaché à l'institut de juillet 1945 à octobre 1946 d'étudier cette question et nous donnons ci-dessous le résultat de ses observations:

Bei der chemischen Prüfung der fertigen, bebrüteten Vakzine werden jeweils nur noch 50—60% der zugesetzten Formalinmenge gefunden. Der Gehalt an „freiem Formalin“ wird nach dem Zentrifugieren der Vakzine in der überstehenden Lösung kolorimetrisch mit Phloroglucin¹⁾ ²⁾ bestimmt. Die Bestimmung erfolgt stets nach dem zweitätigen „Bebrüten“ bei 25°. Die gefundenen Werte zeigen, daß die CH₂O-Bindung nach dieser Zeit meist schon vollständig eingetreten ist.

Lab.-Nr. 50	zugesetzt 0,200‰	II gef. 0,133	I 0,130‰
„ „ 52	„ 0,200‰	„ 0,133	0,110‰
„ „ 54	„ 0,200‰	„ 0,115	—
„ „ 56	„ 0,200‰	„ 0,133	0,133‰
„ „ 57	„ 0,200‰	„ 0,130	0,125‰

Genauigkeit der Formalinbestimmung: ca. $\pm 0,005\%$.

¹⁾ Collins und Hanzlik, J. biol. Chem. 25, 231 (1916).

²⁾ Die genauere jodometrische Bestimmung täuscht hier wegen der Anwesenheit anderer reduzierender Substanzen (Glycocoll) zu hohe Werte vor.

Der eingetretene Formalinverlust kann verschiedene Ursachen haben.

1. Bindung von CH_2O an Eiweiß (freies Virus, Eiweißhärtung usw.).
2. Adsorption von CH_2O durch $\text{Al}(\text{OH})_3$.
3. Das Formalin reagiert mit den zugesetzten Puffersubstanzen (Alkali, Glycocoll, Phosphat). Die dabei entstehende Bindung kann als reversible oder irreversible Reaktion verlaufen.

Die vermuteten Ursachen 1—3 wurden nachfolgend in verschiedenen Ansätzen geprüft und dabei festgestellt, daß für die Bindung des CH_2O fast ausschließlich das Glycocoll (und evtl. andere in Spuren vorhandene Aminosäuren) verantwortlich ist. Diese Bindung scheint in gewissen Grenzen reversibel zu sein, wie vor allem die Untersuchung von Trockenvakzine zeigte.

Trocken-, „blind“-Vakzine.

(Zur Herstellung der „Blind“-Vakzine (BV) siehe unter A.)

Je 30 ccm dieser BV mit verschiedenem CH_2O -Gehalt wurden im Hochvakuum, bei tiefer Temperatur gefroren, getrocknet. Das zurückbleibende, trockene Pulver wurde mit dest. H_2O auf das ursprüngliche Volumen gebracht, eine Stunde geschüttelt und in der überstehenden Lösung das vorhandene CH_2O bestimmt. Dabei wurde überraschenderweise stets ca. 50% der ursprünglichen Formalinmenge wieder gefunden, ein Resultat, das bei der großen Flüchtigkeit des Formaldehyds nicht ohne weiteres zu erwarten war.

Zugesetzt CH_2O	CH_2O nach Trocknung
0,100‰	0,050‰
0,125‰	0,058‰
0,140‰	0,060‰
0,150‰	0,070‰
0,160‰	0,090‰
0,175‰	0,100‰
0,200‰	0,100‰

A. Formaldehyd-Bindung durch das Eiweiß in der Vakzine.

In verschiedenen Ansätzen wurde eine „Blind“-Vakzine (BV) ohne Eiweiß-Substanz (Virus, Lymphe, Aphten-Extrakt) auf den Gehalt an freiem CH_2O geprüft.

1 Liter dieser BV enthält:

500 g $\text{Al}(\text{OH})_3$
302 g H_2O dest.

142 ccm 1/180 molar $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

36 ccm H_2O statt Virus-Lösung

10 ccm Glycocoll-Puffer (1 ccm enthält 0,158 g Glycocoll)

Dazu wurden 10 ccm einer Formalinlösung in der gewünschten Konzentration gegeben und das Gemisch nach erfolgter Durchmischung 48 Std. bei 25° aufbewahrt. Nach dem Zentrifugieren einer Probe erfolgte die Bestimmung des freien CH_2O in der überstehenden Lösung.

Zugesetzt CH_2O	A. freies CH_2O	B: freies CH_2O
0,100‰	0,075‰	0,065‰
0,140‰	0,100‰	0,085‰
0,160‰	0,115‰	0,100‰
0,200‰	0,140‰	0,120‰

Die Werte zeigen, daß die Bindung des Formalins in der BV anscheinend gleich erfolgt wie in der Normal-Vakzine. Eine Bindung von CH_2O durch Eiweiß dürfte nur sehr gering sein.

B. Bindung von Formaldehyd durch $\text{Al}(\text{OH})_3$.

Je 100 ccm verd. $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Aufschwemmung (50 g $\text{Al}(\text{OH})_3$ + 50 ccm H_2O dest.) wurden nach Zusatz von Formalin in verschiedenen Konzentrationen 4 Tage bei 25° aufbewahrt und nach dem Zentrifugieren in der überstehenden Lösung das freie CH_2O bestimmt.

Zugesetzt CH_2O	freies CH_2O
0,100‰	0,105‰
0,140‰	0,120‰
0,160‰	0,155‰
0,200‰	0,185‰

Eine Adsorption von CH_2O an $\text{Al}(\text{OH})_3$ scheint demnach nur in geringem Maße stattzufinden.

C. Bindung von Formaldehyd durch Glycocoll.

In den folgenden Versuchen konnte gezeigt werden, daß die Hauptmenge des CH_2O durch das Glycocoll der Vakzine gebunden wird. Die entstehende Anlagerung Aminosäure/ CH_2O wird dabei sehr rasch gebildet im Verlaufe weniger Minuten.

Der Gehalt an freiem CH_2O wurde in drei verschiedenen Lösungen bestimmt, die alle denselben Anfangstiter aufweisen. Lösung A enthielt nur CH_2O und diente als Kontrolle, Lösung B enthielt CH_2O und die Puffersubstanzen, Lösung C stellte eine komplette BV dar mit $\text{Al}(\text{OH})_3$.

- Lösung A: 20 ccm Formalinwasser ca. 1%
+ H₂O dest. ad 1000
- Lösung B: 142 ccm 1/180 molar Na₂HPO₄·2H₂O
+ 10 ccm Glycocollpuffer
+ 20 ccm Formalinwasser ca. 1%
+ H₂O dest. ad 1000
- Lösung C: 500 g Al(OH)₃
328 ccm H₂O dest.
142 ccm 1/180 molar Na₂HPO₄·2H₂O
10 ccm Glycocollpuffer
20 ccm Formalinwasser ca. 1%

Die Lösungen wurden bei 25° aufbewahrt und nach verschiedenen Zeiten die freien CH₂O-Werte bestimmt.

Zeit	A	B	C
0	0,206‰	0,206‰	0,206‰
2'	—	0,155‰	0,130‰
10'	0,206‰	0,125‰	—
30'	0,210‰	0,120‰	0,130‰
20 h	0,210‰	0,140‰	0,140‰
48 h	0,210‰	0,140‰	0,140‰

CH₂O-Bindung als Funktion des Glycocoll-Gehaltes.

Je 500 ccm Formalinwasser (0,205‰ CH₂O) wurden mit steigenden Mengen Glycocollpuffer versetzt und 48 Stunden bei 25° aufbewahrt. Bestimmung des freien CH₂O kolorimetrisch mit Phloroglucin.

Glycocollpuffer	pH	freies CH ₂ O	gebundenes CH ₂ O
2 ccm	8,4 ca.	0,185‰	0,020‰
4 ccm	9,0 ca.	0,130‰	0,075‰
6 ccm	9,0 ca.	0,110‰	0,095‰
8 ccm	9,2 ca.	0,090‰	0,115‰

Aminosäure-gebundenes CH₂O.

mg Aminosäure	geb. CH ₂ O	Mol Aminosäure/mol CH ₂ O
316 mg NH ₂ ·CH ₂ ·COOH	20 mg	4 : 0,634
632 mg „	75 mg	4 : 1,183
948 mg „	95 mg	4 : 1,000
1264 mg „	115 mg	4 : 0,908

} ca. 4 : 1

Ces résultats confirment et complètent ceux qu'Hobohm a déjà obtenus en 1944. Il en ressort que dans le vaccin selon la formule de Waldmann et Köbe, le glyocolle n'a pas seulement une activité de tampon, mais encore de fixateur de formol, qui se trouve ainsi en un état d'équilibre réversible et toujours dans la proportion optimum pour la meilleure atténuation du virus. C'est ce qui explique l'extrême régularité de ce vaccin d'une fabrication à l'autre.

VII. Action de la penicilline sur le virus aphteux.

Ce chapitre sera extrêmement bref. En effet si l'action de la penicilline est remarquable sur certains microbes, on ne l'a pas encore observée avec certitude sur des virus *in vivo*. Néanmoins la presse s'est fait l'écho de déclarations un peu prématurées publiées dans ce sens et selon lesquelles, grâce au produit en cause, la fièvre aphteuse se serait plus qu'un souvenir à brève échéance.

La penicilline n'est active qu'à une certaine concentration dans le sang et cette concentration baisse très rapidement. De là l'impérieuse nécessité de faire des injections répétées toutes les quelques heures. Cette servitude rendrait à elle seule l'emploi de l'antibiotique inapplicable en pratique vétérinaire à titre préventif. Ces derniers temps ont apparu sur le marché des préparations de penicilline en excipient gras (lanoline et cire) selon la formule de Romansky. Ce produit, injecté une fois par jour, donne une concentration dans le sang qui, bien que variable d'individu à individu, reste au-dessus du minimum exigible.

Pour qu'un produit quelconque puisse prétendre à une efficacité suffisante à l'égard de la fièvre aphteuse, il doit se démontrer capable d'empêcher l'éclosion de la maladie. C'est le seul et unique critère d'application. Les méthodes de travail de l'institut permettent un contrôle rigoureux dans ce domaine puisque les animaux sont infectés en séries, le poids des aphtes contrôlé et que toute variation dans ce poids par rapport à la moyenne journalière est immédiatement apparent.

Pour la penicilline nous avons procédé comme il suit : Deux séries de huit et sept vaches sont infectées avec une souche de fabrication. Dans la première série deux vaches reçoivent en une fois par voie intramusculaires 3 millions d'unités internationales de penicilline selon Romansky une à deux heures avant l'infection ; les autres servent de témoins. Dans la seconde série, trois animaux sont traités et quatre servent de témoin. Le résultat est visible dans le tableau ci-dessous.

Animal N°	Heure de l'infection de 3 000 000 U. I. Penicilline	Heure de l'infection	Heure de l'abatage le lendemain	Récolte	Récolte moyenne	Observations
K. VD 84074 SK 976	08.30	10.00	09.30	72	64.4	La différence de moyenne provient de ce que les langues des témoins (race d'Hérens) sont plus petites.
K. VD 84063 SK 977	08.35	10.05	09.30	50		
K. VD 84054 SK 978	08.30	10.00	10.15	68		
K. VD 84069 SK 979	08.30	10.05	10.20	70		
K. VD 84073 SK 980	09.30	10.10	10.25	62		
K. VS 18972	Témoins	06.05	06.00	40	42.6	
K. VS 18929		06.10	06.00	48		
K. VS 18957		06.15	06.45	30		
K. VS 18962		06.20	06.45	52		
K. VS 18955		10.10	09.45	22		
K. VS 18927		10.15	09.45	64		
K. VS 18966		08.35	08.00	40		
K. VS 18965		08.40	08.05	52		
K. VS 18964		08.45	08.10	28		
K. VS 18956		08.50	08.15	50		

Il ressort de cet essai que la penicilline n'a in vivo aucune action élective sur le développement du virus aphteux. Elle ne peut pas être employé à la prophylaxie de la maladie.

VIII. Conclusions.

Les travaux de l'institut vaccinal fédéral de Bâle, si modestes qu'ils puissent être, permettent d'apporter une contribution non négligeable à la connaissance du virus aphteux. C'est dans cet espoir que nous les avons publiés afin que la lutte contre la redoutable épizootie puisse se fonder sur des assises toujours plus solides à l'avantage de l'agriculture de tous les pays.

Zusammenfassung.

Von den im eidg. Vakzine-Institut in den letzten Jahren durchgeführten Untersuchungen und Versuchen werden folgende beschrieben:

1. Anisol-Vakzine nach Vianello. Diese, in Italien auch als „vaccino concentrato“ bezeichnete Vakzine, entspricht den schweizerischen Vorschriften schon deshalb nicht, weil sie sich in vielen Fällen nicht als frei von bakteriellen Verunreinigungen erweist. Das Anisol reicht zur Abtötung von Sporenbildnern nicht aus. Da bakteriell verunreinigte Impfstoffe in der Schweiz von der Anwendung ausgeschlossen sind, wurde das Immunisierungsvermögen der Vianello-Vakzine nicht weiter geprüft.

2. Übertragungsmöglichkeit der Maul- und Klauenseuche auf den Menschen. Praktisch besteht die Möglichkeit der Übertragung der Maul- und Klauenseuche auf den Menschen. In der Human-Medizin wird sogar behauptet, solche Fälle könnten oft und leicht festgestellt werden, während die Veterinär-Medizin zur Stellung der Diagnose „Maul- und Klauenseuche“ beim Menschen voraussetzt, daß die Rückübertragung auf empfängliche Tiere — wie Meerschweinchen und Rinder — gelingt, und sich spezifische Antikörper im Blut des Erkrankten nachweisen lassen.

Obgleich im Vakzine-Institut fast ununterbrochen mit großen Mengen infektiösen Materials gearbeitet wird, und mehrmals bei der künstlichen Ansteckung von Tieren kleine Stichwunden mit der virusenthaltenden Spritze vorkamen, stellte sich daselbst bis dahin ein einziger Verdachtsfall von Maul- und Klauenseuche beim Menschen ein. Der Rückübertragungsversuch mittels infektiösen Materials des Erkrankten auf 4 Meerschweinchen und auf 2 als empfänglich nachgewiesene Stiere mißlang. Desgleichen gingen damit angelegte Kulturen nicht an.

Als Virusträger dürfte der Mensch auf Grund der bisherigen Beobachtungen praktisch außer Betracht fallen; dagegen ist seine Rolle als Vermittler des Ansteckungsstoffes bekannt.

3. Übertragungsmöglichkeit der Maul- und Klauenseuche durch Luft und Staub. Aus einem im unreinen Teil des Instituts mit einem abgesonderten, 4 Monate alten, empfänglichen Kalb angestellten Versuche, bei dem folgende Vorsichtsmaßnahmen zu beobachten waren:

- a) Fütterung mit direkt dem Heuschober entnommenem Heu;
- b) Tränkung mit eigens für dieses Tier reserviertem Kessel;

- c) Vermeidung jeglichen direkten Kontaktes, außer zur Blutentnahme;
 d) Betreuung des Tieres vor der Aufnahme der Arbeiten mit Virus;
 läßt sich der Schluß ziehen, daß zur Übertragung der Maul- und Klauenseuche Luft und Staub keine Rolle spielen.

4. Versuch, Vakzine durch Trocknung usw. zu konservieren. Die Hauptnachteile der Aluminiumhydroxydvakzine bestehen in ihrer Empfindlichkeit gegen Temperaturschwankungen und in der kurzen Haltbarkeitsdauer. Sie spielen eine bedeutende Rolle für den Versand nach entfernten Ländern sowie für das Ausmaß der Anlage von Reserven.

Im Bestreben, diesen Schwierigkeiten zu begegnen, wurde versucht, das Volumen der Vakzine durch Trocknung und Einfrieren zu reduzieren und bei beliebiger Temperatur aufzubewahren. Die Ergebnisse zeigten, daß, sobald der kolloidale Zustand der Vakzine gestört wird, sie nicht nur ihre Immunisierungskraft verliert, sondern auch das adsorbierte Virus freigibt, das wiederum pathogen wirken kann, was erhärtet, daß das Virus durch den Herstellungsprozeß nicht abgetötet wird.

Die unzähligen Schutzimpfungen in der Praxis beweisen ebenso eindeutig wie die Laboratoriumsversuche, daß durch die Vakzine selbst niemals Maul- und Klauenseuche ausgelöst werden kann.

5. Chemische Untersuchungen über die Vakzinezusammensetzung. In Übereinstimmung mit anderweitigen Untersuchungen wurde festgestellt, daß Glycocoll nicht nur als Puffer wirkt, sondern auch Formalin bindet, was zur Erhöhung der Stabilität der Vakzine beiträgt.

6. Einfluß von Penicillin auf das Maul- und Klauenseuchevirus. Dem Penicillin kommt gegenüber der Maul- und Klauenseuche weder Schutz- noch Heilwirkung zu.

Bibliographie.

Bichlmayr Anton: Münchner med. W'schrift, 1943, I, 359. — French D. et Edsell Y. T.: Advances in protein Chemistry 1946, 277. — Grüninger W.: Penicillin, Bern 1946, M. Huber Verlag. — Herchenbach Joseph: Diss. Würzburg 1940. — Hobohm K. O. et Pyl G.: Kolloidzeitschrift 1943, 102, 66—69. — Hobohm K. O.: Biochemische Zeitschrift 1944, 316, 202. — Magnusson H.: Berl. und Münchner Tierärztl. W'schrift. 1939, 27/28, 421. — Mohlmann H. und Stohr P.: Arch. Tierheilkunde 1943, 78, 352—354. — Nadosy F. v.: Dtsch. med. W'schrift. 1942, II, 729—730. — Rinjard P., Gratiolet J. et Claudion Chabrot J.: Bull. acad. vét. France 1939, 12, 325. — Röhrer H.: Münch. med. W'schrift, 1943, I, 359. — Scholl O. K.: Münch. med. W'schrift, 1943, I., 71—72. — Specht Fr.:

Münch. med. W'schrift, 1943, I, 168—169. — Trautwein K.: Arch. f. Ohren-Nasen-Kehlkopfkrankheiten, 1932, Bd. 130, 249. — Trautwein, K.: D'tsch. Tierärzteblatt 1938, 5, p. 112. — Ubertini B. et Lanfranchi A.: Az. vet. 1941, 10, 393—407. — Ubertini B.: Az. vet., 1942, 11, 105—116. — Vianello G.: Clin. vet., 1939, L. XII. 573. — Waldmann O.: Délibérations du XI^e Congrès intern. dermatol. Vol. II, 1936. — Waldmann O.: Klin. W'schrift, 1936, 15, 1705. — Willems: Procès verbaux de la XIII^e session de l'O. I. E. Bulletin de l'Office national des épizooties, 1939, XVIII, 453.

Aus dem Veterinär-Pharmakologischen Institut der Universität Zürich,
Direktor: Prof. Dr. H. Graf.

Beiträge zur physikalischen Chemie und Pharmakologie emulgierter Teerderivate mit besonderer Berücksichtigung des oberflächenaktivierten Encarbol¹⁾.

2. Mitteilung.

Von H. Weidmann.

I.

Emulsionen der Originalsubstanzen Encarbol, Sapocarbol und Creolinum Pearson in Froschringerlösung bewirken — bisher von Teerölemulsionen nicht bekannt — am Blutegelpräparat nach Fühner (3) immer einen Tonusabfall mit erwachender Automatie (Abb. 1), die nach Asher (1) in anderen Versuchen durch die Oberflächenaktivität der einwirkenden Lösungen bedingt sein soll.

In unseren Versuchen ist nicht vor allem die Oberflächenaktivität, sondern die Konzentration der untersuchten Substanzen für den Beginn der Automatie ausschlaggebend, da sich deren Eintritt mit der Konzentration deutlich verschiebt (Tab. 1).

Tabelle 1. Oberflächenspannungen von Encarbol, Sapocarbol und Creolinum Pearson 1 : 10 000, 1 : 50 000, 1 : 100 000 (Of.) und Zeiten von der Zuführung der Substanzen zum Präparat bis zum Auftreten der Automatie in Minuten (Z).

Substanz	Konzentration					
	1 : 10 000		1 : 50 000		1 : 100 000	
	Z	Of.	Z	Of.	Z	Of.
Creolinum Pearson .	37,8	0,964	90,0	0,996	193,5	0,998
Encarbol	43,2	0,982	97,2	0,998	198,0	1,000
Sapocarbol	18,0	0,953	95,4	0,998	130,5	0,998

¹⁾ Vgl. dieses Archiv, Bd. XC, S. 152.