

COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

CHAIRE DE MICROBIOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES

Année académique 2018-2019

Philippe SANSONETTI

Infections chroniques et récurrentes

Cours les mercredis de 16h à 17h30, suivis des séminaires
Amphithéâtre Maurice Halbwachs

Leçon #1: Introduction du cours &...

« La vaccination contre la fièvre typhoïde a-t-elle sauvé la Première Guerre Mondiale ? »

Séminaire: « Biofilms, l'union fait la force mais qu'est-ce qui force à l'union ? »

Jean-Marc GHIGO, *Institut Pasteur*

Salmonella Typhi s'invite à la Première Guerre Mondiale:
les désastres du portage chronique

Salmonella enterica Typhi

La vaccination antityphoïdique a-t-elle sauvé la Première Guerre Mondiale ?



Ratio macabre

Au cours des conflits du XIX^{ème} siècle, le nombre de décès causés par des maladies infectieuses épidémiques était supérieurs à celui des décès causés par blessures dues aux combats

- Typhus durant la Campagne de Russie (1812-14)
- Cholera durant la Guerre de Crimée (1853-56)
- Fièvre typhoïde et dysenterie durant la Guerre de Sécession (1861-65)
= 81 360 morts chez les soldats de l'Union
- Variole durant la Guerre Franco-Prussienne (1870-71)
- Rougeole (essentiellement prisonniers civils) durant la Guerre des Boers (1899-1902)

Cox F. <https://www.gresham.ac.uk/lectures-and-events/the-first-world-war.-disease-the-only-victor>

Dopter C. Les maladies infectieuses pendant la guerre. Felix Alcan Paris 1921.

Morillon M. Les épidémies dans les troupes française durant la Grande Guerre. Médecine et Armées. 2016

Ratio macabre de la Guerre de Crimée

	Blessés	Décès au combat	Maladies	Décès de maladies
Français	39 869	20 356	196 430	49 815
Anglais	18 283	4947	144 390	17 225
Russes	92 381	37 958	322 097	37 454



Number of Lists Received on 29th July 1854

Diseases	Number of Lists	Number of Patients	Number of Deaths	Number of Recoveries	Number of Discharges	Number of Amputations	Number of Operations
Fevers	20	10,162	25,249	47,177	183,622		
Affections of the brain & nervous system	1	2	3	4	5		
Diseases of the lungs	1	3	5	2	25	12	
& of the heart and circulating system	1	2	1	1	5	7	
& of the liver and spleen	1	1	1	1	1	1	
& of the stomach and bowels	16	2,170	4,724	20,966	46,899		
Chronic Cholera	3	6	7	2	38	17	
Rheumatic Affections	1	4	5	3	23	19	
Mercurial Compounds	5	1,146	41	46	27	4,166	
Phlegmas and Ulcers	10	2,221	41	5	12,174	4,124	
Wounds and other injuries by arms	2	3	3	5	2,24	18,43	
of the limbs	1	1	1	1	1	1	
Amputation of limbs	1	1	1	1	1	1	
Operations	1	1	1	1	1	1	
Total					121,200	200,000	

Florence Nightingale



Lee, K. R. (1942). Disease in wartime. *Editorial research reports 1942* (Vol. I). Washington, DC: CQ

Le ratio macabre s'inverse, mais...

Première inversion du rapport:

- Guerre Russo-Japonaise (1904-05)

Raison de l'inversion ?

Progrès parallèles armements et médecine militaire préventive et curative

Cependant...

La Grande Guerre débuta par une terrible épidémie de Fièvre Typhoïde et se termina par la plus grande pandémie grippale de tous les temps



Brève histoire de la Fièvre Typhoïde

1880: Carl Joseph Eberth découvre le Bacille de la Typhoïde

1881: « Bacille d'Eberth » cultivé avec succès par Robert Koch



1888: André Chantemesse et Fernand Widal démontrent la possibilité de protéger l'animal d'expérience par un vaccin cellulaire tué par la chaleur injecté par voie sous-cutanée (suspension très dense de *S. Typhi*)

Widal développe le premier test de séro-agglutination (Sérodiagnostic de Widal)



Chantemesse A. et Widal F., Recherches sur le bacille typhique et l'étiologie de la fièvre typhoïde,

Arch physiol normale et pathol., 1887, No 3, p.217 – 300.

1896: Almroth Wright développe le premier vaccin tué par l'éthanol puis par la chaleur contre la typhoïde et sa stabilisation par le phénol. Diminution de la température d'inactivation augmente l'immunogénicité et permet d'injecter des doses inférieures mieux tolérées



1896: Richard Pfeiffer (étudiant de Koch) et Wilhelm Kolle: co-découvreurs du vaccin contre la Typhoïde avec Wright



Richard Pfeiffer



Wilhelm Kolle

7. D. H. M. GRÖSCHEL et R. B. HORNICK, « Who introduced typhoid vaccination: Almroth Wright or Richard Pfeiffer? », *Rev Infect Dis*, 1981, 6, pp. 1251-1254.
8. A. E. WRIGHT, « On the association of serous haemorrhages with conditions of defective blood-coagulopathy », *Lancet*, 1896, 2, pp. 807-809.
9. A. E. WRIGHT et D. SEMPLE, « Remarks on vaccination against typhoid fever », *Br Med J*, 1897, 1, pp. 256-259.
10. R. PFEIFFER et W. KOLLE, « Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis », *Dtsch Med Wschr*, 1896, 22, pp. 735-737.

Moulin AM. 2001. L'aventure de la vaccination. Fayard
Sansone P. Vaccinia, Vaccination and Vaccinology,

Jenner, Pasteur and their successors. 1995. Elsevier. Plotkin S & Fantino B Edts

Signes cliniques de la Fièvre typhoïde

La Fièvre typhoïde est une infection potentiellement mortelle causée par *Salmonella typhi*

S. Typhi est un court bacille à Gram négatif mobile (flagellé) causant une septicémie à point de départ lymphatique intestinal

D'autres formes sont causées par 3 sérotypes: *S. Paratyphi* A,B,C

Caractéristique = portage fécal prolongé (voire à vie) après guérison (2-5%)

Symptômes:

Fièvre élevée, 40-41°C, frissons, céphalées, insomnie, epistaxis, courbatures

Anorexie

Diarrhée ou constipation

Angine, rash / macules rosées

Abdomen tendu, splénomégalie

En absence de traitement = **complications**

Troubles de la conscience +/- agitation (Typhos)

Hémorragies/perforations intestinales

Choc septique, décès

Caractéristique = convalescence très longue: dénutrition, sarcopénie, adynamie, cachexie



Salmonella Typhi

Typhoid cachexia



Risque de Fièvre typhoïde encore très élevé en France au début du XX^{ème} siècle

Le risque de Fièvre typhoïde restait très élevé en France au début du XX^{ème} siècle:

30 000 cas, 4000 décès par an

Des épidémies d'extension variable survenaient souvent autour **cas index = porteur sain** de *S. Typhi* (ex: « Typhoid Mary » aux USA)

- **Portage sain prolongé** remettait en cause **quarantaine classique** (isolement des malades déclarés) « porteur asymptomatique, distributeur chronique » décrit par Robert Koch (problème pour postulats...)
- **Ou autour d'une source d'eau contaminée** (puits)
- **Puis contaminations secondaires** typiques du **péril fécal** (transmission par mains, eau, aliments)



HISTORY IN GASTROENTEROLOGY

Annals of Gastroenterology (2013) 26, 132-134

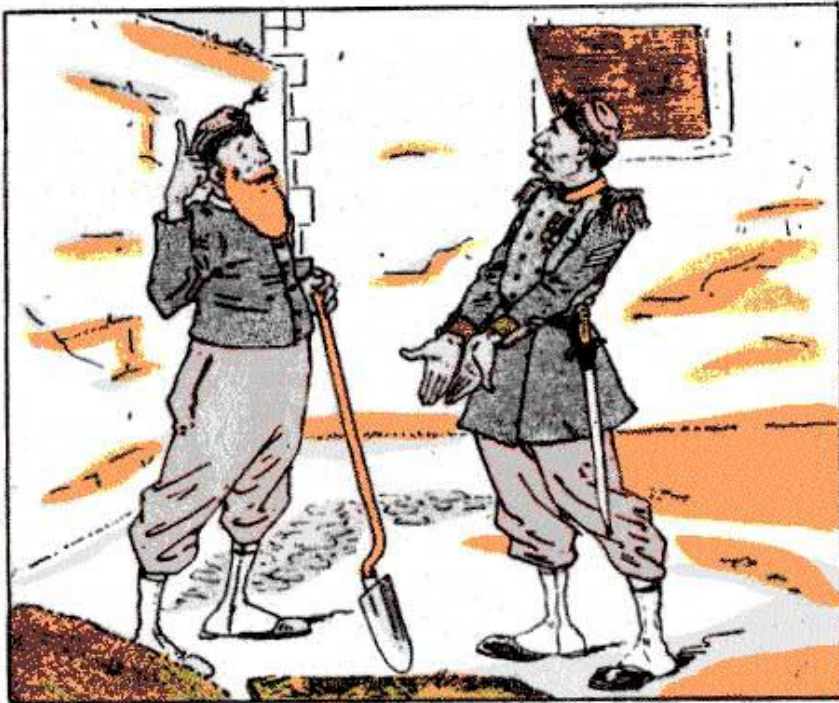
Mary Mallon (1869-1938) and the history of typhoid fever

Filippo Marinelli, Gregory Tsoucalas, Marianna Karamanou, George Androutsos
Medical School, University of Athens, Athens, Greece

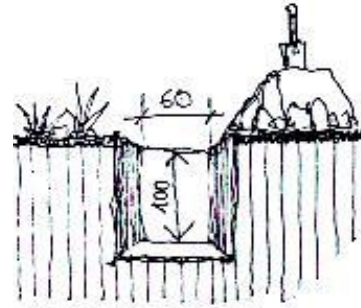


Fièvre typhoïde, plaie des armées

De longue date, la Fièvre typhoïde avait été reconnue avec la dysenterie comme une plaie des armées en campagne, Mais aussi des casernes...



• Sergent! interroge Camember, et la terre du trou?
— Que vous êtes donc plus hermétiquement bouché qu'une bouteille de limonade, sapeur! Creusez un autre trou!... — C'est vrai! • approuve Camember.



- « - Dans quoi creuse-t-on les feillées ?
- Dans le quart d'heure qui suit l'arrivée au campement... »



Fièvre typhoïde, plaie des armées

HYGIÈNE PUBLIQUE

DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE DANS L'ARMÉE
L'ARMÉE FRANÇAISE CONSTITUE-T-ELLE UN MILIEU TYPHOÏGÈNE? (1)

Par M. Léon COLIN

Professeur d'épidémiologie à l'École d'application du Val-de-Grâce.

Ayant reçu de M. le président du conseil de santé des armées la mission d'analyser les divers rapports adressés au conseil depuis l'année 1874, sur les épidémies de fièvre typhoïde observées dans nos diverses garnisons (2), j'ai pensé que l'Académie accueillerait avec bienveillance cette courte communication sur une question capitale dans la santé de notre armée.

On sait quel est le rôle de cette affection dans la mortalité du soldat: à l'intérieur elle constitue invariablement chaque année la cause principale de décès par maladie aiguë, et nous verrons qu'il n'est pas loin d'en être de même dans notre colonie d'Afrique.

« A l'Académie de médecine, M. Badie a fait part des travaux de M. Vincent, du 20^e d'infanterie à Montauban.


En septembre et octobre 1913, une grave épidémie éclata dans la garnison de Montauban, donnant lieu à 58 cas de typhoïde, à 10 cas d'embarras gastrique fébrile suspects et à 16 morts.

L'épidémie frappa la population civile. Plus de 3.000 jeunes recrues arrivèrent à Montauban au commencement d'octobre et en pleine épidémie. La vaccination précoce et en masse de tous ces jeunes soldats, ainsi que de presque tous les anciens soldats de la garnison a eu pour effet de protéger les uns et les autres d'une manière absolue.

L'épidémie a été complètement enrayée dans l'élément militaire, alors que la fièvre typhoïde continuait à se manifester parmi la population civile non immunisée. Les réactions générales ont été presque toujours nulles ou insignifiantes ».

3-4 août 1914: deux jours pour un suicide de l'Europe

ARMÉE DE TERRE ET ARMÉE DE MER



ORDRE DE MOBILISATION GÉNÉRALE

Par décret du Président de la République, la mobilisation des armées de terre et de mer est ordonnée, ainsi que la réquisition des animaux, voitures et harnais nécessaires au complément de ces armées.

Le premier jour de la mobilisation est le Dimanche deux Août 1914

Tout Français soumis aux obligations militaires doit, sous peine d'être puni avec toute la rigueur des lois, obéir aux proscriptions du **FASCICULE DE MOBILISATION** (pages colorées placées dans son livret).

Sont visés par le présent ordre **TOUS LES HOMMES** non présents sous les Drapeaux et appartenant :

- 1° à l'ARMÉE DE TERRE** y compris les **TROUPES COLONIALES** et les hommes des **SERVICES AUXILIAIRES;**
- 2° à l'ARMÉE DE MER** y compris les **INSCRITS MARITIMES** et les **ARMURIERS** de la **MARINE.**

Les Autorités civiles et militaires sont responsables de l'exécution du présent décret.

Le Ministre de la Guerre. Le Ministre de la Marine.

Proclamation

La Belgique est en état de guerre. Toutes les provinces sont en état de siège. L'armée est en campagne.

Le Code pénal militaire sera appliqué dans toute sa rigueur pour faits d'espionnage qui seront décelés aux Conseils de guerre. Il ne sera fait aucune application de peines sans jugement.

Les sujets allemands sont invités à quitter le territoire belge.

Dans les graves circonstances que le Pays traverse, j'invite la population au calme et à la dignité; à l'Autorité seule appartient le droit d'agir. Toute personne qui tenterait de se substituer à elle serait arrêtée et jugée et le jugement serait appliqué sans délai.

Bruxelles, le 6 août 1914.

*Le Lieutenant général,
gouverneur militaire de la province de Brabant,
L. GLOOTEN.*

Bekendmaking

België verkeert in oorlogstaat. Al de provincien zijn in staat van beleg. Het leger staat te veld.

De krijgswetten zullen allerstrengst toegepast worden voor de spionnen, die bij de krijgsgerechten aangeklaagd zullen worden. Geene straf zal zonder vonnis toegepast worden.


De duitsche onderdanen worden aangespoord het Belgisch grondgebied te verlaten.

In de gewichtige omstandigheden die het Land beleeft, verzoeck ik de bevolking kalm en waardig te blijven; aan de Overheid alleen behoort het recht handelend op te treden. Alwie zou trachten zich in hare plaats te stellen, zou aangehouden en gevonnisd worden, en het vonnis zou zonder versij toegepast worden.

Brussel, den 6 Augustus 1914.

*De Luitenant generaal,
militair gouverneur der provincie Brabant,
L. GLOOTEN.*

[Place to be used when the whole of the Army Reserve is called out.] Army Form No. 401.



GENERAL MOBILIZATION Army Reserve

(REGULAR AND SPECIAL RESERVISTS).

HIS MAJESTY THE KING has been graciously pleased to direct by Proclamation that the Army Reserve be called out on permanent service. **ALL REGULAR RESERVISTS** are required to report themselves at once at their place of joining in accordance with the instructions on their identity certificates for the purpose of joining the Army.

ALL SPECIAL RESERVISTS are required to report themselves on such date and at such places as they may be directed to attend for the purpose of joining the Army. If they have not received any such directions, or if they have changed their address since last attendance at drill or training, they will report themselves at once, by letter, to the Adjutant of their Unit or Depot.

The necessary instructions as to their joining will then be given.

Printed by H. W. Bailey & Co. Ltd., Stationers, Warren & Trench, Ltd., 10, Long Walk, London, W.2.

Bekanntmachung.

Diese Bekanntmachung hat Gültigkeit für die

Mobilmachung

des Deutschen Heeres nach der Marinebefehle.

1. Der erste Mobilmachungstag ist der 3. August 1914.

2. Die Mobilmachung erfolgt in den Orten, in denen die Reservisten ihren Wohnort haben. Falls die Reservisten ihren Wohnort seit dem 1. August 1914 von dem Ort, an dem sie mobil gemacht werden sollen, verlegt haben, so sind sie verpflichtet, sich am ersten Mobilmachungstag an dem Ort, an dem sie mobil gemacht werden sollen, zu melden.

3. Die Mobilmachung erfolgt in den Orten, in denen die Reservisten ihren Wohnort haben, oder in den Orten, in denen sie mobil gemacht werden sollen.

4. Die Mobilmachung erfolgt in den Orten, in denen die Reservisten ihren Wohnort haben, oder in den Orten, in denen sie mobil gemacht werden sollen.

5. Die Mobilmachung erfolgt in den Orten, in denen die Reservisten ihren Wohnort haben, oder in den Orten, in denen sie mobil gemacht werden sollen.

6. Die Mobilmachung erfolgt in den Orten, in denen die Reservisten ihren Wohnort haben, oder in den Orten, in denen sie mobil gemacht werden sollen.

7. Die Mobilmachung erfolgt in den Orten, in denen die Reservisten ihren Wohnort haben, oder in den Orten, in denen sie mobil gemacht werden sollen.

8. Die Mobilmachung erfolgt in den Orten, in denen die Reservisten ihren Wohnort haben, oder in den Orten, in denen sie mobil gemacht werden sollen.

9. Die Mobilmachung erfolgt in den Orten, in denen die Reservisten ihren Wohnort haben, oder in den Orten, in denen sie mobil gemacht werden sollen.

Der kommandierende General des 15. Armee-Korps.

1914-1915: de la guerre de mouvement à la guerre de tranchées

Début des opérations militaires dès les premières semaines d'août
En dépit de la situation militaire rapidement désastreuse due au surnombre, à la mobilité et à la puissance de feu supérieure des troupes allemandes qui menacent vite Paris, un « miracle » se produit la première semaine de septembre

Une erreur stratégique du Général von Moltke est rapidement exploitée par les armées franco-britanniques leur permettant de cesser leur retraite d'arrêter la progression allemande et de reprendre l'initiative de l'offensive
= **1^{ère} Bataille de La Marne (« bataille gagnée, victoire perdue...»)**

Dans les mois qui suivent, la guerre de mouvement continue, chaque camp tentant de prendre le dessus en débordant l'adversaire par le nord
= **Course à la Mer du Nord**

En l'absence de succès décisif, le front se stabilise, les armées s'enterrent
= **début de la guerre de tranchées**

Les Etats Majors commencent à comprendre que la guerre sera longue...





... et le « Piou-Piou » devient « Poilu »

Conditions « expérimentales » réunies pour la survenue d'épidémies dramatique d'infections entériques

Rassemblements massifs des troupes dans des installations/dépôts mal préparés suivant la mobilisation générale = promiscuité dans des conditions d'hygiène épouvantables
Front instable, unités en mouvement permanent sous la pression allemande
Souvent pas le temps de mettre en place feuillées et latrines

Contaminations initiales: quelques études épidémiologiques réalisées !

Confirment les sources habituelles d'épidémies de Typhoïde:

- **Porteurs asymptomatiques** (cuisinier, hôpital militaire de Bouleuse, Marne (*S. paratyphi A*))

- **Contamination des sources d'eau** (puits contaminé

= 239 cas, 24^{ème} RI, St Martin la Garenne)

Lorsque commence la guerre de tranchées, les hommes
Incrimentent souvent le sol ravagé par les bombardements
de l'artillerie

«Le sol et l'eau ont contracté une alliance offensive »

En fait l'hygiène dans les tranchées dans les premiers mois est
déplorable, en particulier dans les périodes de pluie, en dépit
d'efforts pour construire des latrines



On dirait que l'on veut nous apprendre à nager...



Lettre du
Soldat Albert



Les nouveaux arrivants ont une tenue nouvelle; c'est d'un bleu tendre, c'est beau, mais quand il vont avoir fait du plat-ventre pendant quelques cents mètres dans la boue, ils seront moins frais; **je te parle de plat-ventre, on ne marche guère autrement, on dirait que l'on veut nous apprendre à nager, on peut apprendre, car on passe dans la boue et dans l'eau;** vois-tu lorsqu'on arrive près des Boches, nous ne sommes plus qu'une boule de terre; c'est peut-être pour cela qu'ils ont peur, car ils font une drôle de binette lorsqu'ils nous voient charger...

Lettres de combattants
Le Figaro, mai 1915

Conditions « expérimentales » réunies pour la survenue d'épidémies dramatique d'infections entériques

Fièvre typhoïde:

1^{er} pic épidémique = novembre-décembre 1914

14 000 nouveaux cas par mois dans l'Armée Française

Lente diminution dans les 6 premiers mois de 1915 et reprise à l'été

1914 = 45 500 cas

1915 = 64 500 cas

Bilan de l'ensemble de la guerre

= 150 000 cas

= 15 000 décès (= une division)

88 % des cas + quasi-totalité des décès dans les 14 premiers mois de guerre

PARTIE À REMPLIR PAR LE CORPS.

Nom **SAINT MARC**

Prénoms *Elic*

Grade *e- classe* '21

Corps *188^e Régiment d'Infanterie*

N° *46133* au Corps. — Cl. *1911*

Matricule: *14074* au Corps. — *1711* au Recrutement *Bordeaux*

Mort pour la France le *16 mai 1915*

à *l'hôpital central de Bar-le-Duc*

Genre de mort *Maladie contractée en service*
Fièvre typhoïde

Né le *16 mars 1891*

à *Saurac* Département *Gironde*

Arr^e municipal (p^r Paris et Lyon),
à défaut rue et N°.

Jugement rendu le _____
par le Tribunal de _____

acte ou jugement transcrit le *10 juillet 1915*
à *Bordeaux (Gironde)*

N° du registre d'état civil _____

CCD-768-1022. (30434)

Cette partie n'est pas à remplir par le Corps.

Une mission d'inspection décisive

Le Médecin-Général Hyacinthe Vincent (Microbiologiste et Epidémiologiste à l'Hôpital du Val de Grâce, Paris), Chef du « Laboratoire de Vaccination antityphoïdique » depuis 1910, est envoyé dans le secteur d'Ypres fin 1914 où l'épidémie est particulièrement virulente

L'épidémie touche aussi largement les populations civiles dont beaucoup sont demeurées sur place, terrées dans des caves (http://www.1914-1918.be/thyphoide_ypres.php)

Vincent dénonce une « maladie des mains sales »

Dysenterie souvent associée = « typho-bacillose »

Il souligne la gravité exceptionnelle des formes cliniques associant choc septique, nécrose surrénalienne

Mortalité = 12,5% (20-25% dans certaines unités)

Il propose de développer en urgence des secteurs hospitaliers d'isolement ainsi que des secteurs spécialisés dans la renutrition des convalescents

Les convalescents demeuraient inaptes au service en moyenne 6 mois !

La situation commençait à menacer les capacités opérationnelles de l'Armée Française, en plus des pertes monstrueuses enregistrées au combat dans les premiers mois



Mission d'inspection décisive

Vincent et ses collègues comprennent que les mesures d'hygiène préventives jusqu'alors privilégiées par le Haut Commandement étaient inadaptées et inapplicables en regard des conditions de vie épouvantables auxquelles étaient soumises les troupes

Le Haut Commandement et les autorités politiques commençaient aussi à réaliser que la guerre courte anticipée était un rêve devenu obsolète et qu'il allait falloir faire face à une longue guerre d'attrition...

Leur hâte irrépressible à reprendre l'Alsace et la Lorraine occupées depuis la guerre Franco-Prussienne de 1870 avait amené les « brillants stratèges » du Haut Commandement à privilégier l'offensive à tout va...

Ils en avaient oublié la prudence la plus élémentaire et c'étaient les « poilus » qui maintenant en payaient le prix maximum

Le temps de la vaccination contre la Typhoïde était venu...





FICHE POUR LA VACCINATION CONTRE LA FIEVRE TYPHOÏDE

NOM et Prénoms	N° M ^e	Date et nombre d'injections	Date de préparation du vaccin	Observations	Signature du médecin
Bachant Alphonse	1535	le 13.2.15 2.6.20.21	18 X 16	3/4 1-3/4	<i>[Signature]</i>
A venir le 4 prochain					
3 ^e figure de 6 Mars 1915					
4 ^e " " 13 Mars 1915					
D'Alger					
<i>[Signature]</i>					

A COLLER PAGE

La vaccination ! Enfin...

Suite à la mission Vincent et aux alertes de tous les échelons du Service de Santé des Armées, les limites de l'approche purement « hygiénistes » de la prévention de la Typhoïde furent enfin reconnues, y compris les difficultés posées par les porteurs chroniques

Le Haut Commandement finalement décida en Novembre-Décembre 1914 de vacciner l'ensemble des troupes = changement complet de paradigme...

L'objectif fixé fut de vacciner plus de 3 millions d'hommes dans les délais les plus brefs

L'opération commença dans les dépôts pour les nouvelles recrues et s'élargit aux unités combattantes dans les mois qui suivirent, profitant de la « stabilisation relative » du front

Pourquoi 3 millions ?

Armée Française à la déclaration de guerre:

Loi révisée de 1913 = décision d'aptitude au Service Militaire à l'âge de 19 ans
(Conseil de Révision)

Période active = 3 ans (Service Militaire)

Réserve = 25 ans (l'Armée était majoritairement une armée de réservistes)

En dépit d'une Loi votée par l'Assemblée Nationale en mars 1914 rendant obligatoire la vaccination antityphoïdique des armées (Loi Labbé), seulement 125 000 sur les 680 000 hommes des troupes d'active (métropole) avaient été complètement vaccinés en août 1914 alors que la mobilisation allait « lever » environ 3 600 000 hommes

**Ce fut une vaccination de masse, dans des conditions quasi expérimentales
Le plus grand essai clinique vaccinal non contrôlé dans une aussi brève période....**

Le défi: produire un nombre suffisant de doses

Efforts herculéens nécessaires pour produire plusieurs millions de doses (> 20 millions sur l'ensemble de la guerre)

3-4 doses à intervalle de 7-10 jours (+ 1 rappel annuel)

Besoins immédiats = 12 millions de doses

Très souvent, du fait des contraintes opérationnelles, la vaccination était interrompue et en général reprise à 0... Certains soldats reçurent 12 voire 16 doses !

Une course s'engagea entre le Service de Santé des Armées, Hôpital du Val de Grâce (Pr Vincent) et l'Institut Pasteur (Drs Chantemesse et Widal) pour produire les doses

D'abord vaccin Typhoïde monovalent, puis vaccin trivalent fin 1915 (TAB)



Vaccin tué par l'éther
Val de Grâce
Initialement Armée de Terre
Production =
15 millions de doses
Armée + civils

Figure 1. Préparation du vaccin anti typhoïdique à l'éther dans le laboratoire du Val-de-Grâce à Paris. © Musée du Service de santé des Armées, Paris.



Vaccin tué par la chaleur
Institut Pasteur
Initialement Marine
Production totale = 3 millions de doses
(Centre dédié à Toulouse)

Succès spectaculaire

La campagne active de vaccination entraîne une chute spectaculaire de l'incidence de la Typhoïde et de la mortalité associée:

Incidence = 118/100,000 hiver 1914

Incidence = 0.3/100,000 ien 1917

Après 1915, la Typhoïde disparaît comme menace majeure pour les armées

Médecin-Général Vincent déclare en 1917:

« Les cas de Typhoïde dans nos armées sont à peu près 7 fois moins nombreux et les décès 8 fois plus rares qu'en temps de paix...»

Maladie éliminée mais pas éradiquée

Cas sporadiques jusqu'à la fin de la guerre, y compris chez des individus vaccinés qui faisaient le plus souvent des formes bénignes

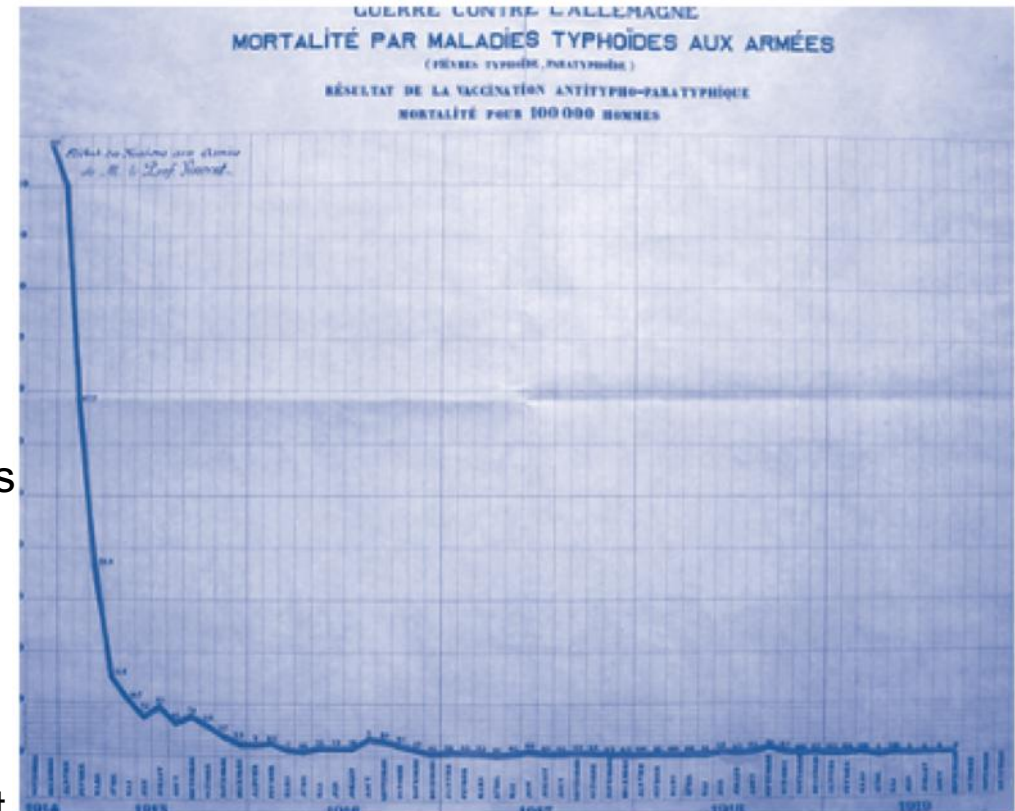


Figure 3. Mortalité par maladies typhoïdiques aux armées. © Musée du Service de santé des Armées, Paris.

Combinaison protection individuelle et immunité de groupe bloquant la circulation de *S. typhi*

FUNÉRAILLES
DE
HYACINTHE VINCENT

Membre de la Section de Médecine et Chirurgie,

A PARIS,

le jeudi 30 novembre 1950.

DISCOURS

DE

M. LÉON BINET

Membre de l'Académie des sciences.

Puis-je rappeler ici le bel éloge qu'a fait le Général Lyautey en 1912, en s'adressant aux troupes d'occupation? « Deux compagnies européennes, placées côte à côte, dans le même poste, ont été l'une décimée par la fièvre typhoïde, l'autre est restée indemne, la première n'ayant pas été vaccinée, la seconde l'ayant été ».

En 1914 surtout, avec tant d'autres, jeune médecin auxiliaire, quelque part près de Verdun, j'ai appris ce qu'était la fièvre typhoïde dans une armée combattante. A l'ambulance de Glorieux, des typhiques nombreux, graves, affluent, victimes d'une infection sévère, évoluant sur un terrain épuisé. J'en ai observé les dégâts, mais aussi, j'ai vu la contre-attaque; enthousiaste, convaincu, sachant vouloir, vous avez — (soutenu par Alexandre Millerand) — ordonné alors la mise en jeu, sans délai et en série, de votre vaccination, dans les jardins sur des troupes au repos, dans des caves sur les troupes en ligne et bientôt, un succès étourdissant faisait l'admiration de tous: on comptait au début 118 décès pour un effectif de 100.000 hommes et après la vaccination on enregistrait une mortalité inférieure à l'unité pour un même effectif.

Démonstration rétrospective efficacité des vaccins antityphoïdiques tués

Etudes contrôlées de différents vaccins tués dans plusieurs pays endémiques supervisées par l'OMS dans les années 60 devant la permanence de la Fièvre typhoïde Seront cependant remplacés par vaccin vivant atténué oral et vaccins sous-unité (antigène capsulaire Vi éventuellement conjugué)

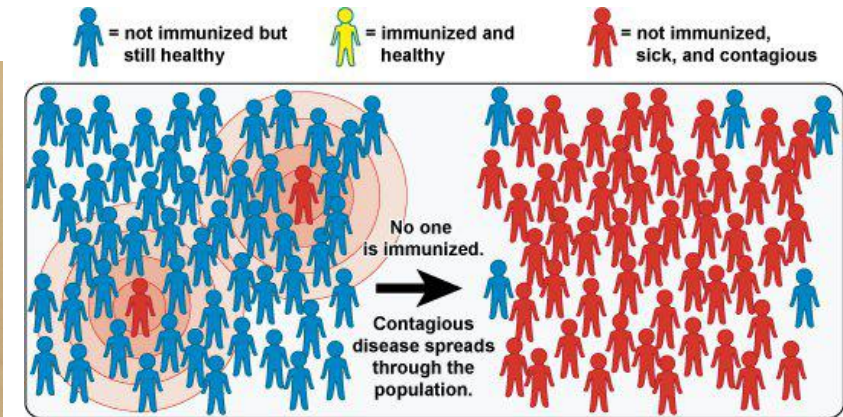
PJ Sansonetti

Table I. Field trials of two doses of lyophilized acetone (K) and heat-phenol (L) inactivated vaccine.

Site and date	Age in years	Vaccines	Number of vaccinees	Duration of survey (years)	Incidence/10 ⁵ /year	Efficacy (%)
Yugoslavia 1960/63	2 to 50	K	5,028	2.5	318	79
		L	5,068	2.5	727	51
		Control	5,039	2.5	1,488	
Guyana 1960/67	5 to 15	K	24,046	7	67	88
		L	23,431	7	209	65
		Control	24,241	7	602	
Poland 1961/64	5 to 14	K	81,534	3	7	88
		Control	83,734	3	47	
Russia 1962/65	7 to 15	L	36,112	2.5	55	66
		Control	36,999	2.5	162	

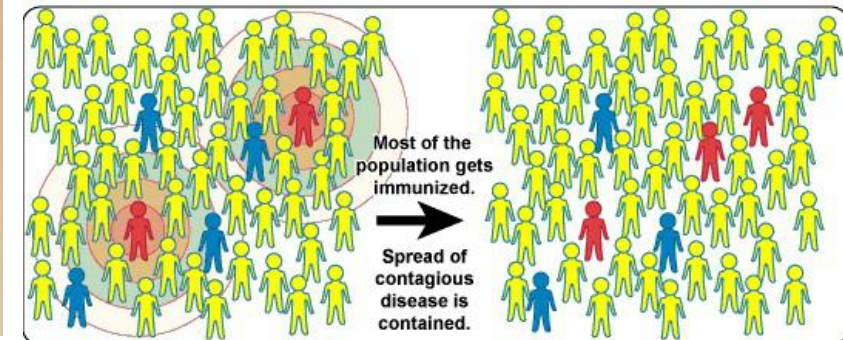
From Ivanoff et al [26].

Immunité de groupe



$R_0 = x$

$R_0 = 0$



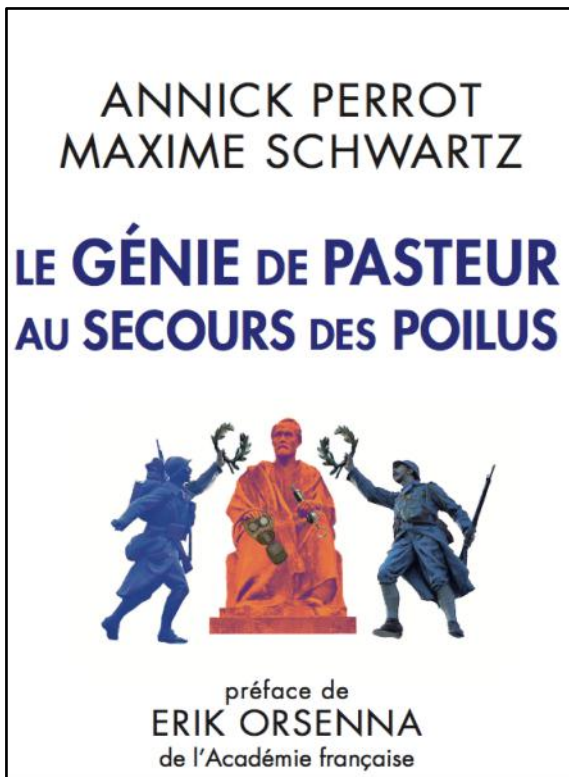
Vaccination antityphoïdique: une vision hagiographique

Dès 1915, Vincent, Chantemesse et Widal reçurent le « Prix Osiris » de l'Académie de Médecine et l'Académie des sciences pour leur « Oeuvre de la vaccination typhoïdique »

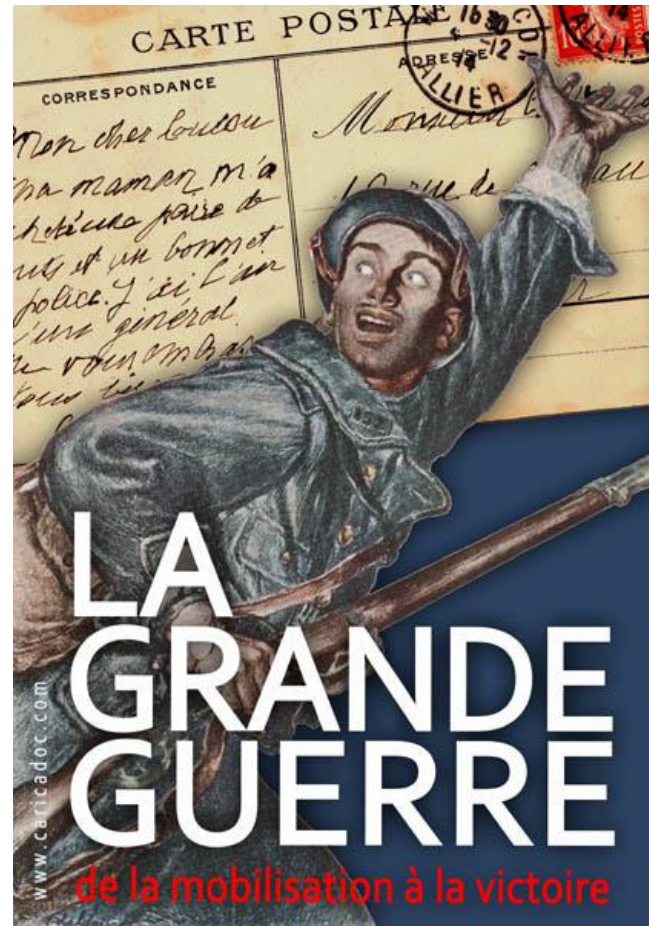
Les journaux et la population célèbrèrent « Vincent, le grand sauveur de l'Armée » « Les vainqueurs de la Fièvre typhoïde »

La vaccination avait triomphé d'une maladie qui menaçait la Patrie au même titre que l'agression allemande

Félicitations des Maréchaux Joffre et Foch à la fin de la guerre



Fin d'un glorieux roman patriotique ?



Pas tout à fait... la défiance vaccinale serait-elle née durant la première guerre mondiale ?

Vu du côté des « poilus » une perception différente émerge...

La vaccination de masse des troupes dans une période relativement courte n'a pas de précédent dans les armées et devient un « fait de guerre » d'impact psychologique équivalent au stress

du combat, aux privations et aux ruptures des liens familiaux

Histoires recueillies, journaux intimes, correspondances, répercutés par les journaux en attestent

Raisons ?

- Grand nombre d'injections et répétitions inutiles quand rupture calendrier vaccinal par contraintes opérationnelles
- Mauvaise tolérance du vaccin

Trois niveaux

Effets modérés = fièvre transitoire, myalgies, asthénie, nausées

Effets moyens à forts = fièvre prolongée, vomissements, perte de poids, asthénie sévère, perte de connaissance, purpura, épistaxis, protéinurie

« Accidents » = collapsus, choc, décès (152, nombre réel ?)

PARTIE À REMPLIR PAR LE CORPS.

Nom	HERVOCHE		
Prénoms	Joseph Marie		
Grade	soldat		
Corps	2 ^e Régiment d'Infanterie		
N°	1644	au Corps. — CL	1897
Matricule.	903	au Recrutement	Borient
Mort pour la France le	18 Décembre 1914		
à	Villers-Françaises, Aisne		
Genre de mort	dilatation du cœur		
	provoquée par la vaccination antityphoïdique		
Né le	16 Novembre 1877		
à	Brecht		
		Département	Morbihan
Arr ^e municipal (p ^r Paris et Lyon),	à défaut rue et N°.		
Jugement rendu le			
par le Tribunal de			
acte ou jugement transcrit le	12 Septembre 1918		
à	Brecht Morbihan		
N° du registre d'état civil			

101-706-1022. [30434]

Pas tout à fait... la défiance vaccinale serait-elle née durant la première guerre mondiale ?

Perception exacerbée:

- Par la circulation d'anecdotes, de rumeurs parmi les troupes
- Par des articles de journaux
- Par l'urgence pressante du Haut Commandement sur les services de santé pour hâter à tout prix la campagne de vaccination
- Par l'hostilité d'une partie des médecins de corps de troupes vis-à-vis du vaccin qui valide les craintes des hommes et multiplie la pratique des faux certificats
- Par controverse entre Val de Grâce et Institut Pasteur au sujet du contrôle de qualité des vaccins (GMP...)
- du calendrier vaccinal
- du mode d'administration du vaccin

Conséquences

- Délais, difficultés obtention large couverture vaccinale
- Hostilité au TAB lors de son introduction en 1916

TAB		VACCINATION ANTITYPHOÏDIQUE et ANTIPARATYPHIQUE A et B			
Numéro d'ordre	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}	4 ^{me}	
Doses	1 cc. $\frac{1}{2}$	2 cc.	2 cc.	2 cc.	
Dates	10.8.16	17.8.16	24.8.16	31.8.16	
Signature du Médecin (1)	<i>J. J. J.</i>	<i>J. J. J.</i>	<i>J. J. J.</i>	<i>J. J. J.</i>	

(1) Le médecin qui a pratiqué la vaccination doit signer en face de chaque injection. (Ext. du Bull. Off. du Ministère de la Guerre, 2 Juin 1914, p. 982).

Archives départementales de Saône-et-Loire, 12 NUM 003/29.

Pas tout à fait... la défiance vaccinale serait-elle née durant la première guerre mondiale ?

Les Eparges, 106^{ème} RI, February 1915 :

« ... les toubibs, à Belrupt, vaccinent le 3^{ème} bataillon contre la fièvre typhoïde. Dans deux jours ce sera notre tour. Les hommes ne parlent que de cette perspective.

« - Diable ! Il paraît que ça rend très malade, ce vaccin anti... prononceront-ils jamais pareil mot ? Ce vaccin anti typhoïdique... »

« - Attends pour voir, mon mignon...

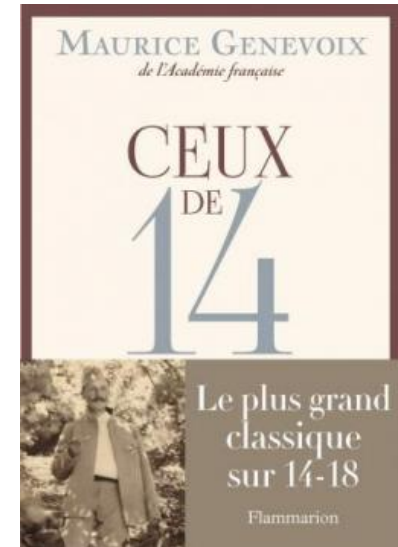
Quante t'auras leur seringue dans la chair...

- Oh ! fait Troublat impressionné. Leur seringue, sans blague...

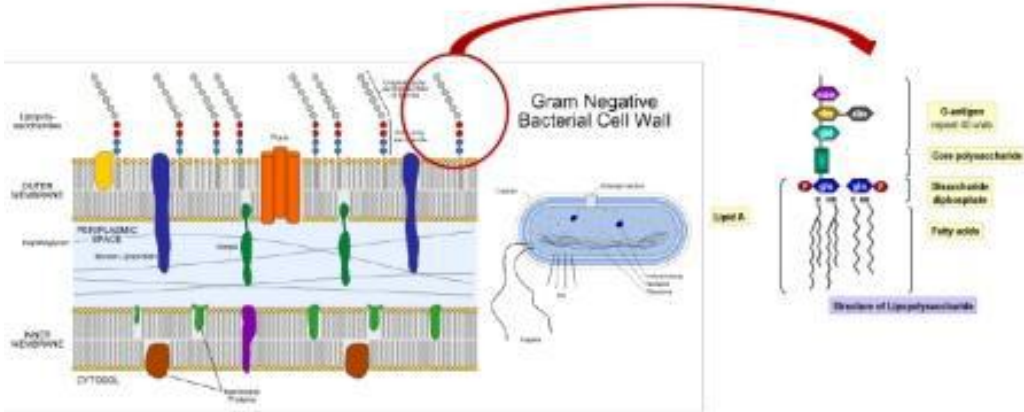
- Oui, leur seringue. I's t'l'enfoncent au milieu du dos ; i's t'jettent des saloperies dans l'sang. Et tu enfles ; et tu t'engourdis ; et y'a des bon'hommes qu'en clabotent.

- Vingt-dieux ! dit le rouquin. Mourir comme ça... »

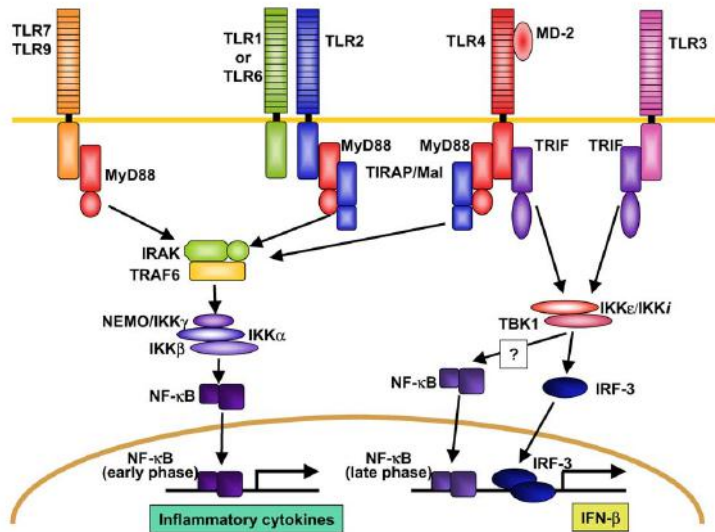
Maurice Genevoix, « Ceux de 14 »



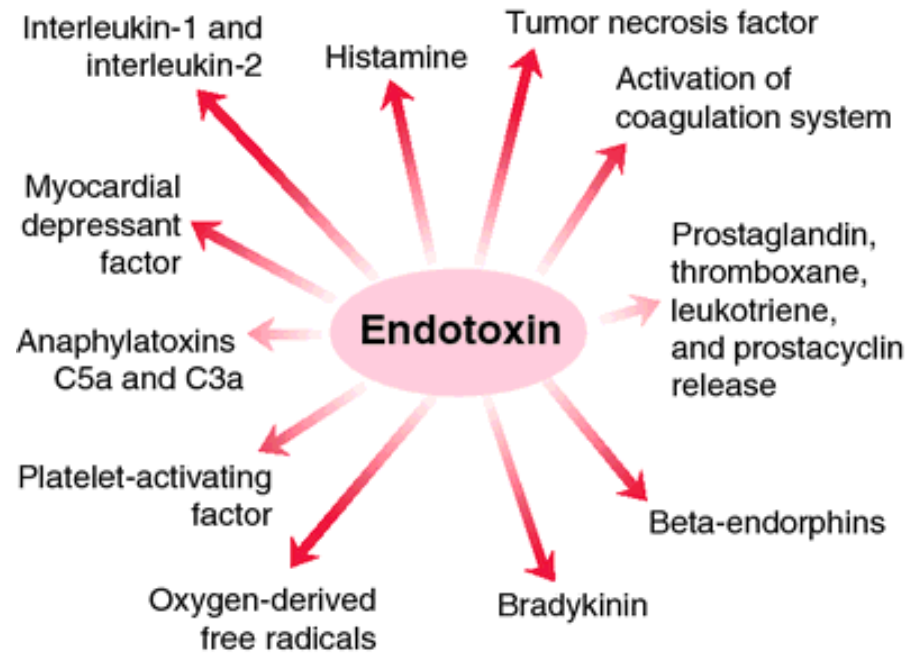
Pourquoi le vaccin Typhoïde tué était-il mal toléré ?



K. Takeda, S. Akira/Seminars in Immunology 16 (2004) 3-9



In certain receptors and TLR signaling, MyD88 is an essential TIR domain-containing adaptor for the induction



La sociologie s'invite aux Armées: naissance du « soldat citoyen »

Le Ministère de la Guerre reprend à son compte un rapport de la Société Française de Médecine Légale (19916):

« Aujourd'hui la démographie des Armées a changé. Ce n'est plus une communauté de jeunes hommes acceptant plutôt facilement les règles imposées par la discipline

Elle comprend maintenant une majorité d'hommes adultes ayant déjà une longue expérience de vie civile, habitués à la critique, à la discussion de leurs intérêts, au choix de leurs décisions et au respect de leur indépendance

S'ils sont prêts à sacrifier leur liberté d'esprit pour des motifs purement militaires, ils sont moins enclins à y renoncer pour des motifs comme le traitement d'une blessure, d'une maladie ou à accepter les conséquences de leur traitement »



La statistique qui tue...

Sur ensemble de la guerre:

Armées	Incidence et nb de cas de Fièvre typhoïde	
Française	15/1000	125 000
Allemande	12/1000	112 000
Britannique	1/1000	<1000

Où était le problème ?



Léon Labbé
1832-1916
Chirurgien
Sénateur

Cela ressemble à une histoire « à la Française » ...

Importance de la vaccination des armées avait fait son chemin ` depuis début du siècle

Création « Laboratoire de Vaccination Antityphoïdique » au Val de Grâce par Ministère de la Guerre en 1910 confirmait cette préoccupation

Loi votée en mars 1914 à l'Assemblée Nationale (Loi Labbé) rendait la vaccination anti-typhoïdique obligatoire dans les armées

Et pourtant...

En août 1914, seulement 4% des effectifs mobilisés était vacciné...

Pourquoi ?

Vaccin seulement disponible en France à partir de 1909-10, développé par Vincent et Chantemesse sur base vaccin développé en Grande Bretagne par Wright, puis par Vincent

Nouveauté, retard dans la formation des personnels à la vaccination

Haut Commandement encore peu enthousiaste en dépit conscience du risque

Application des mesures d'hygiène devraient suffire, guerre serait courte

Faible confiance dans le vaccin en dépit des évidences d'efficacité dans les troupes d'Afrique obtenues dans des études contrôlées de 1911 à 1913 sous la conduite de Vincent

+ épisodes en métropole (Montauban, 1913)

Peur réputation mauvaise tolérance amplifiée par attitude négative de certains membres du personnel médical des Armées

Difficultés initiales production et distribution, difficulté de vacciner les troupes en conditions de guerre

Pourquoi ?

Paul Cazeneuve, Rapport au Sénat, 13 mars 1916

... se félicite des campagnes de vaccination contre la variole qui ont eu lieu avant la guerre, mais s'indigne en revanche de la mauvaise conduite de la campagne de vaccination contre la fièvre typhoïde : certains soldats sont vaccinés deux fois, d'autres ne le sont pas.

Quelques mois plus tard, il constate que ses recommandations ont été suivies d'effet, l'encadrement des vaccinations ayant été redéfini et renforcé.

Scénario différent si l'obligation vaccinale avait été décidée plus tôt ou au moins mise en route activement dès avril 1914



Sénateur Paul Cazeneuve
1852-1934

Le Haut Commandement se réveille....

Le Haut Commandement, en 1914 et 1915, rappelle à l'ordre les médecins de dépôts, « trop timorés, qui n'accomplissent pas avec assez de zèle leur mission vaccinatrice et manifestent leur réticence à inoculer. »

Dénonce le défaut d'application des ordres, la lenteur coupable de leur mise en œuvre, les failles dans la chaîne du commandement

En un mot résistance du corps médical militaire à la systématisation de la vaccination

La Commission supérieure consultative d'hygiène et d'épidémiologie militaires, déplore en septembre 1915 le défaut d'application de la vaccination, imputable aux « obstacles » mis par les médecins à son application

Hyacinthe Vincent souligne « les résistances invraisemblables que son vaccin TAB rencontre à peu près partout ».

Le Haut Commandement dénonce l'ampleur du phénomène des « faux vaccinés », des hommes qui, au cours du questionnaire précédant la vaccination, affirment qu'ils sont déjà vaccinés, ou qu'ils ont déjà eu la Typhoïde

Vincent H. 1915, « La Fièvre typhoïde et les faux vaccinés », *Presse médicale*, 30 septembre ; « Note au sujet des résultats... »

La Presse s'en mêle...



Diatribes anti-vaccinales

Certains journaux rendent publics les effets secondaires de la vaccination.

Voire les dénoncent violemment :

L'Œuvre ouvre une tribune au docteur Doyen, polémiste attaquant « l'inefficacité et les dangers de la vaccination antityphoïdique du Val de Grâce ».

Doyen met en cause l'évaluation de l'efficacité du vaccin:

« aucune expérimentation sérieuse »

« l'expérimentation et les faits démontrent donc l'inutilité de cette vaccination qui, tout le monde le sait, est en outre dangereuse ».

L'Œuvre dénonce des « réactions très violentes et quelques accidents mortels »

Doyen Dr. 1915, « La Réforme du Service de santé. Après un an de guerre. La vaccination contre le choléra et contre la fièvre typhoïde », *L'Œuvre*, 29 novembre 1915

La Presse s'en mêle...



Pédagogie:
Risque/bénéfice des vaccins

« ...quand on vaccine des millions d'hommes, on ne peut pas prendre toutes les précautions nécessaires dans chaque cas individuel, et ainsi il se produit quelques accidents qui auraient dû être évités »

Le Dantec F. *L'Homme enchaîné*, 5 mai 1916

Quid côté allemand ? France-Allemagne 0-0

Armée allemande très peu vaccinée contre Typhoïde lors de déclaration de guerre =
épidémie ampleur = Armée Française:

116 000 cas, 11 723 morts (chiffres sous-estimés)

75 % dans les premiers mois de guerre, surtout au début de la guerre des tranchées

Autorités allemandes, civiles et militaires = incroyable scepticisme vis-à-vis de la vaccination
antityphoïdique années précédant Première Guerre Mondiale:

Extraordinaire considérant niveau exceptionnel de la microbiologie allemande de cette période

(Gay FP. 1918. *Typhoid Fever Considered as a Problem of Scientific Medicine* (New York: Macmillan), pp. 180-81)

Début du XXème siècle: désintérêt progressif des autorités militaires

Doctrines « hygiénistes »

Ignorance de l'Histoire ?

Typhoïde = première cause (60%)

morbidité (73 396 cas)

mortalité (8789 décès)

dans Armée Allemande durant Guerre Franco-Prussienne 1870

(Ernst Friedberger, *Zur Entwicklung der Hygiene im Weltkrieg* (Jena: Verlag Gustav Fischer, 1919), P- 13-)



Quid côté allemand ? France-Allemagne 0-0

Raisons ?

Ombre de Robert Koch

Père du concept de « porteur asymptomatique-distributeur chronique »

Exprimait dans ses dernières années son scepticisme vis-à-vis des vaccins et privilégiait l'hygiène et approches « microbiologiques »

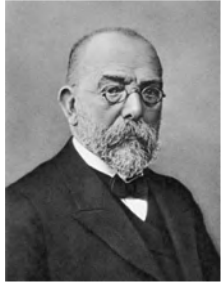
(John Andrew Mendelsohn, "Cultures of bacteriology: Formation and transformation of a science in France and Germany 1870— 1914" (Ph.D. diss., Princeton, N.J.: Princeton University, 1996), p. 764

A. von Wassermann and P. Sommefeld, "Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit der Typhus-und Choleraszimpfung," in *Kriegsaerztliche Vorträge*, vol. III, C. Adam, ed. (Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1916), 42-44.).

Efficacité mesures préventives prises dans armées: hygiène de l'eau, latrines même durant manœuvres
Isolement des malades, y compris porteurs chroniques asymptomatiques grâce à
application systématique du diagnostic bactériologique et sérologique (Test de Gruber-Widal)
Résultats = « seulement » 67 décès par Typhoïde dans armées allemandes entre 1911 et 1913 !
Mesures élargies aux populations civiles (testées lors d'épidémies Ruhr et sud-ouest Allemagne)

Confiance en la microbiologie (Koch), en l'épidémiologie préventive (von Pettenkoffer) ennemies du vaccin... Un comble !

Robert Koch
1843-1910



Quid côté allemand ? France-Allemagne 0-0

Intérêt pour vaccination dans conditions particulières comme guerres coloniales allemandes en Afrique, particulièrement Namibie (Héréros et Namas)
Expérience Anglais en Inde et pendant Guerre des Boers ravive intérêt armée

Vaccin Typhoïde tué de Pfeiffer existe mais produit en quantité limitée
Hésitation entre vaccin tué et vaccin vivant atténué de Walter Fornet qui suivait de très près les travaux de Metchnikov et Besredka à l'Institut Pasteur

(Fornet's French connections Russell and Mendelsohn, (n. 6) *Cultures*, pp. 732—38.)

Georg Gaffky, élève de Koch qui avait le premier cultivé le bacille de la Typhoïde critiquait sévèrement la validité de toutes ces études

(Sanitätsbericht über das Deutsche Heer im Weltkriege 3 vols. (Berlin: Verlag E.S. Mittler & Sohn, 1934), III, 107)

On commença à parler de faire des stocks de vaccin antityphoïdique dans les mois précédant la déclaration de guerre, mais en août 1914, l'Armée allemande partit en guerre essentiellement non vaccinée

Quid côté allemand ? France-Allemagne 0-0

Après renforcement drastique mesures d'hygiène, et tentatives timides vaccination des troupes menacées par des épidémies chez les civils par médecins de corps de troupes peu motivés, devant flambée de l'épidémie, on décida une vaccination de masse

Obligation de vaccination globale venant de l'autorité militaire (Schjerning)

D'abord nouvelles troupes puis ensemble des effectifs

On choisit vaccin tué « Pfeiffer-Kolle » amélioré tolérance / stabilité par rapport vaccin utilisé en Namibie

Plusieurs vaccins, sources publiques et privées, dépôts devaient se débrouiller avant décision vaccin unique standardisé au printemps 1915

Nombreuses controverses violentes sur thème tolérance et efficacité du vaccin

Controverse de la « phase négative »

Concept de Wright qui avait démontré phase diminution

phagocytose bacille typhique par sang humain post-vaccination

Non confirmées par études chez animal (Pfeiffer & Friedberger)

et vaccination de masse (argument demeure chez antivaccins)

A partir de fin 2015, Typhoïde disparut comme menace pour les Armées Allemandes sur le front Ouest (A l'Ouest du nouveau...)

Un peu plus tard sur le front Est car épidémie Choléra prioritaire



Quid chez nos alliés ? Grande Bretagne-France: 1-0

Corps expéditionnaire britannique

La vaccination contre la typhoïde n'était pas obligatoire dans les troupes britanniques, malgré cela > 85 % des soldats arrivant sur le Continent étaient vaccinés. Rattrapage relativement aisé

Statistique du War Office, Mars 1915:

Chez 85% vaccinés = 247 cas, 2 morts

Chez 15% non vaccinés = 359 cas, 48 morts

Corps expéditionnaire Canadien

420,000 soldats

Fièvre typhoïde = 442 cas, 16 morts

Grippe espagnole = 45,960 cas, 776 morts

Corps expéditionnaire américain

Vaccination antityphoïdique obligatoire depuis 1911

Nombre de décès par Typhoïde = 213

> 51 000 morts projetés si la situation sanitaire avait été celle des troupes de la Guerre de Sécession 50 ans plus tôt



Quid de nos alliés ?

27 août 1914, Sir William Osler (Regius Professor of Medicine, Oxford) écrit dans le Times: « In war, the microbe kills more than the bullet »
(Osler S. 1914. Compulsory Anti-Typhoid Vaccination (Letter) Times, 28 Sept 1914)

28 septembre 1914, Sir Almroth Wright (Head Inoculation Department at St Mary's Hospital, London) s'exprime de manière encore plus ferme et imagée dans le Times en faveur de la vaccination, particulièrement contre la Typhoïde:
« An army going on active service goes from the sanitary conditions of civilization straight back to those of barbarism... »
(Wright A. Inoculation of troops. (letter) Times, 28 Sept 1914)

Exemples d'interventions entamées plusieurs mois auparavant en faveur de la vaccination obligatoire des troupes britanniques

France-Grande Bretagne: intéressante sociologie comparative

Affirmations d'Osler et Wright semblent logiques dans le concept d'une science moderne dédiée au bien-être des soldats... et au succès de l'effort de guerre

Pourtant sociologie Grande Bretagne au tournant du XX^{ème} siècle = deux courants antagonistes:

Courant poussant pour un Etat plus interventionniste dans la vie des citoyens et dans le soutien au développement de l'économie et commercial

Exception: «Santé Publique» où la sociologie (*habeas corpus*) pousse pour une réduction de l'intervention de l'état (ex: années 1860, « Vaccination Act = abandon de l'obligation vaccinale des enfants contre variole), sentiment maintenant élargi au « **citizen soldier** »

En parallèle groupes anti-vaccins regagnent de la virulence, particulièrement contre vaccination antityphoïdique, dénonçant effets secondaires et résultats discutables des essais de terrain pratiqués durant la Guerre des Boers

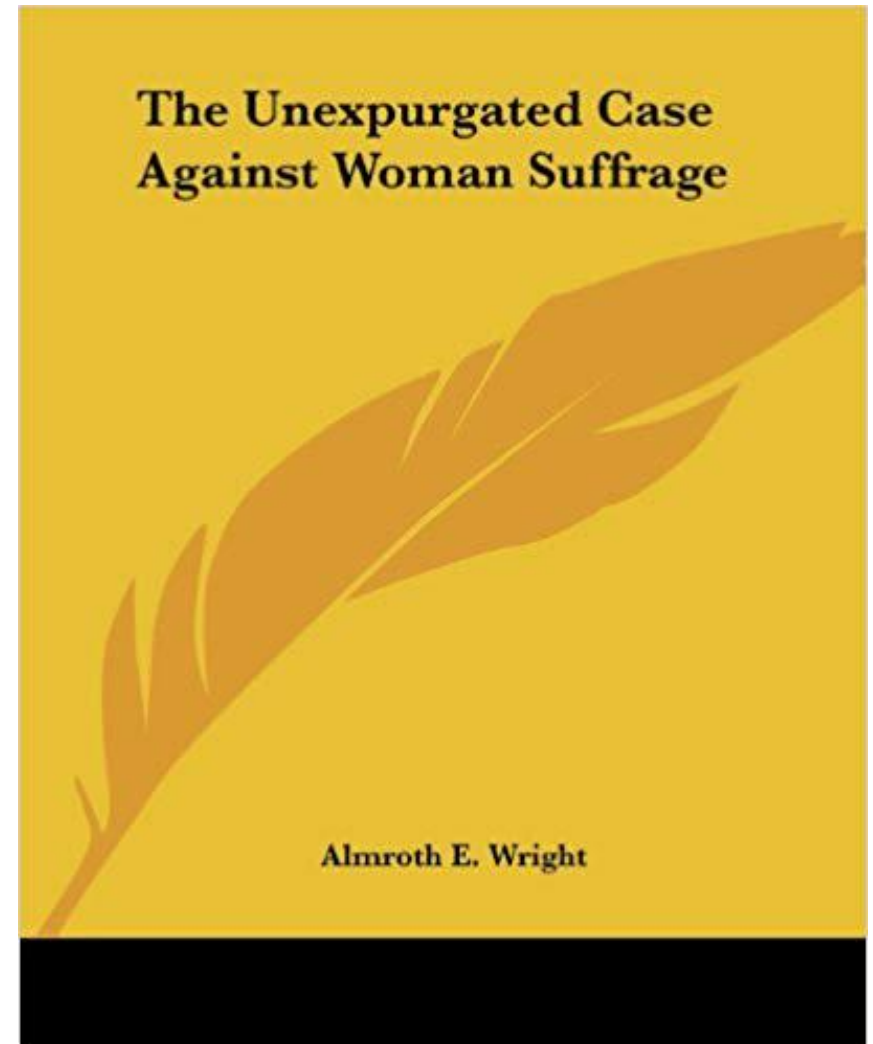
Dénonciation de la réputation sulfureuse de Sir Almroth Wright, antiféministe notoire...

Au désespoir de Sir William and Sir Almroth, vaccination antityphoïdique des armées pas rendue obligatoire Lord Kitchener, Ministre de la Guerre en 1914 trouve une parade subtile: il ordonne que ne soient envoyés sur le front que les soldats vaccinés, comptant sur l'élan patriotique puissant pour que les recrues acceptent la vaccination

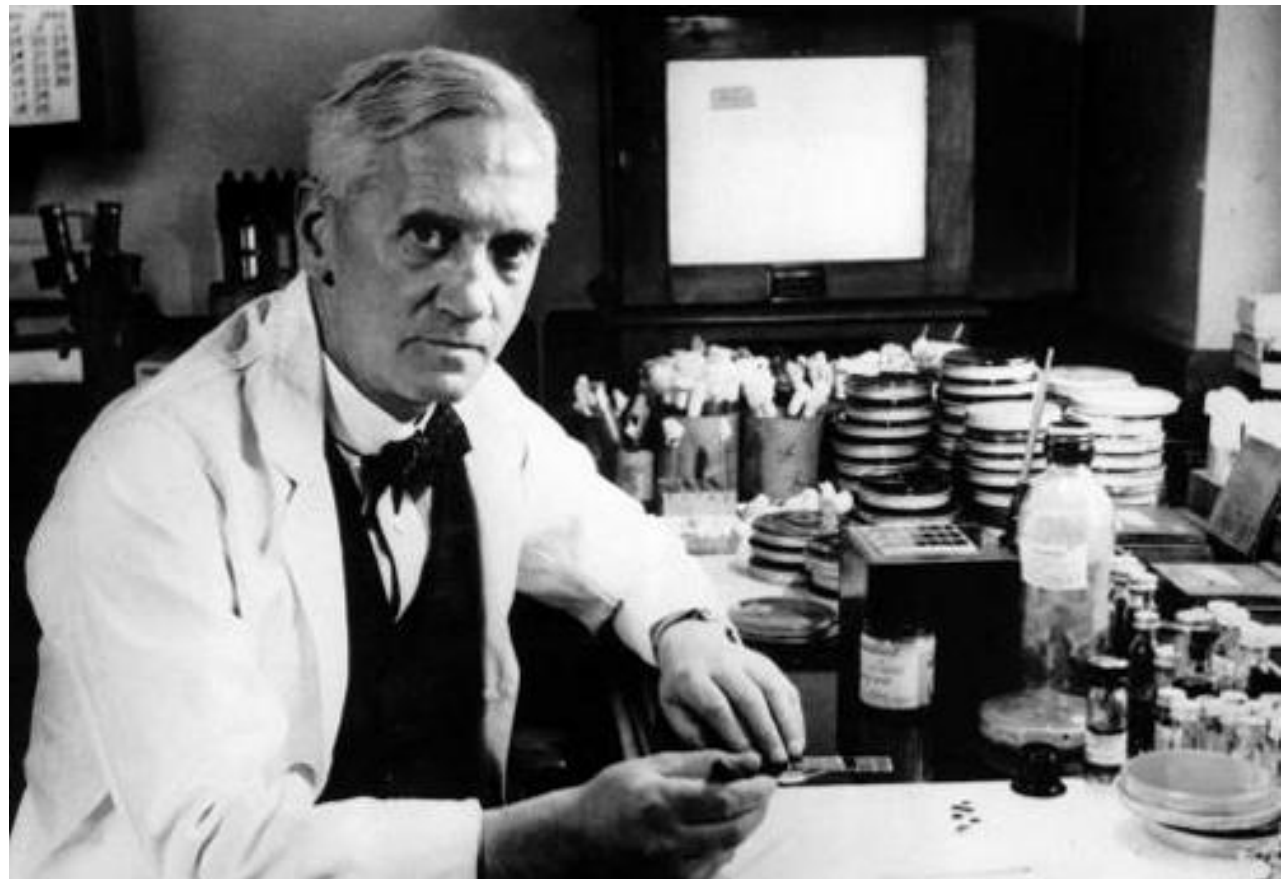
Patriotisme, écoute des « lanceurs d'alerte » Osler et Wright, adhésion forte du peuple britannique au concept de santé publique, contre toute attente, 85 % des troupes britanniques étaient vaccinées contre la Typhoïde à la déclaration de Guerre

Sir Almroth avait deux ennemis mortels

Le bacille typhique et... les suffragettes
Il considérait que le cerveau féminin
n'avait pas la maturité nécessaire pour
participer à la vie publique



Le jugement de Sir Almroth sur la gent masculine était clairement plus pertinent que sur la gent féminine...



Est-ce que la vaccination antityphoïdique a sauvé la Première Guerre Mondiale ? Peut être...

Effectifs totaux engagés:

Alliés = 23 millions

Empires Centraux: 22 millions

Total: 45 millions

En absence de vaccination antityphoïdique (pré- or post-déclaration de guerre)

Sur la base des guerres précédentes et des données dans les premiers mois de guerre côté Français et Allemand

Nb de cas anticipés Armée Française

Prévalence (base 14-15) soit $100\,000:3\,000\,000 = 33/1000$

9 000 000 hommes engagés = 297 000 sur ensemble guerre

Mortalité (12.5/100) = 37 000

Morbidité totale attendue = 1 485 000

Mortalité totale attendue = 185 625

Ces pertes auraient-elles suffi à arrêter la guerre ?

Pertes militaires (1914-1918)

Forces alliées

5 525 000 morts

12 831 000 blessés

4 171 000 disparus

Empires Centraux

4 386 000 morts

8 388 000 blessés

3 629 000 disparus

