

REVUE CHRONOLOGIQUE
SUR LA TRANSMISSION ET LA CONSERVATION
NATURELLES DES TYPHUS (*)
par Georges BLANC et Marcel BALTAZARD

En 1909, Ch. NICOLLE, COMTE et CONSEIL (1) réalisaient à l'Institut Pasteur de Tunis, l'infection expérimentale du pou de l'homme (*Pediculus corporis*) par le virus du typhus exanthématique (**); ils parvenaient à infecter deux singes (bonnets chinois) par l'intermédiaire de poux infectés sur un bonnet atteint de typhus expérimental. L'un des deux singes s'infectait après vingt et un, l'autre après quarante jours d'incubation, les deux animaux faisant une maladie bénigne, avec une courbe thermique courte et peu élevée.

L'année suivante, RICKETTS et WILDER (2), répétant ces expériences sur deux singes, ne parviennent pas à obtenir d'infection, mais les deux animaux résistent à une inoculation d'épreuve. Ces auteurs apportent en même temps les résultats négatifs de deux essais de

(*) Travail inédit.

(**) Depuis plusieurs années, nombre de médecins et d'épidémiologistes avaient suspecté le rôle des parasites hématophages, particulièrement punaises ou puces, et, en 1966, TOUSSAINT (Contingente para l'estudio de la etiologia y patogenia del tifo exantematico. *Gac. med. de Mexico*) tentait la première expérience de vection par un insecte, la puce de chat. Cet auteur reportait sur lui-même des puces préalablement nourries sur un typhique; l'expérience demeura négative.

transmission du virus au singe, l'un par piqûre de punaises (*Cimex lectularius*), l'autre par dépôt sur scarifications cutanées d'un broyat de puces (*Pulex irritans*), ces insectes, puces et punaises, ayant été dans les jours précédents gorgés sur des typhiques.

Ch. NICOLLE, de son côté, avec E. CONSEIL (3), publie les résultats d'une nouvelle expérience « par piqûre ». Des poux, nourris sur des singes infectés, sont mis à piquer successivement sur cinq bonnets chinois pendant un temps allant du deuxième au treizième jour après le repas infectant. L'un de ces singes fait une infection parfaitement nette après 10 jours d'incubation, un autre une infection faible et tardive (vingt-sixième jour), les trois autres ne s'infectent pas et deux d'entre eux, éprouvés dans la suite, font un typhus net.

En 1911, WILDER (4) publie les résultats de travaux commencés avec RICKETTS, interrompus par la mort de ce grand chercheur au printemps de 1910, et continués ensuite par WILDER seul. Huit nouvelles expériences « par piqûre » sur le singe ont été faites, aucune d'elles n'a pu déclencher d'infection apparente. Cinq des singes ont résisté à une épreuve consécutive, trois se sont infectés.

L'année suivante, GOLDBERGER et ANDERSON (5) au cours de leurs études sur le typhus mexicain font à leur tour quelques expériences de transmission du singe au singe « par piqûre ». Sur cinq *Macacus rhesus* piqués par des poux infectés depuis un à six jours un seul fait une réaction fébrile très légère, que les auteurs interprètent comme typhus, malgré un passage négatif. Des quatre autres, trois ne s'infectent pas et ne se montrent pas immunisés, le quatrième ne fait pas d'infection apparente mais résiste à l'épreuve. Par ailleurs, ces auteurs montrent (expérience par broyage) que le pou de tête (*Pediculus capitis*) peut être également infecté expérimentalement. Par contre, avec ce pou, sur trois expériences « par piqûre » deux sont négatives, la troisième ne donne au singe qu'une infection inapparente confirmée par l'épreuve d'immunité. Les mêmes auteurs rapportent également les résultats de plusieurs expériences de transmission du virus par la punaise (*Cimex lectularius*). Deux expériences « par piqûre » sont négatives, une troisième expérience est faite sur 75 punaises qui après une série de repas infectants sont broyées et inoculées sous la peau d'un rhesus. Celui-ci ne fait pas d'infection apparente, mais résiste à l'inoculation d'épreuve.

Cependant, au moment où l'évidence de la transmission du typhus par le pou emporte la conviction de tous, et où les mesures de prophylaxie basées sur la lutte contre ce parasite commencent de donner les résultats les plus probants, un problème épidémiologique demeure irrésolu : c'est celui de la maladie de Brill, typhus moins grave et plus rarement mortel que le typhus épidémique, sporadique et rigoureusement non contagieux, observé et étudié aux Etats-Unis depuis 1896, par Nathan BRILL (6), médecin-chef de l'Hôpital Mount Sinai à New-York. Cette maladie sévit uniquement sur des immigrants, juifs dans la quasi-totalité des cas, plus ou moins récemment arrivés d'Europe centrale, mais toujours totalement indemnes de poux. BRILL a pu en observer 255 cas de 1896 à 1910, et dès qu'il a eu connaissance des travaux de NICOLLE et CONSEIL sur la réceptivité du singe, a essayé d'en isoler le virus, mais sans succès, ce qui l'a amené à supposer que cette maladie est due à un virus différent de celui du typhus, et particulièrement du typhus mexicain. Plus heureux que lui, ANDERSON et GOLDBERGER (7) parviennent à isoler le virus et démontrent, en 1912, par l'étude sur le singe et l'épreuve des immunités croisées, l'identité du virus de la maladie de Brill et de celui du typhus épidémique mexicain.

Dans les années qui vont suivre, les recherches sur le mode de transmission du typhus seront très peu nombreuses. L'évidence du rôle du pou est chaque jour confirmée par de nouvelles preuves épidémiologiques, la transmission du virus par piqûre semble indubitable. D'autre part, dès 1911, la démonstration par NICOLLE, CONSEIL et CONOR (8), de la réceptivité du cobaye, mettant à la disposition des chercheurs un animal d'expérience infiniment moins onéreux que le singe, va, dans une certaine mesure, faire abandonner celui-ci, et les expériences de transmission par piqûre céderont, de ce fait, le pas dans l'étude de l'infection des ectoparasites, aux expériences par broyage.

En 1914, SERGENT, FOLEY et VIALATTE (9) réalisent involontairement la première démonstration expérimentale de transmission du virus du typhus à l'homme par le pou. Poursuivant des expériences sur la fièvre récurrente, ces auteurs inoculent deux volontaires, l'un avec un broyat de poux, l'autre avec un broyat de lentes et font piquer un troisième sujet par des poux gorgés pendant plusieurs jours sur un malade atteint de récurrente. Ce malade faisant en même temps un typhus méconnu, les trois volontaires

s'infectent de typhus, d'où les auteurs concluent à la fois à la transmission par piqûre et au passage héréditaire du virus du pou à la lente.

Quelque temps plus tard, Ch. NICOLLE, G. BLANC et E. CONSEIL (10) mettent en évidence la virulence des déjections de poux infectés et, mesurant toute l'importance de cette constatation, écrivent : « Le grattage de la peau avec l'ongle souillé des déjections de poux est capable de transmettre la maladie aussi bien que la piqûre ». Reprenant à la faveur de cette nouvelle connaissance l'expérience de SERGENT et de ses collaborateurs sur le passage héréditaire du virus chez la lente, et produisant deux expériences négatives fort probantes, ces auteurs supposent que ce sont les déjections virulentes qui souillent les œufs au moment de la ponte qui ont faussé l'expérience des auteurs algérois.

Cependant, les terribles épidémies de la guerre 1914-1918 vont faire universellement reconnaître le succès de la prophylaxie par la lutte contre le pou. De nombreux travaux achèvent de fixer nos connaissances sur le développement du virus chez le pou et les modalités de son infection par les rickettsias, travaux auxquels s'attachent particulièrement les noms de NICOLLE et de ses collaborateurs, de von PROWAZEK, de ROCHA LIMA, OTTO, TOEPFER, WEIL et d'autres.

En 1916, von PROWAZEK (11) rapporte une expérience positive chez un rhesus « par piqûre » d'un seul pou. Ce singe fait une réaction fébrile (d'ailleurs douteuse) 12 jours après l'unique piqûre, mais l'expérience, interprétée par l'auteur comme positive, est faussée par le fait que le singe a reçu quelques jours plus tard, sous la peau, une émulsion de ce même pou broyé.

En 1917, M. H. NEILL (12) décrit, dans une courte note, une réaction particulière de la tunique vaginale chez des cobayes mâles inoculés avec du sang de typhiques au Mexique (EL PASO et LAREDO, Texas). Cette découverte, en contradiction avec les travaux des auteurs qui, depuis 1909, étudient le typhus mexicain chez le cobaye, tombera d'autant plus rapidement dans l'oubli qu'elle continuera d'être controuvée par tous les chercheurs (*).

(*) WOLBACH, par exemple, qui, en 1919, était venu étudier le typhus à Mexico, écrit en 1922, à propos du typhus polonais chez le cobaye (WOLBACH S. B., TODD J. L. et PALFREY F. W. *The etiology and pathology of typhus*. Harvard University Press Cambridge 1922). « The serotal tissues and tunica remain normal and the reaction in our experience has been in no way comparable to that of Rocky Mountain spotted fever in guinea pigs or as described with Mexican typhus by M. H. NEILL (1917) ».

En 1920, WEIGL (13) apporte à l'étude expérimentale du typhus chez le pou, sa précieuse technique d'inoculation rectale, qui va permettre aux chercheurs de laboratoire d'infecter des poux en série sans être obligés constamment de recourir à l'infection sur l'homme malade.

En 1922, ATKIN (14) publie les résultats de recherches faites avec BACOT en 1920 et 1921, au Lister Institute de Londres sur un virus polonais et un virus irlandais. Frappés par l'absence de rickettsias dans les glandes salivaires du pou, ces auteurs poursuivent une série d'expériences fort démonstratives sur la non-transmission du virus par piqûre. Tous leurs essais de contamination du singe par la seule piqûre, en écartant soigneusement toute chance de contact des déjections avec la peau, demeurent négatifs; par contre, ils montrent que les expériences dites « par piqûre » où la contamination par les déjections n'a pas été écartée, sont toutes positives. Cependant, résultat en apparence contradictoire, ils ne peuvent obtenir l'infection expérimentale par les déjections (*). Les mêmes auteurs rapportent également plusieurs expériences d'infection expérimentale de *Pedicinus longiceps*, pou de singe, sur des *Macacus rhesus*, vérifiant ainsi l'hypothèse émise en 1919 par ARKWRIGHT, BACOT et DUNCAN (15) qui remarquaient une pullulation de Rickettsias chez les poux prélevés sur des singes morts de typhus.

La même année 1922, BACOT, à la demande du Gouvernement égyptien, vient étudier le typhus au Public Health Laboratory du Caire, en collaboration avec ARKWRIGHT. Les deux auteurs y poursuivent les plus intéressantes recherches que vient malheureusement interrompre rapidement une double contamination de laboratoire par le virus épidémique, et la mort de A. W. BACOT. En 1923, ARKWRIGHT (16) publie, sous son nom et celui de BACOT, les résultats de cette trop brève collaboration. Parmi ceux-ci, le plus important est la démonstration de la conservation à sec du virus typhique dans les déjections des poux infectés, pendant onze jours à la tem-

(*) Ce résultat négatif s'explique par le fait, que nous avons mis en évidence à propos du virus murin dans les déjections des puces, de la perte rapide de virulence des déjections diluées en eau physiologique. En effet, les auteurs écrivent : « The excreta were collected as they were ejected by the insect with a fine sable-haired paint brush moistened with salt solution and were put in a small tube containing a dish of salt solution. Those collected at the evening feed were placed in the same tube as those collected in the morning, each day's collection being injected in the guinea-pig the evening of day on which it had been collected ».

pérature du laboratoire. Cette fois, les auteurs ont opéré de la façon suivante : « These excreta were shaken as a dry powder through
« the fine gauze cover of the box containing the lice into a sterile
« Petri-dish and were kept in a cupboard in the laboratory, remain-
« ing apparently quite dry. The result is noteworthy, since it has
« been generally held that drying rapidly destroys the virus of
« typhus ».

Résultat en effet fort important, en contradiction avec la notion généralement admise de la destruction rapide du virus typhique (*) et qui eut sans doute, avec la conviction qu'ils avaient acquise de la non-transmission du typhus par piqure, conduit les auteurs à une révision des notions épidémiologiques établies, n'eût été la mort prématurée de l'un d'eux.

Presque en même temps et indépendamment des auteurs anglais, SIKORA (17), au cours de ses recherches sur les rickettsias à l'Institut für Schiffs-und Tropenkrankheiten, faisait une constatation du même ordre. Inoculant à des poux par voie rectale des déjections conservées « 3 × 24 » heures, il observe l'infection de ces poux ; par ailleurs, il parvient à infecter un cobaye qui a reçu « délayées
« sur la peau tondue avec précaution aux ciseaux et mouillée, des
« déjections sèches, vieilles de 6 à 10 heures, et d'autres plus
« anciennes encore, insufflées dans le nez ».

Cette notion de la résistance du virus typhique dans les déjections du pou, en opposition avec la très grande fragilité sans cesse confirmée du même virus sous ses autres formes, allait cependant pour longtemps tomber dans l'oubli ; malgré son importance au point de vue expérimental et surtout épidémiologique (le rôle des déjections dans la dispersion de l'infection étant chaque jour confirmé par de nouvelles contaminations de laboratoire), elle devait céder le pas au dogme établi de la transmission par piqure.

Et cependant la question de la conservation naturelle, du « réservoir de virus » interépidémique du typhus demeurait entière, aucune explication satisfaisante n'en ayant été proposée. La spécificité parasitaire du virus pour le pou, celle de ce pou pour l'homme, la

(*) Quelque temps auparavant, Ch. NICOLLE lui-même écrivait (*Arch. de l'Inst. Pasteur de l'Afrique du Nord*, 1921) à propos d'expériences sur la non-hérédité du virus chez le pou : « Les éclosions demandent un minimum de
« 8 jours, temps plus que suffisant pour que les crottes, qui demeurent au
« contact des carapaces des lentes et que les jeunes poux pourraient peut-être
« emporter à l'état de traces à leurs pattes, perdent toute virulence ».

brièveté de l'infection sanguine humaine et l'immunité consécutive semblaient exclure la possibilité d'un réservoir de virus vertébré; le peu de durée de la vie du pou infecté, la non-hérédité du virus chez l'insecte interdisant de croire à une conservation chez l'invertébré pendant des intervalles interépidémiques dépassant souvent plusieurs années.

Aussi, lorsque va être découverte une maladie quasi-semblable au typhus, causée par un virus appartenant dans la nature aux muridés, chacun sera-t-il plus ou moins tenté d'y trouver cette explication, et toute l'étude de la vection du typhus par les invertébrés sera-t-elle remise en question.

En 1928, en effet, H. MOOSER (18), à son laboratoire privé de l'hôpital de Mexico, retrouvait la réaction décrite en 1917 par NEILL dans le typhus mexicain et publiait une très belle étude de la réaction spécifique provoquée chez le cobaye mâle par un virus typhique isolé en 1927 du sang d'un malade de Mexico.

Tout en continuant à considérer le typhus mexicain comme identique au typhus épidémique de l'Ancien Monde et bien entendu transmis comme lui par le pou, il l'isolait sous le nom local et ancien (JIMENEZ) de « tabardillo » à cause de ses propriétés biologiques particulières.

Au Congrès des Pathologistes et Bactériologistes américains à Washington en 1928, MOOSER exposa ses constatations, insistant particulièrement sur la rareté des lésions nodulaires cérébrales chez les cobayes inoculés avec le « tabardillo », en opposition avec l'importance bien connue de ces lésions dans le typhus épidémique. Au cours de la discussion qui suivit, LILLIE rapporta les premiers résultats de son étude expérimentale chez le cobaye d'une des souches isolées dans le sud-est des Etats-Unis, de sang de malades atteints de cette variété particulièrement bénigne de typhus que MAXCY avait individualisée et étudiait cliniquement depuis plusieurs années. Il montra que les cobayes inoculés avec ce virus présentaient à la fois souvent la même réaction de vaginalite et la rareté des lésions cérébrales, que MOOSER venait de décrire dans le « tabardillo ».

Invité par MAXCY et LILLIE à examiner leur matériel, MOOSER conclut à l'identité absolue des deux virus.

Or dès 1926, date de ses premières publications, MAXCY (19), beaucoup mieux placé que MOOSER au point de vue de l'étude de la maladie humaine, d'abord parce que, clinicien, il avait observé de

très nombreux cas, et surtout parce que dans le Sud-Est des Etats-Unis où il travaillait, n'existait que ce typhus à l'exclusion de typhus épidémique local ou importé, MAXCY avait conclu à l'individualité stricte du virus qu'il étudiait, et l'avait séparé du typhus vrai par sa bénignité, sa non-contagiosité et l'absence de poux dans les cas qu'il avait observés. Depuis plusieurs années, il soutenait l'idée, basée sur des observations épidémiologiques d'une rare finesse, que cette maladie était due à un virus étranger à l'homme, appartenant sans doute dans la nature aux rongeurs et plus spécialement au rat et à la souris et transmis à l'homme par leurs ectoparasites « fleas, mites or possibly ticks ».

Malheureusement, MAXCY, qui connaît mal l'évolution des virus typhiques chez le cobaye, tend à confondre le virus qu'il vient de découvrir avec celui également endémique et de pathogénicité faible, observé 30 ans plus tôt, à New-York, par BRILL et que différents auteurs ont cependant montré être du typhus exanthématique vrai.

MOOSER, de son côté, est à ce moment (1929) arrivé à l'opinion suivante : tout typhus mexicain est du « tabardillo », et toute l'histoire et l'épidémiologie du typhus au Mexique montrent que la maladie est transmise par le pou ; cependant les propriétés biologiques particulières du tabardillo l'identifient de façon formelle au virus endémique bénin du Sud des Etats-Unis, et malgré la différence de gravité du typhus étudié par MAXCY et de celui qui continue à être observé au Mexique, MOOSER (20) conclut : « Tabardillo « is a distinct variety of typhus fever which can be differentiated « from european typhus by inoculation into guinea pigs. The disease « observed in the Southern United States is identical with tabar- « dillo of Mexico and is distinct from Brill's disease observed in « New-York wich belongs to the european variety ».

Au moment donc où MAXCY tend à confondre le typhus endémique qu'il étudie avec la maladie de Brill, authentique typhus exanthématique, MOOSER, lui, tend à regrouper les virus endémiques du Sud des Etats-Unis, et ceux orchitogènes qu'il isole au Mexique, sous la même étiquette « tabardillo », où malheureusement se trouve à son insu inclus le virus exanthématique épidémique qui, bien que momentanément en sommeil, n'a pas cessé d'exister au Mexique.

De là naît cette confusion de termes : maladie de Brill, tabardillo, typhus bénin, typhus endémique, sous lesquels, pendant des

années, vont se confondre les virus orchitogènes isolés dans le monde.

Malgré qu'il reste persuadé que tous les virus de typhus pouvant être isolés au Mexique sont du type « tabardillo » et que le tabardillo est transmis par le pou, MOOSER va être cependant le premier à tenter des expériences de transmission par d'autres ectoparasites que le pou. C'est qu'il sait en effet parfaitement que typhus endémique et tabardillo sont dus au même virus différent de celui de la maladie de Brill, et se rend compte de la solidité des constatations, base des hypothèses de MAXCY quant à l'absence du pou dans les cas du Sud des Etats-Unis, et au rôle des rongeurs comme réservoir de virus. Frappé par les caractères de ressemblance des virus de typhus orchitogène avec celui de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, il pense que, comme celle-ci, le tabardillo pourrait être transmis du rongeur à l'homme par des acariens, la contagion interhumaine et le caractère épidémique indéniable au Mexique étant ensuite assurés par le pou. Dès la fin de 1928 et au début de 1929, MOOSER entreprend (20) et continue avec DUMMER (22) une série d'expériences qui demeurent négatives de transmission par piqure et broyage avec *Dermacentor andersoni* (larves, nymphes et adultes), *Amblyomma americanum* (larves, nymphes et adultes), *Amblyomma cayennense* (larves, nymphes et adultes), *Rhipicephalus sanguineus* (larves et adultes), *Ornithodoros talaje* (adultes), *Ornithodoros turicata* (adultes).

Cependant, lorsque MOOSER cherche à apporter une preuve formelle de l'identité des microorganismes qu'il a décrits chez les animaux inoculés avec des virus mexicains, ou de ceux que MAXCY vient à son tour d'observer chez les cobayes et les rats inoculés de virus du Sud des Etats-Unis, avec les rickettsias du typhus, c'est encore au pou de l'homme qu'il s'adresse.

PINKERTON (21) vient précisément de démontrer, en étudiant parallèlement virus mexicain et virus de l'Ancien Monde, la présence chez les cobayes inoculés avec ce dernier virus de germes identiques à ceux observés par MOOSER. Complétant les constatations anciennes de KUCZINSKI, de WOLBACH, TODD et PALFREY, c'est dans le sac scrofal des cobayes inoculés avec le virus même isolé 9 ans auparavant par ces derniers auteurs, virus longuement étudié et reconnu non orchitogène, qu'il montre la présence de germes analogues aux rickettsias, en nombre aussi élevé que dans le typhus orchitogène mexicain.

MOOSER, en collaboration avec C. DUMMER (22), réussit pleinement ses expériences de transmission par le pou des virus du Mexique et du Sud des Etats-Unis. Dans des expériences sur le singe, le pou s'infecte par piqûre dans une proportion considérable, proportion portée à 100 % dans les inoculations par la méthode de Weigl avec des émulsions d'organes d'animaux infectés. Le germe observé chez le cobaye et le rat se multiplie dans ces poux, leur donnant une infection exactement semblable à celle bien connue depuis ROCHA LIMA avec les virus de l'Ancien Monde et qui, elle aussi, tue rapidement l'insecte. Le microorganisme décrit par MOOSER dans la vaginale du cobaye inoculé de tabardillo, celui observé ensuite par MAXCY chez les animaux inoculés de virus du Sud des Etats-Unis, sont donc bien identiques, ce sont bien des rickettsias, et sans nul doute : *Rickettsia prowazeki*.

L'opinion de MOOSER est définitivement établie : il n'existe qu'un seul typhus. Ce typhus est une maladie des rongeurs, transmise à l'homme par un ectoparasite de ces rongeurs, l'extension épidémique étant ensuite assurée d'homme à homme par le pou, extension habituelle au Mexique, inexistante dans le Sud des Etats-Unis à cause précisément de l'absence de poux.

Cependant, en face de cette conception nouvelle et séduisante d'un réservoir de virus animal du typhus, une série de travaux vient, dans l'Ancien Monde, apporter au problème de la conservation interépidémique du virus la première solution plausible qui en ait été proposée. Ch. NICOLLE, qui avec LEBAILLY (23), en 1919, a reconnu chez certains cobayes inoculés avec le virus du typhus épidémique, l'existence d'infections silencieuses, baptisées par lui « infections inapparentes », a depuis cette date longuement étudié chez les divers animaux de laboratoire, ce type d'infection. Dans l'important mémoire qu'il publie sur ce sujet (24) en 1925, Ch. NICOLLE formule l'hypothèse de l'existence chez l'homme en milieu contaminé, de telles formes cliniquement indécélables et définit avec netteté la méthode à employer pour la recherche de ce type d'infection « ...les présomptions sont en faveur de son existence. On tranchera la question en pratiquant systématiquement « l'inoculation au cobaye du sang des individus, en apparence « indemnes, appartenant à un foyer de typhus ».

C'est en utilisant cette méthode même que RAMSINE (25) en 1929, en Serbie, confirme la réalité des vues de Ch. NICOLLE et met en évidence chez l'homme l'existence de l'« infection inapparente ».

Dans un foyer limité de typhus, l'auteur observe chez des sujets sains, n'ayant jamais eu la maladie, un pourcentage relativement élevé de W. F. positifs ; du sang de l'un de ces sujets, il parvient à isoler sur le cobaye un virus dont l'authenticité est confirmée par passages. Ch. NICOLLE (26) auquel RAMSINE envoie son mémoire pour les *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, insiste sur la signification de cette découverte, au point de vue de l'épidémiologie du typhus.

L'année suivante, BARYKINE, MINERVINE et KOMPANEEZ (27) montrent, à leur tour, que non seulement des sujets sains peuvent héberger le virus mais encore qu'ils peuvent infecter leurs poux, et que d'autre part des sujets immunisés par une atteinte antérieure de la maladie peuvent également faire une réinfection sous forme inapparente, décelée par une montée très légère du W.F., infection au cours de laquelle le virus peut être retrouvé dans le sang circulant.

De leur côté, d'autres auteurs russes, BERNHOFF, KUTEISCHIKOW et DOSSER (28) parviennent également à détecter l'existence d'infections inapparentes humaines par la recherche systématique du W.F. et l'inoculation de sang au cobaye. HACH et ses collaborateurs (29) poursuivent des recherches sur l'infection des poux récoltés sur des sujets sains en foyer typhique actif ou éteint.

Dans un autre ordre d'idées, SPARROW et LUMBROSO (30) en 1929 démontrent sur le cobaye la réalité de la contamination par voie muqueuse (voies nasale et conjonctivale), si souvent invoquée pour expliquer les contaminations humaines de laboratoire par le virus épidémique.

Cependant, en Amérique les travaux se multiplient, apportant de nouvelles preuves de la spécificité des lésions décrites par MOOSER, et de l'identité des « corps de Mooser » avec les rickettsias.

En août 1930, CASTAÑEDA (31), étudiant deux souches isolées par lui de l'homme au cours d'une brève épidémie, non pas à Mexico même, mais dans un village voisin : Jilotzingo, montre que l'une de ces souches, non orchitogène, se rapproche du type épidémique Ancien Monde, et classe l'autre (2 réactions scrotales au cours de 26 passages), comme intermédiaire aux types murin et épidémique.

CASTAÑEDA et ZINSSER (32), étudiant à l'Harvard Medical School de Boston, une des souches orchitogènes de MOOSER, confirment ses constatations et multiplient les preuves (filtration, immunités croisées, etc...) de la nature typhique du virus. Reprenant la question

d'un vecteur possible autre que le pou, ils publient une série d'expériences parallèles d'inoculation par la méthode de Weigl de poux et de punaises (*Cimex lectularius*) avec des émulsions d'organes d'animaux infectés. Là encore les résultats sont en faveur du pou ; malgré la rigueur des méthodes utilisées (inoculation anale suivie de repas sanguins, ou piqûre sur rat infecté, broyage et inoculation au cobaye), la punaise ne fait que conserver le virus quelques jours (neuf) sans qu'il y ait multiplication vraie. Ni la piqûre ni les déjections ne sont infectantes.

C'est en février 1931 que DYER et ses collaborateurs, RUMREICH et BADGER (33) du National Institute of Health de Washington, apportent au problème du réservoir de virus et de l'insecte vecteur sa première solution vraie ; à Baltimore (Maryland), ils isolent trois virus de typhus orchitogène de puces (*C. fasciatus* et *X. cheopis*) capturées sur des rats sauvages. Comparant et croisant ces souches avec celle isolée dans l'Etat voisin de Delaware à Wilmington par MAXCY, du sang de malades de typhus endémique, ils montrent leur identité.

Quelques mois plus tard, en juillet, MOOSER, CASTAÑEDA et ZINSSER (34) apportent la preuve du rôle joué par le rat comme réservoir de virus, en isolant du cerveau de rats capturés dans la vieille prison de Belem à Mexico, un virus de « tabardillo » orchitogène.

Or, les circonstances épidémiologiques particulières dans lesquelles ce virus a été isolé, vont encore renforcer MOOSER dans sa théorie de l'unicité des virus de typhus mexicains.

En effet, si, dans les années précédentes, le typhus exanthématique épidémique a été en sommeil relatif à Mexico, alors que le typhus endémique bénin y tenait sa place habituelle (au point que les virus isolés de l'homme se sont tous montrés orchitogènes) (*), au printemps de 1931, une épidémie importante se déclare, épidémie à mortalité très élevée. La comparaison des rapports épidémiologiques pour la ville de Mexico montre que s'il n'y avait eu que 157 cas en 1928, 129 en 1929, 120 en 1930, au mois d'avril, époque à laquelle MOOSER fait ses recherches à la prison de Belem, elle aussi

(*) Il semble que l'un au moins des virus, isolés et étudiés par CASTAÑEDA (*Jl exp. Med.*, 1930, 52, 195), et qui ne produisait pas d'orchite chez le cobaye ait été du typhus épidémique; l'auteur lui-même et MOOSER l'admettront par la suite.

duement touchée par l'épidémie, il y a déjà eu pour les seuls quatre premiers mois de l'année plus de 450 cas pour la seule ville de Mexico avec une mortalité très élevée (plus de 40 %).

Aussi lorsque MOOSER isole en plein foyer épidémique un virus orchitogène du cerveau des rats, ne doute-t-il pas d'avoir mis la main sur le réservoir animal de cette maladie qu'il voit en pleine extension sur l'homme, autour de lui.

Au mois de juin de cette même année 1931, Ch. NICOLLE accompagné d'Hélène SPARROV, envoyés en mission par le Ministère français des Affaires étrangères, à la demande du Ministère mexicain de la Salubrité, arrivent à Mexico, précisément au moment où H. MOOSER étudie le virus qu'il vient d'isoler du rat. Pendant un mois, ces deux savants confrontent leurs connaissances, leurs résultats (*) et leurs hypothèses, et lorsque Ch. NICOLLE rentre à Tunis, il semble qu'il ne soit pas loin d'avoir été convaincu par MOOSER, quant à l'unicité des virus typhiques, puisqu'il écrira dans son rapport au Ministre (35) que les découvertes de MOOSER « ...amènent à suspecter le rat et sans doute aussi les autres rongeurs domestiques et leurs parasites de jouer un rôle pour la conservation du virus du typhus dans le monde et peut-être dans la genèse des épidémies ».

Cependant d'autres auteurs américains publient les résultats de recherches sur les ectoparasites du rat, qu'ils poursuivaient au moment de la publication de DYER. Reprenant les expériences de MOOSER, mais en utilisant cette fois la sévère méthode de l'inoculation anale, ZINSSER et CASTAÑEDA (36) tentent d'infecter diverses espèces de tiques, *Dermacentor nitens*, *Dermacentor andersoni* et un *Amblyomma* non déterminé. Là, comme ils l'avaient déjà vu pour la punaise avec la même méthode (broyage et inoculation au cobaye), ils n'obtiennent qu'une simple conservation (12 jours) sans multiplication, malgré qu'ils aient fait gorger leurs tiques de sang frais dans les jours suivant l'inoculation anale. Leurs tentatives pour infecter ces tiques par piqûre demeurent négatives.

Beaucoup plus intéressantes sont les expériences publiées en octobre (envoyées pour publication en juillet), faites par MOOSER en collaboration avec les deux précédents auteurs (37). En effet,

(*) Un fait donnera une idée de l'extraordinaire intrication des virus au Mexique. En plein milieu épidémique, MOOSER isole devant NICOLLE, du sang d'une malade, un virus de typhus : ce virus est orchitogène.

après la publication de DYER et de ses collaborateurs de février, en même temps qu'ils entreprenaient en avril leur enquête sur les rats, MOOSER, CASTAÑEDA et ZINSSER cherchaient à vérifier, à Mexico, les constatations que venaient de faire les auteurs américains à Baltimore. Cependant, les parasites de rats qu'ils capturent à l'endroit même où ils viennent de trouver des rats infectés, ou même qu'ils prélèvent sur des rats infectés : puces, acariens, poux, ne leur donnent aucun résultat. Frappés par le nombre des poux qu'ils recueillent sur les rats, ils tentent l'infection expérimentale de *Polyplax spinulosa*. Les résultats sont nets : le pou du rat s'infecte comme le pou de l'homme dans une proportion de 100 %, et dans des conditions expérimentales semblables aux conditions naturelles, transmet la maladie de rat à rat. Dans le même travail, les auteurs rapportent des résultats négatifs obtenus avec *Laelaps echidninus* et *Ornithodoros turicata*.

En septembre 1931, paraît un travail de H. A. KEMP (38), de l'Université de Dallas (Texas), travail commencé avant que l'auteur ait eu connaissance des résultats de DYER et qui, par la même méthode (broyage et inoculation de puces capturées dans la nature) confirme le rôle joué, au Mexique, par cet ectoparasite.

En novembre, le même journal publie les expériences présentées en juin à Philadelphie, à l'American Medical Association, par W. E. DOVE et B. SHELMIRE (39), sur l'infection expérimentale de *Liponyssus bacoti*. Les auteurs, dont le premier est un entomologiste et le second un dermatologue, étudiant en 1930, au Texas également, la dermatite particulière causée par la morsure de ce parasite, avaient remarqué la coïncidence d'apparition de cette dermatite et du typhus endémique. La biologie particulière de *Liponyssus bacoti*, ses changements d'hôte et la fréquence de ses repas sanguins, les avaient, dès ce moment, fait penser au rôle possible de ce parasite. Leurs expériences d'infection expérimentale de l'acarien avec un virus de typhus endémique isolé de l'homme, sont peu nombreuses mais précises. Deux lots de 7 acariens broyés 4 jours après la fin du repas infectant, donnent au cobaye une réaction caractéristique. Les essais de transmission du virus par piqûre, de cobaye infecté à cobaye neuf, donnent les résultats suivants :

4 jours après la fin du repas infectant : 1 résultat douteux, 1 résultat négatif (lots de 10 adultes femelles).

7 jours après la fin du repas infectant : 3 résultats positifs (2 lots de 6, 1 lot de 10 adultes femelles).

10 jours après la fin du repas infectant : 1 résultat négatif (1 lot de 10 adultes femelles).

Enfin, une autre expérience montre la transmission héréditaire du virus. Des femelles piquent un cobaye infecté et pondent ; 7 jours plus tard, 50 larves issues de ces pontes infectent deux cobayes neufs par piqûre.

Dans toutes ces expériences, la nature du virus a été affirmée par passages et par croisement avec une souche endémique envoyée par DYER (*).

Entre temps (août-octobre) DYER et ses collaborateurs (40) ont confirmé expérimentalement le rôle de la puce *Xenopsylla cheopis*, dans la transmission du virus de rat à rat ; ils ont mis en évidence la virulence des déjections, montré que le virus se conservait chez la puce pendant 9 jours au moins, et décelé des rickettsias sur frottis de puces infectées.

En novembre, MOOSER et CASTAÑEDA (41) envoient au *Journal of experimental Medicine*, qui le publiera dans son numéro de février 1932, un important travail sur le comportement du virus du typhus endémique chez les diverses espèces de puces trouvées sur le rat à Mexico. Ils obtiennent sans peine l'infection expérimentale de *Xenopsylla cheopis*, *Ceratophyllus fasciatus*, *Leptopsylla musculi*, *Ctenocephalus canis*, *Ctenocephalus felis*, et par une technique histologique excellente, montrent l'extraordinaire multiplication des rickettsias et leur localisation : épithélium de l'estomac, sous la membrane péritrophique, intestin et tubes de Malpighi ; glandes salivaires et œsophage sont indemnes. Les auteurs rapportent enfin des expériences négatives avec *Laelaps echidninus* et *Liponyssus bacoti* ; ils constatent que l'infection qu'ils observent chez la puce est infiniment plus riche et fréquente que celle qu'ils

(*) Les résultats négatifs obtenus dans la suite avec le même ectoparasite par MOOSER et CASTAÑEDA, la connaissance, acquise depuis, de l'existence de virus orchitogènes spontanés du groupe exanthématique chez de nombreux acariens, font penser qu'une cause d'erreur a pu se glisser dans le travail de D. et S.. Des expériences de vection de virus de typhus par *Rhipicephalus sanguineus*, commencées à notre laboratoire, ont dû ainsi être interrompues à cause de l'apparition continuelle, dans ces expériences, de virus spontanés de fièvre boutonneuse.

Il serait souhaitable que des expériences fussent reprises avec *L. bacoti*, afin d'élucider le rôle que peut jouer ce parasite dans la nature.

avaient pu obtenir chez *Polyplax spinulosa* et concluent en lui donnant le premier rôle dans l'évolution et la transmission du virus dans la nature.

En décembre de la même année, DYER et ses collaborateurs (42), continuant leurs travaux sur la transmission du virus par *Xenopsylla cheopis*, vérifient par de nombreuses expériences la virulence des déjections, et montrent que la puce ne peut transmettre le virus par piqûre alors que des broyats de puces infectées déposés sur des scarifications cutanées infectent facilement le cobaye. Ils portent à 36 jours le délai de longévité du virus chez la puce infectée, et montrent qu'il n'y a pas, chez cet insecte, de transmission héréditaire.

Cependant, la gravité même de l'épidémie mexicaine de 1931 a donné de nouveaux arguments aux adversaires de MOOSER. Dès ses premiers travaux en effet, MOOSER a rencontré, au Mexique même, une vive résistance de la part surtout de médecins et d'épidémiologistes dont le principal argument a été le suivant : le typhus n'a pas changé au Mexique, puisqu'aussi bien on continue d'y mourir de cette maladie (*) ; pourquoi, dès lors, les savants qualifiés qui y ont étudié cette maladie, n'ont-ils jamais observé le « signe de Mooser » : la périorchite du cobaye.

Dès septembre 1929, J. ZOZAYA (43), de l'Instituto de Higiene de Mexico, publiait un article assez confus, mais intéressant à bien des points de vue. Etudiant une petite épidémie de typhus dans les environs de Oaxaca (Sud-Mexicain), épidémie à mortalité extrêmement réduite (6,5 %), ZOZAYA isole du sang de malades, un virus orchitogène qu'il entretient, compare et croise avec une souche étudiée par MOOSER. Réinoculant un cobaye qu'il considérait comme immunisé contre le typhus, avec un broyat de vaginales riche en corps de Mooser (souche Oaxaca), ZOZAYA constate que celui-ci fait une périorchite, transmissible au cobaye par passage. Il conçoit l'idée que périorchite et corps de Mooser pourraient bien appartenir à un virus (scrotal lesion — producing virus) surajouté au typhus et différent de lui.

(*) En effet, malgré le silence relatif du typhus épidémique à Mexico, pendant ces années, il y a tout de même eu 26 morts en 1928, 24 en 1929, 39 en 1930 (déclarés typhiques). Si l'on admet que la mortalité moyenne du typhus vrai est de 30 à 40 %, on voit que si, à Mexico, la mortalité parmi les cas déclarés « Typhus » a été de 16,5 % en 1928 et 6 % en 1929, par contre, elle atteint 32,5 % au mois d'avril 1931, ce qui fait penser que c'est à ce moment que le typhus vrai a dû reprendre le pas sur le typhus murin.

Des expériences sur 8 volontaires, qu'il inocule avec des broyats de vaginales de cobayes infectés par différentes souches (souche « d'Oaxaca », souche « de l'Etat de Mexico », souche « étudiée par MOOSER ») lui montrent que ces broyats, cependant riches en corps de Mooser, ne sont pas infectants pour l'homme alors qu'ils produisent la périorchite chez les cobayes témoins. Par contre, dans une expérience, le sang d'un cobaye, dont le broyat de vaginales n'infecte pas l'homme, se montre virulent pour un autre sujet et lui donne un typhus caractéristique. ZOYAYA conclut que le « scrotal lesion — producing virus », pourrait être hébergé dans la nature et inoculé à l'homme par le même ectoparasite inconnu, qui d'après les hypothèses de MAXCY, lui transmet le typhus endémique ; inapparent chez l'homme, il réapparaîtrait, superposé au typhus, dans les passages au cobaye de sang humain. Le pou, lui, serait incapable de transmettre ce virus, comme semblent le montrer deux essais de broyage de poux prélevés sur des malades, qui ont donné au cobaye un typhus mais pas de périorchite (*).

Des autres polémiques qu'eut à soutenir MOOSER à cette époque, au Mexique, nous ne retiendrons pas grand'chose, si ce n'est que ce fut sans doute l'argument sans cesse repris par ses adversaires, « gravité au Mexique, bénignité aux Etats-Unis », qui amena MOOSER, uniciste à tout prix (**), à concevoir sa théorie de la mutation du typhus endémique en typhus grave par passages répétés pou-homme-pou, théorie qui engageait son auteur dans une voie sans issue, et devait, reprise par des partisans zélés, mais moins qualifiés que MOOSER, embrouiller pour longtemps la question dans les esprits.

Au début de 1932, au moment où, aux Etats-Unis, le typhus endémique bénin, bien séparé de la maladie de Brill, s'individualise

(*) il ne reste plus rien, à l'heure actuelle, des séduisante hypothèses de ZOYAYA; on sait combien il est difficile d'infecter l'homme avec un virus murin, récemment isolé et ayant subi peu de passages par le cobaye (BLANC et coll.). Deux points restent cependant à retenir: ZOYAYA a été le premier à réaliser l'infection expérimentale de l'homme par le virus murin. D'autre part, il semble qu'il ait été le seul expérimentateur à tenter l'isolement de virus de poux récoltés dans la nature, sur des malades; or, précisément, il n'a pu en obtenir qu'un virus non orchitogène, très probablement de typhus épidémique. La lecture de certaines courbes de son travail (courbes 9 et 10 — souche de l'Etat de Mexico, par exemple), fait penser plus à du typhus épidémique qu'à du typhus murin.

(**) Il est à remarquer qu'aucun des adversaires de MOOSER, médecins ou hygiénistes, ne souleva jamais l'hypothèse d'une dualité des typhus au Mexique.

définitivement sous le nom de typhus murin, la question du « tabardillo » mexicain reste confuse : virus humain, à réservoir muridé, transmis du rat à l'homme par la puce, puis de l'homme à l'homme par le pou, capable de donner tantôt une endémie relativement bénigne, tantôt des épidémies graves.

Cependant, une série de découvertes vont étendre brusquement le domaine géographique du typhus murin, qui peu à peu sera signalé dans le monde entier, international comme son hôte, le rat.

Dès 1927, en effet, époque des premiers travaux de MAXCY aux Etats-Unis, PLAZY, MARÇON et CARBONI (44) avaient signalé des cas de « typhus endémique bénin » dans les équipages des navires de guerre à Toulon. Malheureusement, comme MAXCY, ces auteurs seront gênés dans l'individualisation de la maladie, par la confusion qu'ils en feront avec la maladie de Brill, étudiée à Paris par A. NETTER, et plus encore avec la « fièvre exanthématique » ou « fièvre de Marseille », dont cette confusion retardera également l'identification à la fièvre boutonneuse.

Sous les termes de typhus bénin, maladie de Brill, fièvre de Marseille, fièvre exanthématique, typhus nautique, etc., paraissent des travaux traitant tantôt du typhus murin, tantôt de la fièvre boutonneuse (*).

Cependant, l'étude expérimentale du virus, menée à Toulon par MARGANDIER (45), médecin-chef du laboratoire de l'Ecole d'Application du Service de Santé de la Marine, et ses collaborateurs, après une période négative où ils ne peuvent infecter divers animaux de laboratoire, entre dans une phase décisive en juin 1931 avec la démonstration de la réceptivité du singe et les épreuves d'immunité croisée avec le virus épidémique de Ch. NICOLLE. Dès ce moment, les auteurs, qui suspectent depuis longtemps le rôle du rat dans l'entretien du virus sur les navires de guerre, et croient à la transmission à l'homme par des ectoparasites du rat, tentent des expériences qui demeurent négatives avec *Dermanyssus muris*, qu'ils avaient déjà antérieurement incriminé sur des hypothèses épidémiologiques.

A son retour du Mexique, Ch. NICOLLE qui suit avec grand intérêt

(*) La même cause d'erreur se retrouve pour tous les auteurs qui ont eu à étudier des « pseudo-typhus ». Aux Etats Malais par exemple, malgré la rigueur des travaux entrepris depuis 1926 par FLETCHER, LESSLAR, LEWTHWAITE, SAVOOR et autres, il faudra près de dix ans pour arriver à débrouiller la question du tropical typhus et faire la place du typhus murin.

le travail de MARCANDIER (*), lui suggère de faire sur les rats des navires de guerre à Toulon, la même recherche de virus que MOOSER vient de faire avec succès, à Mexico. Dès leurs premiers essais, en effet, MARCANDIER et PIROT (46), isolent d'un lot de rats capturé à bord du cuirassé « Paris », un virus orchitogène pour le cobaye, semblable en tous points aux virus étudiés par MOOSER.

Dans le même numéro du même journal, paraît un travail de P. LÉPINE (47) qui, de son côté, a pu isoler un virus identique du cerveau de rats capturés à Athènes et au Pirée, avant même d'avoir observé en Grèce de cas humains causés par ce virus (**).

Cette précieuse technique de la recherche du virus chez le rat, va donner lieu, dans les années suivantes, à une éclosion considérable de travaux, signalant la découverte du typhus murin dans les points du monde les plus divers, découverte qui tantôt viendra donner aux uns la solution de longues et difficiles études épidémiologiques et expérimentales, tantôt, au contraire, apportera d'emblée à d'autres le bénéfice de la solution rapide d'une question la veille encore ignorée d'eux.

De tous ces travaux, nous ne citerons que ceux qui ont apporté à la connaissance générale de la nature et de l'évolution du virus des données nouvelles.

En janvier 1932, DYER et ses collaborateurs (48) mettent en évidence un des modes possibles de pénétration du virus murin chez le vertébré ; ayant antérieurement démontré que la piqûre de la puce n'était pas infectante, ils constatent que le virus de puces broyées ou de déjections virulentes peut pénétrer à travers de fines scarifications cutanées, et en déduisent que le rat s'infecte sans doute par les minimes plaies de la peau produites par les piqûres des puces. En même temps, ils signalent qu'ils ont atteint 52 jours de conservation du virus chez des puces nourries sur des rats neufs depuis le repas infectant.

En février, KODAMA et ses collaborateurs (49) montrent que le typhus endémique orchitogène étudié depuis plusieurs années en

(*) Plusieurs des épreuves d'immunité ont été faites à l'Institut Pasteur de Tunis, par P. DURAND, avec le virus tunisien, sur des singes inoculés de virus toulonnais par MARCANDIER et envoyés ensuite à Ch. NICOLLE.

(**) L'un de nous, au cours de ses recherches sur la fièvre boutonneuse, avait pu observer des cas de typhus sporadique à Athènes, cas dont la lecture du travail de NICOLLE sur la découverte du virus chez le rat par MOOSER (*Bull. Institut Pasteur*, octobre 1931) lui avaient fait suspecter l'origine murine.

Mandchourie, sous le nom de « Manchourian typhus » est bien d'origine murine, en isolant le virus de rats sauvages et de leurs puces.

En mars 1932, LÉPINE, CAMINOPETROS et PANGALOS (50) isolent le virus murin de puces prélevées sur des rats capturés à Athènes et au Pirée, et notent la fréquence de l'infection naturelle de l'insecte. Ch. NICOLLE et LAIGRET (51) reprenant la controverse de la spécificité des « corps de Mooser », notent la similitude morphologique de « microbes de sortie » banaux, non pathogènes, apparaissant à la suite de l'inoculation par voie péritonéale de produits non spécifiques, avec les rickettsias du typhus.

E. BRUMPT (52), à l'occasion de ses recherches sur les rats parisiens, fait, à l'Académie de Médecine, une excellente mise au point critique de la question du rat réservoir de virus ; moins absolu que NETTER qui identifie le virus des rats sous le nom de « maladie de Brill » à celui qu'il a observé sur l'homme, à Paris, en 1916 (*), BRUMPT écrit, très justement : « Sans vouloir conseiller l'étude du « virus chez l'homme, étant donné que nous ne pouvons pas en « prévoir les résultats, il n'en est pas moins vrai que cette expérience permettrait de résoudre rapidement ce très important « problème épidémiologique ; cependant, en attendant qu'une semblable occasion se présente, il faudrait, pour démontrer l'identité « probable du typhus des marins et de celui des rats de leurs « navires, reproduire chez le cobaye mâle inoculé en partant de « malades, les mêmes symptômes que ceux décrits chez les animaux en partant de virus de rats ».

En avril, P. LÉPINE (53), tentant le premier d'apporter une réponse à ce dernier souhait, publie deux observations que ses constatations épidémiologiques et expérimentales l'inclinent à étiqueter typhus murin, sans qu'il puisse toutefois obtenir chez le cobaye la preuve décisive de la périorchite. Un peu plus tard, le même auteur (54) apporte les premiers résultats de ses épreuves d'immunité croisée entre les différents virus murins qu'il a pu isoler en Grèce et en Syrie et le virus épidémique de Ch. NICOLLE. Gêné par la réceptivité inégale, alors encore mal connue du cobaye au virus murin, LÉPINE, tout en concluant à la proche parenté des typhus murin

(*) Il semble que les cas observés par NETTER puissent être rattachés non au rat et au virus murin, mais bien à la maladie de Brill, c'est-à-dire au typhus exanthématique vrai.

et épidémique, croit devoir identifier parmi les souches qu'il étudie, des types différents du point de vue immunologique.

En avril également, DYER et ses collaborateurs (55) confirment la transmission expérimentale du virus murin par *Ceratophyllus fasciatus* et mettent en évidence l'énorme multiplication du virus chez *Xenopsylla cheopis*.

En avril, KODAMA et ses collaborateurs (56) continuant leurs études sur le réservoir muridé et les vecteurs du typhus mandchou observent une pullulation de rickettsias chez des poux (*Polyplax spinulosa*) et des puces (*Xenopsylla cheopis*) nourris sur rat infecté. Parvenus, eux aussi, à faire passer leur virus murin par le pou de l'homme, ils se rallient au concept uniciste de MOOSER.

En mai, MARCANDIER et PIROT (57) confirment, à leur tour, l'identité du virus qu'ils étudient depuis plusieurs années sur l'homme avec celui qu'ils retrouvent chez les rats. Echouant, eux aussi, à reproduire directement la périorchite chez le cobaye à partir du sang de malades, c'est par passage par le rat blanc qu'ils parviennent à isoler du sang d'un marin du « Paris » un virus orchitogène pour le cobaye, qu'il immunise contre le virus isolé des rats du même cuirassé.

En juillet, H. MOOSER (58) envoie à Ch. NICOLLE, pour les *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, un « Essai sur l'histoire naturelle du typhus exanthématique » où l'auteur expose pour la première fois ses idées sur la commune origine murine des typhus, le virus épidémique n'étant qu'un type de modification rapide par passage répété pou-homme-pou. Ne pouvant tenter expérimentalement cette transformation, MOOSER cherche à prouver le bien-fondé de sa théorie, en réalisant l'expérience inverse, c'est-à-dire en faisant réapparaître dans une souche de virus épidémique, les caractères murins originels, et plus spécialement la périorchite.

PINKERTON a signalé l'apparition fugace de ce symptôme dans la souche polonaise épidémique de Wolbach ; H. SPARROW a pu le constater également avec une vieille souche de son laboratoire, enfin MOOSER, lui-même, a pu voir se produire rarement une périorchite légère en fin de maladie chez des cobayes inoculés avec la souche « historique » que Ch. NICOLLE lui a apportée. C'est cette vieille souche épidémique éprouvée qu'utilise MOOSER, et la soumettant à des passages par le rat blanc et la puce (*Pulex irritans*, *Xenopsylla cheopis*) il observe l'apparition fréquente (50 % des cas) d'une périorchite chez les cobayes inoculés avec la souche ainsi

« modifiée », en même temps qu'une augmentation de la pathogénicité de cette souche pour le rat.

Un tel résultat, obtenu aussi facilement avec la souche qu'il a lui-même si longtemps étudiée, devait faire naître dans l'esprit de Ch. NICOLLE un doute légitime et, à la suite même de l'article de MOOSER, il ne peut s'empêcher d'exprimer ses craintes d'expérimentateur éprouvé « Sur une menace constante d'erreur dans l'étude comparative des virus des fièvres exanthématiques. Portée critique de cette menace » (59).

La large diffusion du typhus murin par la puce, l'étonnant pouvoir de contamination de ce virus prouvé par les nombreuses infections humaines de laboratoire, l'amènent à dénoncer le danger, dans les laboratoires où sont entretenus plusieurs virus, de leur mélange possible avec le virus murin.

NICOLLE écrit : « Le risque de contamination, l'association au virus étudié d'un virus insoupçonné ne me paraît pas seulement menaçant pour des expériences futures ; je me demande s'il n'a pas exécuté sa menace dans des expériences passées » (*).

Enfin, toujours dans le même numéro de ses *Archives*, Ch. NICOLLE répond à MOOSER en exposant sa théorie de l'« individualité présente des typhus et des autres fièvres exanthématiques » (60). Tout en admettant à ces virus une origine commune, NICOLLE expose avec une totale clarté de vue, les arguments qui les individualisent, et s'attaque à l'idée d'un retour possible actuel d'un des types à l'autre.

A la même époque paraît un long travail de S. CASCO (61) qui, expérimentant sur l'homme le vaccin récemment mis au point par ZINSSER et CASTAÑEDA, a été amené à éprouver plusieurs vaccinés, avec du virus murin mexicain pur. Cinq de ces sujets s'infectent et CASCO étudie la maladie expérimentale humaine dont il constate la bénignité ; il montre l'identité du « tabardillo » humain avec le typhus endémique des Etats-Unis. Par ailleurs, cet auteur parvient à infecter des poux sur ses malades : le virus isolé de ces poux donne au cobaye la périorchite caractéristique.

En septembre, DYER et ses collaborateurs (62) isolent à leur tour le virus murin du cerveau de rats capturés en foyer endémique aux Etats-Unis.

(*) Les travaux ultérieurs de DYER, et les nôtres, montrant que le virus épidémique n'est nullement « modifié » par passage par le rat blanc ou la puce, devaient montrer la justesse des critiques de Ch. NICOLLE.

En septembre 1932 également, au premier Congrès international d'Hygiène méditerranéenne, LÉPINE (63) rapporte être parvenu à infecter le rat par badigeonnage de la muqueuse gingivale avec une émulsion de cerveau de cobaye infecté de typhus murin.

En décembre, P. LÉPINE (64) confirme ses premiers résultats sur l'immunité croisée entre virus murin et virus épidémique, pratiquée cette fois à long intervalle de temps. Comme dans sa précédente publication, P. LÉPINE croit devoir distinguer parmi les virus murins des types de pouvoir antigénique différent.

Ch. NICOLLE, de son côté, publie avec J. LAIGRET (65) les résultats de longues et patientes expériences d'immunité croisée entre les virus autour desquels gravite à ce moment la question du typhus : virus mexicain murin de MOOSER, virus toulonnais murin de MARCANDIER, et sa propre souche « historique » de virus épidémique humain. Ses expériences rapprochent et unifient les deux virus d'origine murine, et montrent la similitude antigénique de ces virus et du virus humain (*).

En janvier 1933, Ch. NICOLLE, J. LAIGRET et P. GIROUD (66), étudiant le passage par voie muqueuse du virus murin déjà signalé par LÉPINE, réalisent la contamination expérimentale du rat par voie digestive, mettant ainsi en évidence le mode le plus probable de passage du virus de rat à rat, soit par ingestion de puces infectées, soit par cannibalisme.

En février, à l'occasion du 25^e anniversaire de la Société de Pathologie exotique, Ch. NICOLLE (67) expose ses idées sur « Unité ou pluralité des typhus », dans un rapport que la maladie l'empêche malheureusement de venir lire lui-même.

Dans la discussion qui suit, P. LÉPINE, tenant de l'unicisme actuel des virus typhiques, expose à nouveau ses idées sur les souches murines de pathogénicité variable et de pouvoir antigénique différent, et rapporte les premiers résultats de ses expériences d'infection du pou de l'homme par piqûre sur des singes infectés de virus murin d'Athènes.

A la même séance, MARCANDIER et PIROT (68) apportent la démonstration expérimentale de la virulence des urines de verté-

(*) En dépit de quelques défaillances dues, là aussi, à une connaissance encore incomplète du comportement du virus murin chez le cobaye, et qui amènent Ch. NICOLLE à des conclusions réticentes quant à la similitude de pouvoir antigénique des souches de virus murin qu'il étudie.

bré infecté de typhus murin ; ce fait, joint à la possibilité de la transmission du virus par voie digestive, démontré antérieurement par Ch. NICOLLE et ses collaborateurs, les incite à concevoir un mode possible de transmission du virus du rat au rat et plus spécialement du rat à l'homme, par ingestion d'aliments souillés d'urine virulente, hypothèse qu'une expérience semble montrer exacte.

En avril 1933, KODAMA et ses collaborateurs, KONO (69) et TAKAHASHI (70), poursuivant leurs études sur les virus de typhus de Mandchourie, où ils ont montré l'existence des deux variétés, murine endémique et humaine épidémique, publient les résultats de leurs expériences de transmission des typhus mandchous par divers ectoparasites (*) et de l'étude comparative de ces virus sur le cobaye mâle. Ces recherches, calquées sur celles des chercheurs américains, amènent les auteurs japonais à des conclusions identiques, les virus mandchous épidémiques ou murins qu'ils étudient sont en tous points semblables aux virus déjà étudiés ailleurs.

En juillet, WORKMAN (71) ajoute à la liste des hôtes vecteurs expérimentaux du typhus murin, la puce *Xenopsylla astia*.

En juillet également, Ch. NICOLLE, LAIGRET et GIROUD (72) publient les résultats d'expériences sur la « transmission du typhus murin par piqûres et ingestion de puces infectées », résultats qui ne justifient point la brièveté positive du titre. En effet, les infections obtenues chez les animaux d'expériences aussi bien par piqûre (singe) que par ingestion (rats blancs) sont du type inapparent. De même, les cobayes inoculés avec le cerveau de ces rats, ceux qui ont reçu dans le péritoine le broyat des puces, ne feront pas non plus de maladie apparente. Seule, la résistance à une inoculation d'épreuve ultérieure devra faire la preuve de leur infection.

(*) Expériences négatives de transmission du typhus murin avec *Cimex lectularius* (piqûre et broyage). Expériences négatives de transmission du typhus épidémique par un pou de singe : *Pedicinus* (?) (broyage). Expériences négatives de transmission des typhus murin et épidémique par un pou de cobaye : *Gyropus* (?) (broyage). Expériences douteuses de transmission du typhus murin par *Pulex irritans* (broyage).

Expérience négative de transmission des deux virus par *Ctenocephalus canis* (broyage) et douteuse du typhus murin par *Ctenocephalus felis*. Expériences positives (?) par piqûre et broyage pour les deux virus avec *Xenopsylla cheopis* et *Ceratophyllus anisus*. Expériences négatives avec *Ixodes echidninus* et typhus murin.

Expériences positives de transmission du typhus murin par *Liponyssus nagayoi* (broyage).

Ces expériences qui n'apportent que des présomptions douteuses pour (ingestion) ou contre (piqûre) des faits déjà connus, ne seraient point à retenir si les auteurs reprenant ces résultats quelques mois plus tard (73) et y ajoutant une expérience de transmission au singe par piquûre, cette fois négative, ne concluaient : « L'infection, obtenue par de telles piquûres... montre que cette voie de pénétration du virus est possible. Il serait singulier qu'elle ne fût pas la voie ordinaire chez l'homme ».

Enfin et surtout l'interprétation positive de telles expériences, montre combien le maniement du typhus murin expérimental dans les laboratoires est encore incertain à cette époque et combien les conclusions des travaux publiés alors, en particulier sur les immunités croisées entre les différents virus, sont encore sujettes à caution.

C'est ainsi que dans le numéro de juillet 1933 des *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, H. SPARROW signe deux articles différents dont la comparaison met en évidence d'indubitables facteurs d'interprétation. Le premier de ces articles, en collaboration avec MOOSER (74) relate les expériences d'immunité croisée faites à l'Institut d'Hygiène Popolta et au laboratoire de H. MOOSER en 1931 pendant la mission NICOLLE-SPARROW : immunité croisée entre une souche de virus murin isolée du rat à la prison de Belem, une souche de virus murin isolée d'un malade de Mexico d'une part, et la souche de virus épidémique « historique » apportée par NICOLLE et SPARROW d'autre part.

Sur 25 cobayes guéris de typhus murin mexicain, éprouvés avec le virus « historique », un seul fait une fièvre de 6 jours après incubation de 9 jours, fièvre interprétée comme typhus (pas de passages de contrôle). Sur 16 cobayes guéris de typhus « historique », éprouvés avec des virus murins mexicains, aucun ne s'infecte.

Le second article, signé d'H. SPARROW seule (75), rapporte les résultats d'expériences d'immunité croisée faites par l'auteur à son retour en Europe, entre un virus murin rapporté du Mexique et le virus épidémique polonais entretenu à son laboratoire de Varsovie. Cette fois, le pourcentage des cobayes immunisés par le virus mexicain contre le virus épidémique n'est plus que de 86 %, alors que celui des cobayes immunisés par le virus épidémique contre le typhus mexicain reste très élevé (94 %).

Enfin, dans ce numéro de juillet des *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, H. SPARROW (76) rapporte sous le titre « Transmission du typhus murin du Mexique par les puces de rat à rat », les résultats d'expériences de transmission de rat mort à rat vivant par contact, où le rôle des puces et l'infection des rats semblent plus que douteux.

En septembre 1933, P. LÉPINE (77) fait paraître un mémoire d'ensemble sur les recherches poursuivies par lui à l'Institut Pasteur d'Athènes, dont le titre résume exactement les tendances de son auteur : « Recherches sur le typhus exanthématique et son origine murine ». Des quelques auteurs qui étudient, à cette époque, en Europe, la question du typhus, LÉPINE est en effet le seul qui se trouve placé dans les mêmes conditions que celles qu'a rencontrées MOOSER en Amérique, double endémie typhique chez l'homme : murine et épidémique.

Et, comme le fut MOOSER, LÉPINE est tenté de voir dans le rat, dont de nombreuses expériences lui montrent l'infection naturelle quasi-constante, le réservoir du vieux typhus européen. Influencé cependant par Ch. NICOLLE, qui suit et discute pied à pied ses travaux, LÉPINE prend entre le concept de NICOLLE : unicité ancienne, pluralité actuelle, et celui de MOOSER : unicité, réversibilité actuelle et constante, une position en quelque sorte intermédiaire : transformation « historiquement incontestable », actuellement « occasionnelle ».

Sans qu'il nie la pluralité actuelle, qu'il pousse même jusqu'à individualiser, parmi les virus murins qu'il isole en Grèce, des types différents, le sens général de ses recherches tend à la démonstration de l'unicité, et va l'engager à tenter, comme le fit MOOSER, la modification du virus murin par passage par le pou.

L'un des facteurs qui, à cette époque, influencent le plus LÉPINE dans le sens de l'unicisme, est précisément dû à la même cause que nous croyons grever à cette époque, dans les laboratoires de l'Ancien Monde, l'étude du virus murin : l'imprécision du maniement de la maladie chez le cobaye.

Entre les mains de LÉPINE, que son rigorisme expérimental même (élimination des « bactéries habituées » dénoncées par NICOLLE et LAIGRET) amène à pratiquer les passages systématiquement par cerveau, les caractères cardinaux du typhus murin : périorchite, présence de rickettsias, disparaissent, sans que l'auteur s'en émeuve, au cours des passages :

« Les passages ininterrompus de cette souche A sur cobaye mâle nous ont permis de constater la labilité du caractère le plus spécifique et le plus constant du typhus endémique : la réaction testiculo-scrotale... Nous avons, pour notre part, observé, avec la souche A, une disparition totale et définitive... Il est à noter que nous avons essayé ultérieurement et sans succès, par un ou plusieurs passages sur le rat, de faire réapparaître l'orchite dans notre souche A. Les caractères acquis par la souche A au cours de ses passages sur le cobaye avaient donc une indiscutable fixité ». Et l'auteur conclut de ces faits que « ...il est impossible de les enregistrer sans noter, en même temps, qu'ils contribuent singulièrement à conférer aux caractères expérimentaux du typhus murin une analogie frappante avec ceux du typhus épidémique ».

Le même facteur se retrouve à propos des immunités et du pouvoir antigénique de ces virus. Croisant ses souches murines entre elles et avec le virus épidémique « historique » de Ch. NICOLLE, LÉPINE distingue plusieurs types de réaction du cobaye à l'inoculation d'épreuve : a) « état réfractaire absolu » (température n'atteignant jamais 40°), b) « réaction atténuée » : « à l'une seule des prises biquotidiennes de la température, la température atteint ou dépasse 40° de 1 à 3 dixièmes. Cette légère ondulation passerait inaperçue sans une observation soigneuse et ne s'accompagne d'aucune autre manifestation : il y a notamment absence complète de tout degré de réaction testiculaire chez les cobayes éprouvés avec une souche murine », c) réaction abortive : « ...véritable crochet thermique en clocher d'une durée de 24 à 48 heures, atteignant même 41°, et pouvant s'accompagner d'une réaction scrotale légère et fugace ».

Une telle interprétation des réactions d'épreuve pourrait amener son auteur à des conclusions restrictives sur la parenté immunologique des différents virus, si précisément il n'observait en même temps les mêmes réactions en proportion semblable dans ses essais d'immunité homologe, c'est-à-dire de chaque virus contre lui-même (la souche historique de Ch. NICOLLE elle-même ne lui donnant plus qu'un pourcentage faible d'immunités dites absolues).

Certaines même des souches qu'il isole et étudie, soumises à un tel sévère critère d'immunité, homologe ou croisée, vont se montrer d'un pouvoir antigénique particulièrement faible. Ces souches sont précisément celles qui « ...frappent par l'inégale période d'incu-

« bation, la courbe thermique moins régulière, la virulence cérébrale moins constante chez le cobaye... » et qui ne donnent ou n'ont jamais donné que peu ou pas de réactions scrotales.

Egaré par la trop grande subtilité de son interprétation des réactions du cobaye aux typhus, LÉPINE, en même temps qu'il conclut à une similitude proche de l'identité des virus murins « forts » et du virus épidémique, continue à soutenir ce concept qu'il a émis en avril 1932, dès le début de ses recherches : pluralité des virus murins « souches virulentes à fort pouvoir antigénique, souches peu virulentes à faible pouvoir antigénique ».

Alors qu'en réalité les unes sont simplement celles qui, entretenues plus sévèrement et plus longuement, mieux adaptées au cobaye, l'infectent dans un pourcentage élevé de cas, et que les autres, mal adaptées, ne donnant ni périorehite ni maladie franche, sembleront de virulence moindre, et n'infectant authentiquement le cobaye que dans un pourcentage très faible de cas, paraîtront de pouvoir antigénique très faible (*).

Ce concept fera cependant son chemin, et, dans la suite, les auteurs qui isoleront dans l'Ancien Monde de nouveaux virus murins et les compareront à des souches plus anciennes, déjà bien établies sur le cobaye, seront tentés, au moins tout le temps qu'ils n'auront point acquis l'habitude d'une technique rigoureuse, de conférer à leurs nouvelles souches une pathogénicité particulièrement faible, spécialement au moment où s'ouvrira la voie de la vaccination contre le typhus par virus murin vivant. Ce qui reste de mystérieux, voire pour certains de menaçant, dans le pouvoir pathogène du « tabardillo » mexicain, le premier découvert des typhus murins, contribuera à renforcer cette idée de pluralité par opposition à la bénignité des cas naturels et des contaminations de laboratoire dues aux virus murins de l'Ancien Monde ou de l'Est des Etats-Unis.

En septembre 1933, ZINSSER et CASTAÑEDA (78), étudiant un cas mortel de maladie de Brill à Boston, isolent et étudient le virus dont ils affirment la nature de typhus épidémique vrai, par de nombreux passages sur cobayes.

(*) Dans ce même mémoire, LÉPINE donne le détail de ses expériences d'isolement de virus murin de puces capturées dans la nature, et rapporte quelques expériences d'infection de puces *Xenopsylla cheopis* et de transmission de virus. L'auteur relate également brièvement les résultats positifs de broyages et d'inoculations au cobaye, de *Polyplax spinulosa* récoltés sur des rats blancs infectés expérimentalement.

En novembre, WEIGL et HERTZIG (79), répétant les expériences de MOOSER et DUMMER sur l'infection expérimentale du pou inoculé de typhus murin par voie rectale, étudient l'histologie de cette infection chez l'insecte et concluent à son identité avec celle produite chez le pou par le typhus épidémique.

Cette infection de l'insecte levant les derniers doutes sur la nature rickettsienne des « corps de Mooser », et cette nouvelle rickettsia étant différente histologiquement de *Rickettsia prowazeki*, ils proposent pour elle le nom de « *Rickettsia mooseri* ».

BARYKINE et AFANASSIEW (80) rapportent des expériences d'infection par le virus épidémique de la punaise *Cimex lectularius*, chez laquelle ils retrouvent le virus par broyage 4 à 10 jours après le repas infectant, ainsi que des expériences de transmission « dans les conditions naturelles » d'animal infecté à animal sain, où les auteurs incriminent la piqure.

Cependant, en face de la conception uniciste qui tend sans cesse à rapporter au rat la conservation naturelle du typhus épidémique humain, la tendance qui consiste à assigner à l'homme le rôle d'unique réservoir de ce virus, fait de nouveaux et constants progrès.

En 1931, KRAUS, AVILÈS et CASTILLO (81) ont fait, au Chili, une enquête sur l'existence d'infections inapparentes humaines par la recherche systématique de W. F. chez les sujets sains en foyer typhique.

ILCHUN YU (82), en 1931, voit apparaître et se multiplier des rickettsias chez des poux neufs nourris sur des sujets immunisés qui venaient d'être piqués par des poux infectés; sans vérifier l'infection de ces poux par l'inoculation au cobaye, à l'encontre de ce qu'avaient fait, en 1930, BARYKINE et ses collaborateurs, cet auteur conclut à la circulation de virus dans le sang de ces immunisés.

La lecture de ce travail de YU, incite KUTEISCHIKOW, DOSSER et BERNHOFF (83) à publier en 1933, les résultats d'une expérience faite par eux en 1930, et qui confirme celle faite à la même époque par BARYKINE et ses collaborateurs. Ayant eu tous trois le typhus lors de la grande pandémie russe de 1930, ces auteurs se font piquer dix ans plus tard par des poux infectés, le W. F. de l'un d'eux s'élève au 1.200°, le virus peut être isolé de son sang sur le cobaye.

En 1933 également, AFFANASSIEWA et TRETJAK (84) publient les résultats d'une enquête faite à Kiew sur les enfants d'une école,

au cours d'une épidémie où ils trouvent jusqu'à 33 % de W. F. positifs chez les enfants sains, et 12,5 % d'infections inapparentes certifiées par l'inoculation au cobaye. D'autre part, ils montrent que cette circulation de virus chez les infectés inapparents peut être d'assez longue durée : trois semaines dans un cas, vérifiée par inoculation au cobaye.

En janvier 1934, Ch. NICOLLE, GIROUD et SPARROW (85) publient une courte note sur la « Présence exceptionnelle du virus murin dans les urines des rats infectés expérimentalement par ce virus ». Le rôle de l'urine ne leur semble pas à rejeter dans la propagation de la maladie naturelle de rat à rat, voire du rat à l'homme ; cependant, ces auteurs continuent de penser que la piqûre de la puce reste le mode habituel de transmission du virus à l'homme, et le cannibalisme le mode habituel de transmission du rat au rat.

En février paraît un article de MOOSER, VARELA et PILZ (86), qui étudient cinq souches de typhus isolées dans l'Etat de Puebla, à 400 kms environ au Sud-Est de Mexico, au cours d'une épidémie grave venue de l'Etat d'Oaxaca (*). Ces cinq souches rurales, dont quatre isolées de l'homme et une du pou, se montrent toutes, chez le cobaye, du typhus vrai épidémique non orchitogène. C'est la première fois depuis près de vingt ans (en dehors des souches isolées en 1930 par CASTAÑEDA) que de telles souches sont isolées au Mexique, c'est en tout cas la première fois que MOOSER, qui depuis dix ans multiplie les inoculations de sang de typhiques au cobaye, en obtient un typhus qui ne soit point orchitogène.

Mais loin qu'il soit convaincu par ce résultat de la justesse de l'hypothèse de Ch. NICOLLE quant à la coexistence des deux virus, épidémique et murin, au Mexique, MOOSER y voit au contraire la justification de ses idées unicistes. Retrouvant enfin au Mexique, des souches de virus de même type que celles étudiées jadis par ses prédécesseurs, il voit tomber la plus grave objection qui lui ait été faite, et croit avoir mis la main sur le dernier terme de la modification naturelle permanente du virus orchitogène murin en virus humain. Aussi bien, comme certaines de ses souches lui semblent s'écarter très légèrement du type épidémique pur, par une pathogénicité relativement élevée pour le rat blanc (resté pour

(*) Rappelons que c'est dans cet Etat, mais dans les faubourg mêmes de la capitale : Oaxaca, que 5 ans plus tôt ZOZAYA avait isolé et étudié d'authentiques souches de typhus murin.

MOOSER, comme pour Ch. NICOLLE, l'un des grands critères de différenciation), va-t-il s'efforcer de faire réapparaître les caractères récessifs murins qu'il soupçonne s'y être très récemment effacés.

Des inoculations intrapéritonéales quotidiennes au cobaye et au rat de sang de cobaye neuf pendant toute la durée de l'incubation, lui permettent de provoquer chez l'un une réaction de périorchite fréquente, chez l'autre, une maladie fébrile. Ces réactions disparaissent dès que la technique usuelle de passage est reprise, certaines souches cependant sont définitivement modifiées par passages répétés par le rat et gardent le caractère orchitogène. On ne peut s'empêcher de craindre que se soit introduit dans ces expériences, le même facteur de contamination par un virus murin venu du rat blanc, dénoncé l'année précédente par NICOLLE à propos des expériences de MOOSER sur la modification du virus épidémique par la puce.

Cependant, comme entre les mains de MOOSER, certaines souches se modifient facilement, d'autres moins, d'autres enfin dont celle de Ch. NICOLLE, étudiée parallèlement, refusent de se modifier de façon durable, l'auteur conclut qu'il existe au Mexique, à côté de souches pures, classiques, de virus murin et de virus épidémique, des souches intermédiaires appartenant en apparence au type épidémique, mais dont les caractères murins, à peine effacés, sont faciles à faire réapparaître.

Le même mois, DYER (87) reprenant les expériences de MOOSER, publie les résultats de nombreuses expériences de passage du typhus épidémique par la puce. Utilisant la vieille souche épidémique de BREINL, qu'il soumet à des passages répétés par le rat blanc et la puce *Xenopsylla cheopis*, l'auteur n'observe aucune modification dans le comportement du virus lors du retour au cobaye. Le type de la courbe thermique n'est point changé et aucune réaction de périorchite n'apparaît chez les 544 cobayes de passages utilisés.

BARYKINE et ses collaborateurs (88) rapportent de nouvelles expériences d'infection de la punaise *Cimex lectularius* par le virus épidémique. Le virus a pu être retrouvé après 4 à 10 jours chez des punaises gorgées pendant 3 jours sur des malades.

En mars 1934, Ch. NICOLLE, GIROUD et SPARROW (89), dans les *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, développent, sous le même titre, leur article de janvier, sur la virulence de l'urine de rat

infecté de typhus murin. Bien qu'aucune expérience positive nouvelle ne soit intervenue, les conclusions des auteurs sont assez différentes : en particulier, la contamination par l'urine de rat y devient « le mode ordinaire » de contamination de l'homme, la voie de pénétration incriminée étant la muqueuse conjonctivale « par frottements des doigts que souille le virus ».

En avril, LÉPINE et BILFINGER (90), cherchant à transformer le virus murin en virus épidémique par passage par le pou, relatent brièvement quelques expériences positives d'infection de cet insecte par piqûre sur des singes; aucun détail n'est donné sur les caractères du virus chez le cobaye après passage par le pou.

En juin 1934, BLANC et ses collaborateurs (91) publient dans les *Archives de l'Institut Pasteur du Maroc*, un mémoire d'ensemble sur les virus murins isolés par eux à Casablanca, au début de 1933. Constatant d'emblée la réceptivité inégale du cobaye au virus murin, particulièrement pour certaines souches récemment isolées, ils s'imposent une discipline de passages accélérés par broyats de vaginales et rate, qui leur donne rapidement des pourcentages d'infections nettes, avec périorchite, très élevés. Ne présentant aux épreuves d'immunité que des cobayes ayant fait ce type d'infection nette avec périorchite, ils observent, chez cet animal, une immunité croisée absolue entre les 3 souches murines casablancaises qu'ils étudient, le virus murin toulonnais de MARCANDIER, un virus mexicain de ZISSER et le virus épidémique « historique » de Ch. NICOLLE. Apprenant rapidement à connaître la bénignité du typhus murin chez l'homme, par plusieurs infections de laboratoire, ils entreprennent l'étude de la maladie expérimentale humaine et comparant entre elles les infections causées par les cinq virus murins qu'ils étudient, constatent leur totale identité pathogénique. L'étude des immunités homologues et hétérologues sur l'homme achève de les convaincre de la totale identité des différents virus murins d'une part, y compris le virus mexicain, et d'autre part, de la parenté immunologique qui les unit au virus épidémique. Tout homme ayant fait un typhus murin authentique, apparent ou non, possède une immunité absolue et durable contre le typhus épidémique, constatation qui va amener ces auteurs à rechercher une méthode de vaccination par virus murin vivant.

Par ailleurs, dans le même mémoire, G. BLANC et ses collaborateurs relatent plusieurs essais négatifs d'infection du pou de

l'homme sur des sujets atteints de typhus murin (souches marocaines et souche mexicaine).

En juin également, LÉPINE (92) publie une note sur « Neurotropisme et adaptation du virus murin du typhus exanthématique » où l'auteur cherche à apporter de nouveaux arguments à l'idée uniciste. Importance des lésions cérébrales chez les cobayes inoculés avec certaines souches (celles précisément qui ne donnent plus d'orchite), rareté ou absence totale de ces lésions chez des cobayes inoculés avec d'autres souches, donnant un pourcentage élevé de périorchites. LÉPINE croit voir dans ces virus devenus « neurotropes » la forme de début de transition entre virus murin et virus épidémique (*).

VARELA et GAY (93), de l'Institut d'Hygiène Popolita de Mexico, continuant les recherches entreprises avec MOOSER sur la « conversion » des souches épidémiques, par inoculation quotidienne de sang, rapportent être parvenus ainsi à rendre définitivement orchitogène la souche « historique » de Ch. NICOLLE.

En juillet 1934, ZINSSER (94), convaincu pour sa part de l'origine commune, mais de l'individualité présente des virus exanthématique murin et épidémique, et se refusant à voir dans le rat le réservoir interépidémique de ce dernier virus, cherche à trouver dans ses études épidémiologiques et expérimentales sur la maladie de Brill, une solution au problème de la survivance interépidémique du virus humain. Il émet l'hypothèse que cette maladie de Brill, reconnue comme appartenant, de façon certaine, au typhus vrai, sévissant uniquement sur des juifs européens plus ou moins récemment immigrés, pourrait être due « à des recrudescences d'une infection ancienne ». Etendant cette hypothèse à la survivance interépidémique, ZINSSER conclut : « le typhus classique se renouvelle dans ses foyers indigènes, de temps en temps, du fait d'un nombre minime, mais constant de rechutes ».

En août, Ch. NICOLLE et SPARROW (95) donnent une étude détaillée des virus murins qu'ils sont, à leur tour, parvenus à isoler et dont ils ont en avril publié une courte description. L'épreuve des

(*) PINKERTON, dès 1931, avait précisément mis en évidence la rareté des lésions cérébrales chez les cobayes développant un typhus murin avec périorchite, en opposition avec leur abondance chez les cobayes inoculés avec le même virus mais ne faisant point de périorchite (femelles par exemple). Ce caractère de neurotropisme ne tient donc point à la souche, mais est une réaction individuelle de l'animal, inversement proportionnelle à l'importance des lésions développées sur les séreuses.

immunités croisées entre ces virus tunisiens, le virus murin de Toulon et le virus épidémique, pratiquée uniquement sur cobayes et sur quelques singes et non sur l'homme, les amène, tout en concluant à la proche parenté de ces virus, à se montrer assez réticents sur la possibilité de vacciner par le virus murin contre le typhus épidémique.

MARCANDIER et PIROT (96) publient le détail de leurs expériences sur la virulence des urines des rats blancs et des cobayes infectés expérimentalement et des rats sauvages capturés dans la nature.

ISABOLINSKY et ses collaborateurs (97) rapportent les résultats d'une recherche en foyer typhique des cas inapparents par le W.F. systématique et l'inoculation au cobaye.

En novembre, NICOLLE et GIROUD (98), cherchant à prouver la difficulté d'un retour naturel du virus épidémique humain au rat, relatent deux essais négatifs d'infection du rat par ingestion de poux.

ZINSSER (99), dans un article publié dans l'*American Journal of Hygiene*, expose à nouveau en détail sa conception de la maladie de Brill, typhus classique sans poux d'immigrants: rechute d'un typhus antérieurement contracté en Europe.

LE CHUITON et BOURGAIN (100), séduits, eux aussi, par l'idée de mutation des virus exanthématiques par passage par les ectoparasites, tentent des expériences qui demeurent négatives, de transmission héréditaire du virus murin par la tique *Rhipicephalus sanguineus*.

En janvier 1935, NICOLLE et GIROUD (101), reprenant une note publiée en décembre 1934, étudient dans les *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis* les « rapports du typhus exanthématique historique et du typhus murin en Tunisie ». Ils rapportent les résultats négatifs d'une « enquête sur l'existence du virus murin chez les « rats de foyers de typhus historique, invétérés et éteints ou en « activité », et d'autre part, quelques « faits expérimentaux contraires à l'hypothèse de la transformation naturelle actuelle du « virus typhique murin en virus historique, donc à l'unité actuelle « de ces deux virus » : brèves expériences négatives de passage du virus murin par le pou, du virus épidémique par la puce, rappel d'essais négatifs de transmission du virus épidémique au rat par ingestion de poux infectés. Contre la possibilité de modification actuelle de ces virus, pour laquelle le passage d'un des virus par l'ectoparasite vecteur naturel de l'autre est constamment et uni-

quement invoqué, NICOLLE et GIROUD arguent de l'impossibilité pure et simple d'un tel passage, d'une spécificité stricte de chaque virus pour son ectoparasite vecteur, ceci en dépit des nombreuses expériences accumulées par d'autres chercheurs.

Cependant, si, à ce moment, l'opinion de Ch. NICOLLE est bien faite en ce qui concerne le typhus « historique » auquel il se refuse de supposer quelque « tendance à l'aventure » que ce soit, il n'en est pas de même pour les typhus murins, auxquels, se ralliant au concept pluraliste de LÉPINE, il concède encore une certaine « plasticité ».

Parallèlement à leur enquête sur l'existence de virus chez les rats en foyers typhiques, NICOLLE et GIROUD (102) ont recherché les cas inapparents dans ces foyers par W.F. systématique et inoculation au cobaye. Le résultat de cette recherche a été constamment négatif.

Toujours dans ce même numéro des *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, Ch. NICOLLE (103), rapportant six observations de contamination de laboratoire par le virus murin, leur attribue l'origine suivante : « c'est à la fois par l'urine des animaux infectés « et par les piqûres des puces qu'il porte que l'homme se contamine ».

L'idée de pluralité et de pouvoir pathogène différent des virus murins, se retrouve dans une note publiée, en mars, par Ch. NICOLLE et SPARROW (104), sous le titre « Faible pouvoir pathogène pour les petits singes du virus murin I des rats du port de Tunis ».

En mars, CIUCA, BALTEANU et CONSTANTINESCO (105), reprenant une note publiée en juin 1934 (106) rapportent les détails de l'étude la plus serrée de l'infection inapparente humaine par le virus épidémique, qui ait jamais été faite. Sur une collectivité fermée de 20 personnes, sont observés 6 cas de typhus, les 14 contacts sont isolés, tous présentent un W.F. positif (1/160 à 1/380). La recherche du virus est faite chez ces 14 sujets, le sang de huit d'entre eux se montre infectant pour le cobaye ; ces huit souches sont authentifiées par passages et épreuves d'immunité. Ces auteurs montrent encore que le virus semble disparaître du sang des contacts « dans les 10 à 15 jours ». Enfin, ils constatent, au cours de leur expérimentation, qu'un sujet dont le sang s'est montré infectant pour le cobaye à une certaine époque, ne présente 106 jours plus tard aucune immunité à une inoculation d'épreuve.

En conclusion, CIUCA et ses collaborateurs voient dans les for-

mes inapparentes qui doivent pouvoir se produire en chaîne, l'explication de l'endémicité typhique et des intervalles silencieux interépidémiques.

A Santiago du Chili, SUAREZ et ses collaborateurs (107) font une large enquête sur le même sujet, mais par la seule recherche du W.F. Le taux de résultats positifs élevé pendant l'épidémie (30 %), important encore après l'épidémie (10 %), les amène à conclure, eux aussi, que l'homme constitue le réservoir de virus interépidémique du typhus.

En mai 1935, EPSTEIN et SILVERS (108) qui ont antérieurement isolé des rats de Moscou un virus de typhus murin, publient des expériences de transmission de ce virus par les puces ; expériences où différents facteurs, en particulier l'apparition fréquente d'une orchite chez les cobayes piqués par les puces, font penser à l'introduction d'une cause d'erreur.

En mai également Ch. NICOLLE et H. SPARROW (109) démontrent la perméabilité de la muqueuse conjonctivale au virus du typhus murin.

En juin, Ch. NICOLLE (110), dans un article d'ordre général intitulé « Le vain débat de l'unité ou de la pluralité des agents pathogènes apparentés, en particulier des inframicrobes que des caractères essentiels rapprochent », aborde à nouveau la question des typhus. Cherchant une explication aux pseudo-modifications de ces virus obtenues au laboratoire, et particulièrement au problème du « tabardillo » mexicain, NICOLLE émet l'hypothèse suivante : dans bien des pays « ...les deux typhus sont très répandus et coexistent. Il n'est pas possible que leurs virus ne s'associent pas, de temps en temps, chez un même malade. Toute expérience, portant sur un virus considéré comme pur, y est donc suspecte d'avoir été pratiquée avec un mélange. Quel expérimentateur a songé à cette perspective ? Aucun, en tout cas, ne l'a formulée ». Par ailleurs, Ch. NICOLLE ne cache pas qu'il croit au rôle du rat comme réservoir du typhus vrai, épidémique, lorsqu'il écrit : « Un jour ou l'autre, on découvrira... des rongeurs porteurs de virus historiques dans un foyer campagnard ».

En août, NICOLLE, renonçant à ses craintes sur la pathogénicité du virus murin (*), publie avec J. LAIGRET (111) les premiers résultats

(*) Et ceci, pour la plus grande part, parce qu'il se croit en possession d'un virus de pathogénicité particulièrement faible.

tats d'une méthode de vaccination contre le typhus, basée comme celle de G. BLANC et de ses collaborateurs sur l'inoculation de virus murin vivant atténué. Dans cette note, les auteurs rapportent une expérience positive d'infection expérimentale de poux sur des hommes infectés de typhus murin.

En décembre, H. SPARROW (112), utilisant la méthode de Weigl, soumet le virus de typhus murin qu'elle étudie à des passages répétés par le pou. L'inoculation des rickettsias des intestins de ces poux, ne lui donne, chez le cobaye et le rat, que des infections inapparentes.

Le même auteur (113) montre la perméabilité de la muqueuse nasale au virus du typhus murin.

En décembre, GIROUD (114) publie les résultats d'une double enquête identique à celle dont il avait, l'année précédente, publié les résultats négatifs avec Ch. NICOLLE, sur la recherche de virus typhique chez les rongeurs en foyer de typhus humain d'une part, et la détection d'infections inapparentes chez l'homme d'autre part. Comme l'année précédente, GIROUD ne peut retrouver aucun virus typhique chez les très nombreux rongeurs qu'il capture dans des foyers de typhus urbains ou ruraux, éteints ou en activité. Par contre, par une recherche systématique du W.F. chez des sujets sains en foyers de typhus, et l'inoculation de sang au cobaye, GIROUD retrouve, à son tour, un pourcentage élevé d'infections inapparentes.

En avril 1936, BLANC et BALTAZARD (115), amenés eux aussi, au cours de leurs études sur le virus murin, à répéter les expériences des auteurs américains sur l'infection de la puce, et à étudier en détail cette infection, publient les premiers résultats de cette étude, résultats qui confirment les travaux antérieurs. Un seul repas virulent suffit à infecter l'insecte ; cette infection, vérifiée au delà du centième jour, doit être considérée comme persistant régulièrement durant toute la vie de l'insecte.

En avril également, paraît un travail de COVELL et MEHTA (116) sur la transmission du typhus murin par les puces : isolement d'un virus de puces récoltées dans la nature (collines de Simla, Nord-Est des Indes Anglaises), transmission expérimentale par la puce du rat au rat.

En mai 1936, B. FEJGIN (117) de l'Institut de l'Hygiène de l'Etat de Varsovie, publie une note du plus haut intérêt « sur la persistance du virus de typhus exanthématique dans les poux ». L'auteur,

ayant reçu du professeur WEIGL de Lwow, des poux vivants infectés de typhus épidémique, constate qu'après 27 mois de séjour à la glacière à + 4°, les cadavres de ces poux et leurs déjections sont encore parfaitement virulents.

Un mois plus tard, J. STARZYCK (118), apporte les résultats d'un travail poursuivi à Lwow, au laboratoire du professeur WEIGL, où il montre que cette conservation n'est pas seulement possible à la glacière, mais encore à la température du laboratoire (66 jours). Comme FEJGIN, l'auteur note l'importance épidémiologique de cette conservation du virus. « Les vêtements et surtout les manteaux « doublés de fourrure du malade pouilleux, chargés d'une forte « quantité d'excréments sous forme d'une poudre extrêmement fine « et légère, peuvent facilement devenir la cause d'une nouvelle « infection, même après plusieurs mois ».

BLANC et BALTAZARD (119), continuant leurs recherches sur l'évolution du typhus murin chez la puce, montrent l'influence des repas sanguins et l'arrêt de développement du virus chez l'insecte mis à jeun.

En août 1936, LEWTHWAITE et ses collaborateurs, HOGDKIN et SAVOOR (120) publient une série d'expériences de transmission du typhus tropical malais (urban type) par la puce. Ces expériences viennent confirmer le long travail poursuivi depuis 1932 par ces auteurs qui, reprenant les travaux antérieurs d'ANIGSTEIN et FLETCHER et LESSLAR, ont débrouillé la difficile question du typhus tropical et montré qu'en Malaisie coexistaient trois virus: celui du typhus murin (urban type: shop-typhus, W-typhus), et ceux du typhus vrai épidémique et de la fièvre fluviale du Japon (plus ou moins confondus sous les termes de rural typhus: scrub-typhus, k-typhus).

En octobre, COVELL et MEHTA (121) rapportent les résultats d'expériences de transmission de leur virus murin hindou, par le pou de l'homme de singe à singe, expériences que, hormis l'observation de rickettsias chez les poux, aucun test précis ne permet de considérer comme positives.

Au cours de l'année 1937, les travaux publiés sur la conservation naturelle et la transmission des typhus sont peu nombreux. BLANC et BALTAZARD (122) étudient l'« influence du jeûne sur la persistance du virus du typhus murin chez la puce ». Au mois de mars, les mêmes auteurs (123), répétant avec la puce et le typhus murin les expériences de STARZYCK avec le pou et le typhus épidémique, met-

tent en évidence la longévité du virus sec des déjections des puces infectées. Ces résultats, joints aux expériences de non transmission à l'homme du virus murin par piqûres de puces infectées qu'ils publient le mois suivant (124), amènent les auteurs à conclure que la voie habituelle de contamination de l'homme par le virus murin dans la nature, doit être, avant tout, la voie muqueuse, le rôle prépondérant revenant aux déjections virulentes de la puce. BLANC et BALTAZARD (125) réalisent par ailleurs l'infection expérimentale par le virus murin de la puce de l'homme : *Pulex irritans*. Au mois de juillet, les mêmes auteurs (126), rapportant leurs premiers résultats d'utilisation du virus sec des déjections de puces infectées de typhus murin pour la préparation d'un vaccin vivant contre le typhus, montrent que la conservation de ce virus à la température du laboratoire reste parfaite au delà de 100 jours.

En janvier 1938 H. SPARROW et MARÉCHAL (127) rapportent les résultats d'instillations oculaires à l'homme de rickettsias de typhus murin, cultivées dans les poux. Sur six sujets ainsi inoculés, six s'infectent, à la vérité de façon assez bénigne, d'où les auteurs concluent une fois de plus, à une pathogénicité particulièrement faible du virus utilisé (virus murin I de Tunis) plus qu'à l'influence de la voie d'introduction.

En mars 1938, VIOLLE et SAUTET (128) présentent à la Société de Biologie de Marseille, quelques expériences de conservation du virus de typhus murin chez un hémiptère hématophage, *Triatoma infestans*, conservation qui paraît atteindre au moins 16 jours.

Au mois de juin, MOSING et RADLO (129) donnent une excellente étude épidémiologique du typhus exanthématique en Pologne, où les auteurs exposent leur conception, qui est celle de toute de l'école de WEIGL, de la transmission naturelle du typhus épidémique. « L'infection par le typhus exanthématique ne se produit « pas par la piqûre d'un pou infecté, car les organes bucaux du « pou ne contiennent pas le virus... A force de se gratter, l'homme « fait pénétrer les excréments dans l'épiderme, ce qui, de même « que la pénétration des excréments infectés du pou dans la con- « jonctive, peut entraîner l'infection ».

Rappelant les travaux de FEJGIN et STARZYK, les auteurs citent plusieurs cas où la résistance du virus sec des déjections ou des poux morts pourrait expliquer la survie inter-épidémique « le premier malade de la nouvelle épidémie, avant de tomber malade, « se servait d'une couverture infestée de poux, ayant appartenu

« au dernier malade de l'épidémie précédente » (après un intervalle de plusieurs mois).

Par ailleurs, examinant la question de « l'homme réservoir de « virus du typhus exanthématique » les auteurs rappellent les nombreux essais négatifs faits par d'autres chercheurs de l'école de WEIGL et par eux-mêmes, d'infestation de poux sur des sujets faisant une infection inapparente ou sur des immunisés soumis à une contamination même permanente, tels les « nourrisseurs de poux infectés » de l'Institut de Lwow. Examinant l'hypothèse de ZINSSER, à propos de la maladie de Brill, d'une possibilité fréquente de rechutes sans réinfection, MÖSING et RADLO insistent sur le fait que rien ne permet de considérer cette hypothèse comme justifiée.

En juillet, BLANC et BALTAZARD (130), montrent la possibilité d'une contamination de l'homme par voie muqueuse (oculaire, nasale ou buccale) par le virus pulvérulent de déjections de puces infectées de typhus murin (déjections sèches conservées depuis quatre mois). Ces expériences montrent la réalité de l'hypothèse qu'ils avaient antérieurement émise : la voie muqueuse est bien la voie « habituelle » de transmission naturelle du typhus murin à l'homme, les déjections sèches des puces infectées constituent à la fois le véritable réservoir et l'agent de dispersion du virus dans la nature.

Etendant cette conception du virus murin au virus épidémique, ces auteurs, outre qu'ils attirent l'attention sur l'importance de la voie muqueuse, donc des contaminations aériennes dans le typhus, insistent sur le fait que les déjections sèches de poux en constituent, à n'en pas douter, l'authentique réservoir de virus. Leur résistance permet d'expliquer et l'endémicité de certains foyers et les périodes silencieuses interépidémiques, et même la nature de la maladie de Brill, le réservoir de virus de cette maladie ayant été apporté par les immigrants sous forme de déjections sèches dans leurs vêtements ou leurs bagages.

En septembre, STARZYK (131), détaillant et complétant ses recherches sur « vitalité, virulence et pouvoir immunisant de *Rickettsia prowazeki*, conservées en dehors de l'organisme du pou », attire l'attention, lui aussi, sur l'importance épidémiologique de la conservation à sec du virus des poux et de leurs déjections. « C'est ainsi, écrit-il, que l'opinion populaire qui attribue à l'emploi de « vêtements et en particulier de peaux de moutons, des cas de « typhus éclatant plusieurs mois après la mort du premier pro-

« priétaire, nous apparaît maintenant parfaitement fondée ». Le même auteur montre qu'autant le virus est résistant à sec dans les déjections, autant il est détruit rapidement dans les mêmes déjections après dilution.

En juillet 1939, CASTAÑEDA et SILVA (132) rapportent les résultats d'une étude détaillée des virus typhiques isolés de malades admis au General Hospital de Mexico, d'octobre 1936 à janvier 1938, période de calme relatif au point de vue typhus puisque l'hôpital n'admettra que 57 cas en 1937, contre 746 en 1935 par exemple. CASTAÑEDA et SILVA isolent 20 souches dont 10 sont des souches épidémiques vraies ne donnant jamais d'orchite, 2 des souches murines vraies constamment orchitogènes et les huit autres, plus ou moins rapidement perdues au cours des passages, n'ont pu être définitivement identifiées.

Ce travail, qui depuis que s'est posée la question du typhus murin, est la première démonstration de l'existence à Mexico même du typhus vrai, type ancien Monde, présente un gros intérêt à bien des points de vue : d'une part, il montre que ce typhus vrai existe à Mexico à l'état endémique, en dehors de toute épidémie (*) ; d'autre part, qu'il y coexiste avec le typhus murin, lui aussi endémique, et probablement sur un pied à peu près égal.

Cependant, comme parmi les 8 souches isolées et rapidement perdues, CASTAÑEDA et SILVA croient pouvoir reconnaître plusieurs souches du même type « intermédiaire » qu'ils ont étudié en 1930 (cf. page 545), ces auteurs vont être amenés à conclure, selon le concept soutenu depuis 10 ans par MOOSER, ZINSSER et par eux-mêmes (**) de l'unicité des virus avec une origine murine « ...typhus « fever in Mexico is constantly starting from a murine origin and « then, by the influence of man-to-man adaptation, undesgoes « transformation towards the european type ».

Au mois d'août, BLANC et BALTAZARD (133) apportent une nouvelle contribution à l'étude des immunités croisées entre les différents virus typhiques. Opérant sur l'homme, ces auteurs montrent que l'immunité conférée par le virus murin (infection apparente

(*) Trois des souches épidémiques étudiées par CASTAÑEDA proviennent cependant d'une petite épidémie familiale.

(**) CASTAÑEDA et SILVA tangent même parmi les tenants de ce concept : Ch. NICOLLE, qui, s'il fut un temps, d'ailleurs fort court, au retour de son voyage au Mexique, en 1931, séduit par cette hypothèse, ne cessa ensuite de la combattre.

ou inapparente) est encore totale après cinq ans, soit contre lui-même, soit contre d'autres virus murins, soit enfin contre le virus épidémique.

En 1939, lorsque nous entreprîmes l'étude générale sur l'ubiquisme des rickettsias chez les invertébrés, dont les résultats sont rapportés plus loin, les faits nombreux, acquis par les différents auteurs et par nous-mêmes, nous avaient amenés, en ce qui concerne les virus typhiques, à un ensemble de conceptions que nous résumons ici :

Il existe, de par le monde, coexistant en de nombreux points, deux typhus actuellement connus : l'un, le typhus murin, endémique ou bénin, indubitablement lié aux rongeurs, l'autre le typhus humain, épidémique, grave, typhus « historique » lié à l'homme. Tous les virus d'origine murine, étudiés en différents points du globe, sont strictement identiques entre eux, sans aucune différence de comportement chez l'homme ou l'animal d'expérience, en particulier au point de vue pathogénicité. De même, il n'existe qu'un seul virus « historique » humain répandu dans le monde à peu près entier et même aux Etats-Unis, où il est représenté par la maladie de Brill.

Sans entrer dans la querelle philosophique de l'origine commune des deux virus il est évident que beaucoup de caractères les rapprochent, en particulier : tous ces virus murins ou humains donnent entre eux une immunité absolue, sans aucune différence de pouvoir antigénique.

Cependant, les deux types sont strictement individualisés et leur étude chez les animaux de laboratoire ou l'homme permet de les différencier de façon formelle.

Les deux types sont strictement irréversibles l'un dans l'autre, aucune « modification » définitive d'aucune sorte ne peut être obtenue par quelque artifice de laboratoire que ce soit.

Il n'existe pas de type intermédiaire : le mystère du « tabardillo » mexicain n'est dû qu'à l'imbroglio créé, en particulier à Mexico, par la forte endémicité conjuguée des deux virus, murin et humain.

Cependant, il est possible qu'un facteur intervienne pour compliquer la question, c'est l'ubiquisme de ces virus chez les ectoparasites. En particulier, il se pourrait que la très grande facilité avec laquelle le virus du typhus murin cultive chez le pou, per-

mette à ce virus de connaître, au moins temporairement, la fortune épidémique chez l'homme, hypothèse (*) qui semble difficile à nier à priori pour certaines épidémies mexicaines. Cependant, cette épidémicité transitoire ne saurait en aucune manière, malgré des passages pou-homme-pou, si répétés soient-ils, modifier le virus murin vers le type « historique » humain grave.

De même, il est évident que chez le rat, deux types au moins d'ectoparasites, puce et pou, sont certainement aptes à assurer la transmission et la conservation du virus du typhus murin.

Nous avons donc été amenés à nous demander s'il existait bien pour ces virus dans la nature, une spécificité parasitaire et, dans ce cas, quelles étaient les raisons de cette spécificité.

Nous avons entrepris alors de soumettre des ectoparasites, en apparence totalement étrangers à un virus par leur habitat même, ou les conditions biologiques de leur existence, à un ensemble d'épreuves calquées sur celles mêmes qui ont permis de désigner l'hôte actuellement connu comme spécifique.

Pour les typhus épidémique et murin, nous avons adopté les épreuves suivantes :

1° Facilité d'infecter l'insecte (un seul repas virulent devant déterminer l'infection vraie).

2° Durée de l'infection (égale à la durée de la vie de l'insecte).

3° Multiplication du virus (et non simple conservation ou survie dans le tube digestif).

Enfin et surtout :

4° Passage du virus dans les déjections (signature de l'adaptation biologique parfaite du virus à l'hôte invertébré).

5° Survie du virus dans les déjections (test corollaire de leur virulence).

(*) Le pou de l'homme, que de très nombreuses expériences ont montré pouvoir être infecté avec facilité par le virus du typhus murin, n'a cependant jamais été trouvé, dans la nature, spontanément infecté par ce virus, à l'encontre de ce que nous avons à tort écrit, (*C. R. Acad. Sc.*, 1939, 209, 492) sur la foi d'une référence erronée.