

RECHERCHES SUR L'IMMUNITE
DANS LES MALADIES
EXANTHEMATIQUES HUMAINES

II. — IMMUNITE CONFEREE
PAR L'INFECTION « INAPPARENTE »
OU L'INFECTION « ATTENUÉE »
par Georges BLANC et Marcel BALTAZARD

La question des « infections inapparentes » dans les maladies exanthématiques humaines fait l'objet de discussions assez nombreuses pour qu'il ne soit pas sans intérêt de revoir en détail comment naquit et se concrétisa peu à peu, sous son acception actuelle, le terme d'« infection inapparente ».

Lorsqu'en 1919, Ch. NICOLLE et LEBAILLY (23) définissent le phénomène qu'ils étudient depuis plusieurs années et proposent pour lui le nom d'« infection inapparente », leurs constatations se résument à ceci : présence de virus typhique dans le sang circulant d'animaux apyrétiques, au moment où réagissent ostensiblement les témoins inoculés en même temps qu'eux. Cette forme, rare, accidentelle, chez les espèces sensibles au virus du typhus, est la règle chez d'autres espèces considérées jusqu'alors comme réfractaires.

Ch. NICOLLE et ses collaborateurs sont d'autant mieux placés pour étudier ce phénomène qu'à cette époque, à l'Institut Pasteur de Tunis, les virus typhiques conservés au laboratoire sont entretenus quasi uniquement par passage de sang. La ponction du cœur sur le vif y est de pratique usuelle et la virtuosité qu'ils ont acquise dans cette technique délicate permet aux expérimentateurs tunisiens de multiplier les expériences tout en conservant vivants les animaux en observation.

Cependant, lorsque dans la suite Ch. NICOLLE entreprend l'étude de l'immunité conférée par ce type d'infection, la technique de

passage des virus par le sang vient précisément, à son laboratoire, de céder la place à celle des passages par organes broyés, infiniment plus sûre et fidèle. NICOLLE et ses collaborateurs se sont déshabitués de la technique de la ponction du cœur, et la preuve de l'infection inapparente par isolement du virus du sang circulant ne sera pour ainsi dire jamais faite.

La chose est d'autant plus regrettable que NICOLLE, lorsqu'il entreprend cette étude de l'immunité conférée par l'infection inapparente en est arrivé à une généralisation trop absolue : tout animal inoculé d'un produit sûrement virulent et qui ne réagit pas est considéré comme ayant fait une infection inapparente, la présence dans le passage d'un témoin positif suffisant à affirmer de façon formelle la réalité de cette infection.

Ch. NICOLLE publie, en 1925, dans un important mémoire (24) les résultats de son expérimentation qui l'amènent aux conclusions suivantes : le typhus inapparent est chez le cobaye « le type le plus réduit de la maladie expérimentale dans l'espèce ». Entre ce type d'infection et l'infection vraie existent tous les types intermédiaires et « à la limite inférieure, on relève des courbes si peu nettes et si peu fébriles qu'un observateur non instruit ne saurait se prononcer sur leur signification » (*).

Or, autant les cobayes ayant fait une infection vraie, typique, vont se montrer solidement immunisés, autant parmi les cobayes ayant fait une infection considérée comme atténuée ou inapparente vont se produire de nombreuses défaillances de l'immunité. C'est sur ces expériences et sur elles seulement que Ch. NICOLLE va baser une théorie que lui-même et d'autres reprendront fréquemment dans la suite : l'immunité conférée par une atteinte de typhus est d'autant plus solide que cette atteinte a été plus grave.

Et pourtant ces expériences sont sujettes à une grave critique : la preuve de la primo-infection (inapparente ou atténuée) n'est pas faite, l'isolement du virus du sang n'a pas été tenté (**), on sait seulement que ces cobayes ont reçu une inoculation dont la virulence a été prouvée par la réaction nette d'un témoin.

Sur les mêmes résultats expérimentaux, il serait tout aussi plausible d'admettre des conclusions totalement différentes en écar-

(*) NICOLLE donne, dans ce travail, des courbes où la température n'a jamais dépassé 39°9.

(**) Sauf une seule fois, avec un résultat douteux.

tant, comme n'ayant fait aucune infection, les cobayes qui ne résistent pas à l'épreuve, puisqu'aussi bien il reste indéniable que tout animal qui a reçu une inoculation virulente ne s'infecte pas obligatoirement.

C'est d'ailleurs dans ce sens que, malgré les conclusions de NICOLLE, tous les expérimentateurs continueront, comme ils l'ont toujours fait (*), d'interpréter leurs résultats, considérant comme ayant fait une infection inapparente ou atténuée les animaux qui résisteront à l'inoculation d'épreuve, et comme non infectés ceux qui réagiront à cette même inoculation d'épreuve.

La notion d'« infection inapparente » est alors arrivée à son acception complète, celle que lui donnent tous ceux qui utiliseront constamment ce terme : infection apyrétique, asymptomatique, laissant après elle l'immunité.

Nous rapportons ici les résultats d'une expérimentation poursuivie pendant dix ans sur la réalité et la durée de l'immunité conférée par l'infection inapparente.

Dans toutes les expériences rapportées, nous ne présentons comme « infection inapparente » ou « infection atténuée » que les seuls animaux ou hommes ayant fait une infection rigoureusement sans symptômes ou à symptomatologie réduite, mais authentifiée par une première inoculation d'épreuve.

Ce test est en effet le seul qui, en dehors de l'isolement du virus, permette d'affirmer de façon certaine la nature exanthématique de la première atteinte inapparente ou faible, et d'éliminer tout facteur d'interprétation. Spécialement, en ce qui concerne la fièvre boutonneuse ou le typhus murin du cobaye mâle, aucune lecture de courbe ne peut, en l'absence de la périorechite, permettre d'affirmer avec certitude qu'il y a eu infection et quiconque a entretenu ces virus sur le cobaye, sait que le pourcentage des infections inapparentes déclenchées par l'inoculation intrapéritonéale est extrêmement faible, ce mode d'inoculation ne donnant le plus souvent que l'infection apparente ou bien la non-infection.

C'est précisément pour avoir méconnu ce facteur et considéré comme infection authentique atténuée toute réaction thermique

(*) Cf. à ce sujet le travail d'ANDERSON et GODBERGER sur la réceptivité des singes, *Natural and induced immunity to typhus fever*, *J. Infect. diseases*, 1912, 11, 403.

même très faible se produisant chez les animaux inoculés, que certains auteurs ont été amenés à des conclusions réticentes sur le pouvoir antigénique de certaines souches.

On objectera que cette première épreuve de contrôle faite chez les animaux ou les sujets destinés à être présentés à une épreuve ultérieure, peut renforcer l'immunité conférée par la primo-infection. Il n'en reste pas moins vrai qu'il s'agit bien là d'animaux ou d'hommes n'ayant fait qu'une infection inapparente, que celle-ci ait été déclenchée par la première ou par la seconde inoculation.

La première inoculation d'épreuve, en général pratiquée de 30 à 40 jours au plus après l'inoculation avec le virus même qui a servi à la primo-injection, est suivie, après un temps plus ou moins long, de l'épreuve d'immunité proprement dite, pratiquée le plus souvent avec un virus différent (typhus épidémique contre typhus murin, fièvre pourprée contre fièvre boutonneuse).

62 cobayes, 13 singes et 40 hommes ont été utilisés, ainsi répartis (*):

1. Infection inapparente ou atténuée de typhus murin prouvée par épreuve avec typhus murin: immunité ultérieure contre le typhus épidémique ou le typhus murin.

Cobayes (infection inapparente): 5, dont 2 après 3 mois, 2 après 10 mois et 1 après 16 mois.

Hommes: (infection inapparente): 29, dont 9 après 2 mois, 8 après 3 mois, 9 après 6 mois, 1 après 3 ans et 4 mois, 1 après 4 ans, 1 après 4 ans et 3 mois.

(Infection atténuée): 11, dont 6 après 2 mois, 5 après 6 mois.

2. Infection inapparente ou atténuée de typhus épidémique prouvée par épreuve avec typhus épidémique ou typhus murin: immunité ultérieure contre le typhus épidémique ou le typhus murin.

Cobayes: (infection inapparente): 16, dont 8 après 3 mois, 4 après 10 mois, 4 après 12 mois.

(Infection atténuée): 2 après 4 mois.

Singes: (infection inapparente): 5, dont 1 après 2 mois, 4 après 3 mois.

(Infection atténuée): 3 après 3 mois.

(*) Certaines de ces expériences ont déjà été publiées dans ces *Archives* avec plusieurs courbes de température. Cf. *Arch. Inst. Pasteur Maroc*, 1933, 4, 197.

3. Infection inapparente ou atténuée de fièvre boutonneuse prouvée par épreuve avec fièvre boutonneuse ou fièvre pourprée: immunité ultérieure contre la fièvre pourprée.

Cobayes: (infection inapparente): 34, dont 22 après 2 mois, 10 après 3 mois, 1 après 8 mois, 1 après 14 mois.

Singes: (infection atténuée): 4, dont 3 après 3 mois, 1 après 3 mois.

4. Infection inapparente ou atténuée de fièvre pourprée prouvée par épreuve avec fièvre boutonneuse ou fièvre pourprée: immunité ultérieure contre la fièvre pourprée.

Cobayes: (infection inapparente): 1 après 10 mois.

(Infection atténuée): 4 après 10 mois.

Singes: (infection atténuée): 1 après 9 mois.

Dans tous les cas, l'immunité conférée par l'infection inapparente s'est montrée absolue; aucune réinfection n'a été observée dans ces expériences échelonnées de 2 à 16 mois pour les cobayes, de 2 à 9 mois pour les singes, de 2 mois à 4 mois et 3 mois pour les hommes.

Que l'on considère l'infection inapparente comme déclenchée par la première inoculation ou par la seconde, ou encore que l'immunité constatée a pu être établie ou renforcée par la double inoculation, il n'en reste pas moins vrai que des animaux ou hommes n'ayant présenté à la suite de deux inoculations de virus aucun symptôme décelable, ont résisté ultérieurement, et ce parfois après un temps considérable, à l'inoculation massive d'un virus pur homologue ou hétérologue.

Ces expériences apportent une confirmation à la notion des « infections inapparentes » chez l'animal et chez l'homme, elles montrent la réalité de ces formes sans symptômes qui s'accompagnent cependant d'une authentique infection de l'organisme laissant à la suite une immunité solide et de longue durée.

Cette connaissance de la durée et de la solidité de l'immunité laissée à sa suite par l'infection inapparente revêt, à nos yeux, le plus grand intérêt.

C'est qu'en effet, au cours de nos expériences d'épreuve éloignées, pratiquées sur les vaccinés par virus murin vivant bilié, nous étions peu à peu amenés à la conviction que l'immunité durable conférée

par cette vaccination ne pouvait être imputée qu'à une authentique « infection inapparente ».

Nous tentions alors de signer cette infection en isolant le virus du sang de vaccinés pendant la période qui, après la vaccination, pouvait être celle de l'infection inapparente, accompagnée de circulation du virus dans le sang.

Les premiers essais faits furent tous des échecs. Cependant, au fur et à mesure que nous acquérions une connaissance plus complète de ces virus, nous pouvions constater combien, pour le typhus murin et la fièvre boutonneuse, l'isolement sur le cobaye du virus à partir du sang, était chose difficile et inconstante, même chez des malades en pleine période fébrile et éruption. Le cobaye a pour ces deux virus une réceptivité fort médiocre et c'est dans ce fait et non dans une virulence moindre ou une quantité plus faible de virus circulant chez l'homme, qu'il faut trouver l'explication de cette difficulté relative d'isolement des virus murin et boutonneux comparativement aux virus épidémique et pourpré. Dans le cas des infectés inapparents, l'isolement du virus, spécialement du virus murin, semble pratiquement impossible, même en inoculant le rat blanc au lieu du cobaye.

Nous tentions alors les mêmes expériences chez le cobaye, chez lequel nous avons pu mettre en évidence, par inoculation sous-cutanée de virus murin bilié, l'existence d'un phénomène analogue à celui qui se produisait chez l'homme : pas de réaction locale ni générale à l'inoculation, immunité consécutive.

Quelques essais d'isolement du virus par ponction du cœur demeuraient négatifs. D'autres tentatives par broyage d'organes prélevés par splénectomie sur le vif ou chez le cobaye sacrifié au neuvième jour après l'inoculation, ne permettaient pas non plus de retrouver le virus.

Cependant, nous parvenions à isoler le virus des organes broyés (rate, surrénales et foie) d'un cobaye mort d'une ponction du cœur (la sixième depuis le début de l'expérience), le douzième jour après l'inoculation.

L'évidence de l'infection dans ces formes silencieuses nous amenait à rechercher le virus sur le vif chez les cobayes « vaccinés », par une méthode plus subtile, véritable méthode d'enrichissement : le xénodiagnostic.

Expérience. — Le 21 décembre, 3 cobayes : 14/65, 14/69 et 14/75, sont inoculés dans le derme, chacun avec 1 cc. du mélange de 19 cc. d'un virus concentré d'organes broyés de cobayes infecté avec 1 cc. de bile (= bile au 1/20) après un contact de 15'. Deux cobayes témoins sont inoculés avec le même virus non additionné de bile, l'un dans le péritoine (14/59), l'autre dans le derme (14/74). Ces deux cobayes réagissent : 14/59 fait une infection générale avec vaginalite, 14/74 une infection générale avec énorme réaction locale de 2 cm. 5 de diamètre. Des trois cobayes inoculés avec le virus bilié, aucun ne fait la moindre réaction locale ni générale.

Le jour même de l'inoculation, l'un de ces cobayes, 14/75, est mis dans un bocal avec un millier de puces (*Xenopsylla cheopis*) environ, d'élevage neuf, récemment écloses, n'ayant encore jamais piqué. Ce cobaye meurt après 48 heures de séjour dans la cuve ; il est immédiatement remplacé par le 14/69 qui meurt après 5 jours sans avoir non plus présenté de réaction. Le passage des organes de ce cobaye à deux cobayes neufs ne les infecte pas. Le 14/65 lui succède dans le bocal, où il restera jusqu'à la fin de l'expérience sans présenter de réaction thermique ni locale.

Le 16 janvier, soit au vingt-septième jour de l'expérience, le nombre des puces a considérablement diminué dans le bocal. On prélève toutes celles qui restent, soit 45, qu'on broie après lavages dans 10 cc. d'eau physiologique dont on inocule 5 cc. dans le péritoine de deux cobayes mâles neufs. Ces deux cobayes s'infectent tous deux après une brève incubation (18/43 et 18/44).

Le cobaye 14/65 éprouvé le 19 janvier, soit 30 jours après l'inoculation du virus bilié, avec un virus pur de passage cobaye, se montre, comme tous les cobayes « vaccinés » de cette manière, rigoureusement immunisé.

L'existence d'une authentique infection inapparente chez le cobaye inoculé avec un virus de typhus murin bilié, infection déclenchant l'immunité, se trouve démontrée par cette expérience (*).

Cette infection inapparente s'accompagne d'une circulation de virus dans le sang, trop faible ou fugace pour pouvoir être détectée « à la seringue », mais qui a suffi à infecter les puces, piquant

(*) Une seconde expérience identique faite depuis la rédaction de ce travail a donné les mêmes résultats.

sans interruption pendant toute la durée de l'expérience. La multiplication du virus dans l'organisme de la puce a permis de ressortir facilement celui-ci par broyage et inoculation au cobaye.

Cette infection inapparente se situe entre le premier et le vingt-septième jour après l'inoculation.

Il semble que l'on soit en droit de considérer, en se basant sur ces expériences sur l'homme et le cobaye, que l'inoculation de virus de typhus murin vivant bilié déclenche chez l'homme une authentique infection inapparente dans un pourcentage élevé de cas ; que cette infection comme toutes les infections inapparentes laisse à sa suite une immunité solide et de longue durée ; qu'enfin tous les échecs de la vaccination doivent être rapportés non à une défaillance de cette immunité, mais au fait précisément que tous les vaccinés n'ont pas contracté une infection inapparente à la suite de l'inoculation de virus bilié.

Le chiffre des épreuves plus ou moins éloignées, pratiquées chez l'homme de un mois à cinq ans et demi après la vaccination et qui atteint à l'heure actuelle, plusieurs centaines, montrant la durée de l'immunité conférée, vient justifier cette façon de voir. Enfin, le fait que le vaccin vivant bilié immunise non seulement contre toutes les souches homologues mais aussi contre les souches du virus voisin (typhus murin contre typhus épidémique, fièvre boutonneuse contre fièvre pourprée), à l'inverse de ce qui se passe avec les antigènes tués, montre bien que le processus mis en œuvre dépasse la simple formation d'anticorps qui suit l'inoculation de virus tué. L'immunité conférée par le vaccin vivant étant, tant en durée qu'en largeur, du type de celle conférée par l'infection.

En résumé, dans les très nombreuses expériences que nous avons rapportées, des animaux ou des hommes n'ayant pas réagi à une inoculation virulente, éprouvés peu de temps après avec un virus pur, ont résisté dans la suite, après un temps pouvant dépasser cinq ans, à des inoculations virulentes massives.

L'expérimentation paraît permettre de rapporter cette immunité solide et durable à une infection inapparente.