

97  
12 IPI

*Données expérimentales nouvelles  
sur la fièvre récurrente épidémique humaine,*

par MM. M. Baltazard, B. Seydian, Ch. Mofidi et M. Bahmanyar.

(Présentation faite par M. Pasteur Vallery-Radot.)

La grave pandémie de fièvre récurrente, née pendant la dernière guerre, et qui a sévi sur le monde pendant plus de cinq ans, semble à l'heure actuelle totalement éteinte. Pour un temps sans doute fort long et jusqu'à ce que le désordre humain lui donne à nouveau sa chance, cette infection au redoutable pouvoir épidémique, compagne de toutes les guerres, a disparu du monde civilisé comme elle l'avait fait, il y a trente ans, après la première guerre mondiale. Avec elle, devrait disparaître également toute possibilité d'étude et d'expérimentation sur les nombreux points encore obscurs de sa nature, de son évolution et de sa conservation interépidémique, puisqu'on sait que jusqu'à présent aucune souche de *Spirochaeta recurrentis* n'a pu être conservée au laboratoire : aucun animal, en dehors du singe, n'étant suffisamment sensible à ce virus pour en permettre l'entretien.

Ce même fait gênait considérablement l'expérimentation et n'avait permis jusqu'à présent aux chercheurs qu'un travail limité au temps des épidémies.

Nous avons fait connaître en 1947 (1) les premiers résultats d'une expérimentation qui nous paraissait pouvoir apporter une solution à ces difficultés. Nous avons pu mettre en évidence la réceptivité très élevée des rongeurs nouveaux-nés au *S. recurrentis*, et, utilisant le plus commode d'entre eux au point de vue manipulation : le lapin nouveau-né, montrer qu'il était d'une réceptivité au moins égale à celle du singe, offrant toutes les possibilités d'expérimentation.

La durée et la richesse de l'infection, la présence fréquente d'une rechute, la possibilité d'infecter le pou de l'homme sur le lapin nouveau-né nous permettaient même d'espérer un entretien aisé du virus et la conservation au laboratoire de souches authentiques de *Spirochaeta recurrentis*.

Nous donnerons dans un autre travail le détail de cette expérimentation sur les rongeurs nouveaux-nés, mais nous rapportons ici les quelques données acquises qui nous paraissent enrichir nos connaissances sur la fièvre récurrente épidémique chez l'homme.

★

Quinze virus différents ont pu être isolés de l'homme et étudiés sur le lapin nouveau-né : tous ont montré le même comportement. Onze d'entre eux n'ont été conservés par passage que pendant le temps nécessaire à leur identification et à quelques expériences de croisement ou de passage par le pou ; 3 ont été entretenus par passage par le lapin ou le pou pendant plusieurs mois puis abandonnés pour raison d'économie de lapins ; une souche enfin est conservée au laboratoire depuis le 31 mai 1947.

(1) *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 224, 1858.

Cette souche R XXIII est arrivée actuellement à son cent-quarantième passage, sans présenter la moindre modification dans ses caractères, qui restent, après vingt mois, comme lors de l'isolement de la souche : pathogénicité très faible pour la souris et le rat blanc, pratiquement nulle pour le cobaye et le lapin adulte. Pathogénicité forte pour l'homme : accès violents et prolongés, spirochètes très nombreux dans le sang.

Cette conservation, au cours des passages par rongeurs, de la pathogénicité pour l'homme nous a été confirmée par deux contaminations de laboratoire, qui se sont produites, la première après un mois et demi d'entretien de la souche, la deuxième après un an. La très grande arsénosensibilité de cette souche (semblable à celle de toutes les souches de *S. recurrentis*) permettant de limiter le nombre des accès et même leur violence, nous l'a fait choisir de préférence à d'autres espèces de spirochètes pour l'application de la pyrétolthérapie chez les paralytiques généraux (2).

Vingt-cinq sujets ont pu être ainsi inoculés à différents moments de l'entretien du virus : soit après 26, 28, 37, 46, 47, 48, 50, 55, 75, 77, 99, 110, 112, 117, 126, 130, 134 et 135 passages par le lapin nouveau-né ou le pou, de trois mois et demi à vingt mois après l'isolement de la souche.

Ces infections humaines d'une part, et d'autre part la possibilité d'infecter le pou humain sur le lapin nouveau-né, nous ont permis d'accumuler les observations sur l'infection de ce pou par le spirochète. Nos expériences ont été d'autant plus nombreuses que toutes les souches que nous avons entretenues au laboratoire, tout en étant normalement conservées par passage de lapin nouveau-né à lapin nouveau-né tous les quatre à cinq jours, sont en même temps gardées à l'étuve sur des lots de poux, infectés sur ces mêmes lapins, à titre de garantie contre tout accident qui viendrait à se produire dans l'entretien régulier de la souche.

Cent cinquante-huit expériences portant sur une vingtaine de milliers de poux ont été ainsi réalisées avec 4 souches différentes, dont 117 avec la souche R XXIII, la seule actuellement conservée.

La régularité et la durée de cette expérimentation nous ont également permis des observations sur le comportement du virus pendant les différentes saisons de l'année.

Enfin la prémunition, peu durable, mais très solide, présentée par le lapin nouveau-né, la souris et le rat après la fin de leur infection visible, nous a permis de réaliser des expériences d'immunité croisée, d'une part entre les différentes souches que nous avons étudiées et, d'autre part, entre les spirochètes isolés des différents accès d'une même infection humaine.

1° DURÉE DE L'INCUBATION DE LA FIÈVRE RÉCURRENTE CHEZ L'HOMME. — La durée de l'incubation fixée par les auteurs d'après les données des infections accidentelles ou expérimentales est de deux à dix jours. Cependant dans les conditions de nos expériences, les plus proches des conditions naturelles, c'est-à-dire par contamination par broyats de poux, nous n'avons jamais observé d'incubation inférieure à trois jours, ni supérieure à sept jours.

La durée de l'incubation est proportionnelle à la richesse de la contamination : c'est-à-dire que les incubations les plus courtes ont été obtenues avec les broyats montrant de nombreux spirochètes métacycliques à l'examen au fond noir, et les plus longues avec les broyats ne montrant que de très rares spirochètes ou n'en montrant pas du tout.

2° IMMUNITÉ INDIVIDUELLE DES SOUCHES. — La conservation des souches au laboratoire nous a permis d'étudier la résistance éloignée à la réinoculation des

(2) Nous remercions le Dr Mir Sépas, directeur du lazaret (Timaristan) de Yéboou, de l'aide qu'il nous a apportée dans ce travail.

animaux ayant terminé leur infection visible. Le rat blanc, la souris blanche, le lapin nouveau-né présentent une résistance absolue aux réinoculations de la souche même avec laquelle ils ont été infectés une première fois.

Chez le lapin, dont la réceptivité normale baisse très rapidement avec l'âge, l'étude de la durée de cette prémunition ne peut être poussée au delà de trente jours environ, pour les lapins ayant fait l'infection dans les premiers jours de leur vie. Chez la souris et le rat blanc, au contraire, dont la réaction est très faible, mais absolument régulière avec les inoculats très riches, pendant toute la durée de leur vie, les expériences de prémunition ont pu être poussées beaucoup plus loin. Nous donnerons par ailleurs le détail de cette expérimentation, mais elle nous a montré que la prémunition restait absolument rigoureuse jusqu'à soixante jours après la fin de l'infection visible. En travaillant uniquement dans ce délai nous avons pu pratiquer des expériences d'immunité, ou plus exactement de prémunition croisée, entre 9 des souches que nous avons étudiées. Ces expériences, portant sur 33 animaux, nous ont montré que le *Spirochaeta recurrentis*, comme tous les autres spirochètes récurrents, possède d'inimitables variantes, n'ayant entre elles qu'une parenté antigénique très faible (3).

Chaque souche prémunie parfaitement contre elle-même, mais ne prémunie pas ou ne confère qu'une résistance très faible contre les autres souches.

On peut donc affirmer que pratiquement la fièvre récurrente épidémique, comme les autres fièvres récurrentes, ne donne à celui qui l'a contractée aucune immunité, puisque toute nouvelle contamination le place en face d'une souche antigéniquement différente de la première.

3° IMITITÉ DES SPIROCHÈTES DES DIFFÉRENTS ACCÈS. — Une des théories les plus fréquemment invoquées pour l'explication des récurrences est la « sortie » échelonnée de spirochètes antigéniquement différents n'immunisant pas les uns contre les autres. Cette théorie, étayée par des faits expérimentaux discutables, a été étendue à d'autres infections « récurrentes » comme le paludisme par exemple.

La possibilité d'isoler et d'entretenir sur le lapin nouveau-né les spirochètes des différents accès nous a permis une expérimentation très complète sur cette question avec le *Spirochaeta recurrentis*. Cette expérimentation, d'abord poursuivie avec les spirochètes isolés de ces rechutes qui se produisent très fréquemment chez le lapin nouveau-né, sept jours après la fin de l'accès, a ensuite été faite à plusieurs reprises avec les spirochètes isolés des différents accès de cas humains expérimentaux.

Cent quarante-quatre animaux ont été utilisés pour ces expériences qui ont toutes donné un résultat identique : le spirochète de rechute ne se différencie ni rien du spirochète du premier accès, l'un prémunie parfaitement contre l'autre. Dans l'expérience la plus complète, nous avons pu croiser l'un contre l'autre le spirochète de la souche avant son inoculation à l'homme, le spirochète du premier accès et le spirochète du deuxième accès : la prémunition est absolue.

En ce qui concerne la fièvre récurrente épidémique, la théorie de la rechute par apparition de germes « nouveaux » ne semble donc pas valable.

4° CYCLE SAISONNIER DE LA FIÈVRE RÉCURRENTE. — Au cours de nos essais de « récurrentothérapie » faits pendant la première année d'entretien du virus, nous avons pu observer le phénomène suivant :

En automne, la souche, qui ne montrait chez le lapin ou le pou aucune modification, a paru subir un affaiblissement dans sa virulence pour l'homme, rapi-

(3) Ce fait a déjà été signalé depuis longtemps pour d'autres spirochètes par plusieurs auteurs : l'un de nous l'a mis en évidence pour le *Spirochaeta hispanica* (Bull. Soc. Path. exot., 1936, 29, 667) et nous avons pu récemment l'observer tant pour le *S. parva* que pour certains spirochètes de rongeurs pathogènes pour l'homme (Bull. Soc. Path. exot., 1945, 41, 141).

dement suivi d'une perte complète de cette virulence à l'entrée de l'hiver. La dernière infection expérimentale apparente a été obtenue le 19 décembre : elle était très faible, le premier accès n'ayant duré que quarante-huit heures avec présence de spirochètes peu nombreux, le second douze heures seulement avec

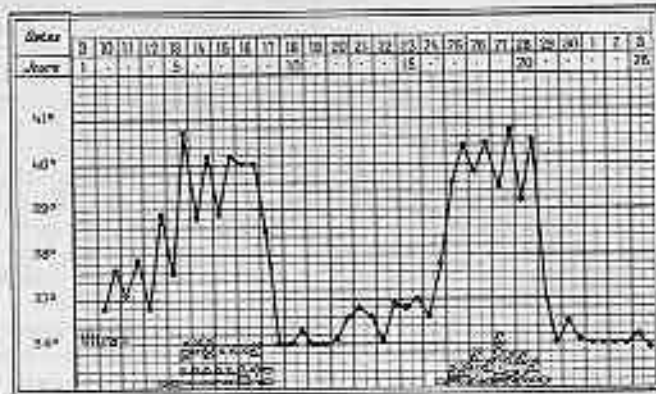


Fig. 1.

apparition fugace de spirochètes très rares. Cet affaiblissement de la virulence pour l'homme, qui guette tous ceux qui entretiennent des souches de spirochètes sur l'animal, nous a beaucoup inquiétés, aussi avons-nous, dans les mois suivants, multiplié les inoculations à l'homme ; mais même en utilisant des

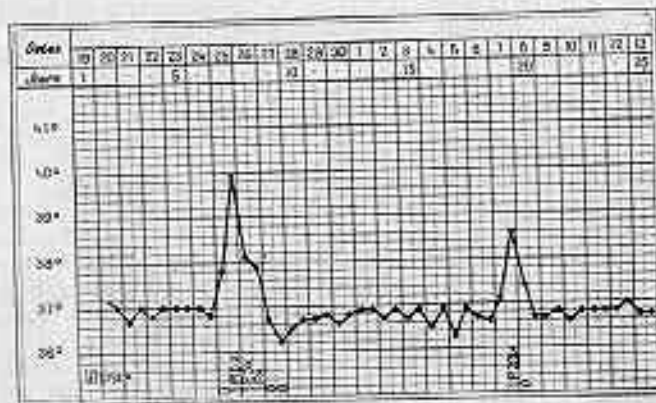


Fig. 2.

broyats de poux très riches en spirochètes métacycliques, nous n'avons pu infecter aucun des 8 sujets que nous avons inoculés, alors que dans certains cas les mêmes broyats infectaient les lapins nouveau-nés témoins.

Bien qu'il parût difficile d'admettre qu'une souche qui continuait à infecter régulièrement le lapin et le pou, sans aucun abaissement de virulence, puisse avoir perdu tout pouvoir infectieux pour l'homme, nous arrêtons nos inoculations humaines à la fin de janvier, pour ne les reprendre qu'à la fin du mois

d'avril, obtenant à cette date du premier coup une infection humaine sévère, le spirochète ayant récupéré toute sa virulence.

Au cours de la deuxième année d'entretien du virus, nous avons pu serrer de plus près le phénomène, qui s'est produit à nouveau exactement comme l'année précédente : abaissement graduel de la virulence dès la fin de l'été, dernière forme apparente le 2 décembre, très faible. Mais nous avons pu surveiller d'une façon beaucoup plus précise le retour de la virulence, qui est apparu dès le début de février. Deux formes à symptomatologie complète ont pu être obtenues depuis cette date, alors que, de décembre à février, quatre inoculations étaient restées négatives.

L'intérêt de cette constatation nous semble être qu'elle se superpose à celles des épidémiologistes : la fièvre récurrente apparaît en effet toujours beaucoup plus tard que le typhus, c'est-à-dire à la fin de l'hiver ; elle disparaît bien après lui, seulement à la fin de l'été. Le cycle saisonnier de cette infection ne serait donc pas lié à des raisons simplistes comme celles qui ont été invoquées : pullulation plus forte des poux à certaines saisons par exemple (raisons qui ne cadreraient d'ailleurs qu'avec le cycle du typhus, non avec celui de la récurrente), mais à des causes biologiques plus subtiles, semblables à celles admises pour la plupart des infections épidémiques.

5° ÉVOLUTION DU SPIROCHÈTE CHEZ LE POU. — Le pou de l'homme peut être facilement infecté sur le lapin nouveau-né. L'animal est attaché sur le dos, un petit bôtier contenant les poux est retourné sur la peau glabre de l'abdomen et maintenu en place par une ceinture de caoutchouc. Un triage rapide sous forte lumière est fait pour éliminer les poux dont l'intestin ne contient pas de sang ; si le triage a été bien fait, le broyage de contrôle, fait immédiatement sur une dizaine de poux, montre que tous contiennent des spirochètes. Les poux sont alors conservés à l'étuve à 32° et nourris sur nous-même, deux fois par jour, pendant toute la durée de l'expérience.

Nous avons pu ainsi étudier :

a) L'existence de la phase négative, décrite par Ch. Nicolle et ses collaborateurs, niée par d'autres auteurs. Des broyages faits tous les jours nous ont montré, dans toutes nos expériences, la disparition des spirochètes en vingt-quatre à trente-six heures, l'absence complète de formes visibles pendant les jours suivants jusqu'au sixième, septième ou huitième jour, où commencent à apparaître les formes courtes, dites formes métacycliques, en petit nombre d'abord chez un pourcentage de poux faible, en nombre de plus en plus grand à partir du neuvième au dixième jour chez la totalité des poux en expérience.

Cette phase négative décrite par Ch. Nicolle existe donc bien dans toutes les expériences ; elle n'est négative qu'au point de vue visuel, puisque les broyats ne montrant pas de spirochètes peuvent être cependant parfaitement virulents, comme l'avaient déjà signalé Ed. Sargent et ses collaborateurs.

b) La longévité de l'infection chez le pou. Nous n'avons pas pu atteindre le délai de Ch. Nicolle et Lehailly : vingt-huit jours, à cause de la mortalité chez les poux d'expérience. Nos deux expériences positives les plus longues n'ont pas dépassé vingt-deux jours. Mais dans un certain nombre de cas, nous avons pu constater chez les poux la disparition, non seulement des spirochètes visibles, mais également de la virulence, après un délai plus ou moins long. Par exemple, dans une expérience où les broyages avaient été positifs les treizième, quinzisième, dix-septième et vingt-et-unième jours, le broyage pou par pou fait le vingt-troisième jour montre qu'aucun pou ne contient de spirochètes. Dans une autre expérience les broyats sont fortement positifs les septième et douzième jours, négatifs le quinzisième. Ce phénomène, fréquent, n'a jamais été observé avant le quinzisième jour.

c) Le pourcentage d'infection des poux. — Les résultats tiennent, comme nous l'avons dit, au soin apporté au triage des poux ayant ingéré du sang infectant ;

mais le pourcentage est également influencé par un autre facteur, qui est la richesse en spirochètes du sang ingéré. Si les poux, dûment triés, sont en effet trouvés infectés dans la proportion de 100 p. 100 au dixième jour après un repas infectant très riche (100 à 200 spirochètes par champ), le pourcentage baisse considérablement si le repas infectant a été pauvre en spirochètes (moins de un par champ).

d) La richesse de l'infection est influencée par le même facteur : les poux ayant ingéré de très nombreux spirochètes montreront au dixième jour des infections allant jusqu'à 10 spirochètes par champ (chaque pou étant broyé dans 1 goutte d'eau physiologique) ; l'infection ne dépassera pas un spirochète pour 100 champs si le repas infectant a été faible.

Tous les résultats négatifs ont été dus à des repas infectants trop faibles : dans les cas humains expérimentaux d'automne, où l'accès est très court et les spirochètes rares, nous n'avons jamais pu obtenir l'infection du pou.

4°.

En résumé, nous conservons au laboratoire une souche de *S. recurrentis* dont les caractères restent parfaitement fixes et la virulence pour l'homme identique à ce qu'elle était à l'isolement de la souche. Nous avons pu ainsi étudier expérimentalement la durée de l'incubation de cette infection chez l'homme, montrer la variété antigénique des souches en cause dans une épidémie, l'individualité de chaque souche, l'identité antigénique des spirochètes des différents accès d'un même cas, mettre en évidence un véritable cycle saisonnier dans la virulence pour l'homme de cette infection, enfin confirmer ou étudier quelques points de l'évolution du spirochète chez le pou.

(Institut Pasteur de l'Iran.)