

EXPOSE DES TRAVAUX

Introduction

Après une formation de cinq ans à l'école de E. Brumpt, B. se range, sous Georges Blanc, dans l'école de Charles Nicolle, dont l'empreinte marquera toute sa vie.

Son travail de recherche portera donc toujours sur les problèmes mêmes que propose, en première urgence, la pathologie et plus spécialement l'épidémiologie des pays où il sera appelé à travailler. Aussi, son travail de recherche sera-t-il pratiquement de seule recherche appliquée, pour ne pas dire pratique.

Le sens de sa vie scientifique a été lié à la conception même qu'il avait (et garde) d'un Institut Pasteur travaillant en pays dit "en voie de développement" : institut non seulement de recherches, mais d'études épidémiologiques, ayant à charge de dresser la "carte épidémiologique" du pays et d'aider ses Services d'Hygiène à organiser leur travail ; tenu donc de définir pour ces Services les modalités locales de la présence et de la persistance des infections.

Mais aussi Institut tenu de rembourser, si l'on peut dire, au Gouvernement du pays les frais de ces recherches sous la forme de produits indispensables dont la valeur, calculée d'après les prix internationaux, permette en fin d'année de présenter un bilan non seulement équilibré, mais si possible bénéficiaire.

Un tel Institut doit se limiter à la recherche "de campagne", collecter du matériel, des faits, "débrouiller" le côté "naturel" des problèmes, en s'appuyant sur des Instituts puissamment organisés (dont le premier doit être évidemment la Maison-mère) qui pourront s'attaquer aux aspects plus complexes des problèmes soulevés, grâce au matériel envoyé et aux observations recueillies.

RECHERCHE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE

PIEVRES EXANTHEMATIQUES

Dès son arrivée au Maroc, B. commence avec G. Blanc une recherche systématique sur l'épidémiologie de la fièvre boutonneuse, jusqu'alors non reconnue au Maroc où elle est étiquetée typhus. En fait, la fièvre boutonneuse est endémique au Maroc : pratiquement toutes les tiques de chien sont infectées et les cas humains, maintenant identifiés par les cliniciens, sont très nombreux. L'étroite parenté, c'est-à-dire l'immunité croisée absolue, de la fièvre boutonneuse et de la fièvre pourprée des Montagnes rocheuses, est démontrée.

- Mais, parmi les cas de fièvre boutonneuse humaine, existent de nombreuses formes atypiques : démonstration de la fréquence au Maroc, au moins dans les zones portuaires, riches en rats, du typhus marin. Étude de l'immunité croisée absolue conférée par cette maladie contre le typhus classique (épidémique ou historique).

Les contaminations de laboratoire, qui se produisent chez tous ceux qui, à l'I.P. Maroc, manipulent le typhus murin, aussi bien que les cas cliniques, de plus en plus fréquemment reconnus, montrent la bénignité de l'infection et l'existence de nombreuses formes abortives.

- Premiers essais d'atténuation de la virulence du typhus murin par la bile : obtention de l'infection inapparente immunisante chez le cobaye, le singe, puis l'homme. A l'occasion de l'apparition au Maroc d'une vaste épidémie de typhus, premières vaccinations en grand par vaccin vivant en milieu rural.

L'instabilité et l'irrégularité du vaccin frais (broyet d'organes de cobayes infectés) amènent B., qui entre-temps a entrepris une large recherche sur le mode naturel de transmission du typhus murin, son évolution et sa conservation chez la puce et dans les déjections de cet ectoparasite, à proposer comme virus-vaccin de typhus murin une dilution extemporanée en milieu bilé de cette poudre de déjections de puces, dans lesquelles le virus du typhus murin peut se conserver à sec de façon pratiquement illimitée. Ainsi pourront être assurés, pendant les quelque dix années où cette vaccination sera poursuivie dans toute l'Afrique du Nord (60 millions de doses), le dosage précis et la stabilité du virus vaccin utilisé.

- Par ailleurs, l'expérimentation a confirmé que le typhus murin ne se transmettait pas dans la nature par piqûre des puces infectées (travaux de l'équipe américaine de Dyer). La contamination

est assurée par le virus pulvérolent des déjections et par lui seul. N'en serait-il pas de même pour le typhus vrai et pour le pou dont les Polonais viennent de montrer la longue virulence des déjections ? G. Blanc et H. montrent que le typhus épidémique ne peut être transmis par piqûre du pou : la contamination humaine est toujours due à la pénétration du virus par la peau ou par voie muqueuse du virus des déjections. Ceci explique les nombreuses inconnues de l'épidémiologie du typhus (typhus sans poux, etc.) et sa terrifiante épidémicité et amène à des règles de prophylaxie plus poussées.

- Recherches encore au Maroc sur le classement des fièvres exanthématiques (typhus de Sao Paulo, tick typhus d'Afrique du Sud), démonstration de l'étendue de l'aire de répartition de ces fièvres (présence de la fièvre boutonneuse à Conakry). Etude d'un test cutané, etc.

- En Iran, dès 1946, reprise de l'étude de la question du "réservoir" du typhus épidémique, dans des régions où l'infection sévit à l'état sporadique à intervalles réguliers. Recherches sur le typhus murin présent dans les ports du Golfe persique absent de ceux de la Caspienne. Présence de la fièvre Q chez l'homme en Iran.

PESTE

En 1941, deux épidémies de peste sévissent dans le Sud marocain, à l'intérieur, loin de tout port et de toute possibilité d'importation. L'étude épidémiologique montre l'existence d'une

épidémies familiales évidentes. Démonstration du rôle des ectoparasites humains dans cette transmission interhumaine (jusqu'à présent niée) et spécialement de la puce de l'homme : Pulex irritans. Infection expérimentale de cette puce sur des pestes septicémiques et transmission de l'infection par piqûre au cobaye. Recherches diverses sur l'infection de la puce, sa durée, sur la présence et la longue conservation du bacille dans les déjections des puces infectées.

- En 1947, en Iran, étude d'une épidémie de peste en milieu rural au Kurdistan. Le rat est totalement absent de ces hauts plateaux. Il s'agit donc d'une peste pure des rongeurs sauvages avec passage à l'homme et épidémisation interhumaine. Les recherches montrent la permanence de l'infection dans ces foyers et le rôle dans cette permanence de la présence de rongeurs présentant une forte résistance à l'infection. Notion épidémiologique nouvelle, bien qu'elle paraisse évidente : le réservoir vrai d'une infection ne doit pas être recherché parmi les espèces sensibles, massacrées par cette infection, mais parmi celles qui lui survivent.

Conclusion : puisque d'immenses foyers de peste sans rats existent dans le monde, puisque le rat est très sensible à cette infection, le rat ne doit pas jouer le rôle primordial qui lui a été impliqué et la peste, au moins dans ses foyers invétérés, doit être la propriété des rongeurs sauvages.

- Pour faire la preuve de cette théorie, une recherche est menée par l'Organisation Mondiale de la Santé en Iran, le plus vaste et le plus dangereux foyer du monde, et confiée à l'I.P. de l'Iran. En deux saisons de travail (entre les moussons) en 1954-55 et 1955-56, la preuve est faite de l'existence d'énormes épidémies des rongeurs sauvages circulant sur de vastes territoires et touchant au passage les rats des villages et, à travers eux, l'homme. Ainsi, ce vieux foyer classique de peste du rat n'est, lui aussi, qu'un foyer de peste des rongeurs sauvages, d'où nécessité de modifications profondes des procédés de lutte contre l'infection.

- En même temps, toujours en collaboration avec l'O.R.S., une autre équipe de l'I.P. de l'Iran travaille successivement en Irak, en Turquie, puis en Syrie pour y retrouver les conditions mêmes du Kurdistan iranien et montrer que ce foyer s'étend jusqu'à la Méditerranée, se continuant en U.R.S.S. avec le foyer Caspio-Caspien.

- Des contacts, rendus chaque année plus étroits par le développement des relations, sont établis avec les chercheurs d'U.R.S.S., dont les trente-deux instituts anti-pesteux et stations de recherche aux champs s'étendent jusqu'au delà de la Mongolie ; contacts dont l'aboutissement sera le symposium international sur la peste de 1965 de Moscou à Alga Ata.

- En 1957, à la demande du Gouvernement indonésien et toujours avec l'aide de l'O.M.S., une équipe de l'I.P. de l'Iran entreprend une recherche sur la peste à Java. Là aussi, l'infection est purement champêtre et le rat domestique n'intervient que comme chaînon de passage à l'homme. Cette recherche va permettre la suppression du Service antipesteux et de la lourde charge qu'il représentait pour le Gouvernement indonésien.

- En 1965, nouvelle recherche avec l'aide de l'O.M.S. en Inde, où se maintient dans le Sud du pays un foyer de l'infection. Les mêmes conditions y sont retrouvées qui avaient été étudiées dans le Nord du pays dix ans plus tôt; un large programme de lutte est établi pour l'élimination de ce foyer.

- En 1965 encore, le Gouvernement brésilien, toujours avec l'aide de l'O.M.S. (Oficina Sanitaria panamericana) demande à l'I.P. de l'Iran d'établir un programme de recherche dans le vaste foyer du Nordeste. Une première visite de B. permet d'établir un projet qui débutera en 1966 et durera deux ans, conduit par une équipe de l'I.P. de l'Iran et de chercheurs français de l'I.P. de Paris et du Muséum.

- Il est déjà convenu avec l'O.M.S. que, si ce programme se révèle efficace, il sera dans les années suivantes, étendu au Pérou, Equateur et Bolivie.

- Enfin, pendant ces dix-huit années (1947-1965) un vaste programme de recherches sur le mode naturel de persistance de l'infection en foyer invétéré a été poursuivi sans interruption, grâce à la construction au Kurdistan d'un laboratoire de campagne. Des travailleurs français (en particulier H. Mollaret, du Service de la Peste de l'I.P. et R. Brygoo de l'I.P. malgache) y sont venus à de nombreuses reprises, en même temps que des travailleurs turcs, irakiens, syriens, indiens, thaïlandais, indonésiens et belges (Congo).

- A l'I.P. de l'Iran même, les recherches ont porté sur la transmission et la conservation de l'infection, grâce à des élevages de puces et de rongeurs sauvages qui ont permis d'accumuler une somme de résultats importante.

FIEVRES RECURRENTES

Dès 1932, au Maroc, B. entreprenait avec G. Blanc l'étude de la fièvre récurrente sporadique, infection très fréquente au Maroc et toujours confondue avec le paludisme en dépit des travaux de Hornus et Delancé. Suite des travaux de Ch. Nicolle à Tunis, ces recherches tendaient à un reclassement des innombrables espèces de spirochètes décrites, à une étude plus poussée du rôle des tiques vectrices et à une meilleure prophylaxie de l'infection.

- Ces recherches entraînaient B. à même d'étudier avec une solide connaissance la fièvre récurrente épidémique, dont une énorme

invasion s'étendait sur tout le bassin méditerranéen au lendemain de la guerre. Premières recherches avec G. Blanc au Maroc en 1945, long travail ensuite en Iran à partir de 1946. Réceptivité du lapin nouveau-né, seul animal sensible à l'infection, étude de souches diverses, multiplicité antigénique, non-immunité entre les spirochètes des différents scoës, traitement des cas humains par une injection unique de pénicilline sans hospitalisation, permettant de débloquer les hôpitaux surchargés.

- Etude des fièvres récurrentes sporadiques à tiques, de leur comportement chez les rongeurs sauvages et chez les vecteurs. Recherche du réservoir de la fièvre récurrente d'Asie ; également conduites dans la suite en Inde, Afghanistan, Turquie, Irak et Syrie, avec le travail sur la peste.

RAGE

La rage humaine par morsures de loups reste en Iran un problème très grave. En 1949, l'I.P. de l'Iran publie un travail très pessimiste sur les résultats du traitement classique dans les cas de morsures graves de la tête par des loups enragés. En 1950, B. pose la question au premier comité d'experts de la rage de l'O.M.S. à Genève : un programme est mis sur pied pour des essais du nouveau sérum purifié et concentré (dit hyperimmun) produit aux U.S.A. Aucun résultat statistiquement valable n'est obtenu pendant les quatre années suivantes, mais en 1954, une série de 29 paysans très gravement mordus par un même loup en-

ragé peut être amené à Téhéran dans un délai de moins de trente deux heures. Cinq de ces sujets reçoivent le seul traitement classique, les 23 autres reçoivent une injection de sérum avant le traitement classique ; les résultats sont spectaculaires : 3 morts dans la première série, un seul dans la seconde.

L'expérience, suivant le plan préparé à Genève, a été méticuleusement conduite : prélèvement de sang à chacun des mordus avant traitement, puis tous les 2 jours jusqu'à cinquante jours après la morsure. Les sérums ont été répartis pour étude entre six laboratoires (dont le service de P. Lépine à l'I.P. de Paris) et titrés sur les quelques 5.000 souris blanches dont l'étude permet de évaluer la réponse en anticorps actifs, la rapidité de leur apparition en même temps que le taux et la durée de persistance des anticorps passifs chez les mordus ayant reçu du sérum.

Les résultats obtenus sont repris expérimentalement dans les années suivantes par les laboratoires associés dans cette étude et permettant de fixer le mode actuel de traitement de la rage. En Iran, depuis l'application de la séroprévention, la mortalité chez les mordus par loups est devenue pratiquement nulle.

IRISHMANICSES

Recherches avec G. Blanc au Maroc sur le Bouton d'Orient et le Kelapgar. Recherches en Iran sur le "salak" (bouton d'Orient) et son réservoir : rongeurs sauvages. Eradication des vecteurs.

MELIOTOSE, MORVE

Recherches avec G. Blanc au Maroc sur les deux infections. Leur transmission par ectoparasites (puces, tiques), leurs rapports avec le B. pyocyanique. Etude de la morve en Iran, éradication définitive de l'infection dans la cavalerie (animaux et hommes) de l'armée iranienne.

VARIOLES

Première obtention avec A. Boué de cultures du virus de la variole sur tissus. Description de l'effet cytopathogène. Recherches sur la purification du virus vaccinal pour la production massive. Mise au point d'un vaccin stable, résistant à la chaleur. Première culture sur cultures de tissus du virus de la Clavelée, avec A. Boué et J. Vieuchange.

ÉPIDÉMIOLOGIE VIRALE

Enquête épidémiologique sur la poliomyélite en Iran. Etude à Téhéran de la variation du taux d'infection avant et depuis la pose de la canalisation d'eau potable. Suite à une longue et ancienne collaboration de B. avec l'équipe américaine de Joseph Smadel et associés, commencée au Maroc lors du débarquement de 1942, large enquête virologique par collection de sérums, moustiques, tiques, etc. menée à travers tout l'Iran par les équipes de l'I.P. de l'Iran ; le matériel étant étudié à Baltimore, Washington et Bethesda. Enquête portant sur fièvres exanthématiques, fièvres hémorragiques, encéphalites, fièvres à phlébotomes, etc. et dont les résultats, encore au triage, permettront

de dresser la "carte virologique" de l'Iran. Cette enquête a été étendue, avec l'accord des gouvernements intéressés, à la Turquie et à l'Afghanistan où a opéré une équipe de l'I.P. de l'Iran. Périodiquement des travailleurs de l'University de Maryland, du Walter Reed Institute of Research de Washington et des National Institutes of Health de Bethesda viennent travailler depuis 1954 à l'I.P. de l'Iran.

B.C.G.

Essais de vaccination simultanée contre la tuberculose et la variole. Etude expérimentale des interférences possibles. Application de la méthode en campagne de masse en Iran. Surveillance des résultats.

CHOLERA

Lors de l'épidémie de 1965 en Iran, essais de mise au point d'un lysat-vaccin contre le type El Tor du vibriion, seul en cause dans l'épidémie. Etude de la persistance du vibriion chez les porteurs d'El Tor par une méthode de purges répétées. Essais de chimioprophylaxie par sulfamides-retard.

ACTIVITES DE PRODUCTION ET D'ORGANISATION

- Au Maroc, en 1942-43, avec L.A. Martin et M. Houry, organisation de la production des anatoxines diphtérique et tétanique et des sérums antidiphtérique, antitétanique et antigangréneux, vaccins microbiens, etc. nécessaires au pays coupé de la France. Production de 1937 à 1945 du vaccin vivant contre le typhus.

- En Iran, production massive de vaccin antivariolique^(*), organisation d'une campagne de masse nationale de vaccination (1956) (la première organisée sur cette base dans le monde) aboutissant en moins de 3 ans à l'éradication totale de la variole du pays. Campagne rapide menée avec soixante jeeps et 120 équipes, dont le modèle sera adopté par l'O.N.S. lorsqu'elle inscrira 2 ans plus tard l'éradication de la variole à son programme pour d'autres pays.

- Organisation d'une campagne de masse contre la tuberculose (1952) avec l'aide de l'O.N.S. et de l'U.N.I.C.E.F. L'équipe internationale est entièrement composée de Français et le vaccin B.C.G. utilisé est celui de la Maison-mère, jusqu'à 1954, date à partir de laquelle le laboratoire de production de B.C.G. de l'I.P. de l'Iran est classé laboratoire "international" et fournit du vaccin à l'Irak et à l'Afghanistan.

- Organisation de la lutte contre la lèpre : création d'une zone agricole de réhabilitation des lépreux.

^(*) Fourniture de vaccin à l'Irak, l'Afghanistan et (à plusieurs reprises) à l'Egypte.

- Production des vaccins microbiens nécessaires au pays. (En Iran, anatoxines et sérums sont produits par l'Institut Razi, instituts vétérinaires créés par L. Delpy). Production des antigènes, sérums agglutinants, etc.
- Production des produits biologiques nécessaires au pays et de préparation ou stérilisation délicates : "sérums artificiels" (solutés apyrogènes injectables par voie intraveineuse) glucosé salé, Ringer, Darrow, vitaminé, etc. (actuellement vingt tonnes par mois). Solutés hypertoniques, matériel de prise et d'injection pour la transfusion sanguine, flacons et soluté anticoagulants. Production de plasma humain.
- Centre de production de levure de boulangerie, fournissant les "pièdes de cuve" purs aux levureries locales (actuellement 5 tonnes par mois).
- Surexpertise pour les Ministères en matière de denrées alimentaires, produits pharmaceutiques, etc.
- Centre d'élevage d'animaux de laboratoire en souches pures, fournissant des animaux et des reproducteurs aux autres instituts ou laboratoires de l'Iran, ainsi qu'à l'Irak et à l'Afghanistan.
- Organisation, avec l'O.M.S., d'un Centre régional d'étude et de dépistage de la grippe.

- Organisation, avec l'O.M.S., à l'I.P. de l'Iran d'un Centre de dépistage de la tuberculose par culture de crachats ou prélèvements divers.

- Organisation à l'hôpital Fircousabadi de Téhéran d'un Centre de recherches cliniques en liaison avec l'I.P. de l'Iran. Avec l'aide du Service de Coopération technique des Affaires Etrangères, échange permanent de travailleurs entre ce Service et le Centre des Maladies infectieuses de l'Hôpital Claude Bernard (Professeur P. Mollaret).

RESUME

Les travaux exposés n'ont, aux yeux de leur auteur, de sens qu'autant qu'ils auront pu servir, sur le plan international, le prestige de l'Institut Pasteur.

Il apparaît qu'à ce point de vue les travaux sur les fièvres exanthématisques, la vaccination contre le typhus à la mise au point de laquelle B. a pu aider Georges Blanc, les recherches sur la peste, sur la rage, les relations étroites et nombreuses établies entre l'I.P. de l'Iran et les chercheurs américains, soviétiques et autres ainsi que les organisations internationales, les recherches faites au nom de l'Institut Pasteur au Maroc, en Iran, en Irak, en Syrie, en Turquie, en Inde, en Indonésie, au Brésil, ont contribué au prestige de la Maison.