ESSAIS D'IMMUNITÉ AVEC LA SOUCHE DE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE DE L'URUNDI (*)

PAR

A. DUBOIS et G. NOËL

En 1933-34 apparut dans la populeuse région de l'Urundi une épidémie qui se révèla ultérieurement être le typhus exanthématique.

L'un de nous a eu l'occasion de visiter la région pendant cette épidémie et d'y faire quelques études. Grâce à la bonne obligeance de Pergher, directeur du Laboratoire de Kitega et grâce à l'appui du Médecin en Chef le Dr Van Hoof, il a pu, en outre, ramener en Europe, des cobayes infectés.

Nous avons entretenu ces souches à Anvers et avons pu en vérifier les réactions d'immunité et concourir ainsi à l'identification de la maladie.

Les autres faits cliniques ou de laboratoire qui permettent cette identification ont déjà été publiés ailleurs par Daco (1) et Pergher et Casier (2). Il est donc inutile de revenir en détail sur ces points; rappelons simplement que la maladie est apparue dans une région de hauts plateaux, à climat assez froid, où les indigènes sont sales et abondamment parasités par les poux; qu'elle s'est caractérisée par une fièvre élevée et continue, du délire ou de la prostration allant jusqu'à l'état typhique grave; une atteinte circulatoire très marquée, une mortalité élevée. L'exanthème n'a guère été noté chez le noir, bien, par contre, quelques gangrènes par artérite.

(*) Extrait de la conférence faite à la réunion commune de la Société Belge de Médecine Tropicale et de la Nederlandsche Vereeniging voor Tropische Geneskunde, les 15 et 16 juillet 1935.

Pergher a eu le mérite de reconnaître chez ces malades une réaction de Weil-Felix positive à des taux souvent très élevés et de faire ainsi la première identification de la maladie où par ailleurs les examens hématologiques, les hémocultures et diverses autres agglutinations restaient négatives. Peu après, avec cet expérimentateur, l'un de nous a pu infecter des cobayes avec le sang des malades, puis ultérieurement Pergher a obtenu en partant de poux, l'infection de cobayes et a constaté que ces souches diverses donnaient une immunité réciproque.

Ces cobayes infectés, soit en partant de sang humain, soit en partant de poux ont été l'origine de nos souches emportées en Europe.

Le laboratoire de Kitega nous avait remis deux souches humaines et 2 souches provenant de poux. Les difficultés du transport nous ont amenés à ne ramener en Europe, après des passages divers en route, qu'une souche « homme » (n° 1) et qu'une souche « poux » (n° 1).

La souche « homme » n° 1, à son départ de Kitega était à son 16e passage; nous en sommes actuellement au 36e; en général obtenu par inoculation dans le péritoine de broyage de cerveau prélevé à la fin de la période fébrile. Dans la majorité des cas les résultats ont été classiques : incubation de quelques jours, fièvre d'environ 6 à 10 jours, atteignant 40 à 40,5 et d'allure continue, absence de mortalité, absence de vaginalite.

Nous avons trois fois noté des phénomènes de paraplégie qui du reste ont rétrocédé, sauf dans un cas où l'animal est mort. L'étude histologique de ces cas n'est pas achevée, pas plus du reste que celle des autres animaux (*).

La souche « poux », reçue au 9e passage, a été continuée jusqu'au 24e.

Au début les phénomènes ont été également classiques; depuis le 21e passage nous observons des morts assez nombreuses que nous n'attribuons pas à une augmentation de virulence du

(*) Les premières constatations faites concordent cependant avec les descriptions classiques. (Nodules cérébraux.)

germe mais à des maladies intercurrentes facilitées peut-être par le changement saisonnier de nourriture. Nous avons pu en particulier isoler le bacille de la pseudo-tuberculose, et peut-être cette souche sera-t-elle perdue (**).

Il semble que le cobaye infecté de typhus fasse facilement des infections secondaires. Nous prenons toujours toutes précautions pour obtenir un inoculum exempt d'autres germes. Le cerveau n'est injecté qu'après que l'autopsie a permis de constater que l'animal n'a pas d'autre infection. Peut-être vaudrait-il mieux même conserver 24 heures en glacière le produit, de façon à avoir le résultat des cultures. Nous faisons en tous cas toujours une culture du cerveau et du sang de l'animal sacrifié, mais la stérilité ordinaire de ces produits ne nous a pas complètement protégés contre les affections secondaires d'origine, sans doute, endogène.

Inoculation aux rats. — Cette inoculation a été faite à 7 rats avec la souche « homme » (passages 21 et 27). Il n'y a eu aucune mortalité chez ces animaux; chez 4 d'entre eux dont la température a été suivie 2 semaines, il n'a pas été possible de déceler une courbe fébrile caractéristique d'une infection continue, seulement des irrégularités dues peut-être à des traumas subis lors des prises de température qui, vu l'indocilité des animaux, avaient exigé des liens. Chez trois d'entre ces rats examinés, le Weil-Felix est resté négatif. Chez deux enfin, sacrifiés, le virus a été retrouvé dans le cerveau 9 jours après l'inoculation, a conféré une fièvre typique aux cobayes avec, dans 1 cas, paraplégie transitoire et immunité vis-à-vis du typhus murin.

Trois rats ont été inoculés avec la souche Poux (22e passage). Malheureusement à ce moment il existait chez nos cobayes une infection étrangère et un rat sacrifié après 8 jours a montré une pneumonie purulente et un autre sacrifié après 10 jours avait un petit abcès pariétal à l'abdomen. Les cerveaux apparemment stériles ont été inoculés à des cobayes.

(**) Ultérieurement, en effet, au 25e passage, cette souche s'est perdue, sans du reste que des infections surajoutées paraissent en cause.

Le cerveau du premier rat a déterminé chez les 2 cobayes une infection d'allure typhique normale (24e passage) qui a pu être passée à deux autres cobayes (25e passage). Mais ces deux cobayes sacrifiés 1 jour après la chute de température n'ont plus infecté et le 26e passage est resté négatif (4 cobayes) et la souche est actuellement perdue. Le cerveau du 2e rat ne s'est pas montré infectant. Le 3e rat a été sacrifié 2 mois après inoculation et était normal.

Les souches en question sont donc non pathogènes pour le rat, mais donnent une infection inapparente.

Inoculation aux lapins. — Du sang prélevé à la période fébrile ou du broyage de cerveau dilué a été injecté par voie veineuse à quatre lapins. Ces injections n'ont pas amené de réaction de Weil-Felix positive, à part dans un cas où l'agglutination était nette au 40e et faible à 1/80.

Notons que la souche de Proteus utilisée était agglutinée par des sérums humains en provenance de Kitega et conservés à la glacière depuis environ 6 mois.

Epreuve d'immunité. — Celle-ci apparaissait, à priori comme très importante pour établir la nature du virus. On sait, en effet, que si ces épreuves ne peuvent séparer le typhus épidémique du typhus murin, elles permettent cependant de reconnaître des différences biologiques entre diverses maladies du groupe des fièvres exanthématiques. Nous avons donc recouru à des réinoculations de nos animaux avec du typhus murin et vice-versa. Les cobayes choisis avaient dans le cas de nos souches terminé leur fièvre depuis ordinairement un mois; dans le cas du typhus murin souvent depuis plus longtemps (2 mois et plus). La température des animaux réinoculés a été suivie trente jours. Les animaux réinoculés ont toujours reçu plus d'inoculum que les témoins.

Ces essais ont porté sur 28 cobayes. En voici le sommaire :

Réinoculation du typhus murin à des cobayes ayant été infectés de la souche Kitega homme 1.

1. — *Cobaye mâle.* 2/19, inoculé le 20. 1. 35, fièvre le 30, réinocule le 4. 3. 35 avec cerveau typhus murin. *Résultat:* Absence d'orchite qui

est présente chez les deux témoins. Fièvre d'une durée de 18 jours à allure irrégulière qui est sûrement autre chose que du typhus mais qui toutefois aurait pu masquer ce dernier. *Conclusion:* Impossible à formuler nettement.

2. — *Cobaye mâle.* 1/20. Inoculé de la souche Kitega « homme » le 31. 1. 35. Fièvre du 11 au 14. 2. Réinoculé le 4. 3. avec cerveau de typhus murin. *Résultat :* Absence d'orchite présente chez les 2 témoins. Fièvre. Fait dix jours après les témoins une fièvre à maxima matinaux et température vespérale normale qui ne peut être considérée comme du typhus. *Conclusion:* Immunité probable.

3. — *Cobaye mâle.* 2/20. Mêmes essais et résultats que le cobaye précédent. Une hémoculture faite à 40° est négative. *Conclusion:* Comme pour le précédent.

4. — *Cobaye mâle.* 1/21. Inoculé souche « homme » le 13. 2. 35. Fièvre continue du 20 au 26. 2. Réinoculé du typhus murin (vaginale) le 5. 4. *Résultat:* Absence de fièvre et absence de vaginalite. *Conclusion:* Immunité.

5. — *Cobaye femelle.* 2/21. Mêmes essais que le précédent ; à la suite d'un avortement antérieur à la réinoculation fait de l'infection génitale et une fièvre de longue durée irrégulière qui n'est pas du typhus mais qui rend cependant l'observation incertaine. *Conclusion:* Impossible à formuler nettement.

6. *Cobaye mâle.* 1/19. A été inoculé 2 fois de la souche « homme » sans faire de fièvre. La dernière fois le 20. 1. 35. Réinoculé le 12. 4. avec vaginale typhus murin. Succombe 6 jours après à une septicémie à staphylocoques. *Conclusion:* nulle.

Les témoins ont fait un typhus typique avec orchite suivi d'une période fébrile irrégulière due sans doute aux staphylacoques.

7. — *Cobaye mâle.* 2/22. Inoculé le 22. 2. 35. Souche « homme » (sang du cœur). Fièvre du 4. 3. 34. au 14. 3. 34. continue. Réinoculé le 9. 5. de typhus murin (vaginale). *Résultat:* Aucune fièvre. Pas d'orchite. *Conclusion:* Immunité.

8. — *Cobaye mâle.* 1/22. Inoculé le 22. 2. avec cerveau de rat inoculé 10 jours avant de la souche « homme ». Fièvre continue du 28. 2 au 10. 3. Réinoculé de typhus murin comme le précédent. *Résultat:* Aucune fièvre. Aucune orchite. *Conclusion:* Immunité.

9. — *Cobaye femelle.* 2/22. Observation superposable à la précédente. En fin de la poussée fébrile (souche Kitega) fait une paraplégie qui guérit. *Conclusion:* Immunité.

10. — *Cobaye femelle.* 2/22. Inoculé souche Kitega le 22. 2. 35. Fièvre continue du 7 au 14. 3. Réinoculé de typhus murin (vaginale) le 9. 5. Dans le mois suivant il a été noté 8 fois des températures anormales entre 39,6 et 40°. Toutefois, la fièvre n'a jamais pris l'allure du typhus en particulier, il n'y a pas eu la moindre continuité. *Conclusion:* Immunité.

11. — *Cobaye mâle.* 1/23. Inoculé le 15. 3. avec cerveau souche Kitega. Fièvre continue du 21. 3. au 2. 4. Réinoculé le 9. 5. avec les précédents. *Résultat:* Absence d'orchite. On note dans le mois suivant 8 élévations thermiques irrégulières entre 39.6 et 40 1/2. Il n'a jamais présenté l'allure de la courbe typique. *Conclusion:* Immunité.

Donc, sur 11 essais il y en a 8 où nous concluons à l'immunité. Dans trois autres cas il est difficile de se prononcer à cause d'infections surajoutées qui rendent hasardeuse une appréciation exacte des choses.

*
* *

Réinoculation de typhus murin à des cobayes ayant été infectés de la souche Kitega poux.

1. — *Cobaye femelle.* 2/13. A été inoculé le 30. 1. avec du cerveau, est resté afébrile. Réinoculé le 5. 4 avec du typhus murin (vaginale), reste afébrile durant 1 mois, à part les 2 jours qui suivent l'inoculation. *Conclusion:* Immunité.

2. — *Cobaye mâle.* 1/14. Inoculé de la souche « poux » le 11. 2. Fièvre du 18. 2. au 26. 2, continue. Réinoculé le 4. 3. 35 de typhus murin. *Résultat:* Pendant le mois suivant on ne note pas de vaginalite. Seulement quelques ascensions à 39.6 et 39.7 tout à faiht irrégulières. *Conclusion:* L'immunité paraît complète chez ce cobaye éprouvé peu après sa première infection.

3. — *Cobaye femelle.* 3/14. Mêmes observations qu'au précédent et même *conclusion:* Immunité.

4. — *Cobaye femelle.* 1/15. Inoculé de la souche « poux » (sang) le 19. 2. Fièvre du 27.2 au 9.3. Réinoculé du typhus murin (cerveau) le 9. 5. 35. *Résultat:* Pendant le mois suivant quelques élévations entre 39.6 et 40°, mais sans aucune continuité; il n'y a jamais eu un jour tout à fait fébrile. *Conclusion:* Immunité.

5. — *Cobaye femelle.* 2/15. Première inoculation comme le précédent. La réinoculation faite également le 9. 5. n'est suivie au cours du mois que de 4 petites ascensions isolées à 39.6 et 39.8. *Conclusion:* Immunité.

6. — *Cobaye mâle.* 2/15 (bis). Inoculé le 25. 2. (cerveau). Fièvre du 4. 3. au 11. 3. Réinoculé de typhus murin le 9. 5. *Résultat :* Au cours du mois suivant ne fait pas de vaginalite. On note seulement

5 ascensions fébriles de 39.6, 39.8 tout à fait isolées. *Conclusion:* Immunité.

Résumons les observations faites sur cette souche en disant que sur 6 cobayes éprouvés il a été noté 6 fois de l'immunité.

Réinoculation de la souche « homme » à des cobayes infectés antérieurement de typhus murin.

1. — *Cobaye mâle* reçu en état d'immunité du laboratoire du Professeur Bruynoghe. Réinoculé le 7. 3. de la souche « homme ». *Résultat:* Nul, car le témoin ne s'infecte pas (inoculum consistant en sang du cœur).

2. — *Cobaye mâle.* Même remarque que cob. 1.

3. — *Cobaye mâle.* 1/2. Inoculé de typhus murin le 4. 3. 35. Fièvre et vaginalite du 11. 3. au 16. 3. Réinoculé le 15. 4. avec cerveau souche « homme ». *Résultat:* Dans le mois suivant 3 ascensions isolées à 39.6 et 39.7. *Conclusion:* Immunité.

4. — *Cobaye mâle.* 2/2. Observation sensiblement superposable à la précédente. *Conclusion:* Immunité.

5. — *Cobaye mâle.* 2/3. Inoculé de typhus murin le 15. 3. Fièvre peu typique et non continue du 21 au 26. Réinoculé le 29. 4. avec la souche « homme ». *Résultat:* Pendant le mois suivant, 4 ascensions fébriles isolées de 39.6 à 39.8. *Conclusion:* Immunité.

6. — *Cobaye mâle.* Reçu 4 mois après le typhus murin, provenant du laboratoire du Professeur Bruynoghe. Réinoculé le 26. 3. de souche « homme ». *Résultat:* Malgré que les témoins aient fait une infection normale typhique sans apparence d'infection surajoutée, cet animal fait au cours du mois une fièvre irrégulière de longue durée. Il ne s'agit certainement pas de typhus, mais une pareille observation ne prête pas à conclusion ferme.

7. — *Cobaye mâle.* Reçu du Professeur Bruynoghe 2 mois après le typhus murin. Réinoculé le 26. 3. en même temps que le précédent. *Résultat:* Pendant 25 jours ne fait que 5 crochets isolés à 39.7-39.9. Puis fait une fièvre continue qui ressemble à du typhus Au cours de cette fièvre, hémoculture négative. Sacrifié le 1. 5. Son sang et son cerveau se montrent infectés de microcoques. Le passage de ce cerveau provoque une fièvre irrégulière de longue durée tant chez un animal neuf que chez un animal immun. La fièvre est cependant plus marquée et plus durable chez l'animal neuf. *Conclusion:* Il est difficile de croire à l'existence du typhus dans ce cas, vu la longue

incubation, les cultures positives et les subinoculations fébrigènes. Il nous paraît cependant plus prudent de nous abstenir.

Dans ces essais sur 7 cobayes éprouvés nous avons 4 résultats nuls et 3 où l'immunité est bien établie.

***

Réinoculation de la souche « poux » à des cobayes infectés antérieurement de typhus murin.

1. — *Cobaye mâle.* Reçu du laboratoire du Prof. Bruynoghe après typhus murin. Réinoculé le 5. 3. avec la souche « poux ». *Résultat:* Pas de fièvre continue au cours du mois suivant. *Conclusion:* Nous considérons cet essai comme nul parce que l'inoculum (sang) était peu actif. Un témoin sur deux ne s'étant pas infecté et l'autre s'étant infecté après une incubation très longue (13 jours).

2. — *Cobaye mâle.* Reçu également du Prof. Bruynoghe après typhus murin. Réinoculé comme le précédent. Présente une longue température fébrile peu diagnosticable. Nous ne croyons pas à l'existence du typhus chez cet animal, mais il faut avouer que le cas est très obscur.

3. — *Cobaye mâle.* Reçu du Prof. Bruynoghe, 2 mois après typhus murin. Réinoculé le 26. 3 de la souche « poux ». *Résultat:* Dans le mois suivant présente 5 ascensions isolées à 39.6 et 39.7. *Conclusion:* Immunité.

4. — Observation à peu près superposable à la précédente, mais l'animal meurt après 22 jours. L'autopsie ne montre rien de particulier. *Conclusion :* Bien que le temps d'observation soit un peu ecourté, on peu admettre l'immunité.

Dans cette série assez courte nous notons l'immunité dans 2 essais sur 4 et 2 résultats nuls.

Ces études d'immunité croisée présentent d'assez nombreuses occasions d'obscurité et d'erreurs. Ne parlons pas de la médiocrité ou de l'inefficacité de l'inoculum dont nous avons donné des exemples (Murin plus « homme »). Il y a là une erreur à éviter et sur laquelle les témoins renseignent.

Plus troublante pourrait être l'infection inapparante. Heureusement ce cas nous paraît rare, et en fait, parmi nos pas-

sages (104) nous n'avons noté que 4 fois des animaux restés sans fièvre tandis que l'autre ou les autres de la série en montraient. Deux fois ces animaux réinoculés de typhus murin sont restés afébriles, ce qui fait croire à une infection inapparente (ou bien, mais moins probablement à une résistance absolue spontanée). La rareté de ce fait en diminue le danger comme cause d'erreur.

Les infections surajoutées sont malheureusement une cause d'erreur plus notable. En général l'aspect de la courbe fébrile permet de les distinguer du typhus. Nous n'avons quasi jamais, en particulier, noté le caractère continu. Plus rarement la mort et l'autopsie ont permis de reconnaître la maladie (pseudo-tuberculose par exemple); l'hémoculture nous a rendu peu de services; on n'ose du reste la répéter trop souvent chez des cobayes qu'on désire conserver vivants. Néanmoins une infection surajoutée laisse l'observateur troublé et n'osant conclure. Nous avons dû ainsi considérer comme nuls 5 essais où des températures anormales, non typhiques quasi certainement, pouvaient cependant masquer le typhus. Dans l'ensemble, sur 28 essais d'immunité il y a eu 19 cas où celle-ci nous est apparue nettement. Jamais nous n'avons observé de typhus indubitable chez nos réinoculés, jamais la vaginalite (*).

CONCLUSION.

La maladie observée dans l'Urundi nous apparaît donc bien comme typhus exanthématique classique. En faveur de cette identification nous avons, outre le facies épidémiologique et clinique, de nombreuses constatations de laboratoire :

1° Agglutination à un titre élevé de proteus 0X19 (Pergher et Casier);

2° Maladie expérimentale du cobaye se traduisant par une fièvre continue de quelques jours, sans mortalité, sans vagina-

(*) En cours de publication de cette note il a été réinoculé cinq autres cobayes ayant fait le typhus Urundi (3 souche Homme, 2 souche Poux). Il n'a été constaté ni fièvre ni orchite.

lite, obtenue en partant soit du sang de l'homme soit de poux (Pergher et Casier et nous-mêmes);

3° Immunité réciproque de ces souches vis-à-vis du typhus murin.

Nous n'avons pas eu l'occasion de vérifier cette immunité vis-à-vis d'autres germes du groupe des fièvres exanthématiques.

Si le diagnostic de typhus exanthématique classique nous paraît établi, l'origine par contre de l'épidémie reste obscure. L'hypothèse de Pergher et Casier, qu'il s'agirait de l'adaptation au pou d'une souche primitivement murine n'a pas encore été, croyons-nous, confirmée par la constatation de typhus murin au Congo ou en Ruanda-Urundi.

Pour notre part nous avons reçu d'Afrique un virus isolé du rat provenant du reste du port de Matadi, mais il s'agissait de Sodoku et nous ne croyons pas que cette affection à germe visible masquait le typhus.

Sans parler de l'examen microscopique, le Sodoku se distingue facilement cliniquement du typhus : fièvre de durée beaucoup plus longue et plus irrégulière, orchite s'accompagnant d'un épaississement chronique du scrotum et d'atrophie testiculaire, s'opposant à la lésion du typhus murin qui frappe surtout la vaginale et est résolutive; amaigrissement et finalement mort habituelle.

Pergher et Casier ont tendance à n'admettre aucune filiation entre l'épidémie récente de l'Uganda et celle de l'Urundi. Ils se basent sur deux raisons :

1° Absence de cas de maladie et du reste de Weil-Felix positif dans la zone géographique intermédiaire. Il nous semble qu'il ne faut pas exagérer l'importance de cette constatation; le transport par auto si fréquent à notre époque pourrait peut-être expliquer ce fait;

2° La réaction de Weil-Felix n'a jamais dans l'Uganda atteint les titres élevés notés en Urundi (Hennessey) (3). Notons qu'il s'agit d'observateurs différents, de techniques quelque peu différentes, et enfin que la série de l'Uganda comporte beaucoup moins de malades que celle de l'Urundi.

Nous n'irons cependant point jusqu'à adopter l'opinion opposée à celle des 2 auteurs précités. L'origine exacte de cette épidémie n'est pas établie; il n'est nullement douteux par contre que le typhus exanthématique ne doive être considéré comme faisant partie de la pathologie de la région et que des retours offensifs sont possibles.

(*Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers.*)

BIBLIOGRAPHIE

1 — Daco. *Bull. Méd. du Katanga.* 1935, n° 1, p. 1.
2. — Pergher et Casier. Ces *Annales*, même numéro.
3. — Hennessey. Typhus Fever in Uganda. *East Afr. Med. Journ.* 1934, vol. XI, fasc. 2, p. 42.