Ann. Soc. Belge Méd. Trop.
1961, **3**, pp. 193-206

Conceptions actuelles concernant les rickettsioses et leurs vaccinations

PAR

Paul GIROUD et Jean JADIN.
Travail du Service des Rickettsioses de l'Institut Pasteur à Paris
et du département de Protozoologie et des Rickettsioses
de l'Institut de Médecine Tropicale « Prince Léopold » à Anvers.

(Lecture faite à la séance du 17 juin 1961.)

---

1. — Conceptions actuelles concernant les rickettsioses.

On pourrait se demander, dès l'abord, s'il est justifié d'entreprendre encore de vous entretenir des rickettsioses et de leurs vaccinations. C'est une question qui intéresse de moins en moins nos internistes et nos épidémiologistes, au point que l'étudiant en médecine de nos facultés reçoit à cet égard un bagage fort mince. S'il est vrai, que présentement en Europe, il n'y a plus d'épidémie de typhus, il n'en est pas de même en Afrique, en Asie, en Amérique du Sud. Mais si en Europe on veut se donner la peine de rechercher les rickettsies, un aspect fort différent des rickettsioses classiques se fait jour, qui justifie largement les recherches entreprises dans ce domaine.

A côté du typhus classique, compagnon des guerres génératrices de misères et de famines, on a pu, au cours de ces trente dernières années définir le typhus murin, le typhus boutonneux, la fièvre Q et le typhus oriental, qui sont autant de maladies à transmetteurs bien reconnus, le pou, la puce et divers acariens. Mais des recherches poursuivies par de nombreux auteurs, par Weyer (1960) entre autres, nous apprennent qu'expérimentalement, on peut adapter au pou diverses rickettsies ordinairement transmises par les acariens et qu'en définitive les tiques doivent être considérées comme les hôtes primitifs des rickettsies. Le typhus épidémique, le typhus murin, le typhus boutonneux ont d'ailleurs une grande parenté antigénique. Et on en arrive à penser qu'en empruntant un vecteur non habituel, le virus classique, à la suite de son adaptation à un nouvel hôte est susceptible de présenter des caractères antigéniques nouveaux

et, par conséquent, de provoquer d'autres symptômes chez l'individu qu'il infecte. Nous savons, en outre, que la symptomatologie classique du typhus peut renaître à partir d'affections qui n'en étaient plus qu'une vague représentation, mais que l'étude plus poussée de la constitution antigénique de l'agent infectieux a permis d'identifier. Rappelons cette maladie de Brill décrite à New-York en 1896 chez les émigrants, que l'on a fini par reconnaître comme du typhus épidémique et qui n'est qu'une résurgence d'une affection latente, retrouvée depuis à Paris, comme à Londres chez des sujets qui ont fait le typhus ou qui ont été au contact des typhiques 20 ou 30 ans auparavant et n'ont présenté qu'une maladie inapparente.

Cette maladie, les auteurs polonais et les auteurs russes la reconnaissent à présent dans leur propre pays comme étant le réservoir des épidémies quand les conditions idéales se recréent, que la misère et le manque de nourriture font retour, que les poux pullulent à nouveau et que, des passages suffisamment nombreux ont rendu toute leur virulence à une souche affaiblie. C'est un aspect nouveau du typhus historique, mais encore fort apparenté.

Par ailleurs, si les rickettsies ne trouvent pas leurs transmetteurs habituels, elles peuvent emprunter d'autres chemins pour se perpétuer. La présence d'anticorps agglutinants ou fixant le complément chez les animaux domestiques, bovidés, capridés, équidés nous avait amené au Ruanda-Urundi à rechercher le typhus épidémique chez ces animaux et chez leurs parasites. Par inoculation des organes de ces animaux au cobaye ou à la souris, nous ne pûmes cependant isoler les souches responsables. Mais à Addis-Abeba, Madame Reiss-Gutfreund (1956) parvint à isoler *Rickettsia prowazeki* du sang des animaux domestiques comme de leurs parasites. Les souches isolées furent contrôlées et authentifiées au service des Rickettsioses à Paris. Le typhus classique peut donc dans certaines circonstances emprunter d'autres vecteurs et se développer dans le sang des animaux domestiques, tout comme Charles Nicolle avait pu adapter le typhus épidémique au singe, puis au cobaye et comme, les chercheurs réussirent à l'adapter plus tard au lapin et à la souris.

Les expériences que nous réalisons en laboratoire, la nature les poursuit sans cesse de par le monde, et rien ne l'arrête dans son expérimentation quasi infinie. La mise au point de diverses techniques d'investigations sensibles, permet de poursuivre l'observation de ce lent travail souterrain qui n'est guère apparent avec les techniques ordinaires.

C'est ainsi qu'en reprenant la méthode de micro-agglutination des rickettsies sur lame comme, l'ont précisé P. et M. L. Giroud dès 1942, près de 40.000 sérums humains et animaux ont été étu-

diés, non pas avec le seul antigène épidémique, mais avec toute la gamme d'antigènes majeurs : épidémique, murin, boutonneux et de fièvre Q, et avec une série d'antigènes apparentés que nous avons appelés néo-rickettsies et provenant d'affections diverses transmises le plus souvent par les acariens. Ces recherches ont permis de se rendre compte de la dispersion et de la complexité des anticorps dans la nature. Ces anticorps nous les retrouvons aussi bien chez les bovidés, les ovidés d'Europe que chez ceux d'Afrique. Si nous avions des raisons de croire que les parasites des animaux pouvaient en Afrique atteindre l'homme, étant donné la communauté de vie dans les cases exiguës où l'homme recherche la chaleur animale dans les nuits froides, la même promiscuité, à des degrés divers, se retrouve dans nos pays d'Europe.

L'existence de ces anticorps peut servir de fil conducteur et a conduit les chercheurs à isoler du typhus murin, épidémique ou boutonneux, en des endroits où le typhus se présentait sous un tout autre aspect que sa manière classique et demeurait méconnu. C'est ainsi qu'on a pu étendre considérablement l'aspect classique des rickettsioses et que des affections vasculaires, des endartérites, des myocardites, des pneumopathies ou des affections nerveuses, des encéphalites, des choriorétinites ont pu être rattachées aux rickettsioses que ce soit en Afrique, en France, en Angleterre.

Il ne s'agit donc plus du typhus à caractère nettement épidémique qui a le pou comme vecteur et qui produisait les hécatombes de jadis, mais d'affections inapparentes et latentes qui patiemment vont entreprendre les capillaires, vivre dans ses endothéliums et peu à peu ruiner l'économie de divers secteurs et imprimer des séquelles irréparables.

Récemment Giroud et ses collaborateurs (1959) rapportent comment sur 540 sérums appartenant à des sujets présentant une affection oculaire et qui consultaient des ophtalmologues français, 192 possédaient des anticorps antirickettsiens, soit actifs vis-à-vis des rickettsies majeures, soit vis-à-vis des néo-rikettsies X 14, V 14, T 13 et Q 18. Quatre-vingts résultats ont été considérés comme douteux.

B. P. Marmion et ses collaborateurs (1960) ont rapporté récemment dans le British Medical Journal, comment ils ont pu montrer l'existence d'anticorps antiburnétien chez un sujet atteint d'endocardite et comment à sa mort, ils parviennent à isoler *R. burneti* à partir des valvules mitrales. Ils avaient d'ailleurs précédemment obtenu un même résultat à partir d'une valvule aortique. Par ailleurs P. Giroud et J. P. Bernard (1959) parviennent à mettre en évidence des rickettsies épidémiques à partir de prélèvements vascu-

laires, provenant d'une thrombo-angéite oblitérante chez un homme jeune. Les mêmes chercheurs ont d'ailleurs pu établir l'importance des rickettsies dans les thrombophlébites juvéniles.

Nous ne voudrions pas augmenter démesurément l'importance des rickettsioses et leur attribuer la responsabilité de tout ce qui n'a pas d'étiologie définie. Mais c'est un fait que les anticorps anti-rickettsiens existent dans des régions du monde où le typhus classique n'est pas une affection habituelle et nous devons bien reconnaître qu'à diverses occasions, on a pu, non seulement déceler les anticorps, mais isoler les virus responsables. Rappelons que si, lors d'une épidémie de typhus, on isole assez aisément des souches, la chose est plus difficile lors de cas sporadiques. Et quant à *R. conori* l'isolement est plus difficile encore. Il faut recourir à des artifices, repasser les souches par les transmetteurs, pour obtenir une infection des œufs embryonnés et des animaux de laboratoire. C'est ce qui explique les échecs multiples dans les essais d'isolement menés dans des cas particulièrement graves. Par ailleurs, l'agent étiologique a pu être retrouvé chez des parasites des animaux domestiques qui peuvent fort bien se nourrir sur l'homme. Les rongeurs, les chiens, les chats porteurs de parasites nous entourent, ils partagent notre vie et favorisent la dispersion de ces gros virus.

Si, dans nos cités, on a détruit beaucoup de rongeurs, nous recréons des gîtes aux abords des villes. Allez-voir les amoncellements d'immondices que l'on accumule à la sortie de nos cités modernes, pour combler les fossés et y installer de nouveaux quartiers. Ce sont autant de foyers qui menacent la vie des citoyens.

Ces quelques réflexions nous conduisent à croire que les rickettsioses demeurent une réalité, qu'il y a lieu de s'en préoccuper et que le pou n'est pas le seul agent contaminant.

Les antibiotiques à large spectre constituent un moyen thérapeutique efficace, encore faut-il pouvoir les utiliser au début de l'affection. Il en sera bien autrement quand la maladie s'est installée et aura créé des foyers où l'agent étiologique résiste.

* * *

Envisageons maintenant un tout autre aspect du problème, celui des vaccinations vis-à-vis des rickettsioses.

2. — Comment comprendre les vaccinations des rickettsioses.

La protection contre les infections rickettsiennes s'est transformée complètement pendant et après la deuxième guerre mondiale. C'est notre position actuelle que nous voulons relater ici. Elle

a trait tout d'abord à des affections que l'on a pu reconnaître ou que l'on pourrait reconnaître dans tous les pays : typhus de type épidémique ou de type murin, groupe boutonneux-pourpré, fièvre Q, enfin à un groupe qu'on n'a jusqu'à présent décélé qu'en Extrême-Orient et dans la zone allant de l'Inde au Pacifique et dû à *R. tsutsugamushi,* mais dont seulement des cas importés ont été reconnus en Europe. Il est fort possible que des affections de ce groupe puissent y être constatées.

Le typhus de l'histoire a provoqué des hécatombes en des temps lointains. Mais dans des périodes de misère, de tels faits peuvent se reproduire. Nous en avons vu de lamentables exemples.

Quelles sont les défenses que l'on peut opposer ?

Il y a plus de cinquante ans, notre Maître commun Ch. Nicolle démontrait la transmission du typhus de l'histoire par le pou. La lutte contre le pou est donc un des premiers chaînons de cette défense. L'utilisation des insecticides de contact a complètement transformé cette prophylaxie, mais dans certaines conditions, il faut revenir aux défenses actives de population ou d'individus exposés.

Il y a quarante ans, lorsqu'un sujet avait été en contact avec du typhus, on réalisait chez lui une séro-prévention. Ch. Nicolle et E. Conseil (1920) utilisaient le sérum de convalescent de typhus prélevé à la fin de la maladie. C'est du reste la période où les anticorps neutralisants sont le plus actifs.

Cette séro-protection permettait d'écarter une infection bien souvent mortelle acquise par des médecins ou des infirmiers. Cette protection n'était que transitoire, elle ne pouvait s'adresser qu'à des cas particuliers.

Les vaccinations actives ont été aussi envisagées depuis de nombreuses années. Ch. Nicolle, E. Conseil et H. Sparrow (1927) avaient pensé employer des doses limites infectantes de cerveau de cobaye typhique. Par mesure de prudence ces essais avaient été limités à de jeunes enfants; on savait que ceux-ci ne présentaient lors des épidémies que des typhus bénins. On inocula donc un produit infectant, fortement dilué et qui ne devait pas provoquer de réactions. Néanmoins ces enfants ayant été pris dans une tornade, prirent froid et contractèrent le typhus. Ce premier essai fut un échec.

Les vaccinations avec virus vivants furent reprises lorsque Georges Blanc (1933) utilisa le virus murin provenant d'organes de cobayes. Ce virus avait été choisi, car il passait pour donner des affections atténuées, il était de plus bilié. L'antigène en contact avec la bile n'était pas atténué, mais sa diffusion était modifiée. Du reste, l'un de nous a vu, que l'antigène psittacose, bilié dans les mêmes

conditions, tuait aussi bien la souris par voie péritonale que l'antigène rate non bilié.

Cette technique de masse avait permis d'arrêter de graves épidémies de typhus. Un typhus murin, même sévère était moins à craindre qu'un typhus épidémique particulièrement virulent. Dans la suite, Blanc et Baltazard (1941) ont introduit un facteur de stabilité en utilisant les crottes de puces infectées du même type de virus. Le vaccin était constitué par des crottes desséchées, conservées sous vide. Ce produit gardait longtemps sa virulence. Comme G. Blanc l'a écrit dans le numéro spécial dédié au 50e anniversaire de la découverte de Ch. Nicolle, ce produit sec est encore virulent au bout de 7 ans. Ils employaient là encore la bile pour atténuer la souche.

D'autre part, Ch. Nicolle et J. Laigret (1936) ont utilisé le même type de virus d'abord en employant le cerveau de cobaye, puis le cerveau de souris. Ces organes étaient desséchés et enrobés dans du jaune d'œuf. Mais les variations de virulence des souches conservées sur animaux que l'on peut du reste, facilement mettre en évidence par dosage dans la peau, sont l'écueil de ces méthodes. En effet, les régimes, la fatigue des animaux, les modifications de température, provoquent des variations très importantes de la virulence.

Comme de plus, la sensibilité de l'homme peut, elle aussi varier on comprend les écueils que rencontrent de telles techniques. Aussi celles-ci furent abandonnées; aussi bien celles de Blanc que celles de Laigret.

En 1941, à Madrid, G. Clavero et F. Perez Gallardo (1943) isolaient la souche E sur œuf qui bientôt montrait des caractères particuliers. Elle gardait, en effet, son pouvoir antigénique ayant perdu en partie son pouvoir pathogène. C'est J. P. Fox et ses collaborateurs qui ont surtout utilisé cette souche dans différentes régions. Dans leur dernier rapport correspondant à une expérience faite dans les Andes au Pérou (1959), comprenant un groupe de vaccinés, un groupe de vaccinés fictifs et un groupe de non vaccinés dénombrés, ils ont eu un certain nombre d'infections typiques, 42 cas certains et 18 cas possibles, mais ceux-ci sont deux fois plus nombreux chez les témoins que chez les vaccinés, ce qui met en évidence une immunité certaine chez ces derniers.

Ils peuvent avoir après la vaccination dans 95 p. cent des cas, des réponses sérologiques, mais les sujets peuvent présenter des réactions précoces d'ordre toxique et des réactions tardives d'ordre infectieux qui sont généralement bien supportées. Mais ce que l'on n'a pas encore déterminé, ce sont les conséquences tardives de telles inoculations que l'on peut soupçonner quand on connaît la fré-

quence des lésions vasculaires évoluant à bas bruit chez des sujets ayant fait une maladie inapparente ou une infection latente. C'est cet aspect tout particulier de cette vaccination par virus rickettsien vivant qu'il convient de retenir. On provoque en fait, un typhus inapparent, qui donne naissance à des anticorps et que l'on peut comparer quelque peu à la maladie de Brill. Cette affection latente, déclenchée par le vaccin vivant est capable de protéger un individu lors d'une menace vraie, et si la vaccination a été répandue sur une vaste échelle, elle peut arrêter une épidémie et rend ainsi le service qu'on lui demande. Cependant est-il licite d'exposer aux conséquences futures des affections inapparentes des sujets qui étaient indemnes alors qu'on obtient de bons résultats avec des vaccins tués.

Vaccination avec antigène tué.

Tout d'abord, des résultats extrêmement intéressants ont été obtenus avec la technique de Weigl (1930). Il employait dès 1930, des poux infectés par voie anale, nourris sur des sujets vaccinés. Cent intestins de poux phéniqués représentaient une vaccination complète. Son écueil résidait dans la difficulté de production, un homme vacciné ne pouvant nourrir plus de 600 poux par jour, le prix de ce vaccin était très élevé et sa diffusion impossible.

Un des exemples de cette difficulté nous a été donné en 1936, lorsque nous avons voulu vacciner contre le typhus dans des camps d'internés, Weigl nous avait demandé plusieurs mois de délai avant de pouvoir nous fournir les quelques milliers de doses d'antigènes nécessaires.

Aussi de différents côtés a-t-on cherché à employer des méthodes industrielles de fabrication. Dès 1937, nous avions pu voir Barykine à Moscou cultiver l'antigène épidémique dans la membrane vitelline de l'œuf embryonné. Utilisant cette même technique, Cox prépare un vaccin dès 1938. Celui-ci ne fut rendu facilement utilisable que lors de l'emploi du phénomène de séparation en liquide non miscible. Craiegie utilisait l'éther et les rickettsies apparaissaient dans la phase aqueuse, ce qui permettait d'éliminer certains composants de l'œuf auxquels les sujets allergiques à l'œuf étaient sensibles. Cet antigène a été utilisé surtout dans les troupes anglo-saxonnes. En France et en Russie, nous le savons par le rapport de Zdrodowski, ce fut surtout la technique pulmonaire qui fut employée. Durand et Sparrow avaient montré que des *R. prowazeki* prélevées sur poux pouvaient cultiver dans le poumon de souris.

A l'Institut Pasteur de Tunis en 1940, Findlay avait pu voir fabriquer le vaccin pulmonaire sur souris et à Paris dans notre laboratoire, sur lapin (vaccin Durand-Giroud). C'est ainsi qu'à cette

époque nous utilisions surtout cet animal pour la production avant d'employer le mouton, la chèvre ou le gros chien comme nous le fîmes plus tard nous-mêmes, ou comme ce fut réalisé à l'Institut Pasteur d'Alger. Ces antigènes ont donné de bons résultats sur la mortalité. Nous avons eu également des résultats très intéressants dans des camps de prisonniers ou sur des sujets mis en contact avec du typhus. Les meilleurs étaient obtenus lorsqu'on pratiquait trois injections à une semaine d'intervalle et une injection de rappel au bout de 6 mois. Pour des sujets vivant en pays d'endémie, on pouvait ne faire qu'une seule injection, celle-ci permettant la mise en évidence d'anticorps anciens disparus au cours de l'existence. Dans ces cas-là, il s'agit alors d'une véritable injection de rappel.

Des millions de vaccinations ont été réalisées avec ce vaccin tué. Dans le seul service des Rickettsioses à Paris, plus de 50.000 lapins ont été utilisés pour la fabrication de ce vaccin; ce qui représente plus de 7.000.000 de doses. Des vaccinations ont été effectuées depuis près de 20 ans dans des camps, dans des corps expéditionnaires et dans toute l'Afrique du nord, même en Afrique centrale, notamment au Ruanda-Urundi, en Iran.

G. Hugonot, dès 1944, insiste sur la valeur de ce vaccin qui a protégé les hommes de l'Armée d'Afrique et du corps expéditionnaire français lors de la campagne d'Italie.

E. Sergent (1943), d'après les renseignements de la direction de la Santé Publique, rapporte que « trente médecins ont contracté le typhus au cours de l'épidémie de 1943. Sur ce nombre de trente, dix-neuf n'avaient pas été vaccinés : quatorze d'entre eux ont succombé. Contrastant avec ces faits, sur onze médecins, vaccinés par le vaccin non vivant préparé suivant la technique de P. Durand et P. Giroud, qui se sont contaminés plusieurs mois plus tard, aucun n'est mort, et la plupart ont présenté des formes bénignes de la maladie ».

Une statistique très importante concernant l'intérêt de cette vaccination est rapportée par Zdrodowski (1960), lui aussi a utilisé l'antigène pulmonaire, et signale que sur 92.974 sujets vaccinés à l'antigène pulmonaire et vivant en milieu très contaminé, il a été constaté deux cas mortels, tandis que chez 87.375 sujets non vaccinés et vivant dans les mêmes conditions, la mortalité variait entre 4,2 et 12,5 p. cent, soit une moyenne de 7.264 décès.

Comment peut-on envisager la pathogénie de ces immunisations ?

Ces sujets vaccinés présentent pendant quelques mois des anticorps agglutinants et neutralisants. Ces anticorps permettent, dans certains cas au cours d'un contact avec le virus, de faire des affec-

tions bénignes ou inapparentes qui elles donnent une immunité absolue.

Toutes les vaccinations avec antigène inactivé se comportent de même. On vaccine, les anticorps surajoutés par des contacts infectants multiples permettent dans la suite de supporter une véritable infection, mais seule la maladie seconde inapparente provoquera une immunité absolue.

Quels sont les tests de l'immunité ?

Les réactions sérologiques donnent des résultats variables et non forcément valables. Il en est de même du pouvoir neutralisant. En effet, des sérums neutralisants peuvent appartenir à des sujets qui à l'épreuve s'infecteront. Nous pensons quant à nous qu'un excellent test épidémiologique et d'immunisation est représenté par la réaction d'hypersensibilité que nous avons décrite en 1941.

Nous n'avons jamais vu de sujets ayant un test d'allergie positif s'infecter (1943). C'est le seul test valable.

Vaccination avec virus vivant protégé ou antibioticovaccination.

En 1948, lors du 4e Congrès de Médecine tropicale à Washington, où l'un de nous était rapporteur sur les vaccinations et où nos collègues américains annonçaient pour la première fois la découverte de l'action spectaculaire de la chloromycétine, on nous demandait si nous avions quelque chose à ajouter. Nous répondions alors que l'on pouvait revenir sans danger aux vaccinations avec virus vivant (1948).

Nous verrons les résultats de nos collègues américains qui ont été les premiers à étudier cette technique avec *R. tsutsugamushi,* lorsque nous étudierons cet antigène.

Pour nous, nous avons quelques essais involontaires sur cet intéressant sujet (1952). Fabriquant depuis des années des vaccins contre *R. prowazeki* par la méthode pulmonaire qui est certainement la méthode la plus dangereuse, nous avons été parfois surpris par les circonstances. Croyant des sujets vaccinés, ils avaient été introduits dans la salle d'inoculation pour inoculer eux-mêmes l'antigène vivant au lapin. Nous avons ainsi réalisé des essais d'immunisation avec virus vivant en employant tous les jours 1 g d'auréomycine par voie buccale.

Nous avons vu s'installer tout d'abord des anticorps agglutinants puis des anticorps neutralisants. De plus, ces sujets ne se sont pas infectés sous forme apparente. Malheureusement, nous n'avons pas pu mettre en évidence la rickettsiémie chez eux.

Nous pensons qu'en milieu certainement contaminant, c'est cette dernière technique qui doit être employée exclusivement. Elle assure une immunité absolue avec le virus qui est lui-même en cause. Elle ne peut être que d'emploi temporaire et confirmée dans son résultat par le seul test d'immunité que nous ayons, notre test d'allergie. Lorsque celui-ci est positif, on peut supprimer toute dose prophylactique d'antibiotique.

Vaccination contre le typhus murin.

C'est Ruiz Castaneda (1939) qui nous a montré tout l'intérêt de la voie pulmonaire par l'infection des animaux. A l'heure actuelle, nous ajoutons toujours à notre antigène pulmonaire *R. prowazeki* de l'antigène *R. mooseri*. En effet, dans les régions d'Afrique centrale ou de la zone pré-tropicale, c'est bien souvent le typhus murin qui est en cause et celui-ci est loin d'être dénué de pouvoir pathogène. Il est, au contraire, particulièrement virulent.

Vaccination contre le groupe boutonneux pourpré.

Spencer et Parker (1925) avaient mis au point un vaccin fait avec le produit virulent de tiques infectées réactivées par un repas sur cobaye neuf et un séjour à 37°. Cet antigène était phéniqué et a servi pendant des années à la protection contre cette affection.

Nous n'avons pas manqué avec Paul Durand et H. Sparrow (1940) de fabriquer avec *R. conori* un antigène pulmonaire. Cette expérimentation nous permet de relater un fait intéressant; la souche de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses qui avait perdu complètement son pouvoir létal par passage cobaye cobaye, l'avait conservé, au contraire, par passage discontinu à basse température. Cette basse température réalisant une véritable sélection.

Cet antigène cultivé sur souris et sur lapin n'était pas aussi bien supporté que l'antigène épidémique. Aux Etats-Unis, on s'est servi presque exclusivement de la culture vitelline suivant la technique de Cox, ou de la culture sur gélose aux tissus pour préparer de l'antigène vaccinant.

Vaccination de culture.

Dès 1936, nous avons essayé des cultures en milieu liquide, desséchées et injectées dans la peau. Nous avions vu que ce procédé donnait une bonne immunité comme les virus de passage.

Les variations de virulence et l'absence de contrôle possible nous ont empêché de reproduire sur l'homme de tels essais.

La vaccination contre la fièvre Q.

Le problème est très différent dans notre pays et en Amérique. En France, seules de rares épidémies ont été signalées, aux Etats-Unis, au contraire, cette affection est fréquente et pose un problème de vaccination.

Elle a été réalisée de la façon suivante au laboratoire de Montana. Larson et ses collaborateurs (1961) utilisent un antigène d'enveloppe qui peut provoquer sans dommage chez les sujets non allergiques une immunité; les allergiques étant, comme l'ont vu aussi les auteurs, des immuns qui n'ont pas besoin d'être vaccinés.

Nous pensons que les vaccinations ne sont nécessaires que lorsqu'on est incapable de maîtriser une affection. Or, nous avons vu les rickettsioses, de malignes devenir sous l'influence des antibiotiques à large spectre, des maladies bénignes de 1 à 2 jours à condition toutefois que le diagnostic en soit fait.

L'immunisation contre R. tsutsugamushi.

La Commission du typhus nous ayant demandé de nous intéresser à la vaccination contre cette affection, nous avons pu nous rendre compte que cet agent cultivé par voie pulmonaire ne donnait qu'un mauvais antigène (1948). Les résultats des fabrications de F. Fulton et L. Joyner (1945) n'ont pas été plus encourageants. Il en a été de même avec la culture sur œuf. C'est ce qui a amené les expérimentateurs américains à utiliser la vaccination sous contrôle des antibiotiques (1952).

Il n'est pas douteux qu'on peut vacciner dans ces conditions, soit en exposant les sujets, soit en les inoculant avec un produit virulent. Mais, là encore, il faut que le sujet soit exposé rapidement à une contamination vraie qui assurera elle, une immunité absolue. Dans leur magnifique expérimentation, Ley et ses collaborateurs ont, en effet, montré que les sujets non exposés à l'infection avaient perdu leur immunité au bout d'un an. C'est donc, là encore, dans les conditions d'urgence qu'il faut réaliser ces vaccinations naturelles ou artificielles, contrôlées par les antibiotiques.

Que doit-on conclure ?

1° Les vaccinations avec antigène vivant peuvent être dangereuses du fait de la gravité particulière des maladies latentes ou inapparentes qui peuvent provoquer des lésions vasculaires graves s'installant insidieusement.

2° Toute vaccination doit être précédée d'un test d'allergie qui lui, démontre la nécessité ou l'inutilité d'une telle pratique.

3° Le fait important concernant les rickettsioses est, qu'il ne faut pas les méconnaître et, que leur recherche doit être intensifiée. Ainsi sera permise l'éradication d'affections jusque là sans cause définies et qui ont une forte incidence sur le rendement humain.

BIBLIOGRAPHIE.

Andrews P. S. and Marmion B. P., 1959, Morbid Anatomical and Bacteriological Findings in a Patient with Endocardites. Brit. Med. J., **14,** 983.

Barykine, Kempaneez A., Botcharowa A. et Bauer H., 1938, Nouvelles méthodes de cultures du virus du typhus exanthématique. Off. inter. hygiène publique, **30,** 326.

Bernard J. G., Giroud P., Pfister R. et Hugonot R., 1959, Le problème étiologique des thromboangéites oblitérantes du jeune adulte. La Semaine des Hôpitaux, **35,** 326.

Blanc G., 1959, Conservation des Rickettsies du typhus murin dans les déjections de puces (X. cheopis). Arch. Inst. Pasteur Tunis, **36,** 429.

Blanc G. et Baltazard M., 1941, La vaccination contre le typhus exanthématique par virus vivant de typhus murin. Arch. Inst. Pasteur Maroc, **2,** 445.

Blanc G., Noury M., Baltazard M. et Barneoud J., 1933, Essais de vaccination humaine contre le typhus exanthématique avec un vaccin vivant. Bull. Acad. Méd., **110,** 274.

Castaneda M. R., 1939, Experimental pneumonia produced by typhus rickettsiae. Am. J. Path., **15,** 467.

Clavero G. and Perez Gallardo F., 1943, Estudio experimental de una cepa apatogenica y immunizante de *Rickettsia prowazeki.* Cepa E. Rev. de Sanidad y Hig. Pub., **17,** 1.

Cox H. R., 1938, Use of yolk-sac of developing chick embryo as medium for growing rickettsiae. Publ. Hlth. Rep. Wash., **53,** 2241.

Durand P. et Giroud P., 1940, Essais de vaccination contre le typhus historique au moyen de ricketssies tuées par le formol, souches pulmonaires. C. R. Acad. Sc., **210,** 493.

Durand P. et Giroud P., 1940, Essais de vaccination contre le virus pourpré (fièvre des Montagnes Rocheuses) au moyen des rickettsies tuées par le formol (souches pulmonaires). C. R. Acad. Sc., **210,** 493.

Fulton F. and Joyner L., 1945, Cultivation of *R. tsutsugamushi* in lungs of rodents preparation of a scrub typhus vaccine. Lancet, **249,** 729.

Fox J. P., Montaya J. A., Jordan M. E., Cornejo Ubillus J. R., Garcia J. L., Estrada M. A. and Gelfand H. M., 1959, Immunization of man against epidemic typhus by injection with avirulent *R. prowazeki* (Strain E.). Arch. Inst. Pasteur Tunis, **36,** 449-479.

Giroud P., 1936, Immunisation contre le typhus à l'aide de cultures desséchées et enrobées du virus typhique murin. C. R. Soc. Biol., **122,** 1071.

— 1938, Variation de virulence des organes et des cultures du virus typhique murin mises en évidence dans la peau. C. R. Soc. Biol., **127,** 864.

— 1943, Réaction d'hypersensibilité cutanée à l'antigène tué, test clinique de l'immunité chez les anciens typhiques et les sujets vaccinés. Bull. Soc. Path. Exot., **36,** 134.

— 1948, La vaccination du typhus et comment nous l'avons comprise. IVe Congrès international Méd. Trop. et Palud. IV. Virus and rickettsial diseases, 433.

— 1948, Au sujet de Tsutsugamushi, sensibilité de la gerbille, réactions cutanées antigènes. Bull. Soc. Path. Exot., **41,** 338.

Giroud P., Capponi M. et Dumas N., 1961, Mise en évidence d'un agent du groupe des rickettsies sur *Dermacentor marginatus,* prélevé sur bovin dans le Centre de la France. Pathologia et Microbiologia, **24,** 104.

Giroud P. et Gaillard J. A., 1952, Les antibiotiques dans les rickettsioses de l'enfance. Centre international enfance, septembre.

Giroud P., Le Gac P. et Dumas N., 1959, Enquête sérologique concernant les lésions oculaires en dehors du trachome. Les rickettsies et les éléments proches interviennent-ils ? Archives de l'Inst. Pasteur Tunis, **36,** 605.

Giroud P. et M. L., 1944, Agglutination des rickettsies, test de séroprotection et réaction d'hypersensibilité cutanée. Bull. Soc. Path. Exot., **37,** 84.

Giroud P. et Pfister R., 1957, Réactions biologiques, tests spécifiques permettant le diagnostic des atteintes vasculaires dues à Rickettsies ou à des éléments à leur limite. Presse Médicale, **43,** 1019.

Hugonot G., 1947, Prophylaxie du typhus dans la campagne d'Italie. Presse Médicale, **55,** 506.

Jadin J., Giroud P. et Van Wymeersch H., 1958, Néo-rickettsies isolées à partir d'un cas de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë. Ann. de la Soc. Belge de Méd. Trop., **38,** 189.

Larson C. L., 1961, Some aspects of research on rickettsial diseases of the Rocky Mountains Laboratory. Bull. Soc. Path. Ex., **54,** 169.

Ley Jr H. L., Diercks F. H., Patterson P. Y., Smadel J. E., Wissemann Jr C. L. and Traub R., 1952, Immunization against scrub typhus. IV. Living Karp vaccine and chemoprophylaxie in volunteers. Am. J. Hyg., **58,** 303.

Lutynski R., 1958, The epidemiological Factures of Epidemic and Sporadic Typhus Fever in the Province of Krokow in 1950-1955. Przeglad Epidemiol, Warsaw 12, n° 2, **157,** 63.

Marmion B. P., Higgins F. E., Bridges J. B. and Edwards A. T., 1960, A case of Subacute Rickettsial Endocardites; with a Survey of Cardiae Patients fot this Infection. Brit. Med. J., **29,** 1264.

Martin R., Vittoz A., Sureau B. et Bourcart N., 1942, Etude clinique du typhus exanthématique chez les sujets vaccinés par le vaccin Durand-Giroud. Valeur prophylactique de ce vaccin. Bull. Acad. Méd., **126,** 466.

Melnotte P., Senault R., Foliquet M., 1961, Les Rickettsioses en milieu rural. Le Concours Médical, **19,** 2711.

Nicolle Ch. et Conseil E., 1920, Prévention du typhus exanthématique au moyen du sérum de convalescent chez les personnes contaminées par les poux de malades. C. R. Soc. Biol., **83,** 991.

Nicolle Ch., Conseil E. et Sparrow H., 1927, Vaccination préventive de l'homme contre le typhus exanthématique par l'emploi de petites doses virulentes répétées (cerveau de cobaye). C. R. Acad. Sc., **184,** 859.

Nicolle Ch. et Laigret J., 1936, Vaccination contre le typhus exanthématique à l'aide du virus typhique vivant désséché et enrobé. Arch. Inst. Pasteur Tunis, **25,** 40.

Reis-Guttfreund R. J., 1956, Un nouveau réservoir de virus pour *Rickettsia prowazeki :* les animaux domestiques et leurs tiques. Bull. Soc. Path. Exot., **49,** 946.

Robson A. O. and Shimmin C. D. G. L., 1959, Chronic Q Fever 1. Clinical aspects of a patient with Endocardites. Brit. Méd. J., **14,** 980.

Sergent E., 1943, Remarques au sujet de quelques sérums ou vaccins. Arch. Inst. Pasteur Alger, **21,** 118.

Spencer R. R. et Parker R. R., 1925, Rocky Mountain spotted Fever. Vaccination of Monkeys and Man. Publ. Health Rep., **40,** 2159.

Weigl R., 1930, Die Methoden der aktiven Flekfieber-Immunisierung. Bull. Acad. Polonaise des Sc. et des Lettres. Classe de Médecine. Cracovie, 25.

Weyer F., 1960, Biological relationships between lice (Anoplura) and Microbial Agents. Annual review of Entomology, **5**, 405.

Zdrodowski, P., 1960, Le problème de la vaccination contre le typhus exanthématique. Arch. Inst. Pasteur Tunis, **36**, 501.