

PREVENTION DES RICKETTSIOSES (*)

par
M. Baltazard
(Institut Pasteur de l'Iran)

Il est d'usage actuellement de traiter globalement la question des rickettsioses. En fait, en matière de prévention, une rickettsiose, et une seule, parce que la seule épidémique, le Typhus, le vieux Typhus historique, a mobilisé d'énormes efforts humains et reste encore un souci sérieux.

En effet, si les rickettsioses du groupe de la Fièvre pourprée, du Typhus tropical et de la Fièvre fluviale du Japon ou Tsutsugamushi sont bien des maladies d'une extrême gravité à mortalité élevée, elles restent d'une grande rareté chez l'homme, étant ce que nous avons appelé des infections "anadémiques", propriété dans la nature de rongeurs sauvages et de leurs ectoparasites (tiques et thrombididés) qui ne piquent l'homme qu'exceptionnellement. Malgré cette rareté, à cause de cette gravité, de longues recherches ont été faites pour la prévention de ces rickettsioses et pour la mise au point de vaccins efficaces, recherches terriblement dangereuses et qui ont coûté beaucoup de vies humaines.

Ces vaccins n'étaient pas faciles à préparer et moins faciles encore à appliquer; faits d'antigènes tués, ils donnaient une immunité forte mais brève et la vaccination de larges populations devait être refaite chaque année en prévision de contaminations malgré tout exceptionnelles.

Aussi, la découverte des antibiotiques produits par les Streptomyces, puis préparés par synthèse (chloramphénicol, tétracyclines, érythromycine, etc.) qui guérissent à coup sûr avec une extraordinaire rapidité ces maladies la veille encore si redoutables, allait-elle permettre d'abandonner la vaccination. En même temps la possibilité était donnée aux chasseurs, trappeurs et autres personnes qui pouvaient se trouver en contact avec les tiques ou les thrombididés de porter des vêtements imprégnés de repellents et d'insecticides efficaces qui les mettaient pratiquement à l'abri de la piqure de ces arthropodes.

* Présenté au XIème Congrès médical de l'Iran. Ramsar, octobre 1962. Paru en persan dans les Comptes rendus du Congrès.

Les autres rickettsioses anadémiques, soit qu'elles soient transmises elles aussi par la piqure d'ectoparasites et restent par conséquent sporadiques et relativement rares, comme la Fièvre boutonneuse par exemple, soit qu'elles possèdent des moyens de contagion plus étendus, comme le Typhus murin transmis par la poussière des déjections des puces, ou la Q Fever, transmissible par le lait des bovins porteurs de l'infection, sont des infections relativement bénignes pour l'homme et n'ont jamais donné lieu à prévention, encore moins à vaccination. De plus, elles sont comme les précédentes, extrêmement sensibles aux groupes d'antibiotiques dont nous avons parlé et par conséquent ne posent plus de problème.

Le Typhus épidémique, lui aussi, est littéralement écrasé par ces mêmes antibiotiques; les insecticides modernes permettent de lutter efficacement contre le pou. Pourquoi, dans ces conditions, avons-nous écrit que la prévention de cette maladie reste un problème sérieux?

C'est parce que, de toutes les rickettsioses, c'est la seule qui soit purement humaine, appartenant à l'homme seul et à son pou, ectoparasite rigoureusement spécifique. Tous les efforts qui ont été faits depuis de longues années pour mettre en évidence un réservoir de virus autre que l'homme ont échoué. La théorie de H. Mooser, l'un des grands hommes de l'étude du typhus, qui vers 1930, croyait retrouver dans le typhus du rat ou Typhus murin, l'origine permanente du Typhus vrai, par passage accidentel par l'homme et par son pou, devait être rapidement abandonnée. Aucun réservoir de virus animal n'a jusqu'à présent pu être mis en évidence; les recherches récentes de Mme Reiss-Gutfreund à l'Institut Pasteur d'Ethiopie, qui croit avoir isolé le virus du typhus de bovins, ovins et caprins et de leurs tiques, sont entachées d'une grave cause d'erreur: la présence quasi certaine en Ethiopie d'une rickettsiose du groupe de la Fièvre boutonneuse, récemment démontrée par R. B. Heisch au Kenya limitrophe.

Si donc le Typhus est bien la seule propriété de l'homme et de son pou, ce sont eux qui en sont le réservoir de virus et assurent la continuité historique de l'infection; c'est donc sur la connaissance de l'épidémiologie de la maladie et de ses phases et formes silencieuses que peut être basée une prévention efficace de l'infection.

Ces formes silencieuses, que Charles Nicolle a décrit sous le nom d'infections inapparentes, ce sont ses disciples, le yougoslave S. Ram sine dès 1929, puis l'année suivante les russes W. Barykine, S. Minervine et A. Kompanezev, qui les premiers vont en démontrer l'existence chez l'homme sain ou déjà immunisé par une atteinte antérieure, publiant leur découverte en français dans les Archives de l'Institut Pasteur de Tunis en hommage à leur maître à penser. Par la suite les travaux vont se multiplier, particulièrement en Russie et en Roumanie, où la célèbre

équipe du Pr Ciuca fera la preuve de l'extraordinaire fréquence de ces infections et réinfections inapparentes et de leur rôle épidémiologique.

En 1934, Hans Zinsser, grand maître du Typhus aux Amériques et penseur audacieux, publie une étude des 538 cas de cet extraordinaire typhus "sans poux", dont les dossiers ont pu être conservés depuis 1910, date à laquelle N. Brill à l'Hopital Mount Sinai de New York a identifié la maladie, connue depuis sous le nom de "Maladie de Brill". Dès 1912, Anderson et Golberger ont montré que cette maladie, sévissant quasi uniquement chez des émigrés d'Europe centrale, était du typhus vrai, et cependant aucun de ces malades, pas plus que quiconque dans leur entourage, n'était porteur de poux. Zinsser, se basant sur des arguments épidémiologiques: caractère sporadique, absence de contagiosité, émet l'hypothèse que la maladie de Brill est due à une "recrudescence d'une infection ancienne", une "rechute" chez des sujets autrefois infectés et chez lesquels le virus se serait conservé pendant des délais parfois considérables (jusqu'à 30 ans). En hommage à son ami Charles Nicolle, H. Zinsser rédigeait lui aussi cette publication en français pour les Archives de l'Institut Pasteur de Tunis.

★ ★ ★

Cependant, en 1936, B. Fejgin de l'Institut d'Hygiène de Varsovie, puis J. Starzyck de l'Institut de Lwow, tous deux membres de la célèbre équipe scientifique du Pr R. Weigl, apportaient une autre explication, celle-là expérimentale, à la conservation du Typhus dans la nature. Ils observaient la longue survie du virus dans les déjections et les cadavres secs des poux infectés. Georges Blanc et nous-même, à l'Institut Pasteur du Maroc, reprenant ces recherches sur une grande échelle, montrions que cette conservation était pratiquement illimitée et mettions en évidence la virulence extrêmement élevée des ces déjections. En 1942, après avoir multiplié les expériences pendant quatre ans, nous apportons la preuve que le Typhus n'est pas transmis par la piqûre du pou: il fallait donc admettre que c'était cette poudre fine de déjections virulentes émises par le pou en quantité considérable qui contaminait l'homme et que cette contamination avait lieu très vraisemblablement par dispersion aérienne et voie muqueuse. Effectivement nous faisons un peu plus tard la preuve de cette assertion en contaminant un singe par dépôt sur la conjonctive d'un seul grain de cette fine poussière de déjections, poussière conservée à l'air libre au laboratoire depuis plusieurs mois.

C'était là la preuve que le Typhus se rangeait bien dans les maladies transmises par poussière, "air born" comme disent les auteurs anglo-saxons; l'extrême virulence de cette poussière, la longue conservation de cette virulence expliquaient tout ensemble l'extraordinaire épidémicité de l'infection, la conservation interépidémique du virus et les cas de typhus "sans pou", en particulier ceux de la "Maladie de Brill". Reprenant la thèse des auteurs polonais sur le rôle des vêtements, manteaux de peau de mouton, couvertures, etc. chargés de déjections de

poux, nous écrivions: "On doit, à l'heure actuelle, admettre que la maladie de Brill (aux Etats-Unis) est due au virus importé d'Europe sous forme de déjections virulentes de poux par les immigrants dans les vêtements, le linge ou les couvertures contenus dans leurs bagages. Ce virus pulvérulent peut contaminer l'homme après plusieurs années et ne peut évidemment le contaminer que par voie muqueuse. La malle de l'immigrant est l'authentique réservoir de virus de la maladie de Brill".

Les deux théories, l'une, la nôtre, basée sur des faits expérimentaux, l'autre, celle des "rechutes éloignées" de Zinsser, basée uniquement sur des constatations épidémiologiques, allaient faire l'objet d'une longue controverse: les partisans de chacune s'efforçant d'accumuler des faits en faveur de leur conviction.

Cependant l'après-guerre devait fournir aux tenants de la thèse de Zinsser un considérable appoint de faits. Le Typhus avait durement gévi dans les camps en particulier en Allemagne et en Russie: de nombreux prisonniers rentrant de ces camps faisaient, un temps plus ou moins long après leur retour dans leur pays, un typhus type maladie de Brill; les uns affirmant avoir eu le typhus en captivité, les autres certifiant ne pas avoir été malades. Dans de nombreux pays paraissaient des études sur ces cas, mais c'est en France surtout que Paul Giroud, chef du Service des Rickettsioses à l'Institut Pasteur de Paris, l'un des tenants les plus distingués de la thèse de H. Zinsser, parvenait à étudier, en collaboration avec les cliniciens dont il avait su éveiller l'intérêt, le plus grand nombre de malades.

Pour la plupart de ces malades, ayant eu ou non le typhus dans le passé, il était évident qu'aucune contamination récente n'avait pu se produire. P. Giroud, non seulement se référait à la théorie de Zinsser, mais encore il étendait cette théorie, jusque là limitée au principe d'une rechute d'un typhus ancien bien caractérisé, au typhus "invisible", c'est à dire aux infections inapparentes, admettant ainsi la possibilité d'une interminable latence silencieuse, en d'autres termes d'une incubation extraordinairement longue.

★★★

Aux Etats-Unis où, à la même époque, un antigène "lavé" extrêmement sensible pour le test de fixation du complément venait d'être mis au point, plusieurs chercheurs, dont ceux de l'équipe renommée de Murray et Snyder, de la Harvard University de Boston, entreprenaient la recherche systématique d'anticorps chez des sujets bien portants, émigrés depuis un temps très long des foyers de Typhus d'Europe. Il mettaient en évidence des pourcentages extraordinairement élevés de "réacteurs": 51 sur 272 dans l'étude de Murray et coll., dont quelques uns seulement se souvenaient d'avoir eu le typhus dans le passé.

Mais c'est W.H. Price, de la John Hopkins University de Bal-

timore, qui, par un travail d'une admirable patience, allait de 1955 à 1958 enlever la preuve définitive. Cet auteur, pendant cinq ans, pratiquait la recherche systématique d'anticorps sur un nombre considérable d'anciens immigrants, soit exactement 1708 individus arrivés aux Etats-Unis depuis 25 ans au moins, et parvenait à mettre en évidence chez 30% d'entre eux la présence d'anticorps fixant le complément et neutralisant le virus du typhus chez la souris. Il gardait ensuite le contact avec 308 des sujets positifs dont il examinait le sérum tous les trois mois pendant trois ans, montrant la stabilité du taux des anticorps chez ces sujets. Enfin et surtout, il faisait prélever chez 29 d'entre eux qui avaient à subir pour une cause quelconque une intervention chirurgicale, les ganglions lymphatiques inguinaux, qu'il avait l'excellente idée de mettre en culture in vitro avant de les inoculer à l'animal sensible. Cette expérimentation, entourée de précautions sévères et des contrôles les plus rigoureux, lui permettait d'obtenir chez deux sujets un résultat indiscutable: les deux sujets, tous deux russes, vivant dans un milieu où aucune contamination n'était possible, étaient indiscutablement porteurs de virus de typhus, sans aucune manifestation pathologique, 28 ans pour l'un et 40 ans pour l'autre après leur arrivée aux Etats-Unis. Les recoupements pratiqués sur l'entourage de ces deux malades, comme sur celui d'une grande partie des 308 sujets montrant des anticorps et d'autre part sur des groupes de témoins de même âge nés aux U.S.A. et n'ayant jamais quitté le pays, montraient qu'aucun sujet de ces groupes ne possédait d'anticorps et complétait ainsi les preuves de certitude de ce remarquable travail.

Que devient la prévention du Typhus à la lumière de ces nouvelles acquisitions. Certes, l'ennemi N° 1 reste celui qu'a désigné Charles Nicolle: le pou, multiplicateur du virus. S'il est incapable de l'inoculer par piqûre, il le répand dans la nature en quantité énorme sous une forme infiniment plus dangereuse; celle de la poussière de ses déjections, qui contamine l'homme par voie muqueuse (oculaire, nasale, buccale), assurant ainsi la terrible épidémicité de la maladie, et conserve longuement sa virulence, prolongeant ainsi la durée des épidémies.

Contre le Typhus en période épidémique la prévention reste donc basée comme jadis sur la destruction du pou, mais elle doit, comme nous l'avions énoncé dès 1942 avec G. Blanc, porter en même temps sur celle de la poussière de ses déjections dans les vêtements, couvertures, tapis et au sol. Or, nos propres recherches, puis celles d'autres auteurs, ont montré que l'humidité, et mieux la mouillure, de ces déjections, détruisaient rapidement le virus, pourtant si résistant à sec. On peut donc maintenant recommander aux équipes de désinsectisation la seule utilisation d'insecticides à effet rémanent "susceptibles"

(dispersible powder) dans l'eau, très largement répandus de façon à mouiller profondément les tissus, sols, etc, qu'ils ont à traiter. Cette désinsectisation-désinfection devra être étendue à toute la population et à toutes les habitations sur une très large surface et non pas seulement aux malades, à leurs maisons et à leur entourage: l'extraordinaire fréquence en milieu épidémique des "porteurs sains" en état d'infection inapparente ou d'infection légère ambulatoire, capables d'infecter leurs poux, pouvant faire rebondir et étendre l'épidémie, sans que rien, en apparence, ne vienne d'abord le signaler.

Contre le maintien de l'infection en foyer enraciné, nous savons maintenant que nous ne pouvons pas faire grand chose. Si le travail des équipes sanitaires en foyer épidémique a pu détruire le virus dans sa phase de dispersion et de conservation, il est désormais certain qu'un nombre considérable de porteurs de virus va y demeurer après la fin de l'épidémie, parmi lesquels pourra à tout moment, sous l'influence d'un "stress" quelconque, se produire un nouveau cas de la maladie. Si le pou, entre-temps, a reparu dans le milieu, les conditions d'une nouvelle épidémie se trouveront rassemblées d'autant mieux qu'il se sera écoulé plus de temps et que plus de sujets auront perdu leur prémunition et se trouveront vulnérables à la maladie. Or, il ne saurait être question, on le sait, de préserver en permanence de la pédiculose par l'effet d'insecticides à effet rémanent une population qui demeure dans des conditions misérables: l'application d'insecticides devrait en effet y être reprise fréquemment, or le pou montre une remarquable tendance à développer une résistance qui devient rapidement complète si la pression d'un même insecticide est maintenue ou trop continûment répétée.

Le seul espoir, à notre sens, en ce qui concerne la lutte contre la persistance du Typhus en foyer invétéré et la possibilité de son éradication, consisterait, après une désinsectisation-désinfection très complète, à tenter de stériliser les porteurs qui vont assurer la perpétuation du virus: il semble que les antibiotiques spécifiques soient capables d'y parvenir et c'est dans ce sens que nous orientons actuellement le travail de l'équipe de recherche de l'Institut Pasteur de l'Iran.

Le typhus reste la maladie de la misère et de la guerre qui apportent avec elles famine et carences, saleté et poux, c'est à dire à la fois de quoi provoquer les résurgences chez les porteurs et assurer l'épidémisation dans des circonstances où la prévention et le traitement sont difficiles ou nuls.

Quant à la vaccination, elle a pu, pratiquée avec des vaccins tués, avoir dans le passé un grand intérêt lorsqu'il s'agissait de protéger individus ou groupes (armées par exemple) que l'on se proposait d'introduire en milieu infecté, à l'époque où aucun traitement efficace n'existait contre la maladie. Elle n'avait qu'une valeur relative et

devait être renouvelée fréquemment: son utilisation n'a jamais pu être envisagée comme moyen de prévention, ni en temps d'épidémie parce que la protection qu'on pouvait en attendre était trop lente à s'établir, ni en foyer invétéré où le maintien de l'immunisation eût demandé des revaccinations constantes.

C'est pourquoi, Georges Blanc et nous-même au Maroc, propositions dès 1935 l'utilisation d'un vaccin vivant. Notre méthode était basée sur l'emploi de virus vivant de Typhus murin (ce typhus particulier au rat dont nous avons parlé qui ne donne à l'homme qu'une infection bénigne), virus atténué par l'action de la bile, modificateur de tension superficielle. Ce vaccin avait l'avantage de conférer à l'homme une protection quasi immédiate et en même temps de longue durée: c'était donc à la fois un vaccin antiépidémique et un agent d'éradication du Typhus en foyer invétéré. mais les "réactions", c'est à dire les cas de typhus murin plus ou moins atténué chez les vaccinés, étaient relativement nombreuses et la méthode restait, par là même, limitée au temps d'épidémie, où le danger était assez grand pour faire oublier ses inconvénients.

L'obtention récente au laboratoire d'une souche de virus de typhus (souche E, Perez Gallardo) ayant perdu pratiquement toute pathogénicité, mais semblant bien avoir gardé son pouvoir antigénique, repose la question de la prévention de la maladie, spécialement en foyer invétéré. Cependant, jusqu'à présent, malgré le succès de larges essais de vaccination avec cette souche, effectués en particulier par John Fox aux U.S.A. et au Pérou, aucune application de masse n'a encore été faite nulle part pour justifier les espoirs d'une telle prévention. Il faut donc admettre qu'actuellement la vaccination, longue, difficile, onéreuse, doit être réservée au personnel des équipes sanitaires, qu'elle peut protéger si elle est faite à l'avance et fréquemment renouvelée.

Résumé

La découverte d'antibiotiques ayant une action spécifique extrêmement efficace sur les rickettsioses a fait perdre beaucoup d'intérêt à la prévention, jadis capitale, de ces maladies.

La prévention du Typhus, seule rickettsiose purement humaine et seule épidémique, reste cependant une question importante. Les acquisitions récentes: non transmission du typhus par piqûre du pou, dispersion de l'infection par la poussière des déjections de l'ectoparasite et longue conservation du virus dans cette poussière, possibilité de latence extraordinairement prolongée du virus chez l'homme et de résurgences à partir de ces porteurs, fixent les modes de prévention de l'infection en foyer invétéré.

Summary

The discovery of antibiotics having an highly effective and specific action on the rickettsial diseases has greatly deprived of importance the formerly outstanding prevention of these diseases.

However, the prevention of Typhus fever, the single rickettsiosis to be purely human and the only one to be epidemic, remains an important problem. The methods of prevention in the inveterate foci can be determined in the light of the last attainments, which are: non-transmission of the infection by the bite of the louse, spread by the dusty faeces of the ectoparasite, long-lived conservation of the virus in that dust, possibility of lasting latency in man and of resurgences from the carriers.