

ARCHIVES ROUMAINES
DE
PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET DE
MICROBIOLOGIE

EXTRAIT

LA MALADIE INAPPARENTE
COMME RÉSERVOIR HUMAIN DE TYPHUS
EXANTHÉMATIQUE.
SON IMPORTANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

par

M. CIUCA, J. BALTEANU et N. CONSTANTINESCO

(TRAVAIL FAIT DANS LE LABORATOIRE D'HYGIÈNE,
LE LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET L'HÔPITAL MILITAIRE DE JASSY)

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
120, BOULEVARD ST-GERMAIN, PARIS (VI^e)

**LA MALADIE INAPPARENTE
COMME RÉSERVOIR HUMAIN DE TYPHUS
EXANTHÉMATIQUE.
SON IMPORTANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ⁽¹⁾**

par

M. CIUCA, J. BALTEANU et N. CONSTANTINESCO

(TRAVAIL FAIT DANS LE LABORATOIRE D'HYGIÈNE,
LE LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET L'HÔPITAL MILITAIRE DE JASSY)

D'après Ch. Nicolle et Lebailly, l'infection inapparente est « une maladie d'ordinaire aiguë, qui a son incubation et son évolution, caractérisée par le pouvoir infectant du sang ou de tout autre organe, et qui laisse à sa suite une immunité plus ou moins durable ».

Aujourd'hui, la forme inapparente de certaines maladies est généralement admise.

On connaît la *forme inapparente du typhus* chez les animaux d'expériences : cobayes (Ch. Nicolle et Lebailly [1]), rats blancs ou gris et souris (Ch. Nicolle [2]), oiseaux (E. Seliwanoff [3]), chien (D. Combiesco et J. Anghiesco [4], P. Durand [5], D. Combiesco, C. Popesco et M^{me} Vantu [6]), chat (M. Ciuca, J. Balteanu, N. Constantinesco [7]).

Une autre fièvre exanthématique, la *fièvre boutonneuse*, se montre constamment inapparente chez l'animal réservoir de virus, le chien (D. Combiesco [8], P. Durand [9]), et chez le spermophile (G. Blanc et J. Caminopetros [10]).

La *fièvre récurrente* (Sp. Normandi) présente souvent une forme inapparente chez l'homme (Ch. Nicolle [11]).

D'après les recherches de Kolle et Schlossberger [12] et celles

(1) Travail reçu le 15 février 1935.

de Levaditi et ses collaborateurs [13], la *syphilis* revêt également chez la souris une forme cliniquement inapparente.

G. Blanc et J. Caminopetros [14] ont prouvé l'existence de formes inapparentes de la *dengue* chez l'homme. Le moustique vecteur peut s'infecter sur un sujet sain en apparence et transmettre ce virus à un autre sujet qui pourrait présenter une maladie apparente.

A. Netter, C. Levaditi et G. Hornus [15] ont constaté que les personnes saines qui n'ont jamais eu la *poliomyélite* présentent, dans un pourcentage de 80 %, un sérum doué d'un pouvoir virulicide *in vitro* pour le virus poliomyélitique. Un tel fait ne pourrait s'expliquer que par une *atteinte antérieure par la poliomyélite sous forme de maladie inapparente*.

Les formes inapparentes des maladies infectieuses « constituent un livre nouveau de la médecine, celui de la *sous-pathologie*. Ce livre prend une place chaque jour plus importante, à côté de celui de la pathologie à symptômes » (Ch. Nicolle).

On devine le rôle important, insoupçonné jusqu'à Ch. Nicolle, que peuvent jouer dans l'épidémiologie les infections inapparentes, et l'on commence à entrevoir de nouveaux facteurs qui pourraient expliquer le maintien de l'endémicité et l'apparition parfois mystérieuse de cas sporadiques. L'épidémiologie du typhus exanthématique en Roumanie, depuis 1916 à 1934, pourrait y trouver de nouvelles suggestions.

Chez l'homme le virus du typhus exanthématique peut provoquer également des formes inapparentes. Ramsine [16] a trouvé parmi les contacts, dans un foyer de typhus en Serbie, un certain nombre d'individus qui présentaient une réaction Weil-Félix positive; le sang de l'un d'eux a donné au cobaye le typhus expérimental.

Des faits similaires ont été signalés dans des foyers de typhus exanthématique par Barykine, Minervine et Kompanéev [17], et Afouassiewa et Trejak [18], chez des personnes qui n'ont jamais fait l'infection, ainsi que chez des personnes qui l'ont subie antérieurement.

A. Kuteischikow, M. Dosser et G. Bernhoff [19], qui avaient contracté le typhus exanthématique pendant l'épidémie qui sévissait en 1920-21, ont démontré sur eux-mêmes l'existence de la forme inapparente de la maladie. En 1930, ils se sont laissés piquer par des poux infectés avec le virus du typhus exanthématique. Chez tous les trois, on a remarqué une certaine hausse du titre agglutinant pour le *Proteus* X 19, en absence de tout symp-

tôme morbide. Il s'agissait d'une infection inapparente, car le sang de l'un d'eux, inoculé au cobaye, a provoqué le typhus expérimental transmissible en série (9 passages positifs).

Nous croyons apporter une nouvelle preuve expérimentale de la forme inapparente du typhus, dans une collectivité humaine où la maladie sévissait au cours du mois de janvier 1934 (1).

Il s'agit d'une colonie d'ouvriers agricoles « Hal » (des environs de la ville de Jassy), dont les 20 membres, âgés de 20 à 22 ans, couchaient dans la même pièce et étaient tous — sans exception — excessivement parasités.

A deux jours d'intervalle, le 8 et le 10 janvier 1934, 6 sur 20 ouvriers nous ont été envoyés à l'hôpital de maladies contagieuses « Izolarea », atteints de typhus exanthématique. Les conditions de promiscuité des malades et des personnes bien portantes rappelaient celles de la dernière guerre ou celle d'une cage d'animaux en expérience.

Les 14 autres sujets, épouillés, leurs vêtements déparasités, ont été mis sous l'observation médicale du service sanitaire de la municipalité pendant 18 jours. Sur les 14 contacts, aucun n'a manifesté des signes morbides.

RECHERCHES. — Des prises de sang chez les contacts, répétées deux fois à 10 jours d'intervalle, nous ont permis de pratiquer la réaction Weil-Félix et d'essayer l'infection du cobaye.

La réaction agglutinante pour le *Proteus* X 19 était positive chez les 14 contacts, le titre variant de 1/100 à 1/300.

Le sang provenant de 6 de ces contacts, inoculé dans le péritoine du cobaye, n'était pas virulent. Les animaux n'ont présenté aucune réaction fébrile; réinoculés, quatre semaines après, avec du sang virulent d'un malade de typhus exanthématique, tous les cobayes ont pris la maladie.

Le sang des 8 autres contacts s'est montré virulent pour le cobaye : une quantité de 3 centimètres cubes de sang d'homme parfaitement bien portant, inoculée dans le péritoine du cobaye, donnait la maladie expérimentale.

Nous donnerons ci-après les détails de la marche de nos essais effectués avec le sang de deux de ces contacts, *Ach...* et *Gl...* ; des circonstances particulières nous ont permis de suivre *le passage*

(1) Qu'il nous soit permis d'adresser, ici même, toute notre gratitude au médecin-chef de la municipalité de Jassy, M. le docteur Cadere, et à M. le docteur Argetoianu, qui ont bien voulu nous prêter leur concours précieux pour l'enquête épidémiologique et le prélèvement des produits pathologiques.

du virus de la maladie inapparente du typhus classique chez l'homme en passant par l'organisme du cobaye et du rat.

Les contacts Ach... et Gl... n'ont présenté aucun symptôme morbide, au cours des 18 jours d'observation imposés par les autorités sanitaires de la municipalité. La réaction Weil-Félix, prati-

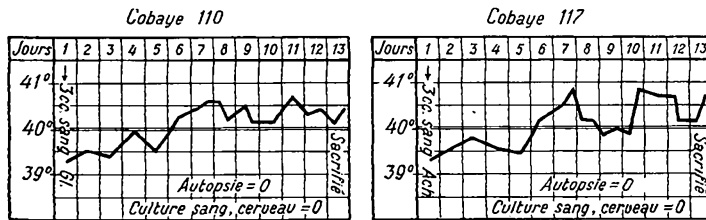


FIG. 1. — Courbes thermiques représentant la réaction fébrile des cobayes 110 et 117, à la suite de l'inoculation de sang de contacts (Ach... et Gl...).

quée avec leur sang, montrait un titre agglutinant de 1 p. 300 pour Ach... et 1 p. 160 pour Gl...

Le cobaye 110, inoculé avec 3 centimètres cubes de sang de Gl..., ainsi que le cobaye 117, inoculé avec une quantité égale

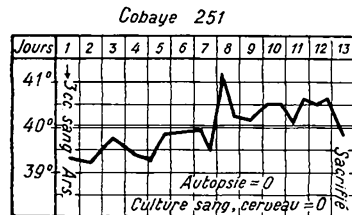


FIG. 2. — Courbe thermique représentant la réaction fébrile du cobaye 251 à la suite de l'inoculation de 3 centimètres cubes de sang du patient Ars...

de sang de Ach..., ont présenté, 6 jours après, une réaction fébrile de 40°1 à 40°7 (fig. 1).

Ces cobayes ont été sacrifiés en pleine fièvre; on ne constate pas à l'autopsie des lésions macroscopiques, le sangensemencé s'est montré stérile. Les cerveaux des deux cobayes ont été émulsionnés en 40 centimètres cubes d'eau physiologique.

On inocule 1 centimètre cube du liquide surnageant de cette émulsion cérébrale à un malade, Ars..., dont l'état mental nécessitait un traitement pyrétogène. Pendant les 30 jours qu'il a été

Le 11 avril 1934, le patient *Lun...* a reçu, sous la peau de la cuisse, 1 centimètre cube du liquide surnageant de cette émulsion. Pendant les 13 premiers jours, la température du malade ne dépasse pas 37°. Le soir du 14^e jour, la température monte brusquement à 38°5; les jours suivants à 39°2, 40°, 40°4, et reste en plateau entre 39° et 40°2 pendant 13 jours, quand le malade entre en convalescence. En dehors de cette courbe fébrile caractéristique, le malade ne présente pas de symptômes d'intoxication du système nerveux, ni éruption cutanée, ni congestion des conjonctives.

La réaction Weil-Félix a été négative jusqu'au 11^e jour de la maladie; 2 jours avant la chute de la température, le pouvoir agglutinant monte de 1/30 à 1/80, et le 3^e jour de convalescence, la réaction a été positive à un titre de 1/800.

Il s'agissait donc d'une forme de typhus *anexanthématique* et à symptomatologie incomplète, *une maladie atypique* (fig. 5).

**

MALADIE INAPPARENTE ET IMMUNITÉ. — Le lecteur nous permettra de rappeler ici que 8 sur les 20 personnes d'un foyer clos, presque familial, de typhus exanthématique, ont présenté une forme inapparente de la maladie, le virus pouvant être mis en évidence à voie expérimentale.

Un hasard nous a permis de contrôler, dans des conditions presque expérimentales, l'état d'immunité de nos malades. En vérité, l'état mental des deux patients *Ars...* et *Lun...* ayant nécessité la malariothérapie, ils reçoivent, 106 jours (*Ars...*) et deux semaines (*Lun...*) plus tard, 6 centimètres cubes d'un donneur paludique qui se trouvait incidemment en incubation de typhus. Deux jours après que son sang avait été inoculé en but de malariothérapie aux patients *Ars...* et *Lun...*, son typhus éclate. Cet accident nous a donné la possibilité d'observer la manière dont se sont comportés, envers la réinfection exanthématique, les deux sujets que nous croyions d'ailleurs immunisés contre cette infection. Les choses ont évolué de la manière suivante :

I. — Le malade *Ars...*, qui avait fait une infection expérimentale inapparente 106 jours auparavant, a fait une forme de typhus à symptomatologie complète après l'inoculation de sang virulent; l'incubation a été de 13 jours.

II. — Le malade Lun... (voir fig. 5), qui avait fait un typhus fébrile atypique 15 jours avant, inoculé dans les mêmes conditions, n'a présenté aucun symptôme de maladie; cette atteinte lui avait conféré une immunité acquise.

**

Nous avons également isolé du sang des 6 autres contacts bien portants, le virus typhique qui détermine chez le cobaye l'apparition d'une maladie transmissible en série.

Contact Spiv... — Réaction Weil-Félix positive à 1/160. Le sang (3 centimètres cubes) de ce contact inoculé au cobaye 112 a provoqué, après 5 jours d'incubation, une réaction fébrile

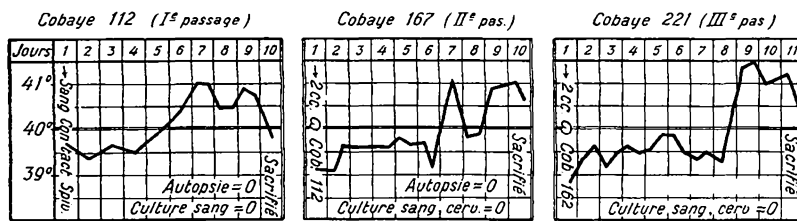


Fig. 6. — Courbes thermiques des cobayes 112, 167 et 221, représentant les trois premiers passages du virus isolé chez le contact sain Spiv...

intense (température entre 40°4-41°). Le virus a subi 3 passages successifs (fig. 6).

Au cours du 4^e passage, il a perdu sa virulence : les cobayes ne faisaient plus d'ascension thermique ou à peine (39°8-40°) et de très courte durée (2 jours).

Ces derniers cobayes, éprouvés à la suite avec une émulsion virulente de cerveau de cobaye typhique (2 centimètres cubes d'émulsion épaisse), se sont montrés réceptifs comme les cobayes témoins.

Fig. 7. — Circulation du virus isolé, chez les contacts Ach... et Gl..., d'un foyer de typhus. Ce virus, passé par les cobayes 110, 117 (1^{er} passage, maladie fébrile), provoque une infection inapparente chez le patient Ars..., et de ce dernier, après 4 autres passages par cobaye et rat, il provoque chez le patient Lun... une forme atypique de typhus.

Contacts sains d'un foyer de typhus exanthématique

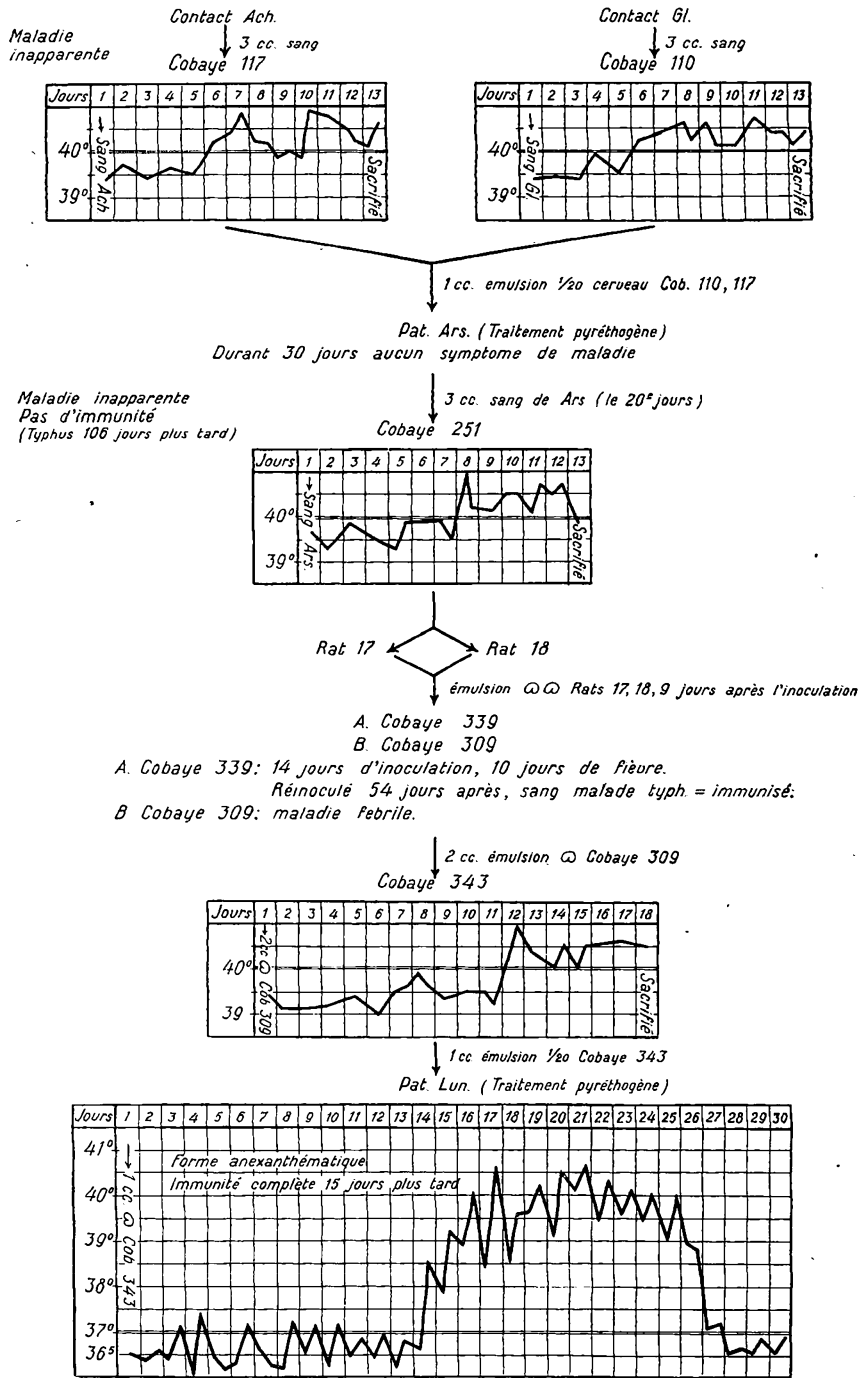


FIG. 7.

Contact Ucit... — Réaction Weil-Félix positive à 1/60. 3 centimètres cubes de sang inoculé au cobaye 51 provoquent, après 5 jours d'incubation, une réaction fébrile intense, 40°2 à 40°7.

10 jours après la 1^{re} saignée, on fait une nouvelle récolte du sang de ce contact; l'inoculation au cobaye 96 ne donne pas la maladie. Eprouvé le 35^e jour avec du virus exanthématique, le cobaye 6 fait la maladie caractéristique.

Contact Bar... — Réaction Weil-Félix positive à 1/160, agglutination fine à 1/300. Le cobaye 52, inoculé avec 3 centimètres cubes de sang provenant de ce contact, fait une maladie fébrile 5 jours plus tard; l'émulsion de cerveau, inoculée au cobaye 121, provoque une forte réaction fébrile après 11 jours d'incubation; l'incubation a été de 7 jours au troisième passage (cobaye 198).

Contact Sos... — Réaction Weil-Félix positive à 1/300. Le sang de cette jeune fille, récolté 2 fois à 10 jours d'intervalle, a provoqué chez les cobayes, après 7 à 8 jours d'incubation, une maladie fébrile transmissible en série pendant 3 passages.

Contact Lisa Bih... — Réaction Weil-Félix positive à 1/300. Nous avons obtenu, du sang de ce sujet, un virus qui a subi 3 passages par le cobaye; le 4^e passage a été négatif.

Contact T. Ion... — Réaction Weil-Félix positive à 1/300. Pendant la guerre, lorsqu'il était jeune enfant, ses parents et son frère aîné sont morts de typhus exanthématique. Il ne se rappelle pas avoir été malade à cette époque.

Le cobaye 66, inoculé avec 3 centimètres cubes de son sang, a fait, après 6 jours d'incubation, une réaction fébrile nette (température, 40°-40°2). Nous avons effectué, à partir du sang de ce cobaye, 3 passages successifs. Le 4^e passage est resté négatif.

Nous tâcherons de représenter dans un graphique (fig. 7) l'ordre des passages obtenus, ayant l'origine dans le sang virulent de 2 cas de maladie inapparente.

*

**

DISCUSSION. — L'explication du mécanisme de la maladie inapparente, d'après les données qu'on connaît actuellement, réside d'un côté dans le changement survenu dans la virulence de l'agent pathogène, de l'autre côté dans l'état de réceptivité de l'organisme infecté.

Nous savons que, pour la plupart des germes, la virulence n'est pas une propriété immuable. Le virus exanthématique isolé du sang des contacts sains du foyer épidémique était probable-

ment trop faible pour provoquer une maladie typique chez ces porteurs. Ce virus n'a donné qu'une infection également inapparente au patient Ars...; le sang (6 centimètres cubes) de ce dernier a été cependant virulent pour le cobaye. Le patient Ars..., malgré le fait d'avoir hébergé ce virus un nombre de jours, n'a pas acquis un degré d'immunité. Il a fait le typhus 106 jours plus tard dans les conditions décrites ci-dessous.

Organismes peu réceptifs. — Tenant compte que tous les membres de cette colonie agricole étaient des Bessarabiens, où le typhus exanthématique est devenu presque endémique, il est fort probable que leur état de résistance était la conséquence d'une infection antérieure.

Les résultats de l'expérience de Kuteischikow, Dosser et Bernhof [19] paraissent confirmer expérimentalement notre interprétation. Le sang d'un d'entre eux, inoculé par voie péritonéale au cobaye, s'est montré virulent : l'animal a fait la maladie expérimentale. Cet auteur jouissait probablement d'un état d'immunité assez forte, qui l'a préservé d'une infection typhique avec symptômes morbides, mais insuffisante pour empêcher le développement sous-clinique (sans symptômes) du virus dans son organisme (maladie inapparente).

Il résulte donc que, dans certains cas, la forme inapparente de la maladie peut être considérée comme la conséquence d'un état d'immunité acquise.

Cette forme sous-clinique du typhus apparaît comme le résultat d'un état d'équilibre qui s'établit entre le virus et un organisme moins réceptif.

*
**

CONCLUSIONS. — *Des recherches faites dans un foyer clos, quasi familial, de typhus exanthématique en vue de déceler la maladie inapparente, mènent aux conclusions suivantes :*

Le sang de 8 sur 14 contacts à réaction Weil-Félix positive (1/160 à 1/320), s'est montré virulent pour les cobayes. L'existence d'une forme inapparente du typhus chez les contacts est donc confirmée. Le virus disparaît du sang des contacts dans les 10 à 15 jours.

Le virus de passage de la maladie inapparente a reproduit chez l'homme, dans un cas, la même forme de maladie inapparente (présence du virus dans le sang ; aucun symptôme morbide) non suivie d'immunité. Dans un autre cas, ce même virus a provo-

qué une forme anexasanthématique de typhus (13 jours de fièvre) suivie d'une forte immunité.

Au point de vue de l'épidémiologie du typhus, l'existence de la maladie inapparente pourrait apporter une explication au maintien de l'endémicité du typhus dans certaines régions (Bessarabie par exemple), avec interruption de cas cliniques évidents pendant les six mois d'été. C'est la maladie inapparente qui pourrait expliquer également l'apparition du typhus sous forme de cas sporadiques d'origine difficile à déterminer.

Au point de vue de la prophylaxie du typhus, ces faits démontrent une fois de plus l'importance du déparasitage en masse dans les foyers d'épidémie, pour rendre également inoffensifs les réservoirs de virus dus à la maladie inapparente.

BIBLIOGRAPHIE

1. NICOLLE (CH.) et LEBAILLY (CH.) : *C. R. Acad. Sciences*, 1919, p. 800. *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1919, 11, p. 1.
2. NICOLLE (CH.) : *C. R. Acad. Sciences*, 1924, p. 375.
3. SELIWANOFF (E.) : *C. R. Soc. Biologie*, 1924, 91, p. 703.
4. COMBIESCO (D.) et ANGELESCO (J.) : *C. R. Soc. Biologie*, 1933, 113, p. 497.
5. DURAND (P.) : *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1933, 21, p. 484.
6. COMBIESCO (D.), POPESCO (C.) et VANTU (M^{me}) : *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, p. 996.
7. CIUCA (M.), BALTEANU (J.) et CONSTANTINESCO (N.) : *C. R. Soc. Biol. de Jassy*, séance du 28 juin 1934, t. CXVII, p. 514.
8. COMBIESCO (D.) : *C. R. Soc. Biologie*, 1932, 109, p. 793.
9. DURAND (P.) : *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1932, 21, p. 239.
10. BLANC (G.) et CAMINOPETROS (J.) : *C. R. Acad. Sciences*, 1931, 193, p. 258.
11. NICOLLE (CH.) : *Destin des maladies infectieuses*, 1933, p. 120.
12. KOLLE et SCHLOSSBERGER : *Deut. Med. Woch.*, 1926, n° 30, p. 1245 ; 128, n° 4, p. 129.
13. LEVADITI (C.), VAISMAN (A.), SCHOEN (R.) et MEZGER (J.) : *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1933, 50, p. 222.
14. BLANC (G.) et CAMINOPETROS (J.) : *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1930, 44, p. 367.
15. NETTER (A.), LEVADITI (C.) et HORNUS (G.) : *Bulletin de l'Acad. de Méd.*, 1933, 109, p. 529.
16. RAMSINE (S.) : *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1929, 18, p. 247.
17. BARYKINE (W.), MINERVINE (S.) et KOMPANÉZ (A.) : *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1930, 19, p. 422.
18. AFOUASSIEWA (A.) et TRETJAK : *Zentr. f. Bakt.*, 1933, 130, p. 123.
19. KUTEISCHIKOW (A.), DOSSER (M.) et BERNHOFF (G.) : *Zentr. f. Bakt.*, 1933, 129, p. 262.