

## Les anticorps dans l'infection poliomyélitique<sup>1</sup>

Par M. F. Paccaud, Genève

Depuis relativement peu d'années, le diagnostic sérologique des infections poliomyélitiques a passé dans la routine des laboratoires de virologie, sans parler des enquêtes épidémiologiques portant sur la recherche des anticorps antipoliomyélitiques.

Diverses méthodes, séro-neutralisation, fixation du complément, sont utilisées couramment pour ces examens, d'autres, floculation et hémagglutination, sont encore à l'étude.

Notre propos est d'exposer ici la valeur de ces différentes méthodes lors d'infections poliomyélitiques.

Les anticorps sont, dit-on, le reflet de l'immunité humorale. En fait, il vaudrait mieux dire qu'ils sont la signature d'une infection, le reflet de la sensibilisation de l'organisme par l'agent infectant.

En effet, les anticorps sont des substances spécifiquement créées par l'organisme à la suite de l'introduction intra-parentérale d'un antigène. L'anticorps est spécifique, car lorsqu'il est mis en présence de l'antigène, une réaction observable, spécifique se produit.

Les anticorps sont donc le résultat d'une réaction entre antigène et organisme; par conséquent, dans leur étude nous devons également prendre en considération, d'une part le stimulus de cette réaction, l'antigène, et d'autre part le réacteur, l'organisme. Nous le ferons brièvement.

L'*antigène* est en l'occurrence un virus appartenant à l'un des trois types de virus poliomyélitiques. Des centaines de souches virales poliomyélitiques ont été jusqu'ici isolées. Certaines de ces souches présentent des qualités biologiques différentes de celles d'autres souches de même type: les unes sont fortement pathogènes pour le chimpanzé, d'autres le sont moins ou ne le sont pas du tout [19] – ou certaines souches ne se multiplient sur cultures cellulaires qu'en présence d'un haut taux de bicarbonate, alors que d'autres peuvent se multiplier en présence de peu de bicarbonate [4, 7], etc.

A l'intérieur d'un même type de virus, nous mettons donc en évidence des individualités biologiques bien distinctes.

Il en est de même du point de vue sérologique.

Injectées à un animal, certaines souches virales provoquent l'apparition de hauts taux d'anticorps, d'autres ne stimulent que mal l'organisme et la réponse

---

<sup>1</sup> Exposé fait lors de l'Assemblée de l'Association Suisse contre la poliomyélite à Bâle, le 28 février 1958.

en anticorps sera faible. Dans le premier cas, nous dirons que le *pouvoir antigénique* des souches est haut, alors que dans le second cas il est faible.

Le pouvoir antigénique dépend de plusieurs facteurs, entre autres du *pouvoir de multiplication* du virus et des *propriétés antigéniques intrinsèques* de la souche [25], propriétés d'une grande importance lorsqu'on songe à l'utiliser pour un vaccin formolé.

Enfin, un autre point très important en sérologie doit être considéré, celui des *fractions antigéniques communes* à des virus de types différents. Lors d'infections à virus ECHO VI ou à d'autres entérovirus non poliomyélitiques, des anticorps antipoliomyélitiques fixant le complément peuvent apparaître dans le sérum des patients, alors que ceux-ci n'ont pas été infectés par un virus poliomyélitique [2, 6, 23, 24].

De telles réactions sont dites *hétérotypiques*.

Si nous considérons maintenant le réacteur, *l'organisme humain* en l'occurrence, nous devons cependant le voir sous l'angle individuel. Un nourrisson ne réagit pas de la même manière qu'un adulte. On note à la suite d'un stimulus antigénique semblable, et dans un même groupe d'âge, des réponses très différentes selon les individus.

Des facteurs individuels, en bonne partie inconnus, régissent dont la réactivité individuelle.

*Le facteur âge* joue certainement un rôle important dans cette réactivité. En ce qui concerne les anticorps neutralisants, nous avons noté chez des nourrissons 24 à 48 heures après le début des premiers symptômes cliniques des titres d'anticorps de 1/200 à 1/400, alors que les adultes que nous avons examinés n'atteignent ces taux qu'au bout de 1 à 2 mois.

Autres facteurs importants, celui ou ceux d'origine « *génétique* ».

Salk [21] avait déjà noté dans ses études sur la vaccination antipoliomyélitique que de très rares sujets ne réagissent par l'apparition d'anticorps qu'envers 2 types de virus, alors même que chacun des 3 types de virus utilisés pour le vaccin avait de hauts pouvoirs antigéniques.

Dans une étude sur les anticorps neutralisants antipoliomyélitiques après vaccination, nous avons été frappés par la concordance à l'intérieur de certaines familles dans la non-acquisition d'anticorps. L'analyse statistique a montré que ces résultats étaient bien significatifs et qu'un facteur familial, probablement génétique, était à la base de ce manque de réactivité [17].

Il n'est pas douteux que ce ou ces facteurs « *génétiques* » jouent un rôle important lors de vaccination, surtout lorsque le vaccin est de faible pouvoir antigénique, comme dans notre cas. Par contre, nous ne pensons pas qu'ils importent beaucoup lors d'infections naturelles, les stimuli sont alors beaucoup plus importants et nous n'obtiendrons tout au plus qu'un retard dans l'apparition des anticorps ou un taux relativement faible.

Mais outre les deux facteurs « *âge* » et « *génétiques* », nous devons également

prendre en considération pour juger de la réactivité de l'organisme et par conséquent du taux des anticorps, des *sensibilisations antérieures* soit par un agent identique – par exemple le virus formolé type I dans une infection à virus type I chez un vacciné – soit par un agent différent, mais ayant des fractions antigéniques communes avec l'agent infectant. Dans ces cas l'organisme réagira rapidement et intensément. Nous obtiendrons une courbe d'anticorps semblable à celle que l'on trouve dans les réactions dites « de rappel » – il s'agira effectivement d'une *réaction de rappel*.

Les anticorps sont nommés d'après la réaction qui les détecte. C'est ainsi que les anticorps *neutralisants* sont révélés par l'épreuve de *séronéutralisation*. Dans cette réaction le pouvoir pathogène pour l'animal ou cytopathogène du virus est inhibé ou neutralisé par les sérums contenant des anticorps neutralisants, alors qu'il ne l'est point par des sérums dénués de tels anticorps.

La *réaction de fixation du complément* décèle les anticorps fixant le complément. Cette épreuve est une réaction semblable à celle de Wassermann ou de Kolmer, mais où l'antigène cardio-lipidique (syphilitique) est remplacé par l'antigène viral, en l'occurrence poliomyélitique.

Le tableau 1 donne la liste des différents groupes d'anticorps antipoliomyélitiques, ainsi que les antigènes réacteurs qui les mettent en évidence.

Nous n'avons pas mentionné dans ce tableau les anticorps hémagglutinants, encore à l'étude, et révélés au moyen de virus adsorbés sur des hématies tannées [1, 13].

La détection des anticorps est fonction de la sensibilité des techniques utilisées. Il existe en effet à l'intérieur des groupes d'anticorps – neutralisants, fixant le complément, etc. – des différences de qualités, dont l'une, importante, est l'*avidité*, c'est-à-dire la qualité de l'anticorps de se fixer rapidement sur l'antigène et de former un complexe durable avec lui.

Un exemple donné par Salk [21] illustrera ceci. En faisant réagir, selon la technique classique, un sérum en dilutions successives avec une dose constante de virus, aucun anticorps neutralisant ne fut décelé. Par contre, en faisant réagir une dose constante de ce sérum avec des dilutions successives de virus, une quantité importante d'anticorps neutralisants fut détectée. Ces résultats, à première vue contradictoires, sont cependant explicables : la première technique ne révèle que les anticorps de forte avidité – absents de ce sérum – alors que la seconde technique décèle les anticorps de faible avidité – qui eux étaient présents dans le sérum considéré.

Nous dirons ici que la technique de séro-neutralisation couramment utilisée – le sérum étant éprouvé en dilutions successives vis-à-vis d'une dose constante de virus, et le révélateur de cette réaction étant des cellules rénales de signe ou des cellules cancéreuses humaines – ne révèle que les anticorps de forte avidité [20].

Avant de passer en revue les différents groupes d'anticorps, rappelons qu'un

diagnostic sérologique d'infection récente ne peut être posé que par l'élévation – ou dans certains cas la baisse – du titre des anticorps d'au moins quatre fois. Ceci nécessite l'obtention d'au moins deux prélèvements de sang effectués à intervalle convenable.

Les *anticorps neutralisants* sont spécifiques de type, c'est-à-dire que, puisqu'il existe 3 types différents de virus poliomyélitiques, il existe également trois différents types d'anticorps neutralisants.

Schématiquement, les anticorps neutralisants apparaissent vers le 10<sup>e</sup> jour après le début de la maladie, augmentent progressivement pour atteindre leur taux maximum en 3 à 4 mois. Pendant quelques mois, ils restent à ces hauts taux, puis diminuent sans toutefois disparaître.

Cependant ceci est très schématique. Dans un certain nombre de cas, le taux maximum est atteint dans les jours qui suivent la déclaration clinique de la maladie [12] et nous ayons observé des nourrissons présentant des titres d'anticorps de 1/200 à 1/800, 24 heures à 4 jours après le début brutal de leur maladie – poliomyélite du type paralysie du matin – avec taux maximum atteint déjà au 6<sup>e</sup> jour.

Le diagnostic sérologique par l'augmentation du titre des anticorps aurait donc été impossible si les prélèvements de sang, précoces, n'avaient été effectués 12 à 24 heures après le début des premiers symptômes cliniques.

Si les anticorps neutralisants sont spécifiques de type, néanmoins, lors d'infections à virus type I, de nombreux auteurs [3, 12, 14, 16, 22] ont noté outre l'apparition d'anticorps type I, anticorps homotypiques, l'apparition ou la hausse plus ou moins importante du titre d'anticorps hétérotypiques type II. Nous avons constaté également ce phénomène, ainsi que la hausse du titre d'anticorps type III lors d'infection à virus type II.

De telles réactions hétérotypiques peuvent induire en erreur, on le conçoit aisément, lorsque les anticorps homotypiques ont déjà atteint leur taux maximum lors du premier prélèvement de sang.

| Type d'anticorps                      | Qualité   | Antigène  |
|---------------------------------------|---|---|
| Neutralisants<br>Fixant le complément | Type-spécifiques<br>Type-spécifiques<br>Groupe-spécifiques<br>Type (et Groupe-spéc.?) | Particule infectante<br>Antigène virulent<br>Antigène chauffé<br>Antigène formolé |
| Flocculants                           | Ligne supérieure<br>Ligne inférieure  | Particule infectante<br>Particule non infectante                                  |

Tableau 1: Types d'anticorps antipoliomyélitiques.

Les *anticorps fixant le complément* peuvent être spécifiques du groupe des virus poliomyélitiques ou être spécifiques de type [15].

Les anticorps spécifiques de groupe, révélés par un antigène chauffé [9], sont présents essentiellement chez des individus ayant déjà été sensibilisés par l'un ou l'autre virus poliomyélitique. Ils sont déjà présents à des taux relativement élevés lors de la déclaration de la maladie et baissent progressivement de taux pour atteindre des titres insignifiants vers la 3<sup>e</sup> semaine. La recherche de ces anticorps serait d'une grande utilité pour établir un diagnostic précoce d'une infection poliomyélitique; malheureusement ces anticorps apparaissent également lors d'infections dues à d'autres entérovirus (virus ECHO ou Coxsackie). Svedmyr [23] et Johnsson [8] ont même noté que les anticorps « antipoliomyélitiques » groupe-spécifiques apparaissent d'une façon constante et atteignent de plus hauts titres lors d'infections à virus ECHO VI – alors même que les sujets ne présentent pas d'anticorps neutralisant les virus poliomyélitiques – que lors d'infections d'origine poliomyélitique. Verlinde [24] note le même phénomène lors d'infections à virus ECHO IX.

Les anticorps fixant le complément spécifiques de type, décelés par les antigènes infectants, apparaissent tardivement, vers le 20<sup>e</sup> jour après le début

|           | 43 patients (Lennette [12]) |             |             | 12 patients (Paccaud et coll.) |            |            |            |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|------------|------------|------------|
|           | CF +<br>N +                 | CF +<br>N - | CF -<br>N + | F +<br>N +                     | F +<br>N - | F -<br>N + | F -<br>N - |
| Polio I   | 95,3                        | 0           | 4,7         | 100                            | 0          | 0          | 0          |
| Polio II  | 9,4                         | 2,3         | 18,8        | 0                              | 0          | 0          | 100        |
| Polio III | 23,5                        | 11,6        | 14,1        | 0                              | 33,3       | 0          | 66,7       |

Tableau 2: Anticorps hétérotypiques neutralisants (N), fixant le complément (CF), et flocculants (F), lors d'infection poliomyélitique type I.

|           | Avant vaccination |            |            |            | Après vaccination |            |            |            |
|-----------|-------------------|------------|------------|------------|-------------------|------------|------------|------------|
|           | N +<br>F +        | N +<br>F - | N -<br>F + | N -<br>F - | N +<br>F +        | N -<br>F - | N -<br>F + | N -<br>F - |
| Polio I   | 27,4              | 13,7       | 17,1       | 41,8       | 48,2              | 23,6       | 1,7        | 26,5       |
| Polio II  | 16,1              | 6,0        | 0,9        | 77,0       | 78,5              | 21,5       | -          | -          |
| Polio III | 7,6               | 25,7       | 6,7        | 60,0       | 49,7              | 19,6       | 4,2        | 26,5       |

Tableau 3: Corrélation entre la présence d'anticorps neutralisants (N) et celle d'anticorps flocculants (F), chez 117 enfants avant et 3 mois après vaccination contre la poliomyélite. Taux exprimés en pour-cent.

de la maladie, atteignent leur taux maximum en 3 à 4 mois et ne disparaissent qu'au bout de 1 à 2 ans.

Comme avec les anticorps neutralisants, on note lors d'infections poliomyélitiques, l'apparition de réactions hétérotypiques. Cependant, il n'y a pas de corrélation entre les anticorps hétérotypiques neutralisants et ceux fixant le complément. Le tableau 2 (1re partie) donne le pourcentage de telles réactions hétérotypiques chez des sujets atteints de poliomyélite type I et chez qui un virus type I fut isolé.

Les *anticorps floculants* – ou précipitants – sont révélés par deux lignes de floculation, lorsque la technique en milieu gélatiné est utilisée [5, 10, 11, 18]. Une ligne supérieure, ou « major band » de Le Bouvier, est révélée par la floculation de particules infectantes, sous l'action d'anticorps présents déjà au début de la maladie et qui sont encore décelés au minimum 6 mois après [18]. La ligne inférieure, ou « minor band » de Le Bouvier, est révélée par la floculation de particules non infectantes [11] produite par des anticorps également présents tout au début de la maladie, mais qui disparaissent au bout de 3 semaines à 1 mois [11, 18].

La présence des deux lignes de floculation permet d'affirmer un contact récent avec un virus poliomyélitique et d'en préciser le type, car ces anticorps sont spécifiques de type. Cependant, tous les sérums de poliomyélitiques, même prélevés précocement, ne présentent pas toujours les deux lignes.

D'autre part, les anticorps floculants hétérotypiques apparaissent également lors d'infections poliomyélitiques: dans 12 cas d'infections à virus type I, (tableau 2, 2e partie), si l'on note dans 100% des cas l'apparition ou l'augmentation du titre des anticorps neutralisants et floculants type I, cependant, dans 33% de ces cas, des anticorps floculants type III hétérotypiques apparaissent, mais sans que l'on note une apparition semblable d'anticorps neutralisants type III.

Ajoutons qu'il n'existe aucune corrélation entre les anticorps neutralisants et les anticorps floculants, comme le démontre le tableau 3; en effet, avant vaccination, si 27,4% des enfants présentent simultanément des anticorps neutralisants et floculants type I, 13,7% ne présentent que des anticorps neutralisants et 17,1% ne présentent que des anticorps floculants type I.

*Conclusions:* Nous pensons avoir montré, dans cet exposé, toute la complexité du problème que pose le diagnostic sérologique de la poliomyélite. En réalité, et jusqu'à présent, seuls quelques cas nous ont posé de tels problèmes, mais ils seront certainement beaucoup plus nombreux à l'avenir. En effet, une partie importante de la population a été ou va être vaccinée contre la poliomyélite. Cette population sera donc sensibilisée, du point de vue immunologique, aux antigènes poliomyélitiques. A une infection naturelle, elle réagira selon le schéma de la réaction de rappel, réaction accélérée, et les réactions hétéro-

typiques seront certainement fréquentes. Dès lors, en cas d'affections du système nerveux central, le diagnostic virologique doit suivre des règles strictes, soit pour établir l'étiologie poliomyélitique de l'affection, soit pour l'exclure. En effet, d'autres virus que le virus poliomyélitique, certains types de virus Coxsackie ou de virus ECHO sont paralytogènes. Pour juger de l'efficacité de la vaccination antipoliomyélitique, l'étiologie exacte des affections paralytiques doit donc être diagnostiquée.

Pour ce faire, des tentatives d'isolement du virus infectant doivent être entreprises dans tous les cas, et à partir de plusieurs prélèvements de selles, de gorge et de LCR, ceci parallèlement aux examens sérologiques. Pour ces derniers examens, un premier prélèvement de sang, dit précoce, doit être effectué *le plus rapidement possible après le début des premiers symptômes cliniques* – idéalement le jour même de l'apparition de ces symptômes. *Un deuxième prélèvement* sera effectué environ *20 jours après le premier*, et enfin, selon les cas, un 3<sup>e</sup> prélèvement devra encore être fait 60 à 90 jours après le début de la maladie.

#### *Résumé*

Le présent article expose les facteurs influençant la réaction immunologique de la formation des anticorps. Les différents groupes et types d'anticorps antipoliomyélitiques, neutralisants, fixant le complément et flocculants, sont passés en revue. La complexité du diagnostic sérologique lors d'infections poliomyélitiques, par suite de l'apparition d'anticorps hétérotypiques, est soulignée, de même que l'importance du diagnostic virologique – tentatives d'isolement et examens sérologiques – lors d'affections paralytiques chez des personnes vaccinées contre la poliomyélite – ceci pour permettre de juger du nombre d'infections paralytiques non poliomyélitiques et ainsi d'estimer quelle est l'efficacité du vaccin antipoliomyélitique.

#### *Zusammenfassung*

Dieser Artikel befaßt sich mit den Faktoren, welche die immunologische Reaktion der Antikörper beeinflussen. Die verschiedenen Gruppen und Typen antipoliomyelitischer, neutralisierender, komplementbindender und flocculierender Antikörper werden aufgeführt. Die Komplexität der serologischen Diagnostik bei Poliomyelitisinfektionen, infolge des Erscheinens heterotypischer Antikörper, wird ebensowohl unterstrichen als auch der Wert einer virologischen Diagnostik – Isolierungsversuche und serologische Untersuchungen – bei Lähmungserscheinungen von Personen, welche gegen Poliomyelitis geimpft wurden. Wir können uns damit ein Bild über die Zahl paralytischer, nicht poliomyelitischer Infektionen machen und die Wirksamkeit des antipoliomyelitischen Impfstoffes abschätzen.

#### *Summary*

The factors which influence the immunological reaction of the antibodies formation are considered. The different groups and types of antipoliomyelitic, neutralizing, complement-fixing and flocculating antibodies are reviewed. The complexity of serological diagnosis of poliomyelitic infections because of the apparition of heterotypic antibodies is underlined, as well as the importance of virological diagnosis – attempts to isolation and serological examination – when paralytic affections occur to persons vaccinated against poliomyelitis – in order to determine the number of paralytic but not poliomyelitic infections and to estimate the efficiency of antipoliomyelitic vaccine.

## Bibliographie

- [1] *Bautista G. jr, Jungeblut C. W. et Kodza H.*: J. Immunology 77, 242 (1956)
- [2] *Berglund A., Böttinger M., Johnsson T. et Westermark S.-E.*: Arch. Virusforschg. 8, 294 (1958)
- [3] *Black F. L. et Melnick J. L.*: Proc. Soc. Exp. Biol. (N-Y) 89, 353 (1955)
- [4] *Dulbecco R. et Vogt M.*: Virology 5, 220 (1958)
- [5] *Grasset E., Bonifas V. et Pongratz E.*: Proc. Soc. Exp. Biol. (N-Y) 97, 72 (1958)
- [6] *Hammon W. Mc D., Yohn D. S., Ludwig E. H., Pavia R. A., Sather G. E. et McCloskey L. W.*: J. A. M. A. 167, 727 (1958)
- [7] *Hsiung G. D. et Melnick J. L.*: J. Immunology 80, 282 (1958)
- [8] *Johnsson T.*: Poliomyelitis – Papers and discussions presented at the IVth Internat. Poliomyelitis Conference. J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1958) p. 406
- [9] *Le Bouvier G., Lawrence G., Parfitt E., Jennens M. et Goffe A.*: Lancet ii, 267 (1954)
- [10] *Le Bouvier G.*: J. Exp. Med. 106, 661 (1957)
- [11] *Le Bouvier G. L., Schwerdt C. E. et Schaffer F. L.*: Virology 4, 590 (1957)
- [12] *Lennette E. H. et Schmidt N. J.*: Am. J. Hygiene 65, 210 (1957)
- [13] *McKenna J. M., Zuschek F. et Frankel J. W.*: Proc. Soc. Exp. Biol. (N-Y) 97, 160 (1958)
- [14] *Melnick J. L.*: Proc. Soc. Exp. Biol. (N-Y) 89, 131 (1955)
- [15] *Melnick J. L.*: Poliomyelitis – Papers and discussions presented at the IVth Internat. Poliomyelitis Conference. J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1958), p. 394
- [16] *Miller C. A. et Baumeister J.*: Pediatrics (Springfield) 15, 392 (1955)
- [17] *Paccaud M. F. et Gautier A.*: Med. et Hyg. 16, 503 (1958)
- [18] *Paccaud M. F., Pongratz E. et Schlaepfer J.*: à paraître
- [19] *Sabin A. B., Hennessen W. A. et Winsser J.*: J. Exp. Med. 99, 551 (1954)
- [20] *Sabin A. B.*: J. A. M. A. 162, 1589 (1956)
- [21] *Salk J.*: Poliomyelitis – Papers and discussions presented at the IVth International Poliomyelitis Conference. J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1958), p. 389
- [22] *Svedmyr A., Enders J. F. et Holloway A. A.*: J. Hygiene 57, 60 (1953)
- [23] *Svedmyr A.*: Poliomyelitis – Papers and discussions presented at the IVth International Poliomyelitis Conference. J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1958), p. 230
- [24] *Verlinde J. D.*: Poliomyelitis – Papers and discussions presented at the IVth Internat. Poliomyelitis Conference. J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1958), p. 235
- [25] *Wenner H. A., Kamitsuka P. et Lenaham M.*: J. Immunology 77, 220 (1956)