

15

MULTIPLICATION DES VIRUS EXANTHÉMATIQUES DANS LES TISSUS

Par M. BALTAZARD

FRAENKEL, en 1914, étudiant la papule éruptive du typhus épidémique prélevée par biopsie, décrit des lésions particulières des capillaires de la peau, lésions endothéliales et périvasculaires à aspect « nodulaire », et montre leur spécificité.

GELEN, WOLBACH, TODD et PALFREY étudient la genèse du processus. Ils montrent la marche de la lésion de l'endothélium des vaisseaux vers la media, puis la tunique externe, et la façon dont la réaction gagne de proche en proche dans le sens centrifuge.

En 1916, WOLBACH montre l'existence de lésions similaires dans la fièvre pourprée des Montagnes rocheuses.

NEILL en 1917, MOOSER en 1928, étudiant la réaction particulière du typhus endémique chez le cobaye, mettent en évidence l'existence dans cette maladie de lésions nodulaires périvasculaires identiques à celles du typhus épidémique.

PIERI et MOSINGER, D. OLMER et J. OLMER prélèvent par biopsie la papule éruptive de la fièvre boutonneuse. Les lésions histologiques à point de départ endovasculaire, avec envahissement secondaire centrifuge des tissus environnants, rappellent de façon frappante celles des autres fièvres exanthématiques.

En résumé, dans ces quatre maladies, la marche des lésions est toujours caractérisée au début par une endangite des petits vaisseaux, due à la pénétration et à la multiplication du virus dans les cellules endothéliales.

Il semble que ce soit la stase et le ralentissement du courant sanguin, qui maintenant le virus circulant au contact de cellules électivement réceptives, permettent l'envahissement de ces cellules.

Un virus vivant en évolution, mis artificiellement au contact des cellules réceptives d'un organisme, peut-il les envahir et s'y développer de la même manière que le fait pour les cellules endothéliales un virus circulant ?

Dans la fièvre boutonneuse, la « tache noire » décrite par PIERI et BRUGEAS, paraît être un processus de cet ordre.

Elle apparaît précocement, avant tout autre signe et bien avant l'éruption, sous la forme d'une papule centrée par la piqûre de la tique, qui s'élargit très rapidement jusqu'à atteindre au plus le diamètre d'une pièce de un franc. A ce moment elle passe toujours insensiblement en l'absence de tout signe général. Puis le centre de la lésion se nécrotise, et c'est alors que la maladie ayant commencé d'évoluer, l'attention est attirée sur cette escarre, qui se présente à ce stade comme : « une petite lésion cutanée de coloration noire grise ou brune... plus souvent circulaire que linéaire et entourée d'une zone congestive » (PARR).

BECKET et DEAN la considèrent épidémiologiquement comme « le point d'inoculation de la fièvre exanthématique ».

Parce qu'ils ne peuvent en faire de biopsie que tardivement, au moment où la fièvre leur amène le malade, moment où la lésion est déjà arrivée au stade de cicatrisation et d'escarre, ces auteurs n'y trouvent que : « des lésions banales. Les capillaires sont normaux, ne présentent ni congestion ni nodules leucocytaires périvasculaires... En résumé, on ne trouve au niveau de l'escarre ou de son voisinage aucune lésion histologique typique ».

COMBES, le premier, en 1917, réalise une « tache noire » expérimentale par inoculation dans le derme d'une garrigue générale de virus boumbois (sang de singe). L'observation clinique lui permet de conclure : « qu'on a affaire à une multiplication locale du virus » et il considère la tache noire comme « le chance d'inoculation de la fièvre exanthématique de Marseille ».

GARDINER et GOTTIS en 1933, publient l'observation clinique d'inoculations dermiques, qui, faites avec des produits très virulents (émulsion de vaginales de cobaye, broyat de tiques) leur donnent des résultats mieux plus nets : formation d'une « tache noire géante » accompagnée d'une réaction thermique précoce « 24 heures après l'injection, de façon que le temps de l'inoculation se confond avec la maladie ». Il en est de même chez les animaux sensibles à la fièvre boumboise (cobaye, cheval).

Nous mêmes, depuis plusieurs années, avions à de nombreuses reprises, remarqué chez les cobayes de passage, le long du trajet de l'aiguille au niveau de la peau et de la tache sous-cutanée, une réaction particulière, et ceci non seulement dans la fièvre boumboise mais dans le typhus murin.

Nous avons en l'idée d'étudier le pouvoir de multiplication des différents virus exanthématiques dans la peau par la méthode de l'intradermo-inoculation.

L'expression d'intradermique n'est valable que pour l'homme et les gros animaux; chez le cobaye, le rat, l'inoculation dite sous-cutanée est en réalité une intra- ou mieux une intermusculaire

(entre le pectorier et les muscles de la paroi abdominale) et l'inoculation dite intradermique est plutôt dermo-hypodermique, car si fine que soit l'aiguille, le liquide injecté s'étend toujours uniformément en profondeur de l'épiderme à l'aponévrose du pectorier (1).

1. — Fièvre boumboise.

Une quantité, même très faible (0 cm³ ou moins) de virus fort, riche en cellules infectées (émulsion de rate, vaginales, surrénales de cobaye infecté, ou broyat de tiques dans quelques cm³ d'eau physiologique), inoculée dans la peau rasée de l'abdomen du cobaye, déterminent constamment chez cet animal une réaction à type particulier.

L'inoculation produit dans la peau une élevation bien limitée qui se résorbe en quelques minutes. Dans les heures qui suivent rien ne permet plus de reconnaître le lieu de l'inoculation. 24 heures plus tard apparaît une rougeur légère et circonscrite qui va s'élargissant pendant trois jours, jusqu'à atteindre, dans le cas d'inoculations fortes (0 cm³ S à 1 cm³) le diamètre de la paume de la main. Dès le 2^e jour après l'inoculation, le point de pénétration de l'aiguille redevient visible, entourant une zone de mortification pourpre foncée presque noire, dont le diamètre égale en général le quart ou le sixième de celui de la lésion; laquelle apparaît à ce stade comme un placard rouge vif, chaud, infiltré, épais, mobile sur la paroi abdominale. En quelques jours la zone centrale nécrosée s'escarifie et tombe, en même temps qu'à la périphérie de la lésion l'inflammation régresse rapidement. Vers le 8^e jour après l'inoculation, autour de la plaie laissée par l'escarre éliminée, il ne reste plus qu'une zone indurée cicatricielle ou bourrelet, tissu fibreux qui persiste longtemps après la guérison.

En même temps qu'à la 24^e heure apparaît la rougeur locale, la température s'élève à 40° et plus, pour ne revenir à la normale que le 8^e jour après l'inoculation, dans les cas les plus typiques. Cette courbe, comme on le verra plus loin, est en réalité composée de deux choses : d'abord la réaction thermique liée à la culture locale, sur laquelle vient se greffer dans la suite la courbe de la maladie générale.

Si l'on sacrifie un cobaye porteur d'une telle lésion au maximum de la réaction cutanée, on trouve à l'autopsie sous la peau (ou la décollant soigneusement de façon à ne pas entraîner le pectorier)

(1) G. PARRIS et R. KAM, *Et. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXI, p. 343, démontrent récemment l'exactitude de ce point de vue.

une réaction inflammatoire de surface et d'épaisseur variable selon la quantité de virus inoculée, pouvant atteindre la surface de la peau de la main et une épaisseur de 5 à 7 mm.

Le tissu réactionnel méformé aux dépens de la couche dermo-hypodermique présente une coloration rouge vif, violacée par endroits, hémorragique, au centre de laquelle on trouve la zone de nécrose aseptique au niveau du point d'inoculation. Le muscle péronier est intact.

Cette lésion est une culture pure de virus bactériens dans le tissu cutané, en effet :

A) Le broyat de ce tissu réactionnel en milieu physiologique inoculé dans le péritoine du cobaye détermine une fièvre bactérienne typique accompagnée de périorchite. Disséminé dans la peau d'un cobaye neuf, il provoque la lésion caractéristique accompagnée de maladie générale (cinq passages de derme à derme ont pu être réalisés en série).

Le virus est présent dans la lésion dermique dès le début de la réaction (2^e jour) et jusqu'au début de la période de cicatrisation (7^e jour). Le 9^e jour de l'inoculation le broyat du tissu cicatriciel de la lésion ne contient plus de virus et ne donne plus la maladie au cobaye.

B) L'inoculation intracutanée de virus bactériens chez des cobayes immunisés par une maladie générale antérieure (boutonneuse ou fièvre pourprée) ne produit, comme GONZALEZ FERNÉZ déjà démontré chez l'homme, aucune réaction locale. Le virus en culture pure, le point d'inoculation ne devient jamais viable dans les jours qui suivent l'inoculation; il n'y a pas d'appel leucocytaire au niveau de ce point.

C) Les renseignements fournis par l'histologie de cette tache noire sont très démonstratifs :

a) Au début de la réaction (3^e jour), au moment où cliniquement le processus de nécrose n'est pas encore amorcé, on trouve :

— la couche épidermique intacte ;
— toute la couche dermo-hypodermique présente une réaction inflammatoire en nappe sur une large surface autour du point d'inoculation. Dans le feuillage lâche des fibres conjonctives, on trouve de très nombreux lymphocytes, plasmocytes et polymorphes. Epars dans ce tissu et sans relation visible avec poils, glandes, nerfs ou vaisseaux on trouve de nombreuses cellules mononucléaires du système réticulo-endothélial (histiocytes). Il n'y a aucun aspect nodulaire ni groupement particulier de ces cellules. Le maximum de la réaction se produit au niveau du point d'inoculation. La coloration de Weissen-Papanicolaou permet de déceler la présence de nombreuses bactéries intracellulaires.

b) A un stade plus avancé, il se produit une sorte de regroupement de toutes ces cellules réactionnelles autour des points où se produit une multiplication histocytaire intense : c'est-à-dire autour des vaisseaux, des follicules pileux et des glandes sébacées. A ce stade, on observe une réaction à type nodulaire importante, surtout périvasculaire, formée pour la plus grande part d'histiocytes. Ce processus, au lieu d'être comme dans la papule éruptive, d'origine endovasculaire, est essentiellement périvasculaire. Il s'agit là de cellules qui se sont multipliées sur place selon un phénomène analogue à celui que l'on observe dans le Kala-azar expérimental par exemple. L'endothélium des capillaires est souvent intact et la lumière de ceux-ci ne contient aucune thrombose. En même temps s'amorcent autour du point d'inoculation les processus de nécrose.

c) A la fin de la réaction, on retrouve l'aspect histologique de la tache noire décrit par PARR. Le plus gros de la lésion s'est atrophié et l'escarre formée se élève ; au-dessous d'elle s'ébauchent les processus d'épidermisation et le reste de la couche dermo-hypodermique est redevenu normal.

II. — Typhus marin.

On obtient avec ce virus, par le procédé de l'inoculation intracutanée, des résultats rigoureusement identiques à ceux obtenus avec le virus de la fièvre boutonneuse.

L'évolution de la lésion est la même macroscopiquement, et, dans le typhus marin comme dans la boutonneuse, aboutit à la formation d'une escarre, tache noire, caractéristique.

Histologiquement les lésions sont les mêmes.

Le broyat de cette culture locale en milieu physiologique est virulent du 2^e au 7^e jour.

Les cobayes immunisés antérieurement par ce virus ou un virus homologues (typhus épidémique) ne sont plus susceptibles de cultiver le virus marin dans leur tissu cutané.

III. — Fièvre pourprée des montagnes rocheuses.

Le broyat de vaginales, rate, suprénales de cobaye, ou de liques infectés dans quelques centimètres cubes d'eau physiologique inoculé même à doses très fortes (à cm³ 5 à 1 cm³) dans la peau du cobaye, ne produit aucune réaction locale, mais donne naissance à une maladie générale après un temps d'incubation identique à celui de la maladie provoquée par l'inoculation intrapéritonéale.

La peau reste absolument intacte et dès le 2^e jour on ne peut plus reconnaître le lieu de l'inoculation.

IV. — Typhus épidémique.

De même que dans la fièvre pourprée, nous avons utilisé pour les inoculations intracutanées de ce virus, les matériaux virulents les plus riches en cellules infectées.

Broyés de rats, de corvues, dans quelques centimètres cubes d'eau physiologique, en émulsion si nous qu'il s'agit de véritables greffes intracutanées de tissu vascular.



Fig. 3. — Typhus épidémique: site de la réaction locale (jeu après l'inoculation).

A 8 reprises différentes, ce mode d'inoculation ne nous a donné aucune réaction locale. Le matériel injecté se résorbe rapidement et le feu de l'inoculation n'est plus reconnaissable dès le 2^e jour. La maladie générale qui suit, à la même inoculation que celle provoquée par les autres modes d'inoculation.

Une seule fois, nous avons pu obtenir avec un hépat, de certains une légère multiplication du virus dans la peau d'un cobaye.

Débutant le 3^e jour de l'inoculation par une rougeur de la taille d'une pièce de 1 franc, et augmentant d'intensité jusqu'au début du 5^e jour, la lésion commence de régresser rapidement dès le 6^e jour. Une élévation thermique faible du 3^e au 6^e jour accompagnait cette réaction locale. Le matin du 7^e jour, le cobaye apprêté est sacrifié, le placard dermique lavé en eau physiologique.



Fig. 4. — La réaction locale au site de l'inoculation (jeu après l'inoculation).

est inoculé dans le périoste d'un cobaye neuf qui fait un typhus caractéristique et d'un cobaye ancien typhus qui ne fait aucune réaction.

Fait important, cet unique succès a été obtenu avec le virus de

passage (typhus historique de Tunisie) au moment où ce virus produisait chez le cobaye une périorchie transitoire à type typhus murin.

Inoculations intra-cutanées de virus dilué.

Dans le typhus murin de la fièvre boutonnaire, si l'on inocule dans la peau, non plus un virus très fort, mais au contraire un virus très dilué (broyat de vaginals, rate, arrêtes de cobayes ou broyat de tiques infectées dans 2.000 cm³ d'eau physiologique), virus ne contenant presque plus d'éléments cellulaires, on obtient encore une réaction, mais d'un type bien différent.

Une lésion locale se forme au 2^e jour, mais quelle que soit la quantité de virus dilué inoculée (0 cm³ à 1 cm³), elle est toujours très circonscrite et ne dépasse pas le volume d'une lentille. Dès le 3^e jour après l'inoculation, cette lésion cesse d'évoluer, se résorbe ensuite très rapidement et le 20^e jour il ne reste plus qu'un petit nodule induré résiduel.

Une élévation thermique faible et courte (28 heures à 40°) accompagne parfois le début de cette évolution, en aucun cas cette inoculation n'est suivie de maladie générale.

Les cobayes ainsi inoculés, éprouvés dans la suite par la voie périorchiale avec le même virus ou un virus homologues, se montrent tous vigoureusement immunisés.

Tout se passe comme si le processus de défense mis en œuvre par l'organisme pour juguler la réaction locale, suffisait pour engendrer une immunité générale définitive.

CONCLUSIONS

Le virus du typhus murin et celui de la fièvre boutonnaire, introduits dans la peau d'un animal réceptif, sous forme de cellules infectées, s'ensemencent et se développent rapidement dans les histocytes de ce tissu.

Le virus du typhus épidémique ne s'y multiplie qu'exceptionnellement.

Celui de la fièvre pourprée des Montagnes rocheuses ne s'y développe jamais.

La multiplication *in loco* est due au fait que le matériel virulent inoculé dans la peau ne peut se répandre que dans une aire restreinte où il reste en contact étroit avec le tissu sain. C'est de ce foyer que le virus continue de peoche en peoche le tissu environnant.

Dans la fièvre boutonnaire naturelle, le vecteur de la tique joue le même rôle de diffuseur de virus et, lésant gravement le tissu dermique, l'ensemence pendant toute la longue durée de la piqûre. L'inoculation naturelle du typhus murin par la puce obéit à un processus bien différent on le sait, ce n'est pas la piqûre qui est infectante et c'est par la contamination de la plaie minime et superficielle, par les déjections répandues à son voisinage, que se ferait l'inoculation de virus. La faible quantité de virus inoculée et le mode de pénétration explique l'absence de lésion locale.

La piqure de la tique dans la fièvre pourprée des Montagnes rocheuses représente un processus d'inoculation identique à celui de la fièvre boutonnaire, et cependant les auteurs ne signalent et l'expérience ne nous a jamais montré aucune lésion de multiplication spécifique à son niveau.

Cette aptitude à se fixer et à se développer rapidement dans un tissu explique peut-être la réaction de vaginitis périorchiale observée chez le cobaye par injection dans la cavité périorchiale de virus de fièvre boutonnaire ou de typhus murin; alors que la réaction est exceptionnelle et fugace avec le typhus épidémique et que dans la fièvre pourprée il s'agit, non d'une vaginitis, mais d'une orchite tertiaire et secondaire.

L'étude de la réaction des sérumes au contact des différents virus exanthémotiques fera l'objet de la seconde partie de ce travail.

Institut Pasteur de Marseille.