

Multiplication
des Virus Exanthématiques
dans les Tissus ⁽¹⁾

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.

CEELEN, 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

(1) L'essentiel de cette note a déjà paru dans le « *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* », T. XXIX, 1936, N° 4, pages 403-411.

maladie de lésions nodulaires périvasculaires identiques à celles du typhus épidémique.

PIERI et MOSINGER, D. OLMER et J. OLMER prélevèrent 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 BRUGÈAS, 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 inaperçue en l'absence de tout signe général. Puis le centre de la lésion se mortifie, 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 » (PIERI).

BOINET et PIERI 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 présentant ni congestion ni nodules leucocytaires périvasculaires... En résumé, on ne trouve au niveau de l'escarre ou de son voisinage aucune lésion histologique typique ».

COMBESCO, le premier, en 1931, réalise une « tache noire » expérimentale par inoculation dans le derme d'une paralytique générale, de virus boutonneux (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 chancre d'inoculation de la fièvre exanthématique de Marseille ».

CAMINOPETROS et CONTOS en 1933, publient l'observation clinique d'inoculations dermiques, qui, faites avec des produits très virulents (émulsions de vaginales de cobaye, broyat de tiques) leur donnent des résultats encore 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'incubation se confond avec la maladie ». Il en est de même chez les animaux sensibles à la fièvre boutonneuse (cobaye, cheval),

Nous-mêmes, depuis plusieurs années, avons 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 couche sous-cutanée, une réaction particulière, et ceci non seulement dans la fièvre boutonneuse mais dans le typhus murin.

Nous avons eu 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 peaucier 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'épand toujours uniformément en profondeur de l'épiderme à l'aponévrose du peaucier (1).

I. — FIEVRE BOUTONNEUSE.

1) COBAYE :

Une quantité, même très faible (0 cm³, 1 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, détermine constamment chez cet animal une réaction à type particulière.

L'inoculation produit dans la peau une élévation bien limitée qui se résorbe en quelques minutes. Dans les

(1) O. FABBARI et E. KEHL, *C. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXII, p. 303 documentent récemment l'exactitude de ce point de vue.

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 8 à 1 cm³) le diamètre de la paume de la main. Dès le 4^e jour après l'inoculation le point de pénétration de l'aiguille redevient visible, centrant 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 infiltrée cicatricielle en 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 (en la décollant soigneusement de façon à ne pas entraîner le peaucier) une réaction inflammatoire de surface et d'épaisseur variable selon la quantité de virus inoculée, pouvant atteindre la

surface de la paume de la main et une épaisseur de 5 à 7 mm.

Ce tissu réactionnel néoformé 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 peaucier est intact.

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

A) Le broyat de ce tissu réactionnel en eau physiologique inoculé dans le péritoine du cobaye détermine une fièvre boutonneuse typique accompagnée de périorchite.

Exemple :

Le 11 juin 1933, le cobaye 33/6 (même passage sur cobaye de virus BCG au sérum de Staphylocoques de Mascotte) est sacrifié en pleine fièvre et vaginalité. On braye rate, vaginales et une aurole dans 2 cc d'eau physiologique dans un inocule 1 cc en 4 boutons cutanés abdominaux au cobaye mâle neuf 33/32.

Le reste du broyat dilué dans 15 cc d'eau physiologique sert à inoculer deux cobayes neufs témoins dans le péritoine : cobayes 33/30 et 33/31. Ces deux cobayes font, à partir du 15/6 une fièvre boutonneuse typique accompagnée de périorchite.

Cobaye 33/32 : 12/6 : pas de réaction locale.

13/6, apparition aux 4 points d'inoculation d'une rougeur de la taille d'une lentille. La température s'élève à 40° C. La réaction va en augmentant jusqu'au 15/6, date à laquelle le cobaye 33/32 est sacrifié. Les quatre points de réaction dermique ont atteint la taille d'une pièce de 1 franc et une épaisseur de 3 mm environ. Le pus de l'abscès inséré au côté et rebattu, mené à sa face interne, quatre foyers distincts de réaction inflammatoire de coloration rouge vif, hémorragique, entourés par une zone à tendance nécrotique. L'un de ces foyers est prélevé avec la peau et fixé pour histologie. Les trois autres sont prélevés séparément par râclage de la face interne de la peau et le produit (du volume d'une grosse noisette) est broyé dans 4 cc d'eau physiologique qu'on inocule dans le péritoine de deux cobayes neufs : 33/33 et 33/34.

Après 4 jours d'incubation, ces cobayes font une fièvre boutonneuse caractéristique accompagnée de périorchite.

Ce broyat, inoculé dans la peau d'un cobaye neuf, provoque la lésion caractéristique accompagnée de maladie générale, cinq passages de derme à derme ont pu être réalisés en série.

Expériences :

Le 17 octobre 1933, le cobaye 33/35 (5ème passage sur cobaye virus BCG au sérum de Staphylocoques de Casablanca) est sacrifié en pleine vaginalité et fièvre.

On braye vaginales, rate et une aurole dans 20 cc d'eau physiologique dans un inocule 1 cc en trois intradermiques au cobaye mâle neuf 33/31 et 4 cc dans le péritoine de deux cobayes mâles neufs témoins 33/32 et 33/33. Ces deux cobayes s'infectent : fièvre et périorchite.

Le 22/11 fait un gros placard dermique aux trois points d'inoculation. Ce placard est prélevé aseptiquement et broyé en eau physiologique (10 cc) le 22 octobre (6ème jour) ; on inocule 1 cc en trois intradermiques au cobaye mâle neuf 33/30 et 4 cc dans le péritoine d'un cobaye mâle témoin 33/31. Celui-ci s'infecte au bout de 3 jours : fièvre et périorchite.

Le 22/11 fait un fort placard aux trois points d'inoculation. Ce placard, prélevé le 22/11 (8ème jour) est broyé dans 4 cc d'eau physiologique, dont on inocule 2 cc en trois intradermiques au cobaye mâle neuf 33/35 et 2 cc dans le péritoine d'un cobaye mâle témoin 33/34. Celui-ci fait une réaction charnue : fièvre peu élevée et de courte durée, pas de périorchite.

Le 22/11, par ailleurs, fait un superbe placard dermique. Ce placard, prélevé le 2 novembre (5ème jour) est broyé dans 10 cc d'eau physiologique, dont on inocule 1 cc en trois intradermiques au cobaye mâle neuf 33/34 et 4 cc dans le péritoine d'un cobaye mâle témoin 33/33. Celui-ci s'infecte après une incubation de cinq jours (fièvre et périorchite).

Le cobaye 33/34 fait un gros placard dermique, qu'on préleve le 4/11 (5ème jour), broyé dans 10 cc d'eau physiologique, il est inoculé dans le péritoine de deux cobayes mâles neufs qui s'infectent après une incubation de trois jours.

La spécificité de l'infection d'un certain nombre des cobayes témoins péritoneux a été contrôlée par la suite par l'épreuve de la réinoculation avec le virus de la fièvre pourpurrée des Montagnes Rocheuses. Après deux ou trois à cette épreuve.

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.

Exemple :

Le 10/12/1933, le cobaye 24/24 (1^{er}ème passage sur cobaye du virus BQ7) est sacrifié en pleine fièvre et vaginalité. On trouve vaginales, sale et une couronne dans 20 cc d'eau physiologique, dont on inocule 1 cc dans la derme et 1 cc dans le péritoine de 12 cobayes mâles neufs.

Tous réagissent. Réaction locale dérivique et maladie générale.

L'un d'eux, nos. 24/24, est sacrifié le 14/12 (3^{ème} jour de la réaction dérivique). Le produit de décollage de la lésion dérivique est inoculé dans le péritoine d'un cobaye neuf 24/24, qui s'infecte après quatre jours d'incubation.

Le 21/III, un autre des douze cobayes : 24/22, est sacrifié. La lésion dérivique est en régression ; l'escarre centrale se divise. Le broyat dans 10 cc d'eau physiologique de cette lésion est inoculé dans le péritoine et le derme de deux cobayes mâles neufs qui ne s'infectent pas (pas de réaction dérivique, pas de fièvre).

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

Exemple :

Le 14/03/1933, le cobaye 50/50 (1^{er}ème passage du virus BQ7) est sacrifié en pleine fièvre et vaginalité.

Vaginales, sale et macération sont broyées dans 20 cc d'eau physiologique. On inocule 1 cc dans la derme de chacun des cobayes suivants : 27/40 cobaye neuf ténuin — 26/35 et 24/40 : cobayes ayant eu la fièvre pourprée des Nicotiana glaberrima trois mois auparavant ; 40/20 et 40/21 : cobayes ayant eu la fièvre boutonneuse un mois auparavant.

On inocule encore 4 cc du même broyat dans le péritoine d'un cobaye mâle neuf 20/21.

Les cobayes neufs 27/40 et 27/41 s'infectent.

Le 27/40 développe une forte réaction locale.

Les 24/36, 24/46, 40/20 et 40/21, immunisés contre ce virus, ne font aucune réaction locale ni générale.

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 feu-trage lâche des fibres conjonctives, on trouve de très nombreux lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires. 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 WOLBACH-PINKERTON permet de déceler la présence de nombreuses Rickettsias 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 PIERI. Le plus gros de la lésion s'est nécrosé 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.

En dehors du cobaye, nous avons eu l'occasion d'éprouver la sensibilité de la peau d'autres animaux, réceptifs ou non, au virus de la fièvre boutonneuse.

2) MOUTON :

Le mouton, considéré comme non réceptif (G. BLANC) au virus de la fièvre boutonneuse, peut cependant héberger et cultiver le virus dans son tissu dermique.

Expérience :

Le 24/10/1933, un mouton reçoit dans le dos 3 cc d'une émulsion de 25 cc d'eau physiologique des végétales et de la rate d'un cobaye 82/8 (même passage sur cobaye du virus 80/7), sacrifié en plein ébène et vaginite : au même temps que lui sont inoculés (pétiloies) deux cobayes neufs : 83/35 et 83/36 qui lui servent de témoins : tous deux s'infectent (ébène et vaginite).

Ce mouton fait une réaction dermique nette, débute quatre jours après l'inoculation, cette réaction augmente pendant trois jours jusqu'à atteindre la diamètre d'une pièce de 20 francs et une épaisseur de près de 1 cm.

Puis la lésion, de rouge qu'elle était, devient violacée, diminue peu à peu sans tendance à l'escarre et finit par disparaître complètement quinze jours après l'inoculation.

Des qu'un passage n'a été fait à partir de ce passage dermique, il semble bien qu'il s'agisse d'une réaction spécifique chez un animal non réceptif.

3) LAPIN :

Le lapin, réceptif au virus de la fièvre boutonneuse, mais seulement sous forme inapparente (JOYEUX et PRÉRI), réagit localement à l'inoculation dermique de ce virus.

Exemple :

Deux lapins sont inoculés dans le dos (3 cc) avec le même virus que le mouton ci-dessus, lapins 83/39 et 83/41. Tous deux développent une réaction dermique nette à partir du 3ème jour, réaction nette ne dépassant pas le volume d'un pois et n'étant pas de réaction générale, température normale.

Trois jours après l'inoculation, le 27/10, on prélève sous anesthésie le nodus dermique du lapin 83/39. Ce nodus broyé dans 5 cc d'eau physiologique, est inoculé dans la poitrine d'un cobaye neuf qui s'infecte après une incubation de six jours (fièvre et vaginite).

4) RAT :

Le rat reconnu réceptif (CAMINOPETROS) au virus de la fièvre boutonneuse, ne nous a pas donné de résultats bien nets. La difficulté de réussir une inoculation véritablement dermique ou au moins dermo-hypodermique chez cet animal en est peut-être la cause. Une seule fois nous avons vu se développer une réaction nette dont la spécificité n'a pas été contrôlée.

II — TYPHUS MURIN.

1) COBAYE :

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 murin comme dans la

boutonneuse, aboutit à la formation d'une escarre, tache noire, caractéristique.



Fig. 2. — Typhus murin : début de la réaction (cinquième jour après l'inoculation).

Histologiquement, les lésions sont les mêmes.

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

Les cobayes immunisés antérieurement par ce virus ou un virus homologue (typhus épidermique) ne sont



Fig. 3. — La même réaction au stade de l'escarre (cinquième jour après l'inoculation).

plus susceptibles de cultiver le virus murin dans leur tissu cutané.

2) RAT :

Le rat, animal de choix pour l'entretien de ce virus, réagit nettement à l'inoculation cutanée. La constance de sa réaction permet même d'établir un test d'infection de cet animal en dehors de toute autre observation.

Tout rat ayant reçu du virus murin dans la peau développe une réaction locale suivie de maladie générale. Cette voie d'inoculation est au moins aussi efficace que la voie péritonéale tout en étant moins dangereuse.

Chez le rat, la lésion, moins étendue que chez le cobaye (elle ne dépasse jamais le diamètre d'une pièce de cinquante centimes) présente les mêmes caractères macroscopiques et microscopiques.

3) LAPIN :

Cet animal, malgré sa très faible réceptivité au virus murin, réagit cependant à l'inoculation cutanée. La lésion dermique, identique à celle produite chez le même animal par le virus de la fièvre boutonneuse, est également spécifique.

Exemple :

Le 25/10/1935, le cobaye 32/21 (11ème passage du virus T.M.C. III) est sacrifié en pleine fièvre et vaginalité. Vaginales, rate et ure supérieures sont broyées dans 10 cc d'eau physiologique. On inocule 5 et 8 de ce virus en une inoculation à chacun des lapins 50/45 et 50/42 et 2 cc au cobaye témoin 50/19. Celui-ci fut un typhus murin typique.

Ces deux lapins développèrent à partir du 17/10 une réaction dermique qui va en augmentant pendant trois jours jusqu'à atteindre la taille d'un petit pois.

Le 18/10, le lapin 50/42 est sacrifié, le placard dermique broyé en eau physiologique est inoculé dans le péritoine d'un cobaye mâle qui s'infecte après une incubation de six jours.

4) MOUTON :

Le mouton semble réagir également à l'inoculation dermique.

Le 10/1/1935, le mouton 287 reçoit trois inoculations dermiques de 0 et 7 chacune broyées dans 20 cc des vaginales de la rate et de la surrénale du cobaye 52/31 (14ème passage du virus T.M.C. III) sacrifié en pleine fièvre et vaginalité.

Trois cobayes témoins, 62/28, 62/25 et 62/43, inoculés dans le péritoine s'infectent après cinq jours (fièvre et vaginalité).

Du 12/3 au 20/3, une réaction dermique se développe aux trois points d'inoculation, atteignant au maximum le diamètre d'une pièce de 0,50 à chaque point.

La spécificité de cette réaction n'a pas été contrôlée.

5) ANE :

L'âne est réceptif sous forme apparente au virus du typhus murin (G. BLANC et L. A. MARTIN).

Avec notre collègue, L. A. MARTIN, nous avons pu constater que cet animal réagit fortement à l'inoculation dermique de ce virus.

Expériences :

Le 10/8/35, l'âne III reçoit, au côté droit de l'encolure, 2 et un deux intradermiques du virus broyé dans 25 cc des vaginales de la rate et de la surrénale du cobaye 62/65 (15ème passage du virus T.M.C. III), sacrifié en pleine fièvre et vaginalité. Deux cobayes - 62/26 et 62/59 reçoivent 1 cc dans le péritoine et un cobaye - 62/17, 1 cc dans le derme du même virus 62/58 et 62/60 s'infectent après une incubation de trois jours (fièvre et vaginalité). 62/17 fait une réaction locale typique accompagnée de maladie générale. L'âne X développe à partir du 16/4, une réaction dermique qui s'étend rapidement jusqu'à atteindre la taille d'une pièce de 50 de chaque côté de l'encolure. Le 17/4, on prélève sous asepsie le placard du côté droit de l'encolure. Ce placard, d'une épaisseur

de 14/4/35, l'âne X reçoit 4 cc en quatre intradermiques, à droite et à gauche de l'encolure, du virus dans 25 cc des vaginales de la rate et de la surrénale du cobaye 62/65 (15ème passage du virus T.M.C. III), sacrifié en pleine fièvre et vaginalité. Deux cobayes - 62/26 et 62/59 reçoivent 1 cc dans le péritoine et un cobaye - 62/17, 1 cc dans le derme du même virus 62/58 et 62/60 s'infectent après une incubation de trois jours (fièvre et vaginalité). 62/17 fait une réaction locale typique accompagnée de maladie générale. L'âne X développe à partir du 16/4, une réaction dermique qui s'étend rapidement jusqu'à atteindre la taille d'une pièce de 50 de chaque côté de l'encolure. Le 17/4, on prélève sous asepsie le placard du côté droit de l'encolure. Ce placard, d'une épaisseur

de 2 cm², est de couleur rose ou blanchâtre. Il n'est lié par aucun liquide séro-sanguinolent. On le sent après décapage aux ciseaux dans 15 cc d'eau physiologique, dont on inocule 1 cc dans le dosse et 4 cc dans le péritoine de chacun des cobayes 65/20 et 66/21 ; cobayes nains noirs et 62/03, souches T.M.C. III, âgés depuis un mois.

Les cobayes 65/20 et 66/21 s'infectent (réaction dermatoglycose et respiratoire), le cobaye 62/03 ne fait aucune réaction ni locale ni générale.

La réaction du côté gauche de l'ensemble continue d'évoluer. Elle diminue d'intensité et de surface dès le 20/4 ; étant donné l'épaisseur de l'épiderme, il n'y a aucune tendance à l'encroûte.

La plaie épidermique du côté droit étant infectée, la courbe thermique de cet âme ne peut être interprétée utilement.

III. — FIEVRE POURPREE DES MONTAGNES ROCHEUSES.

Le broyat de vaginales, rate, surrénales de cobaye, ou de tiques infectées, dans quelques centimètres cubes d'eau physiologique, inoculé même à doses très fortes (0 cm², 5 à 2 cm²) 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 EPIDÉMIQUE.

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 : broyats de rate, de cerveau, dans quelques centimètres cubes d'eau physiologique, en émulsion si

dense qu'il s'agit de véritables greffes intracutanées de tissu virulent.

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

Une seule fois, nous avons pu obtenir avec un broyat de cerveau 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 commença 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 apyrétique est sacrifié, le placard dermatique broyé en eau physiologique est inoculé dans le péritoine 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 Tunis) au moment où ce virus produisait chez le cobaye une périorchite transitoire à type typhus murin.

INOCULATIONS INTRACUTANÉES DE VIRUS DILUÉ

Dans le typhus murin et la fièvre boutonneuse, si l'on inocule dans la peau, non plus un virus très fort, mais au contraire un virus très dilué (broyat de

vaginales, rate, surrénales de cobayes ou broyat de tiques infectées dans 1.000 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 ce soit la quantité de virus dilué inoculée (0 cm³ à 1 à 1 cm²), 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 5^e jour il ne reste plus qu'un petit nodule induré cicatriciel.

Une élévation thermique faible et courte (48 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 péritonéale avec le même virus ou un virus homologue, se montrent tous rigoureusement 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 boutonneuse, introduits dans la peau d'un animal réceptif, sous forme de cellules infectées, s'ensemencent et se développent rapidement dans les histiocytes 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 contamine de proche en proche le tissu environnant.

Dans la fièvre boutonneuse naturelle, le rostre de la tique joue le même rôle de diffuseur de virus et, lézant 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 fait l'inoculation du virus. La faible quantité de virus inoculée et le mode de pénétration expliquent l'absence de lésion locale.

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

Enfin, le phénomène de culture locale intracellulaire de virus, à l'instar de celui de l'iridocyclite étudié récemment par G. BLANC et L. A. MARTIN, dont il se rapproche sans doute étroitement, est susceptible de

se produire chez des animaux à réceptivité générale apparente, faible ou nulle.

Il permet de mettre en évidence cette réceptivité directement, par une technique plus simple et sûre que celle qui consiste à rechercher le virus, introduit dans l'organisme par la veine ou une autre voie générale, dans les organes où il a pu se développer, tels que le cerveau ou la rate.

*
**

Depuis la première impression de cette note (Pathologie exotique) nous avons retrouvé dans un travail de MOOSER une note où l'auteur signale une réaction locale au niveau de la peau lors d'inoculations sous-cutanée de « tabardillo ». MOOSER décrit en quelques lignes l'histologie de la lésion.

MOOSER H. Tabardillo, an american variety of typhus. *Journ. Inf. dis.* 1929, XLIV, 186.