

# **Sur une variation brusque spontanée du tropisme de la « souche française » neurotrophe du virus de la fièvre jaune**

PAR

Louis van den BERGHE

---

## I. — INTRODUCTION.

Les variations brusques spontanées constituent l'une des propriétés les plus récemment connues et les plus intéressantes des virus filtrants.

Ces variations ont été signalées surtout pour les virus des plantes et notamment pour la « mosaïque » du tabac dont les différents variants sont classiques.

Les variations spontanées sont par contre relativement peu fréquentes pour les virus des animaux et de l'homme. W.-H. Andrewes et R.-E. Shope (1936) ont signalé un phénomène semblable pour le virus des fibromes de lapins, qui peut donner lieu brusquement à de la nécrose et non à une néoplasie (1). D'aucuns ont émis l'hypothèse que plusieurs maladies de poules dues à un agent filtrant, telles que la paralysie, les fibromes, les leucoses et érythroblastoses, seraient des variations pathologiques dues à un seul et même virus (L. van den Berghe et F. d'Ursel, 1939, 14).

Cependant la plupart des variations observées pour les virus d'animaux et de l'homme ne sont pas spontanées mais provoquées par une modification des conditions biologiques.

Le virus de la fièvre jaune a fourni des exemples caractéristiques de ces variations expérimentales. M. Theiler (1930) parvint ainsi, par passages successifs dans le cerveau de souris, à obtenir un neurotropisme de la « souche française » isolée par W. A. Sellards (9). Ce virus pourrait être considéré comme un virus « fixe », si quelques variations brusques dans la pathogénicité et le tropisme n'avaient été signalées chez le singe. G. Stephanopoulo (1932) a signalé la mort par hépatite amarile d'un *Macacus rhesus* inoculé par la voie intracérébrale avec un 160° passage sur une souris de virus neurotrope (8). D'autre part, G. M. Findlay et F. D. Mac Callum (1938) ont obtenu à trois reprises le même phénomène chez des *Macacus rhesus* inoculés dans le cerveau avec le 750° passage de virus amaril neurotrope (5). Le virus recueilli par ces auteurs dans le sang et le foie des singes se comportait toutefois comme un virus neurotrope non modifié, les souris mourant toutes dès le cinquième jour de l'inoculation intracérébrale. La variation observée dans cette expérience se rapporte ainsi à la localisation pathologique plutôt qu'à la nature même du virus. Il peut en avoir été de même dans l'observation relatée par G. Stephanopoulo, cet auteur n'ayant pas cherché, semble-t-il, à déterminer le tropisme du virus recueilli dans le foie du *Macacus rhesus*.

G. M. Findlay et L. P. Clarke (1934) ont, d'autre part, produit des lésions hépatiques mortelles chez le hérisson d'Europe après des inoculations sous cutanées de virus neurotrope (2-3). Ces mêmes auteurs (1935) provoquèrent une variation brusque viscérotrope du virus neurotrope injecté directement dans le foie de *Macacus rhesus* (4). Le virus tuait les singes sensibles par inoculation sous-cutanée et ne reprenait son neurotropisme qu'après une vingtaine de passages intracérébraux à la souris.

J'ai enfin eu l'occasion de signaler (1939) le résultat surprenant d'une inoculation intracérébrale d'un 322° passage du virus neurotrope à un *Papio jubilaesus*, singe Cynocéphale, provenant du Katanga, Congo Belge (12). Le but de l'expérience avait été de rechercher la susceptibilité au virus neurotrope de ce singe, qui s'était, au cours d'expériences sur la transmission intrarachidienne de trypanosomose, révélé assez différent des autres Cynocéphales. Contre toute attente, l'animal ne présenta

aucun symptôme d'encéphalite et son autopsie, effectuée le septième jour, démontrait l'existence d'une hépatite amarile caractéristique.

Contrairement aux expériences de G. M. Findlay et F. D. Mac Callum (5), le virus isolé du foie se révéla viscérotrope aussi bien par inoculation sous-cutanée des *Macacus rhesus* que par inoculation intracérébrale des souris.

Cette observation constituait dans la littérature la première variation brusque et spontanée de tropisme du virus neurotrope. Le caractère précaire de la « fixité » du virus neurotrope de la fièvre jaune était clairement mis en évidence. Dans une deuxième note, présentée au 3<sup>e</sup> Congrès de Microbiologie à New-York (1939), j'ai signalé comment une expérience de contrôle effectuée dans les mêmes conditions sur un deuxième *Papio jubilaus* n'a fourni d'autre résultat que celui d'une encéphalite amarile classique (13).

Je me propose de relater ici par le détail, les observations qui ont fait l'objet des deux notes précitées ainsi que les expériences de contrôle effectuées depuis la parution de celles-ci.

## II. — PHÉNOMÈNE DE DISSOCIATION EN VIRUS NEUROTROPE ET VIRUS VISCEROTROPE DE LA « SOUCHE FRANÇAISE » NEURÔTROPE DE FIÈVRE JAUNE (322<sup>e</sup> passage).

Le seul singe qui reproduise assez fidèlement l'image de la fièvre jaune viscérale humaine est le *Macacus rhesus* asiatique. Une inoculation sous-cutanée de virus amaril viscérotrope détermine la mort en 4 à 12 jours avec hémorragies gastriques, une hépatite destructive, une albuminurie intense et une forte leucopénie. L'inoculation intracérébrale du virus neurotrope au *Macacus rhesus* provoque la mort par encéphalite, sans aucune lésion viscérale; le virus étant presque exclusivement présent dans le tissu nerveux. Tous les singes et notamment ceux qui appartiennent au genre *Papio*, développent à la suite de la même inoculation une encéphalite amarile en tous points comparable à celle du *Macacus rhesus* et des souris.

Une inoculation intracérébrale de 0,25 cc. d'une suspension à 10 p. c. de cerveau de souris provenant d'un 322<sup>e</sup> passage de virus neurotrope (« souche française » donnant chez la souris 50 p.c. de mortalité au 100.000<sup>e</sup>) fut pratiquée le 10 février 1939 chez un *Papio jubilaeus*. Cinq jours après l'injection, ce singe paraissait très malade sans présenter toutefois de symptômes d'encéphalite. La température rectale atteignait 40°4. Le lendemain l'animal était prostré, la température se maintenant à 39°7. Le 17 février 1939 celle-ci tombait brusquement en dessous de 37°. L'animal couché sur le flanc ne respirait plus qu'imperceptiblement. Il fut examiné sans plus attendre. L'autopsie, dont voici le protocole, offrait le tableau caractéristique de la fièvre jaune viscérale chez le *Macacus rhesus* :

A l'examen du cadavre, la peau de la face et des paupières n'offrait pas de teinte ictérique. Le système nerveux central ne présentait aucun signe particulier. Par contre, dès l'ouverture de la cavité thoracique et abdominale, un ictère viscéral apparaissait très nettement, en particulier sur la crosse aortique, le péricarde, le foie et les reins. Le liquide coelomique peu abondant n'était cependant pas teinté en jaune, pas plus que le liquide encéphalo-rachidien. Le cœur était flasque. Quelques pétéchies s'observaient sur la plèvre pariétale ainsi que des suffusions sanguines dans l'estomac. Sur la muqueuse gastrique, des lignes grumeleuses noires se dessinaient aussi, dues à des extravasations sanguines. Le foie n'était pas augmenté de volume et sa couleur était d'un rouge très pâle. A la pression, cette couleur devenait jaune chamois. A la tranche, le parenchyme hépatique, après écoulement de sang, avait une teinte mastic. Les lobules hépatiques étaient nettement visibles. La rate avait un volume normal, la vessie ne contenait pas d'urine.

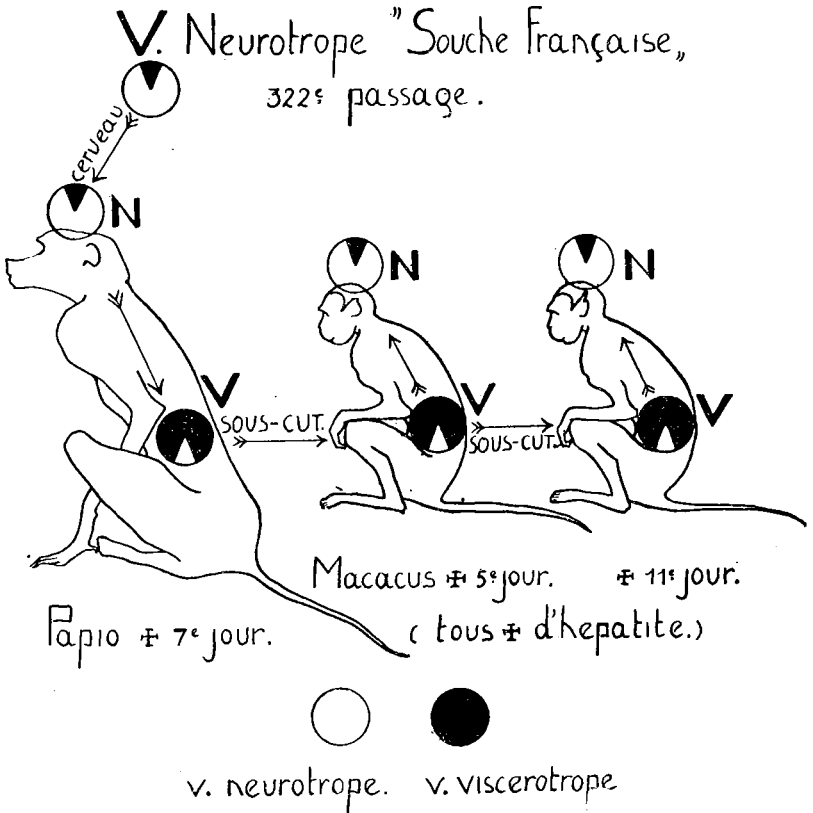
1. — *Etude du virus isolé dans le cerveau et le foie  
du Papio jubilaeus 1.*

Le broyage de foie du *Papio jubilaeus*, inoculé sous la peau d'un *Macacus rhesus*, détermina la mort de celui-ci le cinquième jour, en hypothermie et leucopénie. L'autopsie révélait tous les signes de l'infection amarile. Un deuxième passage fut effectué en partant du foie de ce Macaque par inoculation sous-cutanée d'un second *Macacus rhesus*. Celui-ci fut examiné le onzième jour après l'inoculation alors que, moribond, il présentait une forte leucopénie et une température descendue

à 35°. L'autopsie du *Macacus rhesus* 2 fut, elle aussi, caractéristique de la fièvre jaune viscérale. La nature viscérotrope du virus recueilli dans le foie du *Cynocéphale* se trouvait ainsi affirmée à la suite de deux passages en série sur l'animal classiquement sensible à ce virus. La nature viscérotrope du virus recueilli dans le foie du *Cynocéphale* et des deux macaques fut aussi confirmée par l'inoculation intracérébrale à la souris. Au cours des trois premiers passages, les souris mouraient entre le sixième et le douzième jour après l'inoculation cérébrale. La durée d'évolution de l'encéphalite devint graduellement plus courte par passages successifs, pour atteindre 5 à 6 jours au quatrième passage, conformément aux premières observations faites par M. Theiler au cours de la transformation chez la souris par voie intracérébrale du virus viscérotrope en virus neurotrope (9).

La nature du virus amaril dans le cerveau du *Cynocéphale* fut déterminée par l'inoculation intracérébrale à la souris. Ainsi que l'on pouvait s'y attendre le virus se comporta comme la souche neurotrope non modifiée, déterminant dès le premier passage des encéphalites mortelles au cinquième jour. Le virus amaril fut aussi recherché dans le cerveau des deux *Macacus rhesus* et l'inoculation intracérébrale aux souris révéla contre toute attente la présence d'un virus redevenu neurotrope. Si dans le *Papio jubilaus* le virus tout en se maintenant sous sa forme neurotrope dans le cerveau, s'était transformé en un virus viscérotrope dans le foie, ce même virus viscérotrope, présent dans le foie des deux *Macacus rhesus* inoculés sous la peau, s'était transformé en sens inverse en virus neurotrope dans le cerveau de ces deux singes. Le premier tableau annexé à ce texte schématise ces transformations de tropisme du virus par le sens des flèches, différent pour les deux Macaques et pour le *Cynocéphale*.

TABLEAU N° 1.



Le deuxième tableau indique l'ensemble des inoculations faites sur souris en partant du cerveau et du foie du cynocéphale et des deux macaques. Chaque cercle représente un passage sur six souris et le chiffre inscrit au centre du cercle indique la durée d'évolution en jours de l'encéphalite.



La nature amarile des virus isolés dans le foie et dans le cerveau des trois singes, fut vérifiée par les tests de protection chez la souris en présence de sérums positifs connus et de sérums normaux de contrôle (11).

2. — *Etude anatomo-pathologique  
du foie du Papio jubilaeus n° 1.*

Les lésions du foie déterminées par la fièvre jaune affectent surtout le parenchyme hépatique. Si les lobules restent bien délimités, par contre les travées internes sont disloquées et les cellules disposées en désordre. La dégénérescence grasseuse débute par la périphérie du lobule et progresse vers le centre. Le cytoplasme des cellules hépatiques est troué de vacuoles. La majorité des noyaux est en état de pycnose.

Le diagnostic d'hépatite amarile repose essentiellement sur les trois éléments suivants : 1° répartition dite de la Rocha Lima du lobule hépatique en trois zones : une interne péricentrolobulaire, et une externe où dominant des cellules chargées de graisse mais presque intactes, et une zone moyenne où l'intégrité des cellules est profondément atteinte; 2° corps réfringents éosinophiliques de Councilman dans le protoplasme des cellules parenchymateuses des trois zones mais surtout visibles aussi dans la zone moyenne; 3° grains éosinophiliques de Torrès à l'intérieur des noyaux des cellules.

L'image de la fièvre jaune chez le *Macacus rhesus* se différencie assez nettement de celle que l'on retrouve chez l'homme. Cette différence repose essentiellement sur le fait que les corps de Councilman sont nombreux chez l'homme et rares chez le *Macacus rhesus* tandis que les corpuscules de Torrès sont beaucoup plus caractéristiques chez ce singe que chez l'homme.

L'aspect anatomo-pathologique du foie du *Papio jubilaeus* se superpose dans son ensemble à l'image anatomopathologique classique de l'homme et du *Macacus rhesus* : désordre des travées, nécrose cellulaire, pycnose des noyaux.

En dépit de l'aspect macroscopique cependant caractéristique du foie et de la vacuolisation intense des cellules hépatiques, la dégénérescence grasseuse ne put être mise en évidence de



façon nette, ni par la coloration au Soudan III, ni par la coloration au rouge Congo. Par contre, la coloration au bleu Nil donna à la périphérie du lobule une coloration bleu foncé intense en gouttes brillantes due aux acides gras, et des points violacés dus aux lipoides. L'absence de coloration rouge, et partant de graisse neutre, fournit peut-être l'explication de l'échec des colorations au Soudan III et au rouge Congo.

Cependant c'est par les inclusions éosinophiliques, que le foie du Cynocéphale se différencie assez nettement aussi bien de celui de l'homme que de celui du *Macacus rhesus*. Les corps de Councilman sont rares comme chez le *Macacus rhesus*. Les inclusions nucléaires sont beaucoup plus nettes et dans l'ensemble plus grosses et plus délimitées que ne le sont les grains de Torrès. Très souvent il n'y a qu'une seule inclusion sphérique par noyau, parfois plus grosse que le nucléole, et contrastant nettement avec celui-ci par une couleur rose vif. Ailleurs il y a deux inclusions sphériques par noyau, de grosseur souvent égale. Exceptionnellement ces inclusions sont multiples, plus fines, et elles peuvent alors prendre l'aspect de grains de Torrès typiques. Beaucoup de noyaux ont l'aspect rétracté de la pycnose et la coloration acidophile massive que l'on rencontre aussi bien dans le foie de l'homme et du *Macacus rhesus*. Les inclusions sphériques volumineuses, le plus souvent uniques ou doubles, qui se retrouvent dans les noyaux des cellules hépatiques du *Papio jubilaeus* ressemblent en tous points à celles que S. Nicolau, L. Kopciowska et M. Mathis ont décrites et dessinées dans les neurones de l'encéphale, de la moelle et des ganglions spinaux de souris et de cobayes infectés par le virus amaril.

Des inclusions analogues ont été décrites dans plusieurs tissus chez divers animaux et elles sont généralement considérées dans la littérature comme des manifestations de maladies à virus « spontanées ». Toutefois aucune inclusion de cet ordre n'a été jusqu'ici signalée dans le foie du singe. Par ailleurs, il est infiniment plus logique d'admettre que les inclusions observées dans les noyaux des cellules hépatiques de *Papio jubilaeus* sont dues à l'infection amarile plutôt qu'à une maladie à virus antérieure et inconnue qualifiée de « spontanée ». Au reste,

je n'ai pas retrouvé ces inclusions dans le foie normal de *Papio jubilaeus*. L'aspect particulier des inclusions acidophiles chez ce singe ne doit pas surprendre si l'on envisage les divergences de même ordre rappelées plus haut, entre les inclusions chez l'homme et chez le *Macacus rhesus*.

### III. — TENTATIVE DE REPRODUCTION DU PHÉNOMÈNE DE DISSOCIATION DU TROPISME.

Un deuxième *Papio jubilaeus* adulte reçut par injection intracérébrale 0,25 cc. d'un 327<sup>e</sup> passage du virus neurotrope de la « souche française ». L'expérience était ainsi établie dans les mêmes conditions que celle relatée dans le chapitre précédent. Le phénomène de dissociation du virus ne se reproduisit cependant pas et le singe mourut d'encéphalite après six jours.

L'examen anatomo-pathologique macroscopique ne révéla aucune atteinte viscérale, et le virus recueilli dans le cerveau aussi bien que dans le foie présentait des propriétés neurotropes tant chez les souris que chez le macaque. Un broyage de foie fut en effet inoculé sous la peau d'un *Macacus rhesus* qui survécut à cette inoculation et développa par la suite une immunité anti-amarile mise en évidence par le test de protection à la souris.

Le deuxième tableau rend compte également du résultat négatif de l'essai effectué sur le *Papio jubilaeus* 2. L'échec de cette expérience de contrôle était une indication du caractère fortuit, sporadique, de la variation brusque spontanée obtenue lors de la première expérience.

### IV. — SUSCEPTIBILITÉ DU CYNOCÉPHALE *PAPIO JUBILAEUS* AU VIRUS VISCÉROTROPE « SOUCHE ASIBI ».

Le développement aisé d'une fièvre jaune viscérale chez le premier *Papio jubilaeus* à la suite d'une inoculation du virus neurotrope, pouvait être l'indice d'une susceptibilité particulière de ce singe au virus viscérotrope non modifié.

Afin de vérifier cette hypothèse, un *Papio jubilaeus* fut ino-

culé sous la peau en même temps qu'un *Macacus rhesus* avec la « souche Asibi » dont le virus est très viscérotrope pour l'homme et pour le *Macacus rhesus*.

Tandis que le *Macacus rhesus* mourait, après quatre jours, d'hépatite amarile caractéristique avec présence de sang dans la cavité gastrique, le Cynocéphale survécut à l'inoculation et développa à la suite de celle-ci une immunité amarile décelable dans le sérum par le test de protection chez la souris.

Il ne semble donc pas que les *Papio jubilaeus* présentent une sensibilité particulière vis-à-vis du virus amaril viscérotrope.

#### V. — INTERPRÉTATION DU PHÉNOMÈNE DE DISSOCIATION DU TROPISME OBSERVÉ CHEZ LE PAPIO JUBILAEUS N° 1.

Le problème de la fixité des souches neurotropes de virus dépasse de beaucoup l'intérêt théorique depuis que ces souches vivantes modifiées mais encore pourvues de pouvoir antigénique sont utilisées dans le domaine pratique de l'immunisation active humaine.

La mort par hépatite du *Papio jubilaeus* 1 n'est pas imputable à une sensibilité particulière de ce Cynocéphale, puisque le *Papio jubilaeus* 3 a résisté à l'inoculation sous-cutanée du virus Asibi, souche qui s'affirme chez le *Macacus rhesus* par le viscérotropisme le plus élevé.

Le phénomène de dissociation du virus amaril observé chez le *Papio jubilaeus* n° 1 ne peut guère être interprété que par la théorie « en mosaïque », suivant laquelle des particules appartenant aux deux tropismes coexistent dans les souches dites neurotrope et viscérotrope. Le tableau I schématise cette théorie en représentant les virus « neurotrope » et « viscérotrope » par des disques à prédominance neurotrope (blanche) ou viscérotrope (noire). En fait tout virus serait « pantrope » et posséderait des potentialités multiples. Dans la souche neurotrope il y aurait prédominance de particules neurotropes grâce à des passages répétés sur encéphale. Le seul fait d'inoculer ce virus « neurotrope » directement dans le foie des *Macacus rhesus*, ainsi que G. M. Findlay et L. P. Clarke l'ont démontré, suffit

à provoquer une prédominance des particules viscérotropes. Le virus « neurotrophe » devient « viscérotrophe ».

Dans le cas du *Papio jubilaesus* n° 1, le virus neurotrophe inoculé dans le cerveau s'est manifesté sous une forme viscérotrophe dans le foie et le virus ainsi recueilli s'est révélé mortel en inoculation sous-cutanée pour le *Macacus rhesus*. La variation a été ici spontanée et non provoquée comme dans les expériences d'injection intrahépatique de G. M. Findlay et L. P. Clarke. A part le cas discutable déjà signalé plus haut, où Stephanopoulo n'a pas indiqué la nature du virus recueilli dans le foie d'un *Macacus rhesus* mort d'hépatite après inoculation intracérébrale de virus neurotrophe, le phénomène de dissociation observé chez le *Papio jubilaesus* n° 1 peut être à juste titre considéré comme la première variation brusque « spontanée » de tropisme du virus de la fièvre jaune. Il n'est pas moins intéressant de constater que ce virus devenu viscérotrophe et inoculé au *Macacus rhesus* par la voie sous-cutanée, donna lieu à deux reprises à une dissociation de sens inverse, le virus recueilli dans le cerveau reprenant les caractéristiques neurotropes initiales, tandis que le virus restait viscérotrophe dans le foie.

Dans ces expériences il semble bien que ce soit le tissu — hépatique ou nerveux — qui ait déclenché à lui seul la prédominance viscérotrophe ou neurotrophe du virus. Le milieu tissulaire environnant déterminerait ainsi la nature du virus de la fièvre jaune au même titre que le substratum des cultures provoque des modifications biologiques chez les bactéries.

On pourrait objecter que la quantité assez considérable de virus neurotrophe inoculé dans le cerveau de singe a pu donner une généralisation telle de l'infection, que dans le foie les mêmes conditions se soient reproduites que celles réalisées par G. M. Findlay et L. P. Clarke lors des inoculations par voie intrahépatique. Cette objection n'enlève rien à l'hypothèse du rôle déterminant joué par le tissu dans la variation du tropisme. Il eût cependant été intéressant de calculer la quantité de virus neurotrophe utilisé, non pas en dose minimale mortelle de souris, mais en dose minimale mortelle de *Cynocéphale*. Dans la pratique, cette détermination est difficilement réali-

sable à cause du nombre considérable de singes que nécessiterait l'établissement de la mortalité à 50 p. c., seule capable d'indiquer avec précision la dilution de virus correspondant à la dose minimale mortelle. Au reste, la détermination de la quantité de virus utilisée importe assez peu, étant donné que l'expérience de contrôle faite dans les mêmes conditions sur le *Papio jubilaeus* n° 2 ne permet pas de reproduire le phénomène de dissociation qui nous occupe.

Le phénomène observé chez le *Papio jubilaeus* n° 1 apparaît ainsi non seulement comme une variation spontanée mais comme une variation brusque, aussi fortuite et sporadique qu'une mutation morphologique de la zoologie et de la botanique classiques. Il est intéressant de signaler à ce propos que M. Theiler a développé, au troisième Congrès de Microbiologie de New-York, l'opinion suivant laquelle le virus de culture utilisé pour la vaccination suivant Lloyd était également le produit d'une variation brusque spontanée. La perte de tropisme et de pathogénicité de la souche Asibi entretenue sur culture en tissus était interprétée jusqu'ici comme une conséquence même de cette culture. C'est par l'impossibilité de reproduire à nouveau le même phénomène que M. Theiler fut amené à reviser l'interprétation de celui-ci.

L'on serait tenté d'employer pour ces variations brusques et sporadiques — provoquées ou spontanées — des virus, le terme de « mutation », par analogie avec les phénomènes bien connus en botanique et en zoologie. Cependant, même si nous faisons abstraction des principaux caractères que la génétique moderne reconnaît à la vraie mutation — variation sporadique, brusque, génotypique, de nature germinale — rien n'indique que les variations des virus possèdent aussi cette irréversibilité qui caractérise les mutations. Tous les résultats obtenus dans le domaine de la variation du virus de la fièvre jaune plaident en faveur d'un changement opéré sur le virus par les conditions d'environnement tissulaire. Il n'y a aucune raison dès lors de s'attendre à la « fixité » d'un virus neurotrope, celui-ci pouvant dans un milieu favorable, reprendre les propriétés de la souche initiale.

Ces changements favorables de milieu ont été réalisés par

certain expérimentateurs et c'est la raison pour laquelle sans doute presque toutes les variations brusques connues pour les virus de l'homme et des animaux, sont des variations provoquées.

Dans le cas beaucoup plus rare d'une variation spontanée de tropisme — et celui du *Papio jubilaeus* 1 en fournit le premier exemple formel pour le virus de la fièvre jaune — l'influence de l'environnement tissulaire suffit aussi à expliquer le phénomène, bien que les raisons du déclenchement à distance de cette influence n'apparaissent pas clairement.

En tout état de cause, il ne paraît pas souhaitable d'utiliser le terme de « mutation » pour les virus ainsi que le font plusieurs auteurs, et dans l'état fragmentaire de nos connaissances celui de « variation brusque » permet d'énoncer le phénomène avec une précision suffisante (\*).

### *Conclusions.*

1° La souche neurotrophe française (322° passage sur souris) peut, après inoculation intracérébrale au singe, donner une variation spontanée brusque en virus viscérotrope avec hépatite mortelle (*Papio jubilaeus* n° 1). Il est permis d'imaginer qu'il puisse en être de même après une inoculation sous-cutanée ainsi qu'elle se pratique au cours de la vaccination humaine par la méthode de Laigret.

2° Le phénomène de dissociation de tropisme se produisant en sens inverse chez les *Maccacus rhesus* inoculés sous la peau avec le virus viscérotrope du *Papio jubilaeus* fournit une explication satisfaisante des symptômes observés dans le domaine du système nerveux central au cours de certaines vaccinations humaines par le virus pantrope de Lloyd.

3° Le caractère fortuit de la variation observée chez le *Papio jubilaeus* n° 1 qui l'apparente aux mutations morphologiques de la zoologie et de la botanique est mis en évidence

(\*) Dans la section des virus du 3<sup>e</sup> Congrès de Microbiologie de New-York (septembre 1939) où de nombreuses communications étaient exposées sur les variations de virus, j'ai défendu cette opinion au sujet de la terminologie à employer et le rejet du terme « mutation » a été généralement approuvé.

par le fait qu'il n'a pu être reproduit chez un autre *Papio jubilaeus*.

4° En dépit des apparences offertes par cette brusque variation, il ne semble pas que le singe *Papio jubilaeus* soit sensible au virus viscérotrope, un animal ayant résisté à l'inoculation sous-cutanée de la souche *Asibi*.

5° Le phénomène de dissociation de tropisme du virus neurotrophe chez le *Papio jubilaeus* 1 ne peut s'expliquer que par la coexistence dans tout virus de particules à tropisme différent. L'influence du tissu environnant paraît décisive pour assurer la prépondérance du viscérotropisme (foie) ou du neurotropisme (cerveau). Il s'agit donc moins d'une mutation au sens précis de la génétique moderne que d'une variation brusque dépendant des conditions extérieures et pouvant par le jeu de celles-ci, reproduire les caractéristiques initiales.

*(Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers.)*

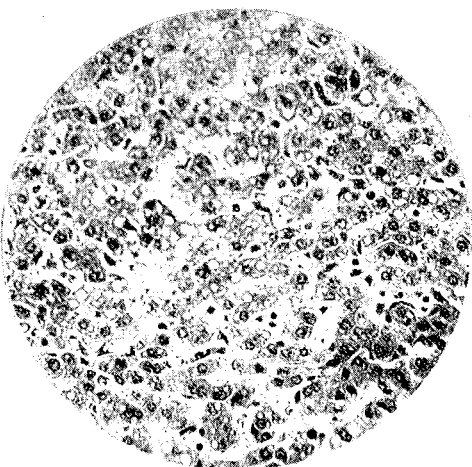
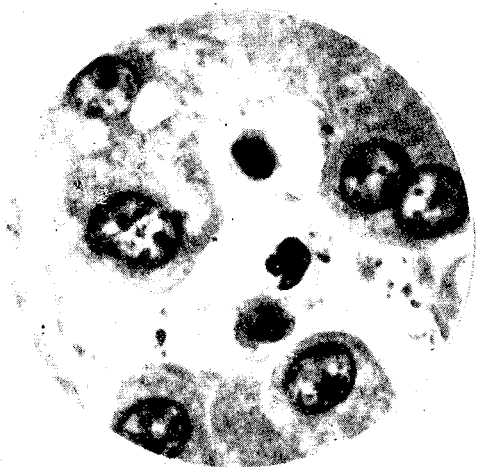
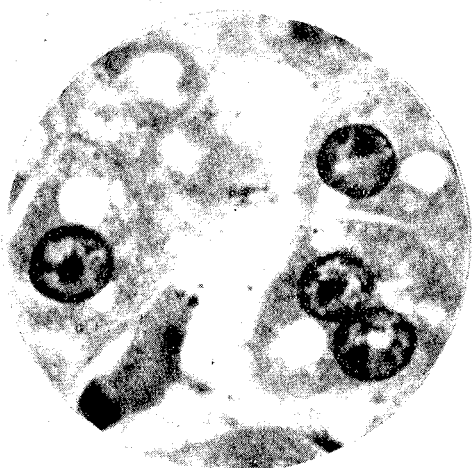
*Samenvatting.* — 1° De « French strain » geele koorts neurotrophe stam werd op zijn 322° muizen passage intracerebraal op een *Papio jubilaeus* aap overgeënt. Na zeven dagen stierf de aap, en de sectie wees op een typische geele koorts hepatitis. Het virus uit de lever was viscerotroop geworden en doodelijk voor de *Macacus rhesus*, terwijl het virus uit de hersenen steeds neurotroop was.

2° *Papio jubilaeus* biedt weerstand tegenover de klassieke viscerotrope « *Asibi* » stam. Bovengemeld phenomeen verwezenlijkt de eerstbekende spontane variatie van het geele koorts neurotroop virus. De virus variaties zijn even toevallig als de mutaties uit de klassieke Plant- en Dierkunde. Een tweede *Papio jubilaeus* vertoonde inderdaad na zelfde proefneming niets anders dan een typische encephalitis.

BIBLIOGRAPHIE.

- 1) Andrewes W. H. and Shope R. E., 1936, *Jl. Exp. Med.*, 63, 179.
- 2) Findlay G. M. and Clarke L. P., 1934. — The susceptibility of the hedgehog to yellow fever ? I The viscerotropic virus. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, XXVIII, p. 193.
- 3) Findlay G. M. and Clarke L. P., 1934. — The susceptibility of the hedgehog to yellow fever. II. The neurotropic virus. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, XXVIII, 335.
- 4) Findlay G. M. and Clarke L. P., 1935. — Reconversion of the neurotropic into the viscerotropic strain of yellow fever virus in Rhesus monkeys. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, XXVIII, 579.
- 5) Findlay G. M. and Mac Callum, 1938. — Spontaneous variation in the neurotropic strain of yellow fever virus. *Brit. Jl. of Exper. Pathol.*, XIX, 384.
- 6) Findlay G. M. and Stern R. O., 1935. — The essential neurotropism of the yellow fever virus. *Jl. Path. Bact.* 41, 431.
- 7) Nicolau S., Kopciowska L. and Mathis M., 1934. — Etude sur les inclusions de la fièvre jaune. *Ann. Inst. Past.*, 54, 455.
- 8) Stephanopoulo G. J., 1932. — Sur le virus amaril d'origine murine inoculé au *Macacus rhesus*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 25, 866.
- 9) Theiler M., 1930. — Studies of the action of yellow fever virus in mice. *Ann. Trop. Med. and Paras.*, XXIV, 249.
- 10) Theiler M., 1939. — The changes produced in yellow fever virus by prolonged cultivation in tissue culture media. *Report of the 3th International Congress for Microbiology*. New-York.
- 11) van den Berghe L., 1939. — Modifications techniques du test intrapéritonéal de protection amarile chez la souris. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, XIX, n° 1.
- 12) van den Berghe L., 1939. — Mutation et dédoublement du tropisme par inoculation intracérébrale de virus amaril neurotrophe à un singe *Cynocéphale*. *C. R. Soc. Biol.*, CXXXI, 153.
- 13) van den Berghe L., 1939. — Dissociation of neurotropic yellow fever virus into neurotropic and viscérotropic strains. *Report of the 3th International Congress for Microbiology*. New-York.
- 14) van den Berghe L, et d'Ursel F., 1939. — Erythroblastose du poussin éclos après inoculation chorio-allantoïdienne du virus (souche O. G.) *C. R. Soc. Biol.*, CXXXI, 1302.





Foie de *Papio jubilaeus* n° 1 mort en présentant une hépatite amarile (grossissements  $\times 1400$  et  $\times 40$ , microphotographies M. Chardome).