Spezieller Teil.

Les encéphalites saisonnières.

Par P. LÉPINE

Chef du Service des Virus à l'Institut Pasteur, Paris

et P. GOUBE DE LAFOREST.

Introduction.

Nous commencerons par examiner dans ce chapitre la manière dont se pose, dans son ensemble, le problème des encéphalites saisonnières. Puis, après avoir considéré ces dernières sous l'angle pratique, passant en revue les différentes techniques dont nous disposons pour approfondir leur étude, nous envisagerons globalement leur épidémiologie telle qu'elle se dégage des nouvelles recherches.

Enfin, nous étudierons successivement chacune des variétés d'encéphalites reconnues jusqu'à ce jour en tâchant de grouper pour chacune d'elles, les principales données expérimentales, immunologiques et épidémiologiques indispensables à connaître avant d'en pousser l'étude plus avant.

I. Le cadre des encéphalites saisonnières.

Avant d'entamer l'étude systématique de ce groupe d'affections, il convient évidemment de les situer dans le cadre complexe des différentes encéphalites à virus. Nous allons voir que si cette tâche n'est pas toujours aisée, elle permet déjà de se faire une idée assez large de leur épidémiologie. Inversement, d'ailleurs, la connaissance d'un certain nombre de faits concernant la propagation et l'immunologie de ces viroses éclaire d'une manière saisissante leur classification et permet de grouper dans un cadre nosologique commun, des affections qui, à première vue, semblaient assez disparates.

A. Caractères communs.

Depuis quelques années, les travaux consacrés aux virus neurotropes ont mis en lumière l'importance prise par un certain nombre d'entre eux qui :

1. se rencontrent surtout dans les régions tempérées chaudes du globe;
2. sont les agents d'encéphalites dont l'individualité pathogénique et clinique a pu être progressivement définie;
3. sont connus, tantôt depuis fort peu de temps, tantôt depuis de longues années;

4. présentent en outre les *caractères communs* suivants:

a) La maladie affecte un caractère saisonnier¹ avec une incidence plus marquée parmi les populations rurales ou semi-rurales qu'en milieu urbain.

b) Elle débute par une période fébrile accompagnée de virémie. Chez un certain nombre de sujets, les symptômes s'arrêtent là et le neurotropisme du virus reste latent.

c) Ailleurs, et succédant à cette infection caractérisée — ou latente — des anticorps spécifiques s'accumulent dans le sérum des malades permettant ainsi le diagnostic rétrospectif de l'affection.

d) Le virus est transmis par un ou plusieurs arthropodes — moustiques, tiques ou puces — l'épidémiologie obéissant aux circonstances créées par le cycle et le taux d'infection de l'insecte d'une part, et à l'infectivité des hôtes qu'il viendra piquer d'autre part.

e) La propagation du virus suit elle-même, en effet, un cycle parfois compliqué et au cours duquel le vecteur sert d'intermédiaire entre les réservoirs naturels du virus (rongeurs, oiseaux) et l'animal sensible (cheval ou bestiaux). *L'intervention humaine dans ce cycle est accidentelle*, liée, dans certaines circonstances, à des éléments qui viennent le perturber tels que le remplacement d'une espèce de moustique par une autre ou la suppression d'un hôte naturel, le cheval par exemple.

f) Le virus, de petite taille, mesure en moyenne quelques $m\mu$, se multiplie aisément sur l'embryon de poulet et peut être inoculé expérimentalement à la souris qui reste le principal animal-test de tout ce groupe de virus. L'animal présentera une encéphalite si l'injection est pratiquée par la voie intracérébrale. Les lésions anatomopathologiques, plus ou moins disséminées, sont caractérisées par une pycnose variable des cellules de l'hippocampe sans inclusions nucléaires ou cytoplasmiques spécifiques.

g) Enfin, le virus présente une parenté avec un certain nombre de virus non pathogènes pour l'homme et dont le neurotropisme n'est évident que lors de l'inoculation à la souris.

En résumé, ces encéphalites transmises par des arthropodes et que l'on peut aussi appeler *encéphalites saisonnières* forment une entité assez vaste et suffisamment cohérente pour répondre à un essai de classification. Celle-ci doit se faire: 1^o sur des bases géographiques; 2^o sur la base immunologique.

B. Distribution géographique sommaire.

Les encéphalites saisonnières se rencontrent un peu partout à la surface du globe. Toutefois, selon les régions, des traits communs, véritables liens de parenté, permettent de classer leurs différentes variétés en quatre groupes principaux:

1. Un *groupe américain* qui comprend:

- l'encéphalite équine de l'ouest ou EMA type ouest,
- l'encéphalite équine de l'est ou EMA type est,
- l'encéphalite équine vénézuélienne ou EMA type Venezuela,

---

¹ Nous verrons que ce caractère saisonnier, lié à leur transmission par certains vecteurs, n'est que relatif et dépend essentiellement des conditions climatiques de la région étudiée comme siège de la maladie et reste, par conséquent, sous la dépendance de l'aspect plus ou moins tranché des saisons froides et chaudes.

- l'encéphalite argentine ou EMA type argentin (si tant est qu'elle soit à distinguer de la précédente),
- l'encéphalite de Saint-Louis
- et le virus Ilhéus.

2. Un groupe *extrême-oriental* avec:

- l'encéphalite japonaise B à laquelle se rattachent sans doute:
- l'encéphalite de Mandchourie,
- celle de la Murray Valley en Australie; sans compter que cette variété semble dépasser largement les territoires de l'archipel japonais pour envahir la côte septentrionale de l'Australie, les îles occidentales du Pacifique, les régions du nord et de l'est mandchous ainsi que la Sibérie extrême-orientale, l'Indochine et l'Inde.

3. Un groupe *eurasien* comportant:

- l'encéphalite verno-estivale russe dont la distribution rejoint:
  - à l'est le domaine de l'encéphalite japonaise B,
  - à l'ouest l'encéphalite tchèque de Moravie et, très probablement, celle du Palatinat encore mal individualisée,
  - le louping-ill observé en Ecosse et qui semble gagner toute la Grande-Bretagne sans toutefois pousser jusqu'au continent européen.

4. Un groupe *africain*:

Il apparaît, au moins dans l'état actuel de nos connaissances, à la fois comme le groupe le plus riche et le moins bien individualisé. On fait, en effet, rentrer dans son cadre, à côté de virus encéphalitogènes indiscutables, d'autres agents dont le neurotropisme fut découvert après coup ou se manifeste seulement chez l'animal inoculé au laboratoire. Sans entrer ici dans le détail de considérations sur lesquelles nous reviendrons, rappelons à titre indicatif que ce groupe inclut, en principe, les virus suivants:

- virus West Nile avant tout (qui semble déborder l'Afrique en direction du Moyen-Orient)
- virus Mengo¹,
- fièvre de Bwamba,
- Uganda S,
- Bunyamwera,
- virus de la forêt de Semliki,
- virus Zika,
- virus Sindbis découvert tout récemment,

auxquels viennent s'ajouter progressivement quelques variétés observées au Congo Belge ou en A. E. F.

Il est probable cependant, qu'il faudra progressivement séparer de ce dernier groupe, à côté d'espèces qui sont immunologiquement apparentées aux virus des encéphalites saisonnières, des virus que leurs caractères antigéniques distinguent nettement de ces dernières. C'est là ce qui justifie une seconde manière de classer ces encéphalites et dont nous allons maintenant dire un mot.

¹ Malgré sa parenté avec le groupe des encéphalites saisonnières lorsqu'on l'envisage sous l'angle immunologique, le virus Mengo détermine plus spécialement une encéphalomyocardite, aussi n'en sera-t-il guère question dans ce chapitre, hormis lorsque nous discuterons la parenté antigénique des différents virus.

C. Les bases immunologiques d'une classification.

En effet, et nous y reviendrons plus en détail tout à l'heure, le schéma précédent ne correspond, semble-t-il, qu'à une vue sommaire des faits. Nous aurons à souligner le bien fondé d'un certain nombre d'entre eux et à en discuter d'autres, voire même à modifier certains classements ou à grouper sous une dénomination commune des virus qui, tout en paraissant différer par les lieux où l'on a pu les isoler, appartiennent, comme en témoignent des réactions antigéniques communes, à une même espèce.

Signalons en particulier dès maintenant que l'inhibition de l'hémagglutination permet de distinguer, selon le p_H et la température optima de la réaction, deux grands groupes de virus A et B. Pour les virus du groupe A, la température optima de la réaction est de 37^0 et le p_H optimum, 6,4. Pour les virus du groupe B, la température optima est 4^0 ou 22^0 et le p_H optimum 7.

En d'autres termes, le schéma ci-dessus nous dit où l'on observe, en gros, des encéphalites saisonnières, sans préciser la différence ou l'identité qui relie des variétés distinctes ou semblables, au moins du point de vue géographique.

Cependant, nous pensons que cette vue sommaire d'ensemble permettra au lecteur de mieux suivre la succession des travaux qui conduisirent à édifier nos connaissances actuelles sur les encéphalites saisonnières. Elle permettra surtout de délimiter le cadre de ce chapitre.

Retenons-en, pour le moment, l'existence dans les régions tempérées chaudes du globe, d'une ceinture continue d'encéphalites à *caractère saisonnier*, transmises par des *vecteurs invertébrés* et dont les *territoires de distribution sont plus ou moins confondus*. Bien qu'elles semblent présenter souvent une individualité clinique et épidémiologique propre, nous verrons qu'elles n'en sont pas moins unies par des *caractères antigéniques communs* pouvant aller jusqu'à de véritables réactions d'immunité croisée.

Des arguments nombreux donnent à penser que leur *origine* ancienne (et pour certaines, leur *réservoir actuel*) se situe dans les régions tropicales.

C'est dire que toute tentative de classification définitive de ces encéphalites reste prématurée dans l'état actuel de nos connaissances et l'expose à de larges modifications ultérieures.

II. Étude clinique de la maladie naturelle.

Dans la nature, l'homme, ainsi que de nombreuses espèces animales, est sensible aux différents virus des encéphalites saisonnières auxquels les uns réagissent par une maladie extériorisée, tandis que d'autres (parmi lesquels de nombreux oiseaux et rongeurs) hébergent le virus sans autre manifestation et réagissent à son égard en formant des anticorps. Leur étude sera reprise plus loin et nous nous bornerons ici à décrire la maladie clinique, telle qu'elle apparaît principalement chez l'homme, ainsi que chez le cheval, le mouton et d'autres bestiaux, chacun se montrant comme l'hôte principal de tel ou tel virus. En outre, peuvent exister des hôtes accessoires dont l'intervention dans le cycle du virus est sous la dépendance de certaines circonstances écologiques. C'est pourquoi, suivant leurs victimes d'élection, nous distinguerons dans ce paragraphe trois types principaux d'encéphalites, l'encéphalite du cheval, celle du mouton et celle de l'homme.

Bien qu'il puisse s'infecter avec la plupart des virus, l'homme apparaît en général comme un hôte secondaire dans un certain nombre d'entre elles, aussi

est-ce par les encéphalites du cheval et du mouton que nous commencerons cette étude¹.

Prenant dans chaque cas (cheval, mouton, homme) pour type de description le virus qui détermine chez l'hôte l'infection la plus caractéristique, nous envisagerons ensuite les différentes formes cliniques suivant le virus causal.

A. Les encéphalites du cheval.

Plusieurs variétés d'encéphalites apparaissent, dans la nature, chez le cheval. Ce sont: les encéphalites équine américaines (EMA types est, ouest et Venezuela), l'encéphalite de St-Louis et l'encéphalite japonaise B.

Nous prendrons pour type de description l'EMA dont la maladie clinique a été décrite par de nombreux auteurs (MEYER et coll., 1931; REMLINGER et BAILLY, 1935; RECORDS et VAWTER, 1934).

Le début est caractérisé par une élévation thermique presque subite à 41° et précédant de 48 heures environ les premiers signes cliniques.

L'évolution peut ensuite revêtir quatre tableaux:

1° *une forme léthargique* avec somnolence, salivation presque constante, grincements de dents, manifestations hémorragipares, troubles de la coordination motrice, fibrillation musculaire et constipation. L'évolution généralement favorable peut aussi se faire vers l'une des formes suivantes:

2° *une forme paralytique*: après des troubles de la marche, le cheval reste étendu sur le sol, les quatre membres animés de mouvements spasmodiques dits "de pédalage" indéfiniment répétés. S'y associent souvent des spasmes digestifs, des mouvements cloniques, parfois même des convulsions. Des troubles sensitifs s'installent (anesthésie progressive des membres et du tronc, hyperesthésie de la tête et du cou) ainsi qu'une hyperthermie apparue dès le troisième jour tandis que la mort dans un syndrome de paralysies croissantes se fait après une longue agonie de quatre à cinq jours.

3° *la forme apoplectique* est toujours mortelle avec sa parésie puis une paralégie foudroyant l'animal en 6 à 12 heures.

4° *une forme furieuse* rappelant la rage s'observe dans 5 pour cent des cas environ et débute par une phase d'excitation suivie de dépression et de paralysies terminales.

Il existe naturellement de nombreuses formes intermédiaires mais la mortalité d'ensemble est habituellement très élevée et dépend plus ou moins des épidémies et des souches en cause.

Les autres encéphalites équine offrent un tableau plus ou moins analogue.

B. L'encéphalite japonaise B.

L'encéphalite japonaise B a été décrite chez le cheval et les bestiaux aussi bien que chez l'homme. Chez les bestiaux (YAMAMOTO et coll., 1950), la maladie fut observée en même temps qu'une épidémie humaine et une épizootie chez les chevaux atteignaient leur intensité maxima. Le tableau observé ressemblait

¹ Nous entendrons donc ici par *hôte principal*, celui chez lequel une maladie cliniquement extériorisée se rencontre le plus souvent. En fait, le véritable hôte principal demeure très fréquemment anonyme et fait une maladie silencieuse avec rétention prolongée du virus. Représenté surtout par les oiseaux ou les rongeurs sauvages, il constitue par conséquent une source importante d'infection.

étroitement à celui décrit chez le cheval: troubles du caractère puis fièvre élevée (40°), contractures, coma et mort en quelques jours ou survie de l'animal.

L'encéphalite de Saint-Louis fut étudiée par COX, PHILIP et KILPATRICK (1941). PHILIP, COX et FOUNTAIN (cités par COX et coll.) avaient mis en évidence l'existence d'anticorps spécifiques vis-à-vis du virus de St-Louis chez des chevaux infectés dans la nature. COX et coll. ont inoculé expérimentalement la maladie à des chevaux et montré qu'elle produisait des manifestations comparables à celles de l'encéphalite équine type ouest allant de l'infection inapparente suivie du développement d'anticorps jusqu'à l'encéphalite typique en passant par une fièvre élevée avec tremblements musculaires et incoordination évoluant dans cette forme intermédiaire vers la guérison totale.

Il est à noter que les chevaux présentant des anticorps pour l'encéphalite type ouest ne sont pas immunisés contre le virus de St-Louis tandis que les anticorps spécifiques vis-à-vis de ce dernier protègent les chevaux contre les inoculations ultérieures par le virus homologue.

Comme l'a rappelé PENNIMPEDE (1950—1953) dans une revue générale de la question, l'encéphalite argentine peut frapper de nombreux animaux parmi lesquels divers oiseaux et reptiles. Le cheval développe une encéphalite indiscutable avec guérison souvent suivie de séquelles (KRAUS et coll., 1919), la mortalité variant selon les épizooties entre 40 pour cent (ROSENBUSCH, 1941) et 75 à 90 pour cent (KRAUS et coll., 1919). L'infection peut également frapper l'homme et PENNIMPEDE (1950—1953) a passé en revue divers travaux consacrés à ce sujet.

C. L'encéphalite du mouton ou louping ill.

Elle sévit surtout en Ecosse pendant la belle saison et avec deux maximums au printemps et en automne. La mortalité élevée (50 pour cent) frappe surtout les jeunes animaux.

Après une incubation variable mais habituellement de 5 jours et plus, le début est marqué par une élévation thermique avec troubles de l'état général puis une hyperesthésie accompagnée de tremblements de la tête et des membres et des signes céphaliques que nous connaissions déjà pour l'encéphalite du cheval tels que grincements de dents ou trismus avec salivation.

L'évolution se fait avec apparition de paralysies qui commencent au niveau des membres. L'animal succombera dans le coma ou guérira, les paralysies régressant lentement en une semaine ou deux. Parfois quelques séquelles pourront persister. Dans tous les cas, une immunité solide s'installe contre une récurrence de la maladie.

La maladie expérimentale (POOL, BROWNLEE et WILSON, 1930) ne peut être produite par inoculation intramusculaire mais s'obtient par voie intracérébrale, intrasciatique, intraoculaire, intraveineuse ou sous-cutanée. Le tableau est sensiblement celui de la maladie naturelle avec, parfois, une incubation plus courte.

Chez l'homme, la maladie signalée pour commencer à partir de contaminations de laboratoire a été retrouvée depuis chez différents sujets manipulant le bétail infecté. Nous la décrirons plus loin.

D. L'encéphalomyélite humaine.

Pour certaines encéphalites, nous verrons que leur apparition chez l'homme n'est qu'accidentelle (EMA par exemple) alors que d'autres frappent essentiellement l'être humain (encéphalite verno-estivale russe). Toutefois, un très grand nombre de virus peuvent entraîner une maladie humaine. C'est l'encéphalite russe que nous prendrons pour type de description.

1. *L'encéphalite verno-estivale russe* fut observée, semble-t-il, pour la première fois en URSS en 1932. Sans donner ici la liste complète des innombrables travaux qui lui furent consacrés, nous emprunterons sa description clinique à SILBER et SOLOVIEV (1946) qui ont donné une revue très complète de ces différentes recherches.

Après une incubation de 10 à 14 jours, suivie parfois de quelques prodromes à type de malaise, insomnie, somnolence, céphalées, la maladie débute subitement par une céphalée intense, des nausées et même des vomissements, une hyperesthésie généralisée avec photophobie auxquels s'ajoutent des symptômes d'infection fébrile. Puis apparaît une rigidité méningée avec signe de Kernig et troubles de la conscience accompagnés dans certains cas d'autres petits signes d'infection du système nerveux central (parésie, diplopie, paresthésies, confusion mentale). Enfin, certains débuts se font dans un tableau épileptiforme.

A l'examen pendant cette phase aiguë, le pouls est moins rapide que ne le voudrait la température sauf en cas d'atteinte bulbaire. Les bruits du cœur sont étouffés, la tension normale, la respiration rapide et superficielle, l'abdomen contracté ou plus souvent distendu avec constipation, la rate normale, le foie généralement augmenté de volume mais rénitent.

La période fébrile se prolonge 5 à 7 jours en moyenne, la courbe thermique, s'élevant jusqu'à 39°—40,5°, peut revêtir différents aspects dont quatre types sont caractéristiques (Fig. 1).

Fig. 1. Différents aspects de la courbe thermique dans l'encéphalite verno-estivale russe chez l'homme. (Inspirée de SILBER et SOLOVIEV [1946].)

La ponction lombaire traduit nettement l'existence d'une réaction méningée.

A ce tableau s'ajouteront des signes psychiques variables et surtout des troubles moteurs à type d'excitation accompagnant ce délire fébrile. Plus caractéristiques, sont les paralysies flasques de type périphérique avec atrophie précoce, pouvant

présenter des localisations variées. Les troubles bulbaires accompagnant une paralysie flasque des membres supérieurs sont extrêmement évocateurs. Quant à l'atteinte des nerfs crâniens, elle reste assez rare.

Le laboratoire donne peu de renseignements en dehors des modifications du liquide céphalo-rachidien : hyperprotéïnorachie, portant surtout sur les globulines, hyper- ou forte hypoglycorachie, 10 à 15 et même 50 éléments cellulaires; dans le sang, une leucopénie; à la convalescence, augmentation des lymphocytes et polynucléose. L'hypoglycémie est très marquée.

Bien entendu, il existe diverses formes cliniques qui, selon PANOV (1938—1940), peuvent se ramener à deux types : formes à signes méningés prédominants ou formes polyncéphalomyélitiques.

La convalescence est toujours extrêmement longue et les séquelles fréquentes : la plus typique est une paralysie du plexus brachial. Toutefois une mortalité élevée aggrave souvent le pronostic de la maladie. Cependant, à côté de ce tableau observé surtout en Extrême-Orient, il existe une variété occidentale de la maladie dont le schéma, semblable à celui de l'encéphalite type est, comporte peut-être un pronostic moins sévère.

2. *Les autres encéphalites humaines.* La plupart des autres encéphalites saisonnières peuvent se rencontrer chez l'homme, qu'elles le frappent électivement ou que l'infection soit favorisée par certaines circonstances comme la disparition de l'hôte principal (apparition de la motoculture pour l'EMA) ou certaines modifications des conditions écologiques faisant intervenir des insectes à habitudes domestiques.

C'est ainsi que les souches est et surtout ouest de l'EMA peuvent frapper l'homme. Leur symptomatologie, étudiée avec soin par FOTHERGILL (1939) offre un tableau d'encéphalite typique mais avec participation secondaire, semble-t-il, des signes médullaires : il s'agit, en général, de sujets jeunes¹ chez lesquels la maladie débute brusquement par une fièvre élevée et des signes nerveux parmi lesquels une rigidité de la nuque constante et un coma précoce. À la ponction lombaire, on trouve un liquide hypertendu, riche en leucocytes (200 à 2.000) avec 60 à 90 pour cent de polynucléaires. L'évolution se fait vers la mort dans environ 65 pour cent des cas ou vers une guérison au prix d'assez lourdes séquelles.

Le virus peut être isolé du sang (HOWITT, 1939a) ainsi que de l'encéphale. Des anticorps apparaissent précocement du sixième au neuvième jour (FOTHERGILL), du troisième au huitième (HOWITT) et persistent pendant plusieurs années. FOTHERGILL et coll. (1939) et HELWIG (1940) ont rapporté les premières observations dues à une contamination de laboratoire. Elles commandent la plus grande prudence dans la manipulation du virus.

Une autre encéphalite américaine due, cette fois, au *virus de St-Louis*, se rencontre également chez l'homme; son tableau peut être rapproché de celui observé dans l'encéphalite japonaise (voir ci-dessous) mais s'en distingue par une mortalité moins grande (*Matheson Commission*, 1939, p. 16) et due, d'après les auteurs, dans 50 pour cent au moins des cas à des complications surajoutées. Le tableau clinique se présente selon les cas sous forme de syndrome méningé guérissant rapidement ou encore d'aspect plus imprécis avec confusion mentale, gêne à la déglutition, diplopie, vision trouble, asthénie extrême, etc. La maladie se rencontre aussi chez l'enfant (BLATTNER et HEYS, 1945). Une année plus tard, ces derniers auteurs isolaient le virus de St-Louis dans le sang d'un sujet humain (BLATTNER et HEYS, 1946) tandis que LENNETTE (1946) rapportait une obser-

¹ 70 pour cent des cas ont moins de 10 ans.

vation analogue en Californie chez un ouvrier agricole ayant succombé à l'infection. C'était la première fois qu'il se rencontrait chez un vertébré en dehors de la région endémique de St-Louis. Enfin, VON MAGNUS (1950) a pu rattacher au virus de St-Louis, une encéphalite contractée par une assistante de laboratoire. Les premiers symptômes se produisirent 18 à 19 jours après avoir manipulé du virus et l'affection présenta une allure aiguë et grave. Le diagnostic fut posé sur la clinique et les épreuves de séroneutralisation qui, à peu près négatives le troisième jour de la maladie, neutralisaient 50.000 DL₅₀ deux semaines plus tard et fixaient le complément au titre de 1 : 16. Au bout de huit mois, la malade était à peu près complètement guérie.

La physionomie de l'encéphalite de St-Louis se rapproche également de celle observée dans l'EMA et l'on sait que l'infection par le type est de cette dernière décrite chez des enfants par FARBER et coll. (1940) ressemblait, à bien des égards, à celle due au virus de St-Louis.

Nous savons aussi que le *virus West Nile* a été isolé tant en Ouganda qu'en Egypte et en Israël chez l'homme. Son pronostic semble, d'après les différentes observations rapportées, moins sérieux que celui des autres encéphalites. La maladie est essentiellement caractérisée ici par une élévation thermique, un exanthème, des algies dorso-lombaires, des vomissements et un signe de Brudzinski, plus accessoirement une anorexie, quelques adénopathies et une angine discrète. La guérison se fait rapidement sans séquelles chez l'enfant, au prix d'une asthénie durant quelques semaines chez l'adulte (BERNKOPF et coll., 1953). Ailleurs, le seul signe est une élévation de la température (SMITHBURN et coll., 1940). Dans un exemple isolé de contamination au laboratoire décrit par HAMILTON et TAYLOR (1954), la symptomatologie était peu différente du tableau précédent, évoquant plutôt un syndrome fébrile banal accompagné de myalgies¹.

Les autres virus africains donnent lieu à des manifestations voisines de celles que nous venons de décrire pour l'encéphalite West Nile, avec essentiellement de la fièvre et quelques courbatures.

Dans l'encéphalite japonaise, on observe un tableau moins bénin avec son début fébrile, l'apparition brusque de phénomènes méningés et encéphalitiques, ses troubles oculaires transitoires et inconstants et une mortalité assez importante. De même, le virus de St-Louis entraîne une maladie assez semblable avec sa migraine occipitale, sa raideur de la nuque, la somnolence, la fièvre et plus rarement les troubles psychiques du type confusionnel qui l'accompagnent.

Enfin, le *louping ill*, lorsqu'il frappe l'homme, peut donner tantôt un syndrome fébrile avec ses signes généraux et sa guérison rapide, tantôt une encéphalite aiguë avec ses signes nerveux mais qui guérit habituellement (RIVERS et SCHWENTER, 1933; WIEBEL, 1937)².

III. Méthodes d'étude.

De quels moyens disposons-nous pour préciser l'épidémiologie d'ensemble et les caractères individuels de ces différents virus ?

Les uns sont systématiques et font appel aux techniques usuelles de laboratoire: inoculation aux animaux sensibles, tests immunologiques et cultures sur cellules ou sur œufs embryonnés, etc.

¹ Les conclusions de GOLDBLUM et coll. (1954), au cours d'autres observations faites en Israël et celles de SOUTHAM et MOORE (1954) à la suite d'inoculations chez des sujets atteints de tumeurs malignes, sont sensiblement identiques aux précédentes.

² On trouvera d'autres détails concernant les encéphalites humaines à la section VII de cette étude (voir à chacune des différentes espèces).

D'autres résultent de certaines observations épidémiologiques relevées dans la nature.

C'est surtout des méthodes de laboratoire qu'il sera question dans ce paragraphe et nous verrons que la plupart des techniques habituelles de virologie s'appliquent à l'étude des encéphalites saisonnières. Nous nous bornerons d'ailleurs à les passer rapidement en revue réservant aux paragraphes suivants la discussion des résultats qu'elles apportent à nos connaissances de ce groupe d'affections.

A. Les techniques sérologiques.

1. *Réaction de déviation du complément.* Dès 1937, HOWITT signalait la possibilité d'observer une fixation du complément dans des viroses liées aux virus EMA type ouest et de Saint-Louis. Toutefois, l'auteur soulignait que la spécificité de ces réactions était assez limitée.

Plus tard, SMADEL et WALL (1940) mettaient au point un test valable pour la chorioméningite lymphocytaire à partir d'extraits spléniques de cobayes infectés. Or, en 1941, CASALS et PALACIOS montrèrent que cette réaction pouvait aussi s'appliquer à d'autres virus neurotropes en utilisant des suspensions de tissu cérébral comme source d'antigène.

La méthode reprise avec des modifications de détail par EVANS et coll. (1943), CASALS (1945a, 1945b), BROWN (1944), DEBOER et COX (1946) est décrite en détail par CASALS (1947) dans sa forme classique.

On utilise un antigène provenant de tissu cérébral de souris âgée de 3 à 4 semaines et dilué avec du sérum chauffé à 56° pendant 30 minutes. Cet antigène, après traitement approprié (CASALS, 1947), se conserve pendant quatre mois environ à 2—4° C. Avec cette technique, l'auteur a pu préparer des antigènes pour les virus suivants:

— EMA type ouest	— Encéphalite japonaise B
— EMA type est	— virus West Nile
— Encéphalite de St-Louis	— louping ill
— Encéphalite de Venezuela	— virus GD VII
— Encéphalite verno-estivale russe	

Selon les virus, certaines modifications de détail peuvent intervenir dans la technique. Signalons l'atténuation de la virulence des antigènes par l'action des rayons ultraviolets et surtout l'utilisation d'autres solvants tels que le benzène (DEBOER et COX, 1946; ESPANA et HAMMON, 1948), ou le mélange acétone-éther (CASALS, 1949); enfin, HAMMON et ESPANA (1947) ont proposé une méthode simplifiée pour la préparation du sérum de cobaye.

CASALS (1947) a insisté sur le fait que l'antigène utilisé devait présenter une concentration minima au-delà de laquelle il est inutile de s'élever.

Enfin, plus récemment, DONNELEY et FRENCH (1953) ont montré qu'on pouvait isoler aussi de l'œuf incubé, un antigène permettant la réaction de déviation du complément pour le virus de Murray Valley, tandis que WU et coll. (1954) appliquaient ce test au virus de l'encéphalite japonaise.

2. *Hémagglutination.* Dès 1941, ROBERTS et JONES décrivaient une réaction d'agglutination de cellules bactériennes (*Serratia marcescens*) en suspension, additionnées d'antigène spécifique (virus de St-Louis) et auxquelles on ajoute le sérum à étudier. Cette réaction permettait, d'après les auteurs, de déceler de très faibles quantités d'anticorps neutralisant le virus de St-Louis dans un sérum.

En 1950, SABIN et BUESCHER proposaient une réaction d'hémagglutination avec les virus des encéphalites japonaise B, West Nile et verno-estivale russe. Peu de temps après, MACDONALD (1952a) obtenait des préparations d'antigène

hémagglutinant à partir d'extraits de souriceau infecté avec le virus de la Murray Valley. A la même époque, SABIN (1951) étendait la réaction aux encéphalites équines est et ouest ainsi qu'au virus de St-Louis. Enfin SWEET, CHANOCK et SABIN (1953) décrivirent une hémagglutination pour le virus de la dengue en précisant les conditions très strictes à observer pour obtenir son inhibition.

C'est cependant CASALS et BROWN (1953—1954) qui proposèrent pour la première fois une véritable réaction d'inhibition de l'hémagglutination (IH) applicable à plusieurs virus transmis par les arthropodes: dengue, Ilhéus, encéphalite japonaise B, virus Ntaya, West Nile (Egypte 101) et fièvre jaune.

Cette méthode fut ensuite appliquée au virus de St-Louis et à l'EMA type ouest (CHANOCK et SABIN, 1953—1954) avec quelques modifications tendant à stabiliser les préparations d'antigènes en vue d'une incubation prolongée de celles-ci avec le sérum¹. CLARKE et CASALS (1955) se sont inspirés de ces modifications pour donner au test sa forme actuelle.

L'antigène est un extrait acéto-éthéré de cerveau de souris conservé à l'état lyophilisé à -20°C . Le sérum doit être ramené à p_{H} 9,0. Les auteurs ont en effet montré qu'un p_{H} de 6,4 ou 9,0 ne modifiait pas le titre antigénique des virus du groupe A (Sindbis, EMA type ouest) alors qu'à p_{H} 6,8—7,0, on observait plusieurs chutes du titre antigénique pour les virus du groupe B. La stabilité de l'antigène à p_{H} 9,0 a été confirmée pour les encéphalites suivantes: EMA types est et ouest, Sindbis, Venezuela, dengue (type 1), japonaise B, St-Louis et pour la fièvre jaune.

La durée d'incubation du mélange sérum-antigène exerce une influence sur l'élévation du titre des anticorps sériques pour les virus du groupe B et, à un moindre degré, pour ceux du groupe A. Elle n'affecte pas, en revanche, la spécificité de groupe.

Enfin, les auteurs ont souligné l'intérêt présenté par une standardisation des suspensions d'hématies en tenant compte de leur numération plus que de leur volume.

Les travaux de SABIN (1951) suggéraient l'existence dans le sérum, d'inhibiteurs spécifiques de l'hémagglutination, notamment en ce qui concerne l'encéphalite japonaise B et les virus de St-Louis et West Nile. S'inspirant des travaux d'OKER-BLOM, NIKKILÄ et KALAJA (1950), CLARKE et CASALS (1955) ont pu éliminer cette cause d'erreur.

Comme nous l'avons déjà signalé, les tests d'inhibition de l'hémagglutination occupent une place de premier plan parmi les méthodes susceptibles de contribuer à une classification des encéphalites saisonnières. En nous limitant à ces dernières, nous pouvons citer comme agglutinant les hématies de poulet: les EMA types est, ouest et Venezuela, l'encéphalite de St-Louis et les virus Ilhéus, Ntaya, japonais (HSI-HUA, 1954), Uganda S et West Nile². Or, la température et le p_{H} optimum de la réaction varient selon les virus qui peuvent, on l'a vu, se classer à cet égard en deux groupes distincts A et B (CASALS et BROWN, 1954)³ correspondant également aux réactions sérologiques observées: en effet, les immunsérums d'un groupe ne réagissent jamais avec les virus de l'autre groupe,

¹ En ce qui concerne le virus de l'EMA type ouest, il fut d'abord impossible d'obtenir une hémagglutinine en partant des souches de laboratoire ayant subi de nombreux passages sur l'œuf. CHANOCK et SABIN (1954) en partant de souches fraîchement isolées ont pu préparer une agglutinine active sur les globules rouges de poulet à condition de se maintenir dans des limites de p_{H} très étroites (p_{H} 6 à 6,3).

² Récemment, CLARKE et THEILER (1955) ont appliqué la réaction d'inhibition de l'hémagglutination aux virus de la forêt de Semliki et même de Bunyamwera.

³ Voir p. 303. Le virus de Bunyamwera, avec des valeurs intermédiaires des deux constantes p_{H} et température (p_{H} 6,4 à 4° ou 25° et p_{H} 6,8 à 37°) et une assez grande spécificité de la réaction, semble, bien que CLARKE et THEILER (1955) ne le précisent pas, occuper une place intermédiaire entre les groupes A et B.

alors que les réactions croisées à l'intérieur de chaque groupe (surtout du groupe B) sont fréquentes.

3. *Tests de séroneutralisation.* Cette épreuve sérologique s'appliquant pratiquement à l'étude de toutes les encéphalites saisonnières, nous nous bornerons ici à quelques considérations générales, nous réservant plus loin de souligner son importance dans l'étude de la distribution géographique des encéphalites transmises par les arthropodes. Déjà en 1947, OLITSKY et CASALS montraient que — pour nous limiter aux virus nous intéressant ici — des tests de séroprotection existaient pour les virus de l'EMA type est, ouest et Venezuela, St-Louis, encéphalites japonaise B et russe, louping ill, virus West Nile, Bwamba, fièvre de la forêt de Semliki et Bunyamwera, ces tests comportant le cas échéant quelques modifications de détail pour certains virus.

Dans l'appréciation des résultats, les auteurs précédents, auxquels nous empruntons l'essentiel de cette étude, soulignent la nécessité de se conformer à des délais appropriés pour apprécier les résultats. C'est ainsi que les anticorps apparaissent chez l'homme quatre jours après le début de la maladie avec le virus EMA type ouest alors que pour les encéphalites japonaise B ou St-Louis, il faut savoir attendre entre trois jours et trois semaines pour se prononcer.

La réaction est en général spécifique pour l'ensemble des virus qui nous intéressent ici; mais on observe entre certains d'entre eux quoique à un moindre degré des réactions croisées retrouvées aussi dans les épreuves de déviation du complément. Citons, par exemple, celles observées entre les virus West Nile, St-Louis et encéphalite japonaise B (SMITHBURN, 1942; LENNETTE et KOPROWSKI, 1946b; CASALS, 1944) ou entre l'encéphalite verno-estivale russe et le louping ill (CASALS, 1944). Nous en verrons d'autres exemples plus loin.

Les tests de séroprotection peuvent être conduits:

a) *sur l'animal.* On utilise en général la souris, animal de choix à condition toutefois de tenir compte de sa variété qui peut avoir une grande importance avec certains virus (CASALS et SCHNEIDER, 1943). L'âge de la souris est aussi très important, de même que la voie d'inoculation (OLITSKY, SABIN et COX, 1936; SABIN et OLITSKY, 1937 et 1938; OLITSKY et HARFORD, 1938; LENNETTE et KOPROWSKI, 1944a et b; SMITHBURN, 1942).

On peut aussi s'adresser au poulet (CHAMBERLAIN, SIKES et KISSLING, 1954). Les auteurs ont même montré que le poussin de 24 heures était plus sensible d'environ 1 à 3 unités logarithmiques que la souris de 3 semaines inoculée par voie intracérébrale mais moins sensible que la souris de 2 semaines inoculée par voie intrapéritonéale. Ces résultats observés avec le virus type ouest varient selon la souche virale et l'antisérum utilisés. Cependant, il faut que les poussins proviennent d'élevages non infectés car on a montré (SOOTER et coll., 1954; KISSLING, EIDSON et STAMM, 1954) que les anticorps maternels pouvaient être transmis à l'embryon. En fait, le taux d'anticorps reçus par celui-ci, assez peu élevé sans doute pour le virus EMA type est, risque surtout de fausser les résultats dans l'encéphalite équine ouest comme le laissent supposer les travaux d'HOWITT et VAN HERICK (1942) et ceux de HAMMON, LUNDY et coll. (1942).

b) *sur les cultures d'œufs embryonnés.* BLATTNER et COOKE (1944) ont réalisé un test de séroprotection pour le virus de St-Louis. Comme l'ont montré HARRISON et MOORE (1936), celui-ci détermine sur le support utilisé des lésions caractéristiques cependant que l'embryon lui-même demeure intact.

c) *en culture de tissus.* Cette méthode fut notamment choisie pour l'étude du virus Sindbis (FROTHINGHAM, 1955). Elle peut naturellement s'appliquer toutes les fois que le virus étudié produit des lésions cytologiques dans les tissus cultivés. Nous verrons, en effet, un peu plus loin que tel n'est pas le cas de nombreux virus des encéphalites saisonnières qui peuvent très bien se développer sur différents tissus sans léser pour autant leur support. (Voir paragraphe suivant: Culture des virus.)

B. Culture des virus.

De très nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet et leur analyse complète dépasse le cadre de ce chapitre général. SANDERS et coll. (1953), READ et LITSKY (1953) en ont dressé le bilan voici quelques années. Leurs applications nombreuses avaient déjà été résumées par GEY et BANG (1950) qui proposaient comme méthode de choix pour éviter leur contamination, l'utilisation des rayons ultra-violets. Ces auteurs soulignaient aussi l'action oncolytique des virus encéphalitogènes transmis par arthropodes (EMA type ouest) sur différentes souches de cellules cancéreuses.

Il convient, en effet, dans les techniques de culture utilisées, de distinguer: a) les cultures sur œufs embryonnés d'oiseaux ou de poissons; b) l'inoculation de cultures cellulaires normales d'origine humaine ou animale; c) celle de cellules d'origine tumorale sur laquelle nous reviendrons brièvement à la fin de ce paragraphe.

1. *Culture sur œufs embryonnés.* Ses applications sont très nombreuses, l'inoculation se faisant en général sur les œufs de poulet. Elle peut être pratiquée, selon les cas, sur la chorio-allantoïde, dans le sac allantoïdien, au niveau du jaune de l'œuf ou sur l'embryon. Parfois, l'inoculation de la membrane chorio-allantoïdienne permet une croissance nette du virus avec des lésions indiscutables du support alors que l'embryon lui-même reste intact (HARRISON et MOORE, 1936).

Le virus de l'encéphalite japonaise B fut cultivé (TANIGUCHI et coll., 1936) sur membrane chorio-allantoïde (HAAGEN et CRODEL, 1938; SMITH et LENNETTE, 1939) ou dans le sac allantoïdien (WARREN et HOUGH, 1946), dans le sac vitellin (HOWITT, 1946) ou encore sur l'embryon (MORGAN et coll., 1946)¹. Le titre le plus élevé en virus s'obtient en culture sur embryon. Une culture prolongée dans le sac vitellin ne modifie pas la virulence (KOPROWSKI et Cox, 1946). Signalons pour terminer que les cultures sur œuf embryonné ont permis la préparation de vaccins destinés à l'homme (WARREN et HOUGH, 1946; WARREN et coll., 1948) et que ITOH et SHIMADA (1952) cultivèrent simultanément le virus de l'encéphalite japonaise B avec les rickettsies du typhus exanthématique.

L'encéphalite de St-Louis, cultivée sur membrane chorio-allantoïde (HARRISON et MOORE, 1936; SCHULTZ et coll., 1938; SMITH, 1943) n'atteint pas un titre aussi élevé que par inoculation intracérébrale à la souris; mais après quelques passages, le virus devient plus infectant par voie sous-cutanée (SMITH, 1943). Le support présente des lésions caractéristiques tandis que l'embryon est épargné (HARRISON et MOORE, 1936) et l'on peut utiliser ces préparations pour des épreuves de séronéutalisation (BLATTNER et COOKE, 1944).

Les encéphalites équine américaines se développent également sur l'œuf embryonné; le virus est retrouvé dans le tissu nerveux de l'embryon et dans le liquide amniotique (HIGBIE et HOWITT, 1934). La virulence de l'embryon ainsi infecté dépasse jusqu'à 100 ou 1.000 fois celle du système nerveux de l'animal infecté par voie naturelle (BEARD et coll., 1939; BECK et WYCKOFF, 1938). Cette virulence élevée a pu être mise à profit dans la préparation de vaccins (voir ci-dessous). La répétition des passages sur l'œuf tend d'ailleurs à augmenter encore cette virulence (MITCHELL et coll., 1939). L'encéphalite du Venezuela se développe dans les différentes parties de l'œuf, l'embryon succombant en 24 heures (BECK et WYCKOFF, 1938; KUBES et RIOS, 1939; KOPROWSKI et LENNETTE, 1944). Quant à l'encéphalite californienne, son développement aux divers points de

¹ ROTHSTEIN et coll. (1954) ont examiné récemment les lésions histochimiques produites chez ce dernier par le virus.

l'œuf s'accompagne d'une faible mortalité de l'embryon, même après plusieurs passages (HAMMON, REEVES et SATHER, 1952).

Le virus *West Nile* tue l'embryon en 3 à 5 jours sans autre manifestation spécifique (WATSON, 1943). C'est dans cette portion de l'œuf qu'il atteint les taux les plus élevés. Il en est de même pour le virus *Ilhéus* (KOPROWSKI et HUGHES, 1946; TAYLOR, 1952). Cependant, la culture prolongée du virus *West Nile* diminue ou même supprime, comme nous le verrons plus loin, son pouvoir pathogène chez la souris ou le hamster (KOPROWSKI et LENNETTE, 1946a). Avec le virus isolé à Maayan Svi, BERNKOPF et coll. (1953) ont, en outre, observé des lésions caractéristiques en foyers sur la membrane chorio-allantoïde et considèrent ces manifestations comme identiques à celles provoquées par le virus *West Nile*.

Le développement des différents virus d'origine africaine et sud-américaine (*Ilhéus*) a fait l'objet des travaux de KOPROWSKI et HUGHES (1946), SMITHBURN (1946) et TAYLOR (1952). Avec les virus *Ntaya*, *Bunyamwera*, *Bwamba*, *Uganda S*, *Zika* et *Anopheles B*, on peut réaliser des passages successifs sur le sac vitellin qui, sauf pour *Anopheles B*, constitue l'endroit d'élection. Les virus *Semliki*, *Mengo* et *Zika* se distinguent comme *West Nile* par leur pantropisme alors que la concentration des autres souches (*Ntaya*, *Bwamba*, *Bunyamwera*, *Uganda S*, *Anopheles A* et *B* et *Ilhéus*) est toujours plus élevée dans le tissu cérébral de l'embryon. L'inoculation des sacs vitellin, allantoïdien ou amniotique, ainsi que celle de la membrane chorio-allantoïde, y produit des lésions caractéristiques. Après 3 à 10 passages, la plupart des virus infectent encore l'embryon à des dilutions égales ou supérieures à celles capables de tuer la souris. Enfin récemment, TAYLOR et coll. (1955) ont montré que le virus *Sindbis* se développait parfaitement après inoculation dans le sac vitellin; l'embryon succombe en 24 à 72 heures.

L'encéphalite de la *Murray Valley*, isolée par FRENCH en 1952, ne devient pathogène pour la souris qu'après passage sur l'œuf que l'on peut d'ailleurs inoculer par toutes les voies. Sur la membrane chorio-allantoïde, on isole un antigène fixant le complément.

Le *louping ill* est également cultivable sur la membrane chorio-allantoïde de l'œuf (BURNET et LUSH, 1938), de même que l'encéphalite russe et aussi (JANDÁSEK et DLUHOŠ, 1954) l'encéphalite tchèque.

On voit, par conséquent, que l'œuf constitue un support excellent pour l'étude des encéphalites saisonnières. Cette notion appelle une réserve qu'il faut toujours garder à l'esprit. Nous savons en effet que le passage d'anticorps maternels chez l'embryon a été maintes fois démontré (HALE et LEE, 1954 b; KISSLING, EIDSON et STAMM, 1954; SOOTER et coll., 1954; et divers autres auteurs). Il convient donc que les œufs utilisés soient prélevés dans des élevages exempts de toute contamination.

* * *

Enfin, il faut rapprocher de la culture sur œuf de poule, une étude assez récente de SANDERS et SORET (1954) et SORET et SANDERS (1954) qui ont obtenu le développement de l'EMA type est sur les œufs d'un téléostien (*Gambusia*) placés à la température du laboratoire (20° à 25°), dans des tubes roulants renfermant 5 parties de la solution de Hanks et 1 partie de sérum de bœuf ultra-filtré. On obtient ainsi des préparations dont la virulence peut atteindre 10^{-3,7} à 10^{-6,3} pour la souris inoculée par voie cérébrale. Les auteurs ont montré qu'une telle virulence se développait bien aux dépens des œufs de *Gambusia* et que la multiplication du virus obtenue sur une succession de huit générations s'accompagnait d'une élévation du taux en virus à chaque génération nouvelle.

2. *Multiplication du virus en culture de tissus normaux.* De très nombreux supports tissulaires ont été utilisés pour l'étude des encéphalites saisonnières (SANDERS et coll., 1953; READ et LITSKY, 1953; TAKEMORI, 1949; ENDERS, 1954). Nous nous limiterons ici à indiquer quelques travaux puisés dans l'énorme somme de recherches consacrées à ce sujet, et ceci, à titre indicatif.

La culture des encéphalites saisonnières sur cellules *in vitro*, offre, nous le savons, de nombreuses applications parmi lesquelles nous rappellerons les épreuves de séroprotection (voir page 311) ainsi que la préparation et l'entretien de souches virulentes.

Mais s'il est pratiquement toujours possible de trouver un terrain propre à leur multiplication, il faut savoir que les différents virus ne déterminent pas tous ni toujours des lésions caractéristiques au niveau du support cellulaire. Comme l'observent LYNN et MORGAN (1954) dans une revue d'ensemble consacrée à cette question, l'action cytopathogène dépend de nombreux facteurs variant avec les cellules et les virus considérés. Elle n'accompagne pas, en tous cas, *toujours* une multiplication virale.

A titre d'exemple, nous pourrions citer le virus Sindbis qui lèse indiscutablement les cellules embryonnaires de poulet ou le tissu d'utérus humain ou encore les cultures de testicule de singe alors qu'il ne détermine aucune modification cytopathogène des cellules cancéreuses HeLa ou du tissu cutané-musculaire d'embryon humain (FROTHINGHAM, 1955). C'est ainsi également que les virus africains Bunyamwera, West Nile, Br I et le virus Ilhéus (isolé au Brésil) se développent tous avec élévation de leur taux sur des cultures de ganglions lymphatiques ou de tumeurs humaines sans entraîner, pour autant, une destruction des cellules (SOUTHAM et BABCOCK, 1954).

Les différentes *encéphalites africaines* (Bunyamwera, West Nile, Ilhéus et Br I) se multiplient en culture de tissus. La preuve indiscutable de cette multiplication virale n'est obtenue qu'avec le virus Bunyamwera, mais il semble fort probable que les autres souches puissent être maintenues aussi en culture dans des conditions analogues (SOUTHAM et BABCOCK, 1954). Aucun de ces virus ne produit d'action cytopathogène sur les cultures de ganglions lymphatiques humains (ou sur les cellules cancéreuses). L'addition de cortisone aux cultures ne modifie pas l'intensité de la croissance du virus Bunyamwera, ce qui fonde à penser que l'augmentation de sensibilité observée chez la souris après injection de cortisone se fait par un mécanisme extracellulaire. KOPROWSKI et LENNETTE (1946a) ont montré, d'autre part, que la culture du virus West Nile sur différents tissus (cerveau d'embryon de souris, embryon de souris entier, embryon de poulet total ou décérébré) entraînait une baisse marquée, voire même une perte de son pouvoir pathogène chez la souris ou chez le hamster, inoculés par voie périphérique sans modification de l'infectivité par voie cérébrale. Avec la souris, ces modifications dépendent d'ailleurs du nombre de passages et de l'âge de l'animal-test. Les auteurs n'ont pu vérifier si la culture, en l'absence de cellules nerveuses, favorisait ce phénomène; toutefois, ce qui semble établi, c'est que la culture supprime l'atteinte nerveuse en cas d'inoculation périphérique.

Les différents virus de l'EMA se multiplient également en culture de tissus. Dès 1935, COX avait montré la possibilité de cultures sur embryon de poulet haché en solution de Tyrode. On peut, comme à partir des cultures sur membrane, obtenir une multiplication considérable du virus et déceler sa présence à des dilutions qui seraient inactives pour la souris et pour le cobaye. Quelques temps après, SANDERS et MOLLOY (1940) obtenaient une croissance excellente des virus de l'EMA avec une technique analogue utilisée également pour le

louping ill et l'encéphalite de St-Louis. Le virus est cultivé sur des fragments d'embryon de poulet haché ou sur la membrane chorio-allantoïde placée dans un mélange de sérum de bœuf ultrafiltré et de solution de Simms, maintenu à 37° C. Les taux les plus élevés en virus EMA type ouest s'observent dans le surnageant des cultures d'embryon et leur valeur se maintient à son taux initial ou ne décroît que très faiblement pendant 10 à 15 jours. Avec les virus type est, on obtient d'ailleurs des résultats analogues. Un vaccin renfermant très peu de protéines et préparé à partir de surnageant de telles cultures protège le cobaye contre 1.000 à 10.000 DL⁵⁰ de virus EMA type ouest. Plus récemment, GEY et BANG (1950) ont étudié au microscope électronique les modifications morphologiques entraînées dans différentes cultures de tissus normaux et cancéreux par le virus de l'EMA type est.

On retrouve ici (TAYLOR, 1953) le phénomène déjà mentionné à propos des inoculations à la souris et à l'embryon de poulet, que constitue l'interférence entre les différents virus de l'EMA et le virus grippal. Il faut à ce dernier une incubation de 12 heures avant qu'il ne commence à empêcher la croissance des virus EMA types est et ouest. Cette interférence, complète sur les cultures de membrane chorio-allantoïde, n'est que partielle sur celles de tissu cutané ou musculaire d'embryon de poulet, tissu sur lequel nous savons que le virus de la grippe se multiplie mal. Une interférence analogue a été décrite sur les cultures de cellules HeLa entre l'encéphalite japonaise B et le virus de la poliomyélite par MASON et WOODIE (1955)¹.

La culture sur tissus permet enfin de titrer les virus de l'EMA (FASTIER, 1954). En ce qui concerne le virus EMA type ouest, DULBECCO et VOGT (1954) ont appliqué leur méthode quantitative, mise au point également pour le virus de la poliomyélite et permettant d'étudier la courbe de croissance en un seul temps du virus sur cellules d'embryon de poulet cultivées *in vitro* ainsi que le rendement en virus d'une seule cellule. De leur côté, RUBIN et coll. (1955), reprenant la même technique, ont observé que le premier virus intracellulaire apparaissait 1 ou 2 heures seulement après l'inoculation des cultures; ils ont de plus précisé dans quelles conditions (quantité de virus et délais) le virus était ensuite libéré par les cellules à l'intérieur du surnageant. GAJDUSEK et coll. (1954) ont passé en revue les résultats obtenus dans la culture de l'encéphalite du Venezuela. Il semble que cette souche aussi, comme le virus West Nile, perde de sa virulence pour la souris, inoculée par voie périphérique, mais *non pas en injection intracérébrale* (KOPROWSKI et LENNETTE, 1946). Les modifications se traduisent par une disparition de ce pouvoir pathogène chez la souris de 42 jours et par sa diminution chez la souris de 28 jours alors qu'aucune modification ne se produit chez l'animal de 21 jours.

L'encéphalite de St-Louis se développe également sur le tissu embryonnaire de souris ou de poulet haché et maintenu en vie dans différents milieux (HARRISON et MOORE, 1936; SCHULTZ et coll., 1938). Il en est de même pour l'encéphalite verno-estivale russe (CHUMAKOV et GLADKIKH, 1939), le louping ill (RIVERS et WARD, 1933) et l'encéphalite japonaise B (KAWAKITA, 1939).

3. *Culture sur cellules tumorales.* Dès 1950, MOORE et O'CONNOR et, en 1951, MOORE signalaient l'action oncolytique du virus de l'encéphalite verno-estivale russe vis-à-

¹ LENNETTE et KOPROWSKI (1946a) ont de même montré que le virus amaril pouvait inhiber la croissance *in vitro* du virus West Nile et que ces deux agents étaient de leur côté susceptibles de bloquer la multiplication de l'encéphalite du Venezuela comme, d'ailleurs, celle des autres encéphalomyélites américaines.

vis de cinq tumeurs transplantables de la souris. SOUTHAM et MOORE (1951), KOPROWSKA et KOPROWSKI (1952 et 1953) ont décrit un phénomène voisin avec les virus Ilhéus, West Nile et Bunyamwera. Cependant, l'action oncolytique du virus Ilhéus et les échecs observés au contraire avec les encéphalites japonaise B et St-Louis restent sujets à caution. Pour le virus de St-Louis, notamment, CHEEVER et DICKOS (1953) ont observé qu'inoculé à la tumeur ascitique d'Ehrlich, le virus atteignait en effet des titres élevés et que, malgré l'absence de lésion décelable au niveau des cellules cancéreuses, la survie légèrement supérieure des souris inoculées, le nombre plus réduit de cellules tumorales chez ces dernières que chez les témoins, la résistance enfin de souris infectées à la tumeur elle-même, plaident en faveur de l'action protectrice du virus vis-à-vis du processus cancéreux. Le fait essentiel que soulignent ces recherches est la spécificité liant chaque virus à telle ou telle tumeur: ces propriétés pourraient peut-être présenter un certain intérêt dans la différenciation de deux virus échappant aux autres techniques usuelles (KOPROWSKI, KOPROWSKA et LOVE, 1953), car le point qui domine ici est, on l'a vu, cette impression que chaque virus développe "son propre spectre" d'oncolyse (*ibid.*).

Avant de clore ce paragraphe, nous rappellerons ici quelques travaux qui fondent à penser que les cultures de cellules cancéreuses HeLa constituent un milieu intéressant pour l'étude des virus transmis par les arthropodes. Ces travaux, relativement récents, méritent peut-être que nous nous y arrêtions un instant.

SCHERER et SYVERTON (1954a) dans une série de recherches consacrées à cette question ont observé que les cellules HeLa se prêtent bien au développement des souches est et ouest de l'EMA ainsi que du virus West Nile qui s'accompagnent de lésions cellulaires caractéristiques. Le virus type ouest se prêta à des épreuves de séroneutralisation tandis que celui de l'encéphalite américaine type est pouvait être titré. En revanche, avec le virus de St-Louis, les lésions cellulaires sont beaucoup plus inconstantes. Les mêmes auteurs, dans une autre publication, se sont attachés plus spécialement à décrire les lésions déterminées par les différents virus (*ibid.* 1954, b).

L'encéphalite du Venezuela se développe aussi bien que les autres souches de l'EMA sur cultures HeLa (MURPHY et coll., 1955). Cependant, le virus du Venezuela qui a servi aux expériences des auteurs semble perdre progressivement de sa virulence à partir du 30ème passage, et, du 25ème au 65ème passage, les souris inoculées par voie intrapéritonéale deviennent résistantes pour des dilutions de 10^{-1} .

Après cinq passages sur la souris par voie intracérébrale du virus provenant d'un 42ème passage en culture de tissus, le virus demeure avirulent pour l'animal inoculé par voie intrapéritonéale.

Cependant, un passage de la même souche dans la cavité allantoïdienne de l'œuf, relève l'infectivité vis-à-vis de la souris inoculée par les voies intracérébrale et intrapéritonéale.

Des modifications analogues s'observent encore pour le lapin et le cobaye.

Signalons enfin que MASON et WOODIE (1955) ont très récemment mis à profit les cultures de la souche cancéreuse HeLa pour étudier les interférences susceptibles d'exister entre l'encéphalite japonaise B et le virus de la poliomyélite.

Comme nous l'avons déjà indiqué, d'après FROTHINGHAM (1955), on observe que le virus Sindbis ne produit pas de lésions cytologiques sur les cellules HeLa, de même d'ailleurs que sur les cultures de fibroblastes obtenues à partir de tissu cutané d'embryon de poulet.

C. Inoculation aux animaux sensibles et maladie naturelle.

Nous grouperons ici deux ordres de faits qu'il est difficile de séparer dans une étude d'ensemble. Ce sont, d'une part, l'examen des espèces sensibles, dans la nature, aux différentes encéphalites saisonnières, d'autre part, les possibilités expérimentales offertes par l'inoculation aux animaux de laboratoire.

Deux espèces présentent ici une importance de premier plan, à savoir la souris et le singe. Les autres animaux offrent un intérêt secondaire.

Dans la nature, toutefois, le singe, le cheval, le mouton et divers oiseaux constituent les hôtes les plus fréquents, avec certains rongeurs, de ce groupe de virus.

1. *Inoculation à la souris.* La souris constitue un matériel de choix pour l'étude des encéphalites saisonnières qui toutes sont pathogènes pour elle.

Le virus peut être administré par différentes voies comme l'avait déjà montré BRODIE (1935) pour l'encéphalite de St-Louis. On utilise notamment l'inoculation intracérébrale ou sous-cutanée mais aussi les voies nasale (ARMSTRONG, 1935) ou rectale (REAGAN, STRAND et BRUECKNER, 1954a) ou encore la piqûre expérimentale par des insectes vecteurs (BLATTNER et HEYS, 1941; PHILIP et SMADEL, 1943). GOLDWASSER et DAVIES (1953) ont conçu un dispositif permettant aux *Aedes* d'aller s'infecter sur des œufs inoculés avant d'aller piquer des lots de souris ou de hamsters.

Les résultats de l'inoculation varient naturellement avec la voie d'administration mais aussi avec le virus inoculé et comme l'avaient déjà signalé OLITSKY, SABIN et COX (1936) ainsi que de très nombreux autres auteurs, avec l'âge de l'animal inoculé. Les résultats de ces différentes recherches ont été groupés par SIGEL (1952) et montrent notamment (LENNETTE et KOPROWSKI, 1944a) que si la sensibilité reste la même aux différents âges lorsqu'on pratique des inoculations cérébrales, elle varie au contraire d'une manière importante en cas d'administration par voie sous-cutanée, permettant dans une certaine mesure de distinguer quelques espèces de virus, en considérant les courbes suivies par la diminution de cette sensibilité, en fonction de l'âge des souris (LÉPINE et SOHIER, 1954)¹.

Dans l'ensemble, l'incubation varie chez la souris entre quatre et dix jours environ. L'infection se traduit essentiellement par l'aspect désorienté de l'animal, des tremblements, voire des convulsions, aboutissant à la mort en 24 à 48 heures. A l'autopsie, on observe les lésions caractéristiques décrites au début de ce chapitre. On peut isoler le virus dans les différents organes (HIRONAKA, 1952), mais la concentration la plus forte est atteinte dans le tissu cérébral, d'où l'on peut l'extraire pour préparer des antigènes ou des souches d'étude.

Au bout d'un certain temps, lorsque l'animal survit à l'infection, des anticorps peuvent être isolés du sérum et immuniseront plus ou moins l'animal vis-à-vis d'inoculations ultérieures (ARMSTRONG et LILLIÉ, 1936; SMITH, 1943).

La souris est pratiquement sensible à toutes les encéphalites saisonnières et il est difficile d'énumérer ici tous les travaux décrivant son inoculation avec,

¹ KOPROWSKI et LENNETTE (1946a) ont enfin montré que le pouvoir pathogène du virus West Nile vis-à-vis de la souris, comme aussi pour le hamster, pouvait être abaissé par le passage préalable en culture du type MAITLAND. Mais ici encore, les modifications portent sur la sensibilité par voie périphérique. Ce qui semble établi, c'est qu'en somme la culture supprime les atteintes nerveuses en cas d'inoculation périphérique. On doit noter ici encore que ces modifications dépendent aussi de l'animal-test: plus jeune sera ce dernier, plus nombreux devront être les passages en culture pour atténuer le virus.

par exemple, le virus West Nile (HAVENS et coll., 1943; MELNICK et coll., 1951; PHILIP et SMADEL, 1943; KOPROWSKI et LENNETTE, 1946a; NOYES, 1955), l'encéphalite de St-Louis (MUCKENFUSS et coll., 1933; BLATTNER et HEYS, 1941; BRODIE, 1935; CHEEVER et SMITH, 1955), l'encéphalite de la Murray Valley (MACDONALD, 1952; FRENCH, 1952), les différents virus africains (KOPROWSKI et HUGHES, 1946; MACNAMARA, 1953) et parmi ceux-ci, tout récemment, le virus Sindbis (TAYLOR et coll., 1955).

Les encéphalites équine américaines peuvent également être inoculées à la souris. L'incubation dure six à sept jours; puis, apparaissent des tremblements généralisés, un hérisssement du poil et des paralysies aboutissant à la mort dans les 24 heures qui suivent le début des manifestations.

L'encéphalite verno-estivale russe (SHUBLADSE, 1939; SILBER et SOLOVIEV, 1946) peut s'inoculer par toutes les voies: l'incubation après inoculation intracérébrale dure 8 à 13 jours, puis apparaissent une hyperesthésie, des contractures avec paralysie des extrémités, hérisssement des poils et prostration avec mort en 24 heures. Outre la préparation d'antigènes et de souches d'expérience, l'inoculation permet, on l'a vu plus haut, un diagnostic sérologique des encéphalites. (Voir épreuves de séroprotection.)

Reste à savoir si la souris peut être contaminée par les virus des encéphalites saisonnières dans la nature; signalons à ce sujet l'observation de KAWAMURA et coll. (1940) qui plaide dans ce sens au moins en ce qui concerne l'encéphalite japonaise B.

2. *Inoculation au singe.* De très nombreuses espèces furent inoculées expérimentalement. Citons *Macacus rhesus* et le chimpanzé (MELNICK et coll., 1951) avec le virus West Nile, *M. rhesus* et *Macacus mulatta* (HURST, 1936; WYCKOFF, 1939; WYCKOFF et TESAR, 1939), *Inuus ecaudatus* (REMLINGER et BAILLY, 1936 et 1945); *Macacus cynomolgus* et *cynocephalus babuin* (LÉPINE, 1943) pour les différentes encéphalites équine américaines. Le cynomolgus serait également sensible, mais à un moindre degré, au virus West Nile (MELNICK et coll., 1951). Enfin, le singe rhesus répond également aux inoculations de l'encéphalite verno-estivale russe (SILBER, 1939, SILBER et SOLOVIEV, 1946).

Dès 1933, MUCKENFUSS et coll. avaient signalé la possibilité d'utiliser expérimentalement le singe en l'inoculant avec le virus de St-Louis et, un peu plus tard, ARMSTRONG et HARRISON (1936) réalisaient une protection de l'animal vis-à-vis des inoculations par voie nasale à l'aide d'instillations d'acide picrique.

Dix ans plus tard, SILBER et SOLOVIEV (1946), dans une étude très détaillée, concluaient à la sensibilité de *M. rhesus* vis-à-vis de l'encéphalite verno-estivale russe et leurs expériences ont été reprises en Pologne par PRZESMYCKI et coll. (1955) avec un virus reconnu identique au virus de l'encéphalite verno-estivale russe. On sait que ce dernier entraîne des manifestations sévères pouvant aller jusqu'à la mort de l'animal, manifestations que ZYLBER (cité par les auteurs précédents) considérait comme caractéristiques de cette variété d'encéphalite. Après une incubation de quatre jours, on note une élévation de la température avec frissons, parfois même des convulsions tandis que l'animal refuse toute alimentation. Vers le 9^e jour, l'animal perd parfois conscience comme l'ont observé les auteurs chez un des singes en expérience. Ailleurs, le tableau, moins inquiétant, s'améliore vers le 8^e jour. On n'observe aucune modification neurologique à l'exception, dans un cas d'ailleurs isolé, de quelques parésies des membres inférieurs. Les lésions histologiques sont faites d'infiltration sous-méningée et périvasculaire avec réaction acidophile des cellules de Purkinje. Les animaux inoculés par voie cérébrale succombèrent ou furent sacrifiés. Il en est de même

pour les inoculations intraspinales tandis que l'injection du virus par voie intra-veineuse ou par voie intranasale permet une survie des animaux.

Le louping ill produit chez *M. rhesus* une infection souvent mortelle (FINDLAY, 1932) et peut être inoculé aux simiens par instillations nasales (GALLOWAY et PERDRAU, 1935).

Vis-à-vis du virus West Nile (MELNICK et coll., 1951), *M. rhesus* est, nous l'avons vu, très sensible. L'affection est caractérisée par une virémie avec fièvre, prostration, paralysie flasque sévère ou régressant totalement en deux mois. L'inoculation intrapéritonéale ne provoque qu'une virémie temporaire sans fièvre ni lésions anatomiques comme celles observées par voie cérébrale. Les chimpanzés font une infection apyrétique après inoculation sous-cutanée, avec virémie durant trois jours puis apparition des anticorps neutralisants qui atteignent un taux appréciable vers le sixième jour pour arriver à un maximum vers la seconde ou la troisième semaine. Les anticorps fixant le complément sont un peu en retard sur les précédents. Le virus n'est retrouvé ni dans les selles ni dans la gorge lorsqu'on l'a administré en injection sous-cutanée ou *per os*.

L'inoculation intracérébrale avec une des souches d'encéphalomyélite équine américaine est presque toujours mortelle (LÉPINE, 1943). L'inoculation périphérique peut, au contraire, entraîner, soit une infection inapparente suivie d'un pouvoir virulicide du sérum mais non pas toujours une immunité à la ré-inoculation, soit, après une incubation de durée variable, une subite ascension thermique et l'apparition de l'encéphalite. L'instillation nasale du virus est presque toujours fatale alors que le singe ne paraît pas réceptif par voie digestive ou conjonctivale (WYCKOFF et TESAR, 1939). Quelle que soit la voie d'inoculation, le virus apparaît dans le sang circulant en même temps que les premiers symptômes s'installent; il disparaîtra lorsque les troubles nerveux seront évidents. Enfin, le liquide céphalo-rachidien devient virulent avant l'apparition des manifestations nerveuses. Il n'y a pas d'autostérilisation du système nerveux comme chez les équidés, mais le taux de virulence de l'encéphale du singe n'est pas très élevé et ne permet que la préparation de vaccins médiocres.

Enfin, MACNAMARA (1953b) aurait observé une action très voisine des virus Uganda S et de la fièvre jaune chez le singe comme chez la souris.

En ce qui concerne une infection spontanée du singe, PELLISSIER (1953) a décrit une encéphalite observée chez un singe *Alenopithecus nigroviridis* de Brazzaville. Le virus isolé a permis la préparation d'un antigène donnant une réaction croisée avec le seul virus de la fièvre de Bwamba.

MORRIS et coll. (1955) ont récemment étudié le développement de l'immunité chez les singes inoculés avec les virus de l'encéphalite russe et de l'encéphalite japonaise.

3. *Inoculation au hamster.* Cet animal est très sensible à un grand nombre de virus parmi lesquels West Nile (SMITHBURN et coll., 1940; PHILIP et SMADEL, 1943; HAVENS et coll., 1943; MELNICK et coll., 1951; WATSON et SMADEL, 1943; KOPROWSKI et LENNETTE, 1946a; BERNKOPF et coll., 1953), le virus de St-Louis (BROUN et coll., 1941; SCHABEL et coll., 1947; SCHABEL, 1951), l'EMA (CHANG et coll., 1951), l'encéphalite russe (CHANG et coll., 1951) et de très nombreuses encéphalites africaines (REAGAN, STEWART et coll., 1954). Seule l'encéphalite japonaise semble inactive (YEN, 1941; CHANG et coll., 1951). Cependant SCHABEL et coll. (1947) et SCHABEL (1951) obtiennent une infection à l'aide de ce virus administré par voie orale. Il en est de même pour le virus de St-Louis que YEN comme CHANG n'avaient pu inoculer au hamster. Enfin, FRENCH (1952) a pu infecter cet animal avec le virus de la Murray Valley.

Les voies d'administration utilisées sont nombreuses et donnent des résultats variables. Avec le virus de St-Louis par exemple (BROUN et coll., 1941), inoculé par voie cérébrale au hamster de Syrie, on observe, après trois ou quatre jours, un tableau caractéristique avec somnolence, asthénie, tremblements et mort de l'animal en 24 heures. L'autopsie montre des lésions encéphalitiques nettes. Le virus peut être isolé et sa concentration est de l'ordre de celle observée chez la souris. Par voie nasale, l'incubation dure cinq à six jours. Les auteurs ont également essayé les voies sous-cutanée et orale. Après quatre passages successifs, la virulence de la souche demeure intacte. L'inoculation est suivie aussi de l'apparition d'anticorps neutralisants.

Le virus peut également se transmettre par piqûre d'*Aedes albopictus* (PHILIP et SMADEL, 1943). GOLDWASSER et DAVIES (1953) ont mis au point un dispositif par lequel l'animal s'infecte sur des œufs embryonnés avant d'aller piquer un lot de hamsters sains, leur inoculant le virus West Nile.

KOPROWSKI et LENNETTE (1946) ont montré que la culture prolongée du virus entraînait une baisse considérable de son pouvoir pathogène pour le hamster comme d'ailleurs pour la souris, du moins par voie périphérique, sans modifier son infectivité par voie cérébrale.

Enfin, SCHABEL et coll. (1947) et SCHABEL (1951), nous l'avons vu, ont étudié l'action de l'encéphalite japonaise B — ainsi que celle de St-Louis — en administrant chez le hamster le virus par voie orale.

4. *Inoculation au cobaye.* Le cobaye n'est pas sensible à tous les virus. Ainsi les tentatives d'inoculation avec le virus West Nile ont échoué (HAVENS et coll., 1943; MELNICK et coll., 1951); il en était de même semble-t-il pour le virus de l'encéphalite japonaise B (YEN, 1941). Toutefois, HAYASHI (1952 et 1953) a repris le problème voici quelques années. Avec l'encéphalite verno-estivale russe, les manifestations sont plus complexes (SHUBLADSE, 1943).

Les différentes souches de l'EMA (MEYER et coll., 1931) donnent habituellement une maladie paralytique d'emblée (REMLINGER et BAILLY, 1936) et la mort survient en deux à trois jours. Plus rarement, l'animal présente au début de la maladie, "un peu d'agitation, de la salivation, quelques grincements de dents ou des spasmes diaphragmatiques" (LÉPINE, 1943).

Avec le virus du Venezuela, l'incubation est extrêmement courte, 24 à 36 heures, et la durée totale de la maladie est sensiblement indépendante de la voie d'inoculation. Les chiffres moyens retrouvés par les auteurs sont 5 jours 27 par voie intracérébrale et 5 jours 58 en sous-cutanée avec des écarts extrêmes ne dépassant pas le quatrième et le septième jour. Cependant, la voie dermique plantaire s'est montrée particulièrement efficace puisqu'elle peut produire la mort en trois et même deux jours (LÉPINE, 1943). BECK et WYCKOFF (1938) observaient déjà que la teneur en virus du cerveau à l'autopsie pouvait atteindre 10 à 100 fois les taux observés avec le virus de l'EMA de l'est. Le virus de St-Louis détermine une infection silencieuse (SMITH, 1939).

5. *Inoculation aux autres animaux de laboratoire.* Le chien n'est pas sensible à tous les virus encéphalitiques. REAGAN, ORLOWSKI et BRUECKNER (1953) ont pu cependant l'inoculer avec le virus West Nile à partir d'une souche isolée en Ouganda. L'administration par l'une des voies cérébrale, nasale ou cardiaque produit une maladie clinique et l'on peut isoler le virus du cerveau afin de l'inoculer à la souris. REAGAN, STRAND et BRUECKNER (1953b) ont étudié l'action chez le chien des virus africains et notamment des fièvres de Bwamba et de la forêt de Semliki. Seule cette dernière a pu être inoculée après passage sur la souris

suisse albinos et par voie intrapéritonéale et intracérébrale. Plus récemment, les essais d'inoculation des virus Ntaya, Ilhéus et Bunyamwera chez le jeune chien se montrèrent constamment négatifs (REAGAN, DELAHA et coll., 1954b). Enfin, la susceptibilité de l'animal à l'encéphalite équine américaine a été contestée mais semble peu discutable (LÉPINE, 1943).

Le lapin ne serait sensible qu'à un nombre très limité d'encéphalites, encore que parfois l'on soit amené à reconsidérer certains résultats anciens. C'est le cas, par exemple, de l'encéphalite verno-estivale russe que SOLOVIEV (1942) a montré sans pouvoir pathogène. Cependant, des sérums immunisés peuvent être préparés à partir de différentes souches, isolées en Pologne notamment, et injectées au lapin (PRZESMYCKI et coll., 1955). On voit donc, et nous en connaissons de nombreux exemples, qu'un animal sans réagir par une maladie extériorisée peut, au moins, développer des anticorps vis-à-vis d'un virus. Le lapin se montre également réfractaire au virus de l'encéphalite de St.-Louis (MUCKENFUSS et coll., 1933), au virus West Nile (HAVENS et coll., 1943; MELNICK et coll., 1951). En revanche, les virus de l'EMA sont pathogènes, entraînant, après une incubation de trois à six jours, des phénomènes d'excitation suivis d'incoordination puis de paralysies généralisées. L'animal succombe selon les cas en trois à cinq jours. Cependant, il faut savoir que, la sensibilité du lapin étant légèrement inférieure à celle du cobaye, des émulsions pathogènes pour ce dernier peuvent parfois donner avec le lapin des résultats négatifs (LÉPINE, 1943). La mort est encore plus rapide avec le virus du Venezuela (KUBES et RIOS, 1939) qu'avec les autres EMA.

SABIN, GINDER et MATUMOTO (1947) ont trouvé des anticorps neutralisant l'encéphalite japonaise B chez le lapin. Cependant, YEN (1941) n'a pu inoculer à cet animal un virus isolé à Pékin et reconnu identique au virus japonais, bien que les lapins d'expérience aient présenté des anticorps neutralisant le virus. Enfin, selon FRENCH (1952), le virus de la Murray Valley produit une infection inapparente avec apparition vers la 3^e semaine des anticorps déviant le complément.

Le rat et de nombreux autres rongeurs jouent un rôle très important dans l'épidémiologie des encéphalites saisonnières dont ils constituent, comme nous le verrons plus loin, dans certains cas, un des principaux réservoirs de virus.

Expérimentalement, leur inoculation semble échouer avec l'encéphalite japonaise (YEN, 1941) (du moins avec la souche isolée à Pékin puisque, dix ans après, DUFFY (1951) a pu inoculer des rats albinos de 7 jours par l'une quelconque des voies nasale, cérébrale ou péritonéale). Les rats de 12 jours sont parfois sensibles aux instillations nasales comme aux injections intracérébrales ou péritonéales mais à un moindre degré que les animaux plus jeunes. Enfin, chez les rats de 21 à 27 jours, l'administration intracérébrale du virus n'a pas produit d'infection cliniquement apparente. Il en est de même semble-t-il avec le virus de St.-Louis (SMITH, 1939).

Avec le virus de l'EMA, l'incubation est sensiblement plus longue que chez le cobaye ou le lapin (REMLINGER et BAILLY, 1936): 5 à 12 jours selon les souches et les virulences; mais la maladie apparue évolue en 48 heures au maximum avec une période d'excitation inconstante et paralysie secondaire ou d'emblée.

Le louping ill provoque une maladie inapparente (LÉPINE, 1931; BURNET, 1936b) tandis que le campagnol réagit comme la souris (FINDLAY et ELTON, 1933).

Parmi les autres rongeurs, le mérion (*Meriones tristamini*) s'est montré sensible au virus West Nile (BERNKOPF et coll., 1953). Le sigmodon, résistant aux inoculations de ce même virus (MELNICK et coll., 1951), est au contraire réceptif (*Sigmodon hispidus texianus*) aux virus de l'EMA (HOWITT, 1940); il en est de

même pour un autre rat sauvage (*Dipodomis hermanni*) ainsi que pour les rats kangourous ou gophers (*Citellus richardsoni*) et six espèces de souris sauvages expérimentées par cet auteur et dont les jeunes succombent dans un tableau clinique typique. Le hérisson qui résiste à l'infection digestive reste sensible par voie cérébrale (REMLINGER et BAILLY, 1935b; GILTNER et SHAHAN, 1936).

KOPROWSKI et HUGHES (1946) ont en outre établi la réceptivité de différents animaux sauvages (callitriches et chauve-souris) vis-à-vis du virus Ilhéus.

Enfin, SOLOVIEV (1939) a montré que le rat blanc restait absolument réfractaire à l'encéphalite verno-estivale russe alors que le rat gris pouvait, sans manifester pour autant de symptômes cliniques, renfermer le virus au niveau du cerveau dont les émulsions restent virulentes pour la souris pendant longtemps. Cette virulence semble même s'élever après quelques passages sur le rat dont l'autopsie met en évidence l'existence de lésions encéphalitiques indiscutables en dépit du silence clinique observé.

Tous ces travaux démontrent par conséquent le rôle essentiel que doivent jouer dans l'épidémiologie de l'encéphalite russe certains rongeurs qui, abondant dans la taïga, peuvent être tenus pour des réservoirs importants du virus. Nous aurons l'occasion d'en reparler plus bas.

* * *

Parmi les animaux sensibles aux encéphalites saisonnières, nous avons passé sous silence:

— d'une part, les oiseaux dont nous reporterons l'étude à propos de leur rôle dans l'épidémiologie de la maladie; nous verrons qu'ils semblent intervenir non seulement comme hôtes sensibles mais encore comme réservoirs inapparents et même comme vecteurs de certaines variétés d'encéphalites;

— d'autre part, un certain nombre d'animaux chez lesquels l'infection peut se produire dans la nature et que nous avons étudiés sur les plans expérimentaux et cliniques à la section II. Ce sont essentiellement le cheval, le mouton et certains autres bestiaux.

IV. Propriétés physico-chimiques des virus.

Diverses données éparses ont été rapportées à ce sujet, aussi nous bornerons-nous à en signaler un certain nombre à titre indicatif.

Les virus de l'EMA ont fait l'objet de nombreux travaux dont nous avons déjà signalé les résultats jusqu'en 1943 (P. LÉPINE, 1943). La taille du virus semble être de 20 à 30 $m\mu$, soit du même ordre de grandeur que celle du virus de St-Louis mais sensiblement différente des chiffres retrouvés pour le virus de l'encéphalite russe (souche Moscou 2) qui mesure une centaine de $m\mu$.

Le virus de l'EMA se conserve plusieurs mois dans la glycérine à $+5$ ou $+6^{\circ}$ de même qu'en suspension congelée. A l'état sec, la conservation est moins bonne, mais le virus du Venezuela desséché peut être conservé au moins pendant 533 jours. CHAMBERLAIN et SIKES (1954) ont précisé l'effet des différents modes de conservation sur le virus EMA type est.

REAGAN et coll. (1953 à 1955) ont consacré plusieurs travaux à l'étude au microscope électronique des différents virus africains: les particules virales ont en général une forme sphérique ou cubique et une taille variant selon les virus entre 40 et 55 $m\mu$ et atteignant 110 $m\mu$ pour les virus Anopheles A et B. TERADA et coll. (1953) ont rapporté les résultats d'examen analogues pour le virus japonais.

En dépit de nombreux essais, DUFFY et STANLEY (1945) n'ont pas pu obtenir de préparations purifiées de ce même virus. Cependant, ils ont pu montrer que son p_H optimum était de 8,5. Ces chiffres sont différents de ceux observés pour les encéphalites américaines (voir auteurs cités dans LÉPINE, 1943) mais sont du même ordre que ceux trouvés par DUFFY (1946) pour le virus de St-Louis. Divers solvants ont été étudiés par les auteurs pour la conservation du virus japonais. Le sérum de lapin et la crème de lait se sont montrés d'excellents milieux, cette dernière pouvant même se prêter aux différentes manipulations du virus (DUFFY et STANLEY, 1945).

Les propriétés physico-chimiques des virus africains ont été méthodiquement étudiées par différents auteurs tels que DICK et coll. (1952) pour le virus Zika, KOPROWSKI et HUGHES (1946) pour le virus Ilhéus, SMITHBURN, MAHAFFY et PAUL (1941) pour le virus de Bwamba, SMITHBURN et HADDOW (1951) et KUNG YING TANG KAO et coll. (1954) pour le virus Ntaya.

Enfin, récemment, NOYES (1955) a proposé une technique permettant d'extérioriser le virus Egypt 101 dans le cerveau de souris et en culture de cellules cancéreuses humaines au moyen d'anticorps fluorescents.

V. Anatomie pathologique.

Nous prendrons comme exemple l'encéphalite équine américaine en signalant plus loin quelques points de détail se rapportant aux variétés.

A. Maladie naturelle.

Dès l'examen macroscopique, le trait caractéristique réside dans l'existence de lésions hémorragiques au niveau du cerveau et de la moelle (hémorragies "en pointe d'aiguille" sur la tranche de section des centres nerveux) ainsi que des muqueuses (vaginale et conjonctivale) et du poumon (emphysème et stase hémorragique dans les poumons et les plèvres).

Du point de vue microscopique, le tableau est dominé par une encéphalite intense avec manchons et hémorragies périvasculaires (HURST, 1934). L'examen systématique des différents étages du système nerveux central peut montrer:

- a) une infiltration méningée irrégulière et inconstante;
- b) une dégénérescence oxyphile avec pycnose et neuronophagie ainsi qu'une infiltration intense des cellules de l'encéphale;
- c) au niveau du cerveau, des lésions d'autostérilisation (MEYER, HARING et HOWITT, 1931). Irrégulièrement réparties dans le cortex et la région sous-corticale, elles n'offrent pas de siège électif bien que les noyaux sous-corticaux semblent moins touchés que l'écorce de même que le bulbe et la moelle;
- d) dans la moelle, l'atteinte frappe plus souvent les cornes antérieures;
- e) le cortex cérébelleux est habituellement intact et les noyaux plus ou moins atteints;
- f) l'intégrité des ganglions de Gasser constitue un signe important dans le diagnostic différentiel de la maladie naturelle chez le cheval avec la rage;
- g) enfin, cytologiquement, il n'existe jamais d'inclusions intracellulaires typiques.

Au total, l'examen histologique ne montre aucun signe absolument caractéristique en dehors de la pycnose des neurones de l'hippocampe et d'une indiscutable tendance hémorragique.

B. Maladie expérimentale.

Ici les lésions sont du même type général que celles observées dans la maladie naturelle. On observe cependant quelques variations dans leur intensité ou leur localisation prédominante selon l'animal inoculé et la voie d'administration (LÉPINE, 1943).

C. Autres encéphalites.

Dans l'encéphalomyélite russe, les images ne sont guère superposables à celles déterminées par l'EMA. On observe au contraire ici une dégénérescence aiguë des cellules nerveuses et une réaction inflammatoire discrète. JABOTINSKI (1938) y voit une preuve supplémentaire de l'autonomie des virus russes. Les lésions observées ici ont été décrites par KESTNER (1941), ROBINZON et SERGEYEVA (1940) et CHUMAKOV (1944). Ici encore, dès l'examen macroscopique des sujets qui ont succombé à la maladie, l'importance des réactions hémorragiques et congestives domine le tableau. Les organes sont peu touchés à l'exception des poumons, du foie et des reins.

Au niveau du système nerveux central, on observe microscopiquement des infiltrations de cellules arrondies et de polynucléaires, une congestion vasculaire, une prolifération de l'endothélium vasculaire avec stase sanguine, ainsi que de la névroglie (celle-ci étant moins marquée au niveau du cervelet et du cortex cérébral). Ces modifications se retrouvent au niveau de la moelle (surtout dans ses segments cervical et lombaire). Les lésions inflammatoires envahissent aussi les ganglions sympathiques et prédominent, contrairement à ce que nous avons vu pour l'EMA, au niveau des ganglions intervertébraux et gassériens. Les nerfs périphériques sont infiltrés avec dégénérescence des fibres nerveuses. On note en outre des signes évidents de méningite séreuse au niveau de la pie-mère du cerveau avec un aspect distendu des feuillets, un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens au niveau duquel l'endothélium semble en voie de desquamation; enfin une infiltration de cellules arrondies et de polynucléaires.

La dégénérescence parenchymateuse s'étend aussi aux autres organes: foie, reins, myocarde. Une dégénérescence graisseuse discrète du tissu hépatique s'observe constamment. Les bulbes olfactifs présentent des infiltrations péri-vasculaires diffuses.

Bien entendu, on peut observer des aspects moins graves selon l'importance de la maladie. SILBER et SOLOVIEV (1946) observent que ces images ne sont pas différentes de celles rencontrées avec les encéphalites américaines et japonaise. Elles se distinguent peut-être de celles observées dans l'encéphalite de St-Louis par leur importance plus marquée et l'atteinte plus fréquente de la moelle.

Selon ROBINZON et SERGEYEVA (1940), dans l'encéphalite japonaise, les atteintes des régions corticales et sous-corticales du cerveau seraient plus étendues. ZIMMERMAN (1946) souligne ici l'intégrité en général de la substance blanche alors que les lésions les plus importantes siègent au niveau des cellules ganglionnaires. D'autres éléments sont du type observé dans les encéphalites américaines. Dans certains cas chroniques, des dépôts de calcium provoquent la formation de cellules géantes. Les organes autres que le cerveau sont intacts.

Les autres encéphalites offrent des images histopathologiques analogues (MIYAKE, 1936; McCORDOCK et coll., 1934; BRAÑEZ CEPERO, 1949).

VI. Epidémiologie.

A. Le rôle des arthropodes vecteurs.

Nous avons dit, au début de ce chapitre, qu'un des caractères communs des encéphalites saisonnières était leur transmission par les arthropodes. Nous verrons un peu plus loin que ces derniers interviennent en effet dans un cycle parfois compliqué, dont le schéma-type fut décrit en détail par HAMMON et REEVES et sur lequel nous reviendrons.

L'absence de virus isolable tant dans les prélèvements pharyngés que dans les selles des sujets atteints d'encéphalites saisonnières ainsi que la distribution géographique et climatique de la maladie laissaient supposer pour ce groupe de viroses une transmission par piqûre d'arthropodes puisque le virus peut être retrouvé dans le sang des malades. Or, si nous considérons par exemple le groupe des encéphalomyélites équine américaines, KELSER (1933—1940) avait déjà montré expérimentalement qu'*Aedes aegypti* pouvait s'infecter avec le virus d'une EMA et transmettre la maladie au cheval. D'autres espèces peuvent également transmettre le virus (*A. taeniorinchus* et probablement aussi *A. vexans*) et deviennent infectantes cinq à six jours après avoir piqué l'animal contaminé. D'autres auteurs ont confirmé ces résultats pour différents arthropodes tels qu'*A. cantator*, *A. aegypti*, *A. taeniorinchus*, *A. vexans* (MERRILL et coll., 1934—1935; TENBROECK et MERRILL, 1935), *A. stropalpus* et *A. triseriatus* (DAVIS, 1940), *Mansonia perturbans* (HOWITT, DODGE et coll., 1949) et *Culiseta melanura* (CHAMBERLAIN, RUBIN et coll., 1951). Par contre, *Culex pipiens* ainsi qu'*Anopheles quadrimaculatus* ne s'infectent pas avec le virus de l'EMA tandis que chez *A. sollicitans* et *A. aegypti* le virus paraît persister pendant toute l'existence du moustique, la souche ouest de l'EMA semblant se transmettre plus aisément.

L'importance des différentes espèces d'*Aedes* est encore confirmée par toute une série de travaux portant sur les différentes souches d'EMA, *A. nigromaculis* (MADSEN et KNOWLTON, 1935; BLACKMORE et WINN, 1954; MADSEN et coll., 1936; KNOWLTON et ROWE, 1935), *A. dorsalis*, *A. albopictus* (SIMMONS et coll., 1936; TENBROECK et MERRILL, 1935), *A. sollicitans* et *A. infirmatus* (KISSLING et coll., 1955).

Plus récemment, KISSLING, CHAMBERLAIN et coll. (1954) ont précisé par comparaison les réactions des équidés après injection sous-cutanée de virus ou inoculation par piqûre de moustiques. Dans les deux cas, les résultats sont sensiblement identiques. Ces expériences ainsi que celles de CHAMBERLAIN et coll. (1954) donnent à penser que, dans un grand nombre de cas, les chevaux présentent un taux en virus, relativement faible, pour infecter à leur tour des moustiques et jouer un rôle appréciable dans la transmission de la maladie. Il semble donc que l'intervention du cheval dans le cycle infectieux des virus (encéphalite équine américaine, type est du moins) soit accidentelle et dépende de la distribution des espèces d'*Aedes* dans une région donnée (CHAMBERLAIN, CORRISTAN et SIKES, 1954).

DAVIS (1940) a en outre montré que pratiquement toutes les espèces d'*Aedes* pouvaient transmettre les encéphalites équine américaines alors que *Culex*, *Mansonia*, *Theobaldia*, *Anopheles*, *Wyeomia* et *Uranotaenia* en sont généralement incapables. Toutefois, *C. pipiens* ainsi qu'*Anopheles punctipennis* peuvent conserver le virus vivant pendant respectivement quatre et plus de dix jours. Enfin, l'on sait depuis les expériences de TRAGER (1938) que l'encéphalite équine américaine type ouest se multiplie facilement en culture de tissus de moustiques et surtout sur les cultures de thorax de larve ou de tissu cérébral de pupe.

ROUBAUD et coll. (1941) ont en outre prouvé que différents *Aedes* rencontrés en Europe (*A. aegypti*, *A. albopictus* et *A. geniculatus*) transmettaient, comme on le sait, le virus de la souche Venezuela au cheval après avoir piqué des cobayes infectés. Ces expériences montrent donc que le danger d'une contamination des élevages à partir de chevaux importés d'Amérique n'était nullement exclu. Les mêmes auteurs ont par contre signalé qu'*Anopheles maculipennis* ne s'infectait jamais avec le même virus.

Si, comme nous le verrons plus loin, les *Aedes* ne sont pas les seuls vecteurs des trois encéphalites équine américaines, ces mêmes insectes transmettent un très grand nombre sinon la plupart des encéphalites saisonnières. C'est ce qui ressort notamment pour le virus West Nile des travaux de PHILIP et SMADEL (1943) avec *A. albopictus*, GOLDWASSER et DAVIES (1953) avec *A. aegypti*; c'est aussi ce qu'évoquent les résultats de SMITHBURN, HADDOW et MAHAFFY (1946), DAVIES et YOSHPE-PURER (1954) pour les virus de Bunyamwera et de la forêt de Semliki. Cependant les expériences de ces derniers auteurs montrant l'impossibilité de faire des passages en série du virus de souris à souris au moyen des piqûres d'*Aedes* donnent à penser que le rôle de ces insectes reste assez limité dans l'épidémie de la maladie. Le virus Uganda S isolé chez trois espèces différentes d'*Aedes* a pu également être inoculé à la souris (DICK et HADDOW, 1952). De même LAEMMERT et HUGHES (1947) ont isolé le virus Ilhéus chez *A. aegypti* et *A. serratus*. De son côté, McLEAN (1953) a transmis expérimentalement l'encéphalite de la Murray Valley de poulet à poulet au moyen d'*A. occidentalis* et d'*A. vigilax*.

Remarquons cependant que l'isolement de tel ou tel virus chez un insecte n'implique pas à coup sûr l'intervention de ce dernier dans le cycle de la maladie. C'est ainsi qu'une immunité élevée anti-Ilhéus s'observe dans la région du Rio Capim, affluent de l'Amazone, alors que les *Aedes* sont absolument inexistantes dans cette région. Inversement, aux environs de Port d'Espagne, les *Aedes* abondent et l'on ne rencontre guère de sujets immunisés contre le virus Ilhéus. Ces observations donnent évidemment à penser que l'*Aedes* n'intervient pas dans le cycle naturel du virus alors que nous avons vu qu'il pouvait en renfermer. Quelle explication donner à de tels faits? Nous allons voir qu'elle réside peut-être dans le résultat des expériences poursuivies par CHAMBERLAIN, CORRISTAN et SIKES (1954) avec les virus est et ouest de l'EMA.

Avant de pousser plus loin l'étude des insectes vecteurs intervenant dans la transmission des différentes encéphalites saisonnières, nous devons, en effet, rapporter les travaux de ces auteurs qui précisent les conditions nécessaires pour qu'un insecte piqueur puisse effectivement transmettre le virus d'un hôte sensible à l'autre, ceci au moins en ce qui concerne les différentes variétés d'EMA est et ouest. Il semble que l'importance et les chances de cette transmission:

a) Dépendent de l'incubation extrinsèque, c'est-à-dire du temps écoulé entre l'absorption du sang infecté par un moustique et l'inoculation du virus à un nouvel hôte; à cette période correspondent, en effet, une invasion virale des tissus de l'arthropode et la multiplication du virus ainsi que sa distribution en quantités infectantes aux organes de nutrition de l'insecte¹. Parallèlement à cette multiplication, le virus commence rapidement à s'éliminer et l'intrication de ces deux phénomènes peut s'exprimer par une courbe comparable à celle de la figure 2.

¹ MERRILL et TENBROECK ont dès 1934 étudié la multiplication des virus de l'EMA chez les moustiques. CHAMBERLAIN et SUDIA (1955) ont en outre précisé récemment l'action du facteur "température" sur cette multiplication.

b) En admettant, d'autre part, que: 1° l'infection du moustique croît avec la concentration du virus ingéré; 2° la concentration nécessaire pour que le moustique s'infecte varie en raison inverse de sa sensibilité, on peut définir un seuil d'infection (*threshold of infection*) ou concentration minimum de virus capable de produire l'infection d'environ 1 à 5 pour cent des moustiques d'une espèce.

c) Troisième condition à envisager, c'est le taux de transmission (*transmission rate*) ou pourcentage des spécimens d'une espèce donnée qui, après un repas riche en virus et une incubation extrinsèque suffisante, transmet le virus à des animaux sensibles.

d) Enfin, le taux d'infection (*infection rate*) est le pourcentage établi par inoculation d'un broyat à la souris de spécimens renfermant du virus à la suite d'un repas et d'une incubation communs.

Ces quatre éléments ont fourni aux auteurs les bases d'une classification entre les aptitudes vectrices de différentes espèces de moustiques. Comparées aux données de l'observation "in natura", celles-ci pourraient certainement contribuer à apprécier l'importance épidémiologique des différentes variétés d'arthropodes.

Les travaux de SCRIVANI et coll. (1953) ont mis en évidence un dernier facteur qu'il ne faut pas négliger dans l'étude de la place prise par un insecte dans la transmission des virus: c'est l'absorption éventuelle, par le moustique piquant un animal infecté, d'anticorps susceptibles de neutraliser le virus et, par conséquent, de fausser les résultats des expériences visant à identifier l'insecte vecteur, sa distribution géographique, etc. Or, l'expérience a montré que, si le moustique est conservé vivant à la température du laboratoire pendant 24 heures avant une inoculation à la souris, l'effet des anticorps présents ne se fait plus sentir.

A côté des *Aedes*, dont nous venons de voir le rôle essentiel dans la transmission de la maladie, d'autres vecteurs semblent occuper une place non négligeable.

Plusieurs travaux soulignent d'abord l'intervention de diverses espèces de *Culex*: *C. tarsalis* (HAMMON, REEVES, BROOKMAN et IZUMI, 1942; HAMMON et REEVES, 1943; BARNETT, 1956), *C. inornata*, *C. pipiens*, *C. stigmatosoma* (HAMMON, REEVES et GALINDO, 1945) pour les virus de l'EMA; *C. tarsalis* (HAMMON et coll., 1943) pour l'encéphalite de St-Louis; *C. tritaeniorhynchus* et *C. pipiens*¹ (MITAMURA et coll., 1937; HAMMON et coll., 1943; HAMMON, REES et coll., 1949; SABIN, 1950) pour l'encéphalite japonaise B; *C. antennatus*, *C. pipiens*, *C. univittatus* (TAYLOR et HURLBUT, 1953; HURLBUT, 1956) et *C. molestus* (TAHORI et coll., 1955) pour le virus West Nile; *C. annulirostris* et *C. fatigans*, enfin, pour certains virus de la Murray Valley (FRENCH et REEVES, 1954).

Chez un autre arthropode, *Culiseta melanura*, CHAMBERLAIN, RUBIN et coll. (1951), KISSLING et coll. (1955), HOLDEN et coll. (1954) ont isolé les souches est et ouest de l'EMA et, très récemment, CHAMBERLAIN, SUDIA et NELSON (1955)

Fig. 2. Taux de virus présenté par l'insecte vecteur après absorption de sang infecté. (Inspirée de CHAMBERLAIN, CORRISTAN et SIKES, 1954). Commentaire dans le texte. — a = multiplication, b = décroissance hypothétiques du virus.

¹ Les auteurs n'ont jamais isolé le virus japonais chez *C. pipiens* mais ont pu l'utiliser expérimentalement dans la transmission de la maladie à des souris.

ont repris l'étude expérimentale de ce vecteur, mais leurs travaux n'en sont encore qu'au début¹).

Le rôle des *tiques* dans l'épidémiologie des encéphalites saisonnières est bien connu ainsi que leur biologie qui fonde à penser qu'elle peuvent constituer des réservoirs de virus importants si elles n'interviennent pas réellement dans la transmission naturelle de certaines encéphalites (J. Amer. med. Ass., 1944). On sait en effet que ces insectes peuvent par exemple piquer un lot de cobayes ou de hamsters infectés avec le virus de St-Louis. Les femelles pondent leurs œufs qui sont infectés et vont subir une série de métamorphoses avant d'atteindre l'état adulte. Le passage d'une étape à la suivante est obligatoirement précédé d'un repas sanguin en l'absence duquel les larves ou les nymphes peuvent subsister pendant toute une année sans changer de stade évolutif, et conservent vivant le virus. Quant au rôle des tiques comme vecteurs de l'encéphalite de St-Louis, il reste à prouver cependant que la transmission expérimentale de la maladie est possible avec *Dermacentor variabilis* Say (BLATTNER et HEYS, 1944).

L'intervention des tiques dans la transmission des encéphalites équine américaines fut signalée par GWATKIN (1939) avec *Dermacentor andersoni*. On la retrouve aussi, et elle y semble prépondérante, dans l'encéphalite verno-estivale russe. SILBER et SOLOVIEV (1946) ont dressé un large bilan des principaux travaux consacrés à ce sujet d'où il ressort que la maladie peut être transmise par *Ixodes persulcatus*, *Dermacentor silvarum* et *Haemophysalis concinna* quoique le rôle d'*Ixodes persulcatus* apparaisse comme, de loin, le plus important. Par ailleurs, les travaux de SHUBLADSE et SERDIUKOVA (1939), CHUMAKOV (1944), LEVKOVICH et SKRYNNIK (1940) concordent avec ceux signalés plus haut en ce qui concerne le virus de St-Louis (J. Amer. med. Ass., 1944b).

La transmission du louping ill par les tiques, d'abord suspectée puis niée (STOCKMAN, 1916), fut finalement démontrée (STOCKMAN, 1919; GREIG et coll., 1931). C'est *Ixodes ricinus* qui semble le vecteur habituel du virus et nous retrouvons ici la persistance de ce dernier aux différents stades subis par la tique au cours de sa vie, depuis la larve jusqu'à l'adulte. Cependant, les œufs pondus par la femelle n'en renferment pas (MCLEOD et GORDON, 1932). Il en est de même chez *Rhipicephalus appendiculatus* (ALEXANDER et NEITZ, 1935).

C'est enfin la tique *Ixodes* qui apparaît comme responsable de la transmission de l'encéphalite tchèque (HLOUCAL et SLONIM, 1954) à laquelle se rattachent probablement celle de Moravie (KREJCI, 1949) et celle du Palatinat (BADER et HENGEL, 1950). On sait aussi qu'une autre tique *Ornithodoros savignyi* transmet le virus West Nile (HURLBUT, 1956).

Parmi les autres vecteurs possibles des encéphalites saisonnières, nous citerons pour terminer: *Borophora ferox* (virus Ilhéus) (LAEMMERT et HUGHES, 1947), *Mansonia perturbans* (EMA) (HOWITT, DODGE et coll., 1949), *Anopheles hyrcanus sinensis* (encéphalite japonaise B) (SABIN, 1950). *Triatoma infestans*, quoique susceptible de s'infecter avec le virus du Venezuela, ne transmet jamais ce dernier par piqure et ses déjections ne sont pas virulentes (LÉPINE et coll., 1941), tandis que récemment, TAYLOR et coll. (1955) ont pu transmettre le virus Sindbis expérimentalement au moyen d'*Ornithodoros savignyi*. Enfin, HAMMON, REEVES et coll. (1948) ont mis en évidence chez certains poux des oiseaux (*Liponyssus*

¹ HAMMON et REEVES (1943) avaient déjà montré que l'EMA type ouest pouvait être transmis par *Culiseta incidens* ainsi que par *C. tarsalis*, *C. inornata* tandis que *C. pipiens* et *Anopheles maculipennis freeborni* rencontrés infectés dans la nature ne transmettaient pas le virus au laboratoire. Enfin, le virus a survécu quelques jours chez *C. stimatosoma* et *Psorophora confinnis*.

sylviarum) un virus ou peut-être un mélange de virus dont les agents de l'encéphalite de St-Louis et de l'EMA type ouest ont pu, semble-t-il, être isolés. D'autres espèces de poux aviaires ont pu être mis en cause dans l'épidémiologie de la maladie et notamment de l'EMA par SULKIN (1945), SULKIN et IZUMI (1947), MILES, HOWITT et coll. (1951), CHAMBERLAIN et SIKES (1955), SULKIN, WISSEMAN et coll. (1955), HOWITT, DODGE et coll. (1948). Il en est de même pour le virus de St-Louis qui peut sans doute se transmettre par *Dermanyssus gallinarum* (SMITH, BLATTNER et coll., 1944, 1945, 1948).

B. Le rôle des oiseaux dans la transmission à distance et comme réservoirs de virus.

Les arthropodes ne sont pas à proprement parler les seuls vecteurs des encéphalites saisonnières et les oiseaux jouent, comme nous allons le voir, un rôle extrêmement important dans la migration à distance de l'infection, d'une part, et comme réservoirs de virus, d'autre part. Ils partagent ce dernier rôle avec différents rongeurs dont nous parlerons plus loin.

FOTHERGILL et DINGLE (1938), HOWITT (1939 b et 1940), REMLINGER et BAILLY (1936) ont étudié la sensibilité de différents oiseaux vis-à-vis de l'EMA. Il résultait déjà de ces différents travaux que le pigeon hautement sensible apparaît pour certains auteurs un animal de choix (avec le cobaye) pour l'étude de la maladie¹. Diverses espèces de moineaux ainsi que l'oie, le canard, la buse, le vautour, la cigogne, l'hirondelle d'Europe et d'Amérique, le merle et la caille répondent également à l'infection. Enfin, SYVERTON et BERRY (1941 b) ont transmis l'infection au phalacroptère ou hibou des lapins, *Speotyto cunicularia*.

Seule la poule, considérée par certains comme habituellement réfractaire à l'EMA, présente en tout cas une résistance naturelle assez marquée. Toutefois, d'après CHAMBERLAIN, SIKES et KISSLING (1954), les poussins, âgés de 12 heures, qui s'étaient déjà, au cours d'expériences antérieures, montrés plus réceptifs que la souris pour l'isolement de ce virus à partir des acariens ou des moustiques, sont également plus sensibles pour le titrage du virus et les réactions de séroneutralisation. Dans ce dernier cas, on obtient des titres plus élevés avec des poussins inoculés par voie sous-cutanée qu'avec des souris de trois semaines infectées par voie intracérébrale. La sensibilité de ces poussins est voisine de celle des souris inoculés par voie intracérébrale. En outre, le sang du poussin contient autant de virus que celui de tout autre animal, ce qui en fait une source de virus précieuse. En revanche, son cerveau contient moins de virus que le sang, ce qui semble indiquer que l'action primitive du virus s'exerce en dehors du système nerveux. La concentration importante du virus dans les fèces donne à penser que le virus pourrait avoir un caractère viscérotrope. Un poussin âgé de plus d'un jour ne donne plus de résultats satisfaisants. En ce qui concerne le virus de l'encéphalite de St-Louis, les poussins ne se sont pas montrés utilisables.

Le rôle des oiseaux est démontré par les travaux de différents auteurs (TEN-BROECK, HURST et TRAUB, 1935; TEN-BROECK, 1938; BEAUDETTE, 1940; KISSLING, RUBIN et coll., 1951). Ces recherches, confirmant en partie les précédentes, montrent encore que le virus de l'EMA de l'est se rencontre chez le faisan à collier (TYZZER et coll., 1938; VAN ROEKEL et CLARKE, 1939; BEAUDETTE, BLACK et HUDSON, 1941; BEAUDETTE et HUDSON, 1945; BEAUDETTE et BLACK, 1948;

¹ KAPLAN et coll. (1955) ont repris récemment l'étude de cette question avec *Columbia livia*.

HOLDEN, 1955; LIAO, 1955), la caille, le poulet, le pigeon et la ménate pourprée (KISSLING, RUBIN et coll., 1951).

Enfin, DAVIS (1940) avait montré l'intervention, dans le cycle infectieux de l'EMA de l'est, des oiseaux sensibles que sont la tourterelle, le merle à ailes rouges, le pique-bœuf, les ménates et confirmait la sensibilité des pigeons et des moineaux.

KISSLING, CHAMBERLAIN, SIKES et EIDSON (1954) ont cherché à préciser la sensibilité expérimentale de différentes espèces parmi un lot de 347 oiseaux de tous âges en inoculant ceux-ci soit par piqûre sous-cutanée, soit par l'intermédiaire de moustiques. Les conclusions fort importantes de ces auteurs peuvent se résumer de la manière suivante :

a) Sont sensibles au virus de l'EMA (souche est) : l'ibis blanc, l'aigrette américaine, l'aigrette neigeuse, le merle à ailes rouges, le cardinal, la ménate pourprée, le passereau (notion confirmée par HOLDEN, 1955) et le jaseur du cèdre.

b) L'infection est cliniquement masquée chez l'aigrette américaine, l'aigrette neigeuse et la ménate pourprée.

c) En revanche, elle est presque toujours fatale pour les autres espèces étudiées.

La virémie résultant de l'infection peut être mesurée de même que, chez les survivants, l'apparition d'anticorps.

La transmission d'oiseau à oiseau (toujours d'après ces mêmes auteurs) est possible par l'intermédiaire d'un moustique piqueur chez l'ibis et le merle à ailes rouges. Toutefois, chez l'ibis comme chez l'aigrette, le taux de virus reste insuffisant pour infecter l'*Aedes aegypti*. Par contre, le taux de virus observé chez les autres oiseaux se montra proche de l'optimum exigé par l'infection des insectes vecteurs.

Enfin, des observations nettes fondent à penser que l'infection aviaire est extraneurale et que le foie pourrait être le point de départ de la maladie.

D'autre part, comme l'observent les auteurs, les gros oiseaux (ibis blanc, aigrette) sont intéressants à étudier en raison de leur infection qui reste silencieuse. Or, ils sont extrêmement sensibles au virus comme en témoigne le faible taux nécessaire pour les infecter. En outre, les résultats obtenus sont identiques, que l'inoculation soit produite par injection sous-cutanée ou par piqûre de moustique.

Il semble, en outre, qu'il existe une bonne adaptation entre l'hôte aviaire et son parasite, qui se traduit par une association oiseau-virus de plusieurs générations. Or, en 1950, près de la moitié des ibis présentaient dans leur sérum des anticorps spécifiques, ce qui montre que l'infection reste très répandue chez ces animaux. De plus, chez l'ibis, comme chez l'aigrette, la réponse sérique se produit très rapidement.

La situation de ces oiseaux dans l'écologie de la maladie reste à préciser dans certains détails. Il se peut, en tout cas, que l'espèce considérée, l'âge, l'hôte vecteur puissent intervenir dans l'importance de la virémie aviaire et, par suite, de l'infectivité d'un oiseau donné vis-à-vis de l'arthropode. Nous connaissons déjà le résultat des expériences poursuivies par CHAMBERLAIN, CORRISTAN et SIKES (1954) au sujet des rapports cheval-moustique qui plaide parfaitement dans ce sens (voir p. 326). Le taux de virus, exigé par le moustique pour transmettre la maladie, semble ainsi jouer un rôle important : or, parmi les insectes récoltés, aucun n'a montré de sensibilité au virus qui dépasse sensiblement celle d'*A. aegypti*.

La ménate pourprée se distingue par son intérêt épidémiologique. Très répandue en Louisiane où les chevaux présentaient en 1950 une EMA de l'est, elle a répondu aux inoculations expérimentales par une virémie élevée et durable malgré l'absence de signes cliniques, ce qui permet de considérer cet oiseau comme un hôte disséminateur important.

Par contre, les oiseaux plus petits, s'ils présentent un taux en virus très élevé, succombent rapidement — en 48 heures — à l'infection.

Avec le merle à ailes rouges, très sensible aux piqûres de moustiques, la chaîne merle—*Aedes*—merle s'obtient sans aucune difficulté. Or 3 au moins, parmi les 12 sérums de merles récoltés en 1950, renfermaient des anticorps anti-EMA type est, ce qui permet d'attribuer un rôle important à cet oiseau dans l'épidémiologie de la maladie. On admet, en effet, que celle-ci est très répandue chez le merle comme d'ailleurs chez l'ibis et le héron nocturne à couronne noire et la mortalité due à l'EMA type est chez les merles semble importante comme chez les petits oiseaux.

Divers travaux fondent à penser que les oiseaux n'interviennent pas seulement dans l'épidémiologie des EMA type est.

C'est ainsi que plusieurs travaux, comme ceux de HAMMON, REEVES et GRAY (1943), permettent d'incriminer différentes espèces d'oiseaux dans l'épidémiologie de l'encéphalite de St-Louis et notamment de concevoir leur rôle comme réservoirs vis-à-vis de ce virus. La présence de *Culex tarsalis* met naturellement en cause certaines volailles domestiques mais avec l'apparition d'autres vecteurs; des hôtes différents peuvent aussi être évoqués. COX et coll. (1941) avaient, d'autre part, isolé le virus de l'EMA type ouest chez la poule infectée dans la nature. En 1946, HAMMON et REEVES avaient également mis en cause, pour le virus de l'EMA type ouest et le virus de St-Louis, le rôle des poules comme réservoirs de virus tandis que les mammifères expérimentés (cobaye, chat, cheval) ne semblaient pouvoir jouer aucun rôle. En outre, plus récemment, HAMMON, REEVES et SATHER (1951b) se sont proposé de rechercher le rôle éventuel des oiseaux sauvages comme source d'infection pour les moustiques, car les mammifères semblent en dehors du cycle et les oiseaux domestiques ne paraissent pas être les seules sources de virus. Une première étude a montré que les mois d'été, pendant lesquels l'encéphalite sévit avec le plus d'intensité, sont aussi ceux pendant lesquels le nombre des oiseaux sauvages surpasse celui des oiseaux domestiques. On a constaté également que l'infection des premiers est plus fréquente que celle des oiseaux domestiques, à en juger par le titre des anticorps neutralisants de leur sérum. Les auteurs ont inoculé, par voie sous-cutanée, diverses espèces de passereaux avec des dilutions élevées des deux virus de l'encéphalite du cheval et de St-Louis; 24 heures après, le virus était présent dans le sang. Dans le cas de l'encéphalite du cheval, le titre sanguin atteint 10^{-6} et persiste trois ou quatre jours; les anticorps apparaissent 15 à 29 jours après. Dans le cas de l'encéphalite de St-Louis, le titre du virus sanguin est beaucoup plus faible. Ces titres sont comparables à ceux qu'on trouve chez les oiseaux domestiques qui servent de réservoir de virus pour les moustiques. Il est donc très vraisemblable que les oiseaux sauvages constituent une source de virus au moins aussi importante que les volailles.

Les travaux de ANDERSON et coll. (1952), ANDERSON (1953), MILES (1952), MILES et HOWES (1953) permettent de les considérer comme des réservoirs de virus importants dans l'encéphalite de la vallée de la Murray. Les expériences de McLEAN (1953) permettent en outre de penser que le cycle oiseau—moustique—oiseau peut parfaitement se réaliser dans la nature, les volailles domestiques pouvant ainsi constituer des sources importantes d'infection humaine. Il semble,

d'après McLEAN, que les anticorps se transmettent ici également de la mère au jeune poussin par voie transovarienne.

En 1953, WORK et coll. isolaient, dans le delta du Nil, le virus *West Nile* chez la corneille (hooded crow) et le pigeon (rock pigeon): *Corvus corone sardonius* et *Columbia livia*, confirmant le rôle important des oiseaux déjà signalé dans l'épidémiologie de l'encéphalite japonaise B et du virus de St-Louis. Le virus se retrouve d'ailleurs également dans le cerveau et le foie des pigeons. Les auteurs notaient en outre la relation immunologique étroite connue entre les trois agents ci-dessus, d'une part, et le fait que l'isolement du virus *West Nile* avait coïncidé avec la présence de très nombreux *Culex* dans la même région, d'autre part. La présence d'un tel agent chez des oiseaux habitant une région à endémie *West Nile* élevée fondait naturellement à penser que ces derniers jouaient un rôle important sinon essentiel dans l'épidémiologie de la maladie.

Récemment, les mêmes auteurs (WORK et coll., 1955) ont confirmé et précisé ces résultats. Il ressort de leurs conclusions que les différentes espèces aviaires peuplant le delta du Nil constituent probablement des réservoirs importants du virus. Parmi les variétés d'oiseaux étudiées, six espèces ont présenté des taux élevés d'anticorps neutralisants: *Passer domesticus*, *Corvus corone sardonius*, *Bubulcus ibis*, *Streptopelia senegalensis*, *Falco tinunculus* et *Columba livia*.

Chez la corneille (*Corvus corone sardonius*), l'incidence de l'immunité atteint même 80 pour cent des oiseaux dans certains endroits. Dans la région de Sindbis, elle s'abaisse vers la fin du printemps, ce qui coïncide sans doute avec l'apparition de nouveaux oisillons dépourvus d'anticorps, précédant de peu la période où la transmission par les insectes vecteurs atteindra son maximum d'intensité. L'inoculation par *C. pipiens* et *C. univittatus* infectés avec le virus *West Nile* confirme la sensibilité de tous les oiseaux. Les auteurs ont, de plus, démontré le parallélisme entre la sensibilité et les aptitudes vectrices d'une même espèce aviaire, une seule piqûre suffisant en outre à transmettre l'infection.

Enfin, la corneille s'est montrée le meilleur vecteur du virus tant en ce qui concerne son titre transmis que la durée de son action, et l'existence du cycle oiseau—moustique—oiseau a pu être démontrée pour cette espèce comme d'ailleurs pour le passereau domestique et l'ibis (*Bubulcus ibis*) telle qu'elle se réalise très probablement *in natura* dans le delta du Nil¹.

C'est dans cette même région, nous l'avons dit, que tout récemment TAYLOR et coll. (1955) décrivent l'existence d'un virus dénommé *virus Sindbis*. L'isolement avait été pratiqué chez différents moustiques et une fois seulement chez la corneille (*Corvus corone sardonius*). Sa transmission chez le souriceau s'obtient, on l'a vu, par *C. pipiens*, *C. univittatus* et *Ornithodoros savignyi*. L'étude sérologique de ce virus a montré qu'il existait chez de nombreux hôtes vertébrés parmi lesquels différents oiseaux appartenant aux espèces suivantes: poulet (6 pour cent de résultats positifs), corneille (13 pour cent), héron, pigeon (10 pour cent) et passereau. En revanche, les colombes examinées ne présentent pas d'anticorps.

Dans un travail déjà cité, KOPROWSKI et HUGHES (1946) ont établi la sensibilité au virus *Ilhéus* des poules et pigeons sauvages.

MACNAMARA (1953a) inoculant le virus de la forêt de Semliki a montré que cet agent, hautement pathogène vis-à-vis de l'œuf embryonné, ne déterminait une

¹ REAGAN, DAY et coll. (1952) ont montré avec le virus isolé par SMITHBURN en Ouganda que le poussin constituait un animal expérimental très sensible au virus *West Nile*.

infection que chez le très jeune poussin inoculé par piqûre intramusculaire. Cette infection se traduit d'ailleurs par une simple virémie sans multiplication du virus chez l'oiseau et dont l'existence est peut-être le résultat d'une introduction fortuite du virus. Il semble donc que la poule domestique n'entre pas dans le cycle infectieux du virus de Semliki.

Différents travaux soulignent au contraire la place des oiseaux dans le cycle de l'encéphalite japonaise B. Il y a quelque temps déjà, HAMMON, REEVES et SATHER (1951a) en ont dressé le bilan. En 1946, HAMMON, REEVES et BURROUGHS avaient montré l'existence d'une virémie chez le poulet inoculé expérimentalement avec le virus japonais. Peu de temps après, KOBAYASHI et coll. (1948) étudient la sensibilité de différentes espèces aviaires pour arriver à cette conclusion que les oiseaux examinés ne pouvaient pas être incriminés de façon étroite dans l'épidémiologie de l'encéphalite japonaise B. Or, HAMMON, REEVES et SATHER (1951), après avoir établi la sensibilité de différents oiseaux rencontrés en Amérique, estiment qu'il est peu probable que, parmi les espèces aviaires existant au Japon, il ne s'en trouve pas qui soient sensibles au virus. D'après les résultats de ces auteurs, le poulet et le passereau anglais ne présentent, après inoculation sous-cutanée, qu'un taux de virus assez bas alors que, chez le pinson domestique et le merle tricolore à ailes rouges, la virémie atteignant des taux de 10^{-3} persiste quelques jours. Cependant, plusieurs oiseaux, même parmi les oiseaux présentant une virémie, n'ont jamais développé d'anticorps dans leur sérum. Bien que les poulets, exposés au virus par voie naturelle, n'aient jamais présenté d'anticorps dans des régions où la maladie sévissait à l'état épidémique, 12 à 21 pour cent des sérums testés au Japon et dans l'île de Guam en renfermaient. Il semblerait donc que les oiseaux sauvages puissent constituer une source d'infection importante pour les moustiques et que d'autres travaux pourraient en apporter la confirmation.

C. Les autres réservoirs de virus.

Nous avons déjà signalé, aux paragraphes précédents, le rôle probable joué par les insectes et les oiseaux non seulement comme vecteurs mais aussi comme réservoirs des différents virus responsables des encéphalites saisonnières. Nous avons montré comment certaines observations fondent à penser que les tiques, par exemple, constituent très probablement une source importante de virus dans l'épidémiologie de l'encéphalite de *St-Louis* (J. Amer. med. Ass., 1944). De même, nous avons signalé les travaux qui établissent la place de différentes espèces aviaires non seulement comme responsables de la migration du virus mais aussi comme réservoirs notamment en ce qui concerne les différentes encéphalomyélites équine ainsi que certaines encéphalites africaines et de nombreux arguments tendent à prouver que l'EMA est "essentiellement une maladie des oiseaux avant d'être occasionnellement une maladie du cheval".

Les oiseaux sont-ils les seuls réservoirs de virus? Il est certain que non et l'on sait que le "gopher", *Citellus richardsonii* se montre très sensible au virus de l'EMA (SYVERTON et BERRY, 1936). Toutefois, en ce qui concerne les encéphalites équine est et ouest, le rôle prépondérant des oiseaux (volailles domestiques) apparaît comme indiscutable.

Pour le virus de *St-Louis*, le réservoir principal semble devoir être recherché chez certains arthropodes ou certaines espèces aviaires (J. Amer. med. Ass., 1943; HAMMON et coll., 1943; HAMMON, 1943; HAMMON et Reeves, 1945) sans que pour autant leur rôle soit encore pleinement fixé.

Il n'en est pas de même en ce qui concerne l'encéphalite verno-estivale russe où les rongeurs occupent un rôle important. SILBER et SOLOVIEV (1946) rapportent à ce sujet les travaux de nombreux auteurs d'où il ressort que: a) la biologie des tiques que nous avons décrite plus haut suffirait à assurer la conservation du virus par ces insectes; b) les tiques s'infectent également en piquant différents rongeurs qui participent ainsi au maintien de l'infection et à sa distribution. L'étude et l'isolement du virus chez ces animaux a permis d'incriminer *Eutamias asiaticus orientalis*, la souris sauvage *Apodemus agrarius mantschuricus*, la souris d'Asie *Apodemus speciosus*, la souris à dos rouge *Evotomys rufocanus*, certains autres rongeurs tels que *Microtus michnoi pelliceus*, le triton *Cricetulus triton nestor*, *Apodemus flavicollis*, *Microtus arvalis*, *Mus musculus*, *Lagurus lagurus*, ainsi que différentes espèces de carnivores et d'oiseaux. KITAOKA et coll. (1953) ont montré récemment que les oiseaux jouaient vraisemblablement un rôle plus important dans l'encéphalite russe que dans l'encéphalite japonaise B. Ils ont, dans ce but, examiné, chez diverses espèces aviaires (poules, oiseaux migrateurs tels que hérons, canards sauvages, etc.) expérimentalement infectées, la présence éventuelle de virus, l'existence d'anticorps (chez ces oiseaux comme chez les oiseaux non infectés expérimentalement). Le virus japonais détermine une maladie inapparente avec virémie dépendant de la dose initiale reçue et de la présence de virus dans le cerveau. On a pu quelquefois isoler le virus chez des oiseaux capturés dans la nature. On a également retrouvé, chez certains, des anticorps neutralisants, ou fixant le complément.

Avec le virus de l'encéphalite russe, la virémie est décelable dès le quatrième ou le septième jour et les animaux manifestent des symptômes nerveux avec présence de virus dans le cerveau; ils succombent en général assez rapidement.

Nous voyons par conséquent, d'après ces quelques exemples, que les réservoirs principaux des encéphalites doivent être recherchés chez les rongeurs et différentes espèces aviaires sauvages mais aussi domestiques. En outre, le rôle des oiseaux dans la migration des virus, à la faveur de certaines circonstances climatiques, semble extrêmement important. Enfin, certaines tiques, par leur biologie, semblent aussi tenir une place non négligeable, on l'a vu, dans le maintien de quelques espèces virales.

Signalons pour terminer que, d'après PHILIP (1943), certaines fleurs pouvaient être considérées comme une source importante lorsque l'on désirait capter certains insectes (moustiques) en vue de leur étude.

D. Transmission et cycle naturel du virus.

Nous venons de passer en revue les principaux vecteurs, hôtes aviaires et réservoirs (rongeurs ou oiseaux) des encéphalites saisonnières. Voyons maintenant comment se passe le cycle des différents virus à travers ces espèces animales et comment l'homme peut s'y introduire.

Les expériences capitales de HAMMON et REEVES (1943) ont jeté sur ce problème une lumière décisive. Les auteurs commencèrent par débrouiller le cycle de l'encéphalomyélite équine et ce sont ces travaux de base qui devaient permettre de préciser par analogie celui des autres virus (St-Louis, encéphalite japonaise B, etc.).

Le réservoir du virus de l'EMA est très probablement constitué par de petits rongeurs sauvages. Leurs tiques, à l'état larvaire, se nourrissent au printemps sur les oisillons au nid qu'elles infectent en déterminant chez eux une virémie

passagère suivie d'immunité tandis que l'infection reste inapparente. Lorsque les circonstances atmosphériques ont provoqué une éclosion précoce des moustiques, des insectes de l'espèce *Culex tarsalis* vont infecter les poules et accessoirement les chevaux qui seuls réagissent par une maladie apparente. La poule, au contraire, ainsi infectée, soit par les moustiques, soit par des acares des oiseaux (*Dermanyssus sylvarum*), devient un réservoir secondaire mais transitoire, l'infection se transmettant de poule à poule par les espèces précédentes ou par *D. gallinarum*.

En cas de printemps tardif et en l'absence de moustiques dans l'entourage des oiseaux, le cycle s'interrompt et l'infection reste limitée aux espèces aviaires infectées par les acares des rongeurs creusant leur tanière au pied des arbres où les oiseaux viennent nicher.

Ce n'est donc que lorsque le printemps apparaît assez tôt que les moustiques précocement écloso viendront transmettre la maladie au cheval.

En outre, si le cheval vient à disparaître (développement de la motoculture) ou que certaines circonstances (irrigation artificielle) viennent perturber l'écologie de *C. tarsalis*, on voit s'infecter des espèces de moustiques à habitudes domestiques : *Anopheles quadrimaculatus* ou *Aedes aegypti* qui piquent l'homme et c'est alors que se multiplient les cas d'encéphalite humaine¹.

Enfin, à partir de rongeurs, d'oiseaux ou de volaille, d'autres arthropodes piqueurs sont susceptibles de s'infecter, tels *Dermacentor andersoni* (SYVERTON et BERRY, 1941a) et la rhéduve *Triatoma sanguisuga* trouvée infectée dans la nature et qui se comporte comme une punaise. Ces différents vecteurs transmettent l'infection par passage transovarien et contribuent ainsi à entretenir l'endémicité des réservoirs.

Quant aux autres encéphalites, elles offrent un tableau analogue à ceci près que pour l'encéphalite équine type est, par exemple, on peut observer une transmission à distance du virus par les oiseaux sauvages (pigeons) ou les faisans. Ce rôle de vecteur joué par les oiseaux migrateurs se retrouve d'ailleurs, nous l'avons dit plus haut, pour un virus comme celui isolé dans la vallée de la Murray.

Si nous passons maintenant à l'encéphalite verno-estivale russe, nous retrouvons encore des analogies avec le cycle décrit pour l'encéphalite équine. On sait en effet que son origine doit être recherchée chez certains rongeurs d'où elle est transmise au cheval par l'intermédiaire de tiques du genre *Ixodes persulcatus*. Il est probable qu'au cours de la dernière guerre mondiale, ces chevaux furent amenés en Europe par l'armée et que, du cheval, le virus a pu se transmettre au mouton par l'intermédiaire des moustiques. Des moutons, piqués à leur tour par des acariens, le virus a pu passer chez l'homme.

Pour les autres encéphalites, nous retrouverons toujours à l'intérieur du cycle a) l'existence d'oiseaux comme hôtes intermédiaires ou même comme réservoirs de virus; b) l'intervention des insectes dans l'orientation de la maladie chez le cheval ou certains animaux domestiques; c) enfin, l'existence de rongeurs comme point de départ habituel de l'infection. La part de ces différents facteurs reste encore, dans un certain nombre de cas, à préciser de façon plus détaillée.

¹ L'homme peut aussi s'infecter par contamination après piqure par les moustiques parasitant les chevaux dont il assure les soins. Le cycle infectieux peut même se refermer complètement, les *Aedes* transmettant le virus d'homme à homme. En outre, l'importance de l'infection humaine doit sans doute être jugée aussi en sachant tenir compte de la place prise par l'infection inapparente (LAVECK et coll., 1955) qui semble sous la dépendance de nombreux facteurs (ibid.).

E. Relations entre les différentes encéphalites saisonnières et leurs rapports avec certaines autres maladies à virus.

Les différents travaux que nous venons de passer en revue montrent que l'étude immunologique des encéphalites transmises par les arthropodes donne une des clefs essentielles de leur classification.

C'est ainsi que certaines espèces apparemment très éloignées, si on les considère sous l'angle de leur distribution géographique, présentent souvent des réactions immunologiques croisées qui imposent chaque jour de nouvelles modifications dans leur classification d'ensemble. Le moins que nous puissions dire, c'est donc que l'ensemble de ces viroses décrit autour du globe une chaîne continue dont l'étude immunologique, au premier chef, permet de rattacher les maillons bout à bout.

Dans l'exploration sérologique des encéphalites saisonnières et des virus qui offrent avec elles certains liens de parenté, il faut bien distinguer la portée des trois épreuves qui permettent en principe de les classer. Ce sont, on l'a vu:

a) *La réaction de déviation du complément* souvent positive pour un groupe de virus différents.

b) *L'inhibition de l'hémagglutination* à laquelle les auteurs américains tendent à reconnaître, pour des raisons que nous allons bientôt comprendre, une importance toujours croissante.

c) *Les épreuves de séroprotection* souvent plus rigoureuses dans leurs résultats bien que l'on puisse observer des réactions croisées pour deux virus géographiquement très éloignés les uns des autres.

Or, si nous confrontons d'abord les renseignements fournis par ces trois tests et si nous tentons ainsi de comparer deux souches de virus, nous pourrions les classer dans le tableau ci-dessous selon leurs "liens de parenté":

Tableau I

Parenté	Déviation du complément	Inhibition de l'hémagglutination	Test de séroprotection
Même virus	+	+	+
Virus voisins	+	+	±
Même famille	+	±	—
Même groupe	+	—	—

Voyons maintenant de plus près les renseignements apportés par chacune de ces trois méthodes sérologiques.

a) La réaction de déviation du complément ne nous donne guère qu'une impression globale sur l'étendue des infections liées à tout le groupe de virus qui nous intéressent ici, non sans déborder même sur un certain nombre d'agents qui ne sont plus à l'origine d'encéphalites transmises par les arthropodes.

Toutefois, nous verrons que l'épreuve de fixation de l'alexine permet de distinguer les unes des autres, les différentes souches de l'EMA et qu'elle peut même être utilisée dans le diagnostic de la maladie sous certaines conditions (voir p. 342).

D'autre part, KERR (1952), en utilisant des antigènes non infectieux, extraits de lipides et préparés à partir de cerveaux de souris, a montré que:

1. Les virus suivants ne donnent pas de réactions croisées et peuvent être considérés comme des entités distinctes: Bwamba, Bunyamwera et Anopheles A et B.
2. Le virus Kumba apparaît comme une souche du virus de Semliki.
3. L'auteur n'a pas retrouvé de réaction croisée avec le virus West Nile mais ne conteste pas celles observées par d'autres auteurs.
4. Le virus Mengo ne donne aucune réaction croisée avec les autres virus étudiés hormis un croisement unilatéral avec diverses souches GD VII et l'encéphalite murine.
5. Les virus Uganda S, fièvre jaune, Ntaya et Ilhéus ont donné des réactions croisées dans un sens et irrégulièrement.

b) La réaction d'inhibition de l'hémagglutination nous apporte par contre un premier groupe de données extrêmement importantes puisqu'elle permet déjà, nous l'avons vu, de diviser l'ensemble des virus qui nous occupe en deux grands groupes¹ (voir p. 303 et tableau II):

Les virus du groupe A présentent chacun une inhibition de l'hémagglutination (I. H.) spécifique ou presque. Ce groupe comprend:

- l'encéphalite équine américaine type ouest;
- l'encéphalite équine américaine type est;
- l'encéphalite équine type Venezuela;
- l'encéphalite à virus Sindbis;
- et l'encéphalite de la forêt de Semliki.

Les virus du groupe B partagent souvent à plusieurs une même I. H. constituant donc pour les virus de ce groupe une réaction beaucoup moins spécifique. On peut y ranger:

- le virus de la fièvre jaune;
- la dengue;
- l'encéphalite japonaise B;
- l'encéphalite de St-Louis;
- l'encéphalite verno-estivale russe;
- le louping ill;
- les autres virus africains: Zika, Uganda S, Ntaya, West Nile
- et le virus Ilhéus.

Comme nous venons de le dire, les résultats de l'I. H. sont beaucoup plus significatifs avec les virus du groupe A. C'est ainsi que l'on observe une remarquable corrélation entre l'I. H. et les épreuves de séroprotection pratiquées chez des sujets atteints d'encéphalite du Venezuela en Colombie.

Avec les virus du groupe B au contraire, les résultats sont moins tranchés par suite de nombreuses réactions croisées. Les sérums anti-West Nile, par exemple, étudiés en Egypte, donnent une I. H., quoique moins marquée, avec les antigènes des encéphalites japonaise B, Saint-Louis, Ntaya et Ilhéus. Cependant, le seul virus observé en Egypte est bien le virus West Nile tandis qu'en Californie, par exemple, il s'agit au contraire du virus de Saint-Louis (ROCKEFELLER FOUNDATION, 1954). Autre exemple, dans l'île de la Trinité, le virus le plus répandu semble bien être celui de la dengue alors que les anticorps des sujets examinés donnent une I. H. avec pratiquement tous les autres virus du groupe B.

Ainsi, l'inhibition de l'hémagglutination nous apparaît comme la meilleure épreuve pour évaluer, *dans son ensemble*, l'étendue des infections du groupe B au sein d'une population donnée (ROCKEFELLER FOUNDATION, 1954) ou les contaminations sont en majorité de ce groupe. L'I. H. apparaissant en outre dans un sérum prélevé *après* une infection aiguë permettra son diagnostic chez l'homme.

¹ Le virus Bunyamwera ne figure pas dans cette liste pour des raisons exposées dans la note 3 de la page 310.

D'ailleurs les exemples cités un peu plus haut nous montrent que même en cas de réactions croisées on peut arriver, au moins pour certains virus (West Nile, Saint-Louis), à préciser le virus en cause; en effet, il existe des différences quantitatives avec les résultats obtenus pour des virus homologues ou voisins qui permettent d'espérer une spécificité toujours croissante de l'I. H., à mesure que nos connaissances se développeront.

Tableau II

c) Restent les épreuves de neutralisation (voir Tableau II). Ce sont incontestablement les meilleurs tests dont nous disposons pour apprécier l'étendue et la distribution des infections produites par les différents virus car, comme le

montre le tableau I (page 336), ce sont sans doute ceux qui gardent la meilleure spécificité, c'est-à-dire le moins de réactions croisées si ce n'est pour des virus déjà très voisins.

SMITHBURN (1954a) a étudié avec soin les relations antigéniques existant entre un certain nombre de virus encéphalitogènes transmis par arthropodes. Ses résultats sont les suivants¹:

a) Un grand nombre de sérums protecteurs vis-à-vis de plusieurs virus le sont, très probablement, à la suite d'une infection par différents virus.

b) Dans certains pays (Egypte, par exemple), les sérums anti-Ntaya neutralisent très fréquemment le virus West Nile; ailleurs (Malaisie et Bornéo), ces mêmes sérums neutralisent le virus de l'encéphalite japonaise B, dans presque tous les cas.

Inversement, les sérums protégeant contre les virus West Nile ou japonais sont souvent sans action vis-à-vis du virus Ntaya; cependant l'association de l'un d'entre eux avec Ntaya est si fréquente qu'elle fonde à se demander si la protection contre ce dernier n'est pas parfois le résultat d'une infection par un virus hétérologue.

c) Les sérums neutralisant l'encéphalite japonaise neutralisent également les encéphalites West Nile et Murray Valley; inversement ici, les sérums protégeant contre le virus australien exercent aussi un pouvoir anti-japonais et presque toujours anti-West Nile ou de la Murray Valley; cela ne suffit pas à présager de l'existence antérieure d'une infection par le virus de l'encéphalite japonaise B.

L'auteur a, de plus, constaté, chez des sujets ayant présenté des infections indiscutablement liées à l'un des virus St-Louis, Murray Valley et japonais, l'existence d'anticorps sériques vis-à-vis de sept autres virus ainsi que les réactions croisées susceptibles d'exister entre ces trois virus. Il a observé que:

a) L'encéphalite de la Murray Valley donne une réaction de neutralisation croisée avec le virus japonais seulement, au point de pouvoir entraîner certaines erreurs de diagnostic. Par contre, les sérums de convalescents atteints d'encéphalite japonaise B neutralisent à des taux élevés le virus homologue et, presque au même degré, ceux de la Murray Valley et Ntaya; parfois, des réactions croisées se rencontrent à des taux satisfaisants avec la dengue type 1 ainsi qu'avec les virus West Nile, Ilhéus et Uganda S.

Ces premiers résultats établissent donc déjà la parenté antigénique étroite qui relie les agents de l'encéphalite japonaise B et de la Murray Valley.

b) Les sérums de convalescents d'encéphalite de St-Louis donnent une réaction croisée discrète avec quelques virus: dengue (types 1 et 2), West Nile et Ntaya, ceci à des taux suffisants pour donner lieu à des phénomènes de protection dans un test courant.

Cinq sérums anti-St-Louis donnèrent même une neutralisation plus marquée avec des virus hétérologues qu'avec le même virus. Ceci fait penser à l'existence d'une spécificité de groupe existant pour les sérums anti-St-Louis. On peut aussi songer ici à l'existence d'un faible pouvoir antigénique qu'exercerait l'antigène spécifique (ou les antigènes spécifiques) voire même à l'association des deux phénomènes ou enfin, plus simplement, à l'existence d'infections multiples s'étant produites dans ce cas particulier.

De ces dernières données, nous rapprocherons les résultats de LENNETTE et KOPROWSKI (1946b). Ces auteurs ont montré, en effet, par neutralisation chez la souris de 3 jours, que le sérum anti-West Nile neutralisait le virus de St-Louis mais non l'encéphalite japonaise. Par contre, les sérums spécifiques pour l'un des virus japonais ou de St-Louis neutralisent également les deux autres virus (St-Louis et West Nile ou japonais et West Nile). En revanche, les expériences d'immunité croisée échouèrent dans tous les cas.

¹ Ils portent sur l'examen de sérums récoltés chez des habitants d'Afrique Orientale, d'Egypte, des Indes, de Malaisie, de Bornéo et parmi lesquels un nombre appréciable présentait des anticorps neutralisant plus d'un virus.

En somme, tous ces résultats ne font que confirmer ou compléter ceux que nous signalerons un peu plus loin (voir pp. 348, 350 et 351), le groupe africain nous apparaissant ainsi comme celui qui détient dans son extrême complexité le secret de l'épidémiologie de tout l'ensemble des encéphalites saisonnières.

Si nous passons en effet au groupe eurasiatique de ces virus dont fait partie, on le sait, l'encéphalite japonaise, nous verrons que cette dernière présente également des liens de parenté immunologique avec les différentes souches européennes.

En effet, nous savons déjà qu'elle présente une distribution géographique très étendue et qu'on la retrouve non seulement dans tout l'archipel japonais mais aussi en Chine, au Tonkin (PUYUELO et PRÉVOT, 1953), en Malaisie (HALE et WITHERINGTON, 1953; SMITHBURN, 1954b) et aux Indes (SMITHBURN, 1954b; KERR et GATNE, 1954).

Notons cependant que pour les derniers auteurs la présence d'anticorps neutralisant, sur la souris, le virus de l'encéphalite japonaise doit être discutée, dans les 19 cas positifs observés (sur 576) dans l'Inde méridionale, à la lumière des relations connues entre ce virus et ceux de la Murray Valley, de St-Louis et West Nile. Ce dernier, par ailleurs, s'est montré très largement neutralisé dans les 37 endroits étudiés (séro-neutralisation).

Enfin, signalons dès maintenant que KERR et GATNE (1954) ont mis en évidence des anticorps neutralisant l'encéphalite verno-estivale russe à Kutjana (Saurashtra) et peut-être aussi en deux autres endroits des Indes méridionales.

VERLINDE et coll. (1955) ont récemment étudié les sérums des habitants de Curaçao et d'Indonésie. Des anticorps neutralisant les virus de St-Louis, de l'EMA type ouest et de l'encéphalite japonaise furent ainsi caractérisés.

Si, pour voir clair dans les résultats précédents, nous prenons par exemple les résultats d'examen pratiqués par SMITHBURN (1954b) chez les résidents des environs de Kuala Lumpur (Malaisie) ou du secteur septentrional de Bornéo, nous voyons que les sérums étudiés:

- a) ne présentent jamais d'anticorps vis-à-vis du virus de la fièvre jaune;
- b) neutralisent peut-être l'encéphalite de Bunyamwera à Bornéo¹;
- c) neutralisent en tout cas les virus Uganda, Semliki, Zika, dengue type 2, Ntaya ou, plus exactement, tout se passe comme si ces virus existaient dans les populations considérées, les résultats devant naturellement, comme l'observe l'auteur, se juger compte tenu des phénomènes connus d'immunisation croisée.

D'autres examens pratiqués dans des conditions analogues (SMITHBURN, 1954b; KERR et GATNE, 1954) apportent pour les habitants de 38 localités, les données suivantes:

- a) fièvre jaune, Bunyamwera et Bwamba ne sont jamais neutralisés;
- b) deux sujets sur 211 présentent des anticorps anti-St-Louis et anti-West Nile;
- c) les anticorps vis-à-vis de la dengue (types 1 et 2) et du virus West Nile sont retrouvés dans de nombreuses localités, parfois même à des taux élevés;
- d) une immunité contre les virus Zika, Uganda S, Ntaya, japonais et Murray Valley existe chez un nombre important de sujets.

Au total, tous ces résultats ne font que compléter ou confirmer ceux que nous avons rapportés plus haut.

Enfin, nous l'avons vu, des anticorps neutralisant l'encéphalite verno-estivale russe furent observés chez six sujets sur 26 dans le district de Sorath du Saurashtra. Cette observation nous conduira à envisager maintenant les relations existant entre le virus japonais et les encéphalites d'Europe orientale.

SILBER et SOLOVIEV (1946) ont, dans une étude fort complète, examiné longuement ce dernier problème. Nous leur empruntons l'essentiel de ce qui suit en y ajoutant quelques considérations de détail plus récentes.

¹ KERR et GATNE (1954) n'avaient observé d'anticorps ni pour ce dernier, ni pour la fièvre jaune, dans le sud de l'Inde.

On observe tout d'abord des différences entre les actions pathogènes de l'encéphalite russe et d'autres virus (japonais, St-Louis, encéphalite équine); nous les laisserons de côté pour insister surtout sur leurs rapports immunologiques. Les travaux de WEBSTER et FITE (1934), KAWAMURA et coll. (1936), LEVKOVICH (1940), SILBER, LEVKOVICH et coll. (1937) montrent qu'il existe d'incontestables relations entre les virus suivants: encéphalite verno-estivale russe, encéphalites japonaise et de St-Louis et louping ill.

Tout d'abord, les travaux de WEBSTER et FITE (1934), WEBSTER, FITE et coll. (1935), KAWAMURA et coll. (1936) montrent que si le virus de St-Louis ne détermine pas chez les sujets la formation d'anticorps neutralisant le virus de l'encéphalite japonaise B, celui-ci provoque au contraire la formation d'anticorps non seulement spécifiques mais également sinon au même degré anti-St-Louis.

WEBSTER a montré d'autre part que le virus du louping ill n'était pas neutralisé par les sérums anti-japonais et anti-St-Louis tandis que les sérums spécifiques vis-à-vis du louping ill neutralisent faiblement ces deux derniers virus.

Enfin, les travaux de SILBER, LEVKOVICH et coll. (1937) et LEVKOVICH (1940) établissent que:

a) Les sérums anti-St-Louis ne neutralisent ni l'encéphalite russe ni l'encéphalite japonaise B.

b) Les sérums neutralisant l'encéphalite japonaise n'ont qu'un faible effet protecteur vis-à-vis du virus de l'encéphalite verno-estivale.

c) Les anticorps produits par cette dernière ont une action neutralisante très marquée vis-à-vis de l'encéphalite japonaise alors qu'elle est insignifiante avec l'encéphalite de St-Louis.

Tous ces résultats ont été d'ailleurs confirmés par l'étude de l'absorption des anticorps par les trois virus ainsi que par l'immunité acquise chez des souris infectées. Finalement les virus ci-dessus peuvent être classés comme suit, en fonction de la spécificité croissante des anticorps qu'ils déterminent: encéphalite verno-estivale russe, louping ill, encéphalite japonaise et, en dernier lieu, virus de St-Louis.

Quelques travaux plus récents sont venus préciser les résultats précédents. C'est ainsi que HONDA (1951) a montré que le virus isolé en 1948 (souche Negishi) qui diffère un peu des autres souches d'encéphalite japonaise donne des réactions de déviation du complément, neutralisation et immunisation croisées avec l'encéphalite de St-Louis et surtout avec l'encéphalite verno-estivale russe (type ouest) dont il se distingue cependant par les épreuves d'absorption des anticorps.

D'autre part, CASALS et WEBSTER (1943 et 1944) ont souligné à nouveau la proche parenté antigénique entre les virus de l'encéphalite russe et du louping ill. Dix ans après, POND, RUSS et WARREN (1953) confirmaient les relations immunologiques et sérologiques étroites qui relient ces deux affections en étudiant plusieurs souches d'origine russe, sibérienne et tchécoslovaque, ainsi que des virus isolés chez l'homme, le mouton et divers arthropodes. Toutes semblaient bien former un ensemble homologue, voire même représenter un seul et même virus. Or, l'étude plus poussée de l'encéphalite tchèque par HLOUCAL (1953 et 1954), des encéphalites de Moravie (KREJCI, 1949), du Palatinat (BADER et HENGEL, 1950) et de Pologne (SZAJNA, 1954; PRZESMYCKI et coll., 1955) permet certainement de les rattacher au groupe des encéphalites japonaise B et russe ainsi qu'au louping ill. En outre, BADER et HENGEL (1950) ont observé de nombreux rapports épidémiologiques entre les encéphalites du Palatinat et de St-Louis.

CASALS (1944) avait montré que la souris vaccinée contre l'encéphalite japonaise présentait des anticorps fixant — quoiqu'à un moindre degré — le complément pour les virus West Nile, St-Louis et Ilhéus. Voyons, pour terminer, les relations unissant ces derniers virus et les autres encéphalites américaines.

HOWITT (1931) et HOWITT et MEYER (1934) observaient déjà qu'il n'y avait aucune relation entre le virus de l'EMA et celui de la poliomyélite, de la maladie de Borna et de l'encéphalite de St-Louis. Il n'existe pas non plus de rapports entre l'encéphalite équine américaine et la stomatite vésiculeuse malgré leurs analogies signalées par SYVERTON, COX et OLITSKY (1933).

TENBROECK et MERRILL (1933) ont, les premiers, signalé la différence qui sépare les souches est et ouest de l'EMA. Cependant, pour SHAHAN et GILTNER (1935), ces différences correspondaient à des espèces et non à des variétés distinctes et c'est HOWITT (1935) qui devait trancher le débat en examinant 13 souches différentes qui, pour lui, se répartissaient en trois groupes connus alors: est, ouest et argentin. Ceux-ci apparaissent comme bien distincts, quoique reliés par un certain pourcentage de réactions d'immunisation croisée, ceci entre les souches est et ouest. Toutefois, les expériences de RECORDS et VAWTER (1934 et 1935) fondaient ces auteurs à voir entre les virus est et ouest de l'EMA des différences de virulence plutôt que des différences de type immunologique.

Une quatrième variété de virus de l'EMA, la souche Venezuela (BECK et WYCKOFF, 1938; KUBES et RIOS, 1939) se montre, elle aussi, immunologiquement différente des souches est, ouest, ainsi que du virus argentin malgré son comportement chez l'animal la rapprochant du virus type est et l'existence de relations de groupe entre les quatre souches.

Tous les résultats précédents confirment d'abord ceux de GILTNER et SHAHAN (1933) qui avaient déjà observé l'absence d'action protectrice exercée par des sérums hyperimmunisés contre la souche ouest vis-à-vis des virus type est, et les observations de LENNETTE et KOPROWSKI (1945) concordent bien avec ces différentes données.

Les auteurs ont en effet pratiqué des épreuves de neutralisation croisée sur la souris âgée de 3 jours. Or, malgré la sensibilité très grande des tests utilisés et, contrairement à ce qu'ils attendaient (d'après les résultats d'expériences de vaccination croisée), aucun rapport antigénique ne put même être mis en évidence entre les trois souches est, ouest et Venezuela.

Notons en passant que les travaux déjà cités d'HOWITT et les expériences d'EICHORN et WYCKOFF (1938) montrent que cette autonomie immunologique des différentes souches traduit bien une différenciation permanente et non une tendance spontanée à l'individualisation des souches.

Enfin, les épreuves de déviation confirment les notions précédentes (HOWITT, 1937a et b; MOHLER, 1939). En effet on s'aperçoit alors que:

a) le virus de l'EMA ne fixe pas le complément en présence de sérums humains ou animaux normaux ou immunisés contre les virus de l'encéphalite russe (Moscou 2), de la chorioméningite lymphocytaire ou de l'encéphalite de St-Louis, et réciproquement.

b) les sérums d'animaux fortement immunisés contre une des variétés de l'EMA dévient également, quoiqu'à un degré moindre, le complément avec un antigène d'une des autres variétés (réaction de groupe est et ouest et réciproquement).

Ainsi, l'épreuve de déviation du complément est applicable à l'EMA à condition de savoir qu'elle ne devient positive que plus de deux mois après l'immunisation ou l'infection (HOWITT).

Des travaux plus récents de SHAHAN, MOTT et coll. (1942) et HOWITT et VAN HERICK (1942) sont venus préciser les relations exactes qui existent entre l'EMA et l'encéphalite de St-Louis: des anticorps contre le virus de St-Louis seul ou associé au virus du type ouest se rencontrent chez des volailles, chez les chevaux et autres mammifères nouveaux en Californie.

De leur côté, MORGAN et coll. (1944), après avoir inoculé au cobaye le virus de la souche ouest de l'EMA, obtiennent une survie des animaux préalablement vaccinés contre le virus. Or de tels individus se montrent résistants non seulement vis-à-vis du virus homologue mais également vis-à-vis de la souche est. De plus, on peut

montrer que la souche est n'est pas neutralisée par le tissu cérébral ni par le sérum des animaux infectés et que le sérum ne fixe pas le complément en présence de son antigène. Il semble donc qu'il s'agisse, en l'espèce, d'une résistance au virus est réalisée par un processus tissulaire (cerveau) et non pas immunologique.

Les notions qui précèdent font donc entrevoir l'existence entre les différentes encéphalites saisonnières des relations qui permettent de rapprocher plus ou moins des virus qui, sous d'autres rapports, sont incontestablement distincts les uns des autres.

Tantôt, la communauté antigénique évoque, sinon l'identité de virus géographiquement distincts, au moins leur très étroite parenté (louping ill et encéphalite verno-estivale russe; encéphalites américaines qui se ramènent toutes à l'un des trois types décrits plus haut: est, ouest, argentin, ce dernier différant même semble-t-il d'une quatrième variété: le type Venezuela). Ailleurs les différences sont beaucoup plus tranchées, telles celles séparant par exemple les groupes eurasiens et américain. Ailleurs encore, on observe une parenté intermédiaire entre l'encéphalite japonaise B et les encéphalites de St-Louis, West Nile ou Ilhéus.

HAMMON, REEVES, CUNHA et coll. (1948) ont également isolé chez les rongeurs sauvages de Californie un virus inadapté ("grandparent virus") à structure antigénique complexe qui, suivant les hôtes invertébrés et les animaux réceptifs (souris, embryon de poulet) par lesquels on le fait passer, acquiert les caractères de l'encéphalite, soit de St-Louis, soit équine est.

Enfin, certains virus comme le virus Mengo ou la dengue, qui ne constituent pas à proprement parler des agents responsables d'encéphalites saisonnières, présentent, on l'a vu, des liens qui permettent de discuter, sur le plan de l'immunologie, leur parenté avec les virus qui nous occupent ici.

Origine tropicale des encéphalites saisonnières.

Des raisons suffisantes suggèrent que l'origine lointaine et, pour certaines, le réservoir actuel des encéphalites saisonnières se situent dans la zone inter-tropicale.

Leur transmission par les invertébrés piqueurs, et plus particulièrement par les tiques, la présence d'affections immunologiquement identiques symétriquement réparties par rapport à l'Equateur (cas des encéphalites américaines), le fait que les virus les moins différenciés ou présentant le plus large éventail de relations antigéniques (Mengo, West Nile, Ilhéus, etc.) se rencontrent sous les tropiques, permettent d'assigner aux encéphalites saisonnières une origine tropicale qui n'est pas l'un des moins intéressants aspects du problème qu'elles soulèvent.

Enfin, l'étude écologique et biologique des différents virus attribués successivement en propre à l'homme, au cheval, puis aux oiseaux, ramène finalement dans tous les cas à un réservoir constitué par un rongeur sur lequel vont s'infecter les arthropodes. N'est-ce pas une raison supplémentaire pour invoquer l'origine tropicale de tout cet ensemble de virus?

VII. Principales données actuelles concernant les différents virus.

Au terme de cette étude d'ensemble sur les encéphalites saisonnières, nous croyons utile de dresser, pour chacune d'entre elles, le bilan de nos connaissances principales afin de faciliter l'orientation de nouvelles recherches.

Nous suivrons, avec toutefois quelques modifications, le plan de classification proposé au début de cet article. Il était surtout basé sur les données géographiques

du problème; or, les notions exposées en particulier à la section VI de cette étude suggèrent assez les quelques déplacements imposés par nos connaissances actuelles dans la classification de ces différents virus. Il va sans dire que le nouveau plan proposé ici ne peut être, pour le moment, que le point de départ de remaniements ultérieurs.

Enfin, dans les deux paragraphes consacrés au rôle des différents arthropodes et des oiseaux dans l'épidémiologie de l'infection, nous avons surtout dressé la liste des espèces qui *ont pu* ou *peuvent* être mises en cause. Nous insisterons surtout dans ce qui va suivre sur celles dont l'intervention paraît la moins discutable. EKLUND (1954) en a fourni assez récemment une étude très complète à laquelle nous renvoyons le lecteur désireux d'approfondir ce problème particulier. On trouvera dans les pages précédentes une bibliographie plus détaillée concernant les notions essentielles exposées ici.

A. Encéphalites du groupe A.

1. EMA type ouest.

Elle s'observait depuis longtemps aux U. S. A. dans les états situés à l'ouest des Rocheuses, dans le Middle-West et dans les provinces adjacentes du Canada (Alberta et Saskatchewan) où se pratique l'élevage du cheval. En 1931, MEYER et coll. isolaient le virus causal et procédaient à une étude détaillée de l'affection. MEYER en 1932 suspectait son intervention dans des cas d'encéphalite humaine et c'est HOWITT (1938) qui le premier isola le virus à partir d'encéphalite humaine. Les expériences de neutralisation ont ensuite montré que la maladie était beaucoup plus répandue chez l'homme qu'on avait pu le penser d'abord. Enfin, lors de l'épidémie de 1941 dans le Dakota du Nord et le Saskatchewan, son étiologie liée au virus équin fut démontrée (LEAKE, 1941).

Hôtes principaux. Le cheval, mais aussi (REEVES, STURGEON et coll., 1954) divers oiseaux dont EKLUND (1954) a dressé un bilan très complet. L'homme n'intervient dans le cycle qu'à la faveur de certaines conditions particulières (voir p. 335).

Vecteurs. *C. tarsalis*, *C. pipiens*, *C. inornata*, *Anopheles maculipennis*, *Aedes dorsalis*, *Culex restitans* ont pu être incriminés (isolement du virus). Cependant *Anopheles maculipennis* et *C. restitans* ne transmettent pas le virus au laboratoire. Le rôle de ces vecteurs semble limité dans la diffusion du virus. Seul le rôle de *Culex* paraît définitivement établi (EKLUND, 1954).

Animaux de laboratoire. Voir EMA type est.

Culture du virus. Voir EMA type est.

Relation avec les autres virus. Voir p. 342. Le virus offre indiscutablement une parenté antigénique avec les agents du type est, de l'encéphalite de St-Louis et des encéphalites équines du Venezuela et d'Argentine.

Vaccination. Préparé pour le cheval, le vaccin obtenu à partir d'embryon de poulet n'a pu encore être appliqué chez l'homme (BEARD et coll., 1940).

2. EMA type est.

Isolé d'abord par TENBROECK et MERRILL (1933) chez les chevaux des états atlantiques des U. S. A., il fut reconnu par ces auteurs, ainsi que par GILTNER et SHAHAN (1933), comme différent de la souche ouest. En 1938, FOTHERGILL, DINGLE et coll. et WEBSTER et WRIGHT isolaient le virus chez des malades (principalement des enfants) atteints d'encéphalite dans le Massachusetts.

Hôtes principaux. Différents oiseaux domestiques et divers oiseaux sauvages (ibis blanc, aigrette américaine, aigrette neigeuse, jaseur du cèdre, merle à ailes rouges, cardinal, ménate pourprée) font une infection inapparente. Le faisan, par contre, fait une maladie extériorisée. La ménate pourprée semble jouer un rôle disséminateur de premier plan.

Le cheval n'est qu'un hôte accessoire infecté lorsque certains moustiques apparaissent dans une région (KISSLING, CHAMBERLAIN et coll., 1954) et présente en général une virémie trop faible pour infecter les *Aedes* avec réalisation d'un cycle cheval—moustique—cheval.

La maladie humaine est extrêmement rare (SCHAEFFER, KISSLING et coll., 1954), que l'homme apparaisse comme généralement réfractaire ou que le vecteur susceptible de l'infecter fasse défaut. Durant une à trois semaines, elle est dominée par des contractures suivies d'une mortalité de 65 pour cent et plus; 50 pour cent de séquelles chez les sujets guéris (FARBER et coll., 1940).

Principaux vecteurs. De très nombreuses espèces d'*Aedes* pourraient intervenir (*A. aegypti*, *A. taeniorhynchus*, *A. vexans*, *A. cantator*, *A. stropalpus*, *A. triseriatus*, *A. sollicitans* surtout, *A. nigromaculis*, *A. dorsalis*, *A. albopictus*, *A. infirmatus*), sous différentes conditions signalées p. 326 et 327. D'autres arthropodes peuvent également transmettre le virus ou en sont porteurs (*C. tarsalis*, *C. inornata*, *C. pipiens*, *C. stigmatosoma*, *Culisetta melanura*) ainsi que la tique (*Dermacentor andersoni*, *Hematopinus spinulosus* (pou du rat), *Hemomysum musculi* (tique du rat). *Mansonia perturbans*, *C. pipiens*, *C. salinarius* et *Anopheles punctipennis*) ne semblent pas transmettre le virus comme le montrent les expériences faites au laboratoire (DAVIS, 1940).

Animaux de laboratoire. Ce sont la souris, le singe (*Macacus rhesus*, *M. mulatta*, *Inuus ecaudatus*, *M. cynomolgus*), le hamster, le cobaye, le lapin, le sigmodon, le hérisson (par voie cérébrale semble-t-il mais non par voie digestive) et divers rongeurs sauvages. Il faut y ajouter naturellement les oiseaux énumérés plus haut. Nous avons signalé le rôle essentiel joué par l'âge des animaux inoculés, du moins chez la souris (voir p. 317), ainsi que par les voies d'inoculation, race, etc.

Culture du virus. Le virus se développe sur l'œuf embryonné et sur l'embryon de poulet haché (voir p. 314).

Immunologie et distribution géographique probable. Les diverses épreuves sont applicables (séroneutralisation, déviation du complément, hémagglutination). Nous avons signalé que la séroneutralisation sur souris était moins sensible que chez le poussin de 24 heures (CHAMBERLAIN, SIKES et KISSLING, 1954).

La réaction d'hémagglutination est relativement spécifique (virus du groupe A). Les autres réactions montrent une parenté antigénique entre les virus est, ouest et St-Louis. Cependant, le virus type ouest est sans action neutralisante chez les animaux inoculés avec le virus type est (CHAMBERLAIN, SIKES et KISSLING, 1954). Voir p. 341 à 343.

3. Virus de la forêt de Semliki.

Isolé en 1944 par SMITHBURN, HADDOW et MAHAFFY (1946), ce virus observé en Afrique dans la région qui porte son nom ne diffère pas semble-t-il d'un autre virus Kumba isolé en Afrique occidentale. Bien qu'il s'agisse d'un virus du groupe A, nous l'étudierons avec les autres virus africains qui, à l'exception du virus Sindbis, appartiennent au groupe B.

4. Virus Sindbis.

Isolé tout récemment (TAYLOR et coll., 1955), c'est le troisième virus du groupe A. Sa place dans une classification immunologique se situe donc ici aussi. Il a été isolé pour la première fois chez des moustiques *Culex* en 1952 et une fois chez la corneille (*Corvus corone sardonius*) (TAYLOR et coll., 1955), mais rattaché seulement après aux encéphalites saisonnières.

Hôtes probables (encore mal connus). Aucune manifestation clinique n'a encore pu être rattachée à ce virus tant chez l'homme que chez de nombreux animaux. L'étude des anticorps permet cependant d'incriminer de nombreux hôtes parmi lesquels l'homme (surtout après la 15^e année), les quadrupèdes domestiques, divers oiseaux et volailles domestiques. Il semble que l'infection chez l'enfant soit absente ou rarissime.

Vecteurs. La transmission expérimentale est aisée avec *C. pipiens*, *C. univittatus* et *Ornithodoros savignyi* chez la souris. En outre, on l'a isolé une fois chez *C. antennatus* et *A. pharoensis*.

Animaux de laboratoire. Seuls la souris et, peut-être, la corneille et le héron semblent capables de faire une maladie extériorisée. Le singe, le lapin, le hamster, le poulet et la colombe semblent résister aux inoculations sous-cutanées ou aux piqûres de moustiques. Aux premiers passages, seul le souriceau se montre sensible et succombe aux inoculations.

Culture du virus. Hautement pathogène pour l'embryon de poulet, le virus se multiplie aussi sur cultures de fibroblastes obtenues à partir de tissus embryonnaires de poulet, d'utérus humain, de testicules de singe avec des lésions cytopathogènes nettes permettant des épreuves de séroneutralisation. Sur cellules HeLa ou fibroblastes de tissu cutané d'embryon humain, le virus se multiplie sans léser les cultures. Les cultures de tissus semblent plus propres aux épreuves de séroprotection que le souriceau (FROTHINGHAM, 1955).

Immunologie. Virus du groupe A, il se distingue des autres espèces du groupe par séroneutralisation.

Distribution. L'isolement chez les *Culex* fut pratiqué pendant les mois de juillet à octobre; géographiquement, il s'étend à toute la vallée du Nil.

B. Encéphalites du groupe B.

Si l'on se reporte à la classification géographique proposée au début de cette étude, on verra que la distinction immunologique entre deux grandes classes A et B de virus n'exclut pas une ordonnance géographique puisque les virus que nous allons passer en revue maintenant, allant de l'Afrique pour rejoindre successivement le continent eurasien et les îles du Pacifique, nous ramèneront sur le continent américain avec les virus de St-Louis et du Venezuela.

1. Encéphalite à virus West Nile.

Isolé pour la première fois en Ouganda par SMITHBURN, HUGHES et coll. (1940), il a été retrouvé depuis en Egypte (MELNICK, PAUL et coll., 1951) et en Israël (BERNKOPF et coll., 1953).

Hôtes habituels. L'homme et différents oiseaux (corneille, colombe, passereau, ibis, faucon et tourterelle). L'homme contaminé par les moustiques fait une maladie caractérisée par un syndrome infectieux à début brusque, quelques myalgies et une hypertrophie des ganglions lymphatiques mais pratiquement aucun signe clinique de méningo-encéphalite.

Vecteurs. L'étude expérimentale ou l'isolement du virus chez l'insecte récolté dans la nature mettent en cause *A. albopictus*, *A. aegypti*, *C. antennatus*, *C. pipiens*, *C. univittatus*, *C. molestus* (voir aussi HURLBUT, 1956; KITAOKA, 1950).

Animaux de laboratoire. Souris, hamster, mériion (*M. tristamini*), singe rhésus, chimpanzé; le sigmodon et le cobaye sont réfractaires tandis que le lapin ne réagit que par la formation d'anticorps (par voie intracérébrale).

Culture du virus. Elle a été pratiquée avec succès sur l'embryon de poulet ainsi qu'en culture de tissus d'embryon de souris ou de poulet hachés, sur des cellules tumorales qui semblent réagir par une oncolyse, de même que les tumeurs étudiées *in vivo*. La culture diminue l'action pathogène chez la souris (KOPROWSKI et LENNETTE, 1946a).

Immunologie. Les trois souches isolées en Egypte par MELNICK et coll. (1951) sont identiques, comme en témoignent les tests de séroprotection et la déviation du complément. Elles semblent également identiques au virus isolé en Ouganda ainsi qu'à celui isolé en Israël. Le virus West Nile s'apparente également aux virus de l'encéphalite japonaise B et de St-Louis (SMITHBURN, 1942; POND et coll., 1954), ainsi qu'à des degrés beaucoup plus faibles comme le montre la séroneutralisation, aux virus Zika, fièvre de Bwamba, fièvre de la forêt de Semliki, Uganda S (MELNICK et coll., 1951) et probablement à l'encéphalite de la Murray Valley (POND et coll., 1954; SMITHBURN, 1954a). Ce dernier auteur a, de plus, montré que les sérums anti-West Nile et anti-Ntaya protègent presque toujours contre l'encéphalite japonaise B qui neutralise toujours les virus West Nile et Murray Valley. D'autres travaux de SMITHBURN et coll. (1954) précisent et complètent les données précédentes (SOUTHAM et MOORE, 1954).

Distribution géographique. Les connaissances que nous en avons d'après les travaux cités plus haut, lors des premiers isolements du virus, ont été complétées récemment par WEINBREN (1955); cet auteur a montré que de nombreux sujets humains, ainsi que des singes *Cercopithecus aethiops* capturés en Afrique du Sud, présentaient des anticorps neutralisant le virus West Nile. Il semble donc que le virus West Nile soit largement répandu sur le continent africain et que sa distribution tende à déborder sur le continent asiatique.

2. Les autres encéphalites africaines.

Leur isolement, remontant à 1940 avec la découverte du virus West Nile par SMITHBURN (voir 1), puis celle des virus de la fièvre de Bwamba (SMITHBURN, MAHAFFY et PAUL, 1941), de la forêt de Semliki¹ (SMITHBURN et HADDOW, 1944), Bunyamwera (SMITHBURN et coll., 1946), Mengo (DICK, BEST et coll., 1948), Zika (DICK, 1952; DICK, KITCHEN et HADDOW, 1952) et tout récemment le virus Sindbis (TAYLOR et coll., 1955). DICK a donné, en 1953, une revue très intéressante de l'épidémiologie de ces différents virus.

Hôtes principaux. Les virus furent isolés chez l'homme (Bwamba, Mengo), chez le singe (Zika, Mengo) et chez de nombreux moustiques (voir ci-dessous). En ce qui concerne les virus Bunyamwera, forêt de Semliki, Ntaya, Uganda S et Zika², on a seulement retrouvé chez l'homme des anticorps neutralisants et

¹ Ce virus appartient en fait au groupe A mais nous l'étudierons ici avec les autres virus africains.

² MACNAMARA (1954) a cependant rapporté l'observation de 3 cas d'infection humaine par le virus Zika au cours d'une épidémie de jaunisse qui s'était produite dans le Nigeria.

DICK (1953) estime que ces données ne sont qu'un signe de présomption vis-à-vis de leur infection chez l'homme.

Parmi les animaux, on peut sans doute citer la mangouste (Mengo) et le singe rhésus (Mengo, Zika et Bwamba) (DICK, 1953). A côté de ces derniers, d'autres animaux sont très probablement infectés dans la nature, notamment certains oiseaux (voir Animaux sensibles).

Vecteurs. Bien que l'isolement du virus ne soit pas la preuve, chez un insecte, que celui-ci intervienne comme vecteur, de telles expériences ou des inoculations expérimentales avec des insectes infectés permettent d'incriminer, dans l'épidémiologie des virus africains, de nombreux vecteurs: citons divers *Aedes* (Bunyamwera, Uganda S), *A. aegypti* (Semliki¹, Ilhéus), *A. serratus* (Ilhéus), *Borophora ferox* (Ilhéus), *Ornithodoros savignyi* (virus Sindbis). Le rôle d'*A. africanus* dans la transmission du virus Zika est discutable (DICK, 1953).

Animaux sensibles. La souris, le singe, le hamster (au moins pour un grand nombre de ces virus), le chien (pour le seul virus de la forêt de Semliki semble-t-il) et différents animaux sauvages dont les callitriches et la chauve-souris (Ilhéus) (KOPROWSKI et HUGHES, 1946). Il faut y ajouter divers oiseaux chez lesquels le virus fut isolé pour la première fois (virus Sindbis chez la corneille, le passereau, le pigeon, le héron, la poule) ou détermine en tout cas une infection expérimentale (virus Ilhéus chez le pigeon sauvage et la poule). Chez le jeune poussin, le virus de Semliki ne produit que la formation d'anticorps après inoculation intramusculaire. REAGAN, DELAHA et coll. (1954a) ont montré récemment que la chauve-souris était sensible à ce virus par différentes voies de même qu'au virus de Bunyamwera.

Culture des virus. Elle se fait bien pour tous ces virus sur l'œuf embryonné. En culture de tissus, seul Bunyamwera donne des preuves indiscutables de multiplication. Les autres survivent en tout cas inoculés à des cultures mais aucun virus (pas même Bunyamwera) ne donne d'images cytopathogènes nettes sur des cultures de ganglions lymphatiques humains ou de cellules cancéreuses. Le virus Sindbis ne produit de lésions ni sur les cellules HeLa ni sur les cultures de fibroblastes obtenues à partir de tissu cutané d'embryon de poulet.

Epidémiologie et distribution géographique. Le virus de Bwamba a été neutralisé par des sérums humains en divers points d'Afrique et semble constituer une maladie extrêmement fréquente en Afrique occidentale (DICK, 1953). Les anticorps furent aussi retrouvés chez de nombreux singes (DICK, 1953) et le vecteur du virus semble bien être un insecte diurne (DICK, 1953). L'infection humaine par les virus Ntaya, Zika, Uganda S n'est pas prouvée. Le virus Bunyamwera peut certainement infecter l'homme (SOUTHAM et MOORE, 1951). Des anticorps neutralisant ces quatre virus furent retrouvés chez l'homme et chez les primates. La portée de ces résultats a été discutée par DICK (1953). Nous indiquerons les rapports qui, dans l'état actuel de nos connaissances, semblent relier ces différents virus. Signalons cependant tout d'abord que les virus Mengo et Vallée du Rift, bien qu'étroitement liés aux autres virus de cette étude, n'entrent pas réellement, au moins par leurs caractères cliniques, dans le cadre strict des encéphalites saisonnières. Le virus Mengo, notamment, constitue plutôt une encéphalomyocardite malgré ses caractères immunologiques et épidémiologiques extrêmement voisins des autres virus neurotropes transmis par les arthropodes.

¹ Encore que le passage en série de souris à souris par piqûre d'*Aedes* donne à penser que leur rôle soit assez limité dans la transmission de la maladie.

Pour les autres virus qui nous intéressent ici, on peut tirer des résultats des travaux effectués par SMITHBURN (1952), KERR (1952) et SMITHBURN (1954), un certain nombre de conclusions intéressantes. Par épreuves de séroneutralisation, SMITHBURN (1952) a montré, dans un travail consacré à l'étude comparative de virus africains et d'espèces isolées en Amérique du Sud, que les 11 virus suivants étaient bien distincts les uns des autres: fièvre de Bwamba, West Nile, Semliki, Ntaya, Bunyamwera, Uganda S, Zika, Anopheles A et B, Wyeomyia et Ilhéus. Le virus Kumba (Afrique occidentale) est le même virus que celui de la forêt de Semliki, isolé en Ouganda. En outre, certaines réactions unilatérales peuvent s'observer entre tel de ces virus et des sérums neutralisant d'autres souches. D'autre part, le virus Mengo semble étroitement lié aux encéphalites russes et au louping ill. (Voir Tableau II.)

Lorsqu'on recourt aux épreuves de déviation du complément, KERR (1952) confirme l'individualité des virus suivants: Bwamba, Bunyamwera, Zika, Wyeomyia, Anopheles A et B, ainsi que l'identité entre les virus Kumba et Semliki.

L'auteur n'a pas observé les réactions croisées signalées par d'autres pour West Nile et que nous indiquons plus haut mais il ne conteste pas la possibilité de les observer.

3. Encéphalite de la vallée de la Murray (Australie).

Isolé pour la première fois par ANDERSON (1952) au cours d'une épidémie survenue en 1951—1952, le virus fut peut-être l'agent causal d'une autre épidémie cliniquement semblable et qui se produisit en 1917—1918, ainsi que de quelques cas sporadiques d'encéphalites signalés entre 1922 et 1925 en Australie.

Hôtes principaux. Une incidence élevée d'anticorps pour le virus de la Murray Valley a été retrouvée chez des oiseaux domestiques et sauvages après l'épidémie de 1951: oiseaux aquatiques, oiseaux terrestres du district nord-ouest de Victoria, volailles domestiques dans des régions plus ou moins éloignées de la Murray (ANDERSON, 1953). En Australie du sud, divers oiseaux aquatiques vivant près de cette rivière présentaient aussi des anticorps (MILES et HOWES, 1953). Le virus fut mis en évidence chez différentes espèces d'oiseaux domestiques et surtout aquatiques (MILES, 1954) qui constituent très probablement ses hôtes intermédiaires et des réservoirs importants (MILES et HOWES, 1953; ANDERSON et coll., 1952). Leur virémie variable conditionne sans doute en partie les dangers d'infection chez l'homme qui fait une maladie caractérisée après une incubation d'environ une à trois semaines.

Vecteurs. Les tiques des oiseaux n'interviennent pas dans l'épidémiologie (MILES, 1954) tandis que *C. annuliostris* surtout, *C. fatigans*, *A. dorsalis* et *A. vigilax* transmettent facilement la maladie de poulet à poulet (MCLEAN, 1953). D'après REEVES, FRENCH et coll. (1954) qui confirment les résultats précédents chez *Culex*, on peut aussi incriminer *Mansonia linealis*, *A. theobaldi* et probablement *Anopheles annulipes*.

Les oiseaux (aquatiques notamment) semblent également intervenir dans la migration du virus suivant l'évolution des conditions climatiques (MILES et HOWES, 1953).

Animaux de laboratoire. FRENCH (1952) a montré que la souris, le poulet et le mouton faisaient une maladie mortelle, alors que le lapin et le cobaye réagissent seulement en développant des anticorps fixant le complément. L'inoculation expérimentale a pu entraîner l'apparition d'une virémie pendant deux à trois jours chez des poulets, pigeons, canards domestiques, pendant six jours chez la mouette argentée (MILES, 1952).

Culture du virus. Elle a pu être effectuée sur embryon de poulet.

Immunologie. Le virus est analogue mais non identique à celui de l'encéphalite japonaise B (FRENCH, 1952; MILES et HOWES, 1953). Il semble aussi que la maladie connue depuis longtemps sous le nom d'"Australian X disease" n'est pas différente de l'encéphalite de la Murray Valley (MILES et HOWES, 1953; HORAN et coll., 1944—47; McLEAN et STEVENSON, 1954). Une parenté semble également, nous l'avons vu, rapprocher cette dernière du virus West Nile (voir ci-dessus et p. 339). PERDRAU avait en outre dès 1936 signalé la ressemblance existant entre le louping ill et l'Australian X disease.

4. Encéphalite japonaise B.

Décrit tout d'abord au Japon, le virus fut dénommé "type B" pour le distinguer de l'agent responsable de l'encéphalite épidémique de von Economo. Le virus est connu depuis très longtemps (KAKINUMA, cité par INADA). Il a déterminé périodiquement des épidémies très meurtrières et présente un caractère saisonnier très marqué août-septembre (IIMURA, 1918).

Hôtes principaux. L'homme fait une méningo-encéphalite typique et souvent mortelle. Dans certaines régions (Malaisie), le virus atteint surtout les chevaux (ceci suivant les insectes présents dans la nature). Ailleurs (Okinawa), l'homme, comme le cheval, est infecté, du moins si l'on en juge d'après les isolements de virus et les recherches d'anticorps. Des anticorps ont aussi pu être décelés chez les animaux domestiques. On peut, en fait, distinguer, parmi ces derniers, des animaux immunisés (BURNS et MATUMOTO, 1949), réceptifs (MEIKLEJOHN et coll., 1947), ou infectés (BURNS, 1950; YAMAMOTO et coll., 1950). Peut-être la souris est-elle aussi un hôte naturel (KAWAMURA et coll., 1940) et même un réservoir de virus (KAWAMURA et coll., 1936). Plusieurs travaux ont, en outre, mis en évidence l'importance des oiseaux dans l'épidémiologie de la maladie, soit que des anticorps aient été isolés chez eux, soit que le virus ait été inoculé expérimentalement. EKLUND (1954) a dressé le bilan de ces différentes recherches. Des anticorps ont été observés tant chez les oiseaux sauvages que chez certains oiseaux aquatiques et les pies-grièches ont présenté l'incidence d'anticorps la plus élevée (HAMMON, REEVES et SATHER, 1951).

Vecteurs. La transmission par *Culex tritaeniorhynchus* et *pipiens* fut démontrée par MITAMURA et YAMADA (1937) et d'autres auteurs (voir p. 327). On trouvera, dans l'article d'EKLUND cité plus haut, une discussion détaillée des recherches consacrées à cette question.

Animaux sensibles. L'adaptation à la souris semble cependant avoir nécessité les travaux de KUDO et URAGOUCHI (1936), KASAHARA et coll. (1936), KAWAMURA et coll. (1936), MITAMURA et coll. (1938 et 1939) et TANIGUCHI et coll. (1936). Le virus peut aussi être inoculé au hamster. La sensibilité du cobaye est discutée (voir p. 320). Le lapin peut au moins réagir par formation d'anticorps neutralisants (YEN, 1941). Les rats réagissent de façon variable semble-t-il selon les souches (YEN, 1941; DUFFY, 1951), l'âge de l'animal et la voie d'inoculation (DUFFY, 1951). De nombreuses espèces aviaires sont, on l'a vu, sensibles (voir p. 333) et occupent une place importante semble-t-il dans l'épidémiologie de la maladie. Enfin, les expériences de THOMAS et PECK ont montré, dès 1946, la place du cheval dans l'épidémiologie de la maladie.

Culture du virus. Il pousse très bien sur l'œuf incubé ou sur tissus embryonnaires de poulet et de souris hachés et cultivés dans différents milieux (KAWAKITA, 1939).

Immunologie et distribution géographique. Nous avons signalé la parenté du virus japonais avec les virus West Nile, verno-estival russe et St-Louis. Le domaine géographique du virus s'étend, on le sait, au moins de l'archipel japonais jusqu'aux Philippines (SALA FRANCA et ESPIRITU, 1949), en Corée (SABIN, SCHLESINGER et coll., 1947; DEUEL et coll., 1950), en Chine (SABIN, SCHLESINGER et GINDER, 1947) et en Malaisie (CRUICKSHANK, 1951; HALE et coll., 1952-54). En réalité, les 37 cas observés par CRUICKSHANK ressemblaient étroitement aux encéphalites japonaise et de St-Louis sans que leur étiologie ait pu être déterminée d'une façon certaine. Quant aux six souches étudiées en Malaisie par HALE et LEE, elles appartiennent toutes à l'encéphalite japonaise mais leur étude plus poussée a montré qu'elles présentaient certains caractères particuliers qui permettaient de les relier à trois "variétés" distinctes du même virus. D'autres travaux (HALE et WITHERINGTON, 1953; POND et coll., 1954) soulignent encore la présence de l'encéphalite japonaise en Malaisie et à Bornéo de même qu'au Tonkin (PRÉVOT et coll., 1954) et en Mandchourie. Tous les virus isolés dans ces différentes régions semblent rattachables à l'encéphalite japonaise alors que les virus australiens (Murray Valley et Australian X disease) bien que proches parents de cette encéphalite s'en distinguent nettement et semblent, comme le virus West Nile, absents de Malaisie et de Bornéo (POND et coll., 1954). Enfin DUFFY, PEHRSON et MORGAN (1952) ont repris avec l'encéphalite japonaise des expériences pratiquées déjà pour le virus de St-Louis. Il s'agissait de savoir si le virus asiatique offrait aussi certaines interférences avec l'EMA type ouest. Or, l'expérience a montré que des rats de 3 à 4 semaines, inoculés par voie nasale avec le virus japonais 72 heures avant d'être infectés par le virus équin, présentaient vis-à-vis de ce dernier 50 pour cent et plus de prémunition contre l'EMA suivant le nombre préalable d'inoculations avec le virus japonais. Il n'y a d'ailleurs ici pas d'immunité sérologique acquise chez les survivants mais simple interférence entre deux virus.

5. Encéphalite verno-estivale russe.

Décrite pour la première fois, semble-t-il, par PANOV (1935) qui la confondit avec l'encéphalite japonaise B, sa véritable étiologie et son individualité furent établies par SILBER, LEVKOVICH, SHUBLADSE, CHUMAKOV et SOLOVIEV en 1937, et son étude reprise par SMORODINTSEFF et coll. (1940) et SMORODINTSEFF (1944).

Hôte principal. La maladie a surtout été isolée chez l'homme mais il semble, comme pour les autres virus, que son réservoir primitif soit à rechercher surtout chez certains rongeurs sauvages.

Vecteurs. Les tiques jouent ici un rôle prépondérant. *Ixodes persulcatus* est de loin le plus important mais on a pu aussi incriminer *Dermacentor sylvarum* et *Haemophysalis concinna*.

Animaux sensibles. Rat gris, rongeurs sauvages et divers oiseaux réagissent à l'inoculation par une maladie inapparente (SILBER et SOLOVIEV, 1946). La souris, animal de choix, succombe en 24 heures après une longue incubation de 8 à 13 jours. Le singe rhésus est également sensible ainsi que le mouton et, à un moindre degré peut-être, le cobaye (SHUBLADSE, 1943). Le lapin et le rat blanc se sont montrés complètement résistants.

Culture du virus. Elle peut être conduite soit sur tissus d'embryon de poulet haché, soit sur l'œuf embryonné.

Immunologie. Le virus présente une parenté étroite avec le louping ill et à un moindre degré avec l'encéphalite japonaise. Il est vraisemblablement identique

aux différents virus isolés en Europe centrale (Moravie, Palatinat, etc.) et également transmis par *Ixodes persulcatus*. CASALS et OLITSKY (1945) ont vu chez la souris que les anticorps neutralisants apparaissent le deuxième jour et persistent indéfiniment tandis que ceux déviant le complément ne peuvent être mis en évidence que six jours après l'immunisation à l'aide de virus formolé et disparaissent en quatre mois.

6. Louping ill.

Le virus russe, qui détermine expérimentalement chez le mouton une encéphalite mortelle, confère à l'homme et aux animaux une immunité croisée complète (CASALS et WEBSTER, 1943) avec le virus d'une encéphalite épizootique observée chez le mouton d'Ecosse, le louping ill (POOL, BROWNLEE et WILSON, 1930). Or, si l'on n'observe guère en Ecosse d'encéphalite humaine, le virus du louping ill a déterminé des contaminations ou laboratoire (RIVERS et SCHWENTER, 1934) et plus récemment chez des bouchers maniant du bétail infecté. D'autre part, on a isolé en Russie blanche un virus semblable à celui d'Ecosse (SERGEYEVA, 1944; SILBER et SHUBLADSE, 1945) mais chez l'homme et non chez le mouton.

Hôtes principaux. L'infection humaine est aujourd'hui largement établie (DAVISON et coll., 1948; EDWARDS, 1948; BREWIS et coll., 1949). Des contaminations de travailleurs aux abattoirs de Glasgow furent décrites par LAWSON et coll. (1949). Toutefois, le mouton reste l'hôte essentiel du virus.

Vecteurs. Le rôle principal semble joué ici par *Ixodes ricinus*. Le virus a aussi été retrouvé chez *Rhipicephalus appendiculatus*.

Animaux sensibles expérimentalement. Au mouton (LÉPINE, 1931), il faut ajouter tout d'abord la souris (LÉPINE, 1931; ALSTON et GIBSON, 1931; FITE et WEBSTER, 1934; BURNET et LUSH, 1938). Le porc répond par une maladie atténuée (POOL, BROWNLEE et WILSON, 1930) et ne permet pas l'entretien du virus par passage. Le cheval peut être infecté expérimentalement (ALEXANDER et NEITZ, 1935) ou spontanément (FLETCHER et GALLOWAY, 1937). Citons aussi le rat (LÉPINE, 1931; BURNET, 1936b), le campagnol *Microtus agrestis* (FINDLAY et ELTON, 1933), le singe rhésus (FINDLAY, 1932) et les simiens (GALLOWAY et PERDRAU, 1935).

Culture du virus. Elle se fait sur la membrane chorio-allantoïde de l'œuf (BURNET, 1936a; EDWARDS, 1948) ainsi que sur l'embryon de poulet haché, décérébré ou non (RIVERS et WARD, 1933). WILSON (1945) a étudié les propriétés du virus cultivé *in vitro*.

Immunologie. Nous avons déjà eu l'occasion de souligner les relations du louping-ill avec les autres virus (encéphalite russe et d'Europe centrale notamment). Si les réponses cliniques sont absolument identiques après inoculation par le louping ill et l'encéphalite japonaise B, les deux virus s'avèrent cependant rigoureusement différents du point de vue sérologique (WEBSTER, 1937)¹.

7. Encéphalite de St-Louis.

Cliniquement la mieux connue et chronologiquement la première parmi les encéphalites américaines décrites chez l'homme, elle apparaît elle aussi, à l'heure actuelle, comme une affection dont le cycle naturel se déroule chez les animaux

¹ HAUSSMANN (1955) a récemment passé en revue les différentes encéphalites susceptibles d'être observées en Europe.

(rongeurs, oiseaux, insectes piqueurs et animaux domestiques) pour ne frapper l'homme qu'accidentellement à l'occasion de circonstances écologiques ou météorologiques particulières. Apparue pendant l'été de 1932 à Paris (Illinois), elle devait s'étendre l'année suivante aux vallées du Mississipi et du Missouri. Le virus isolé sur le singe (MUCKENFUSS, ARMSTRONG et MCCORDOCK, 1933) a été transmis à la souris par WEBSTER et FITE (1933) et étudié en détail par différents auteurs.

Hôtes principaux. La maladie humaine peut être fatale (LENNETTE, 1946). Son tableau, semblable à celui des autres encéphalites et en particulier de l'encéphalite japonaise B, s'en distingue cependant par une mortalité moins grande. Dans un cas de contamination au laboratoire rapporté par von MAGNUS (1950), chez le sujet qui avait présenté une encéphalite aiguë grave, diagnostiquée par la clinique et les épreuves de neutralisation (positives de façon nette après deux semaines), la convalescence s'est prolongée huit mois avant la guérison complète.

L'intervention des oiseaux ne fait pas de doute. Plusieurs auteurs ont mis en évidence chez eux la présence d'anticorps, bien que le virus n'ait jamais été isolé directement chez les oiseaux domestiques ou sauvages. (Voir p. 331 et EKLUND, op. cit.)

Vecteurs. Nous avons signalé les travaux qui montrent l'intervention possible de *C. tarsalis* et *C. pipiens* (HAMMON et REEVES, 1943), *Aedes dorsalis* (id., 1945), *Dermanyssus gallinae* (SMITH et coll., 1944) et peut-être *Dermacentor var. say* (BLATTNER et HEYS, 1944). (Voir p. 327 et 328).

Animaux de laboratoire. La souris reste naturellement l'animal de choix. Nous avons vu plus haut que le virus avait été isolé par MUCKENFUSS et coll. (1933) sur le singe. Enfin, l'on sait que le hamster répond aussi aux inoculations alors que le lapin et le rat de 21 à 27 jours résistent.

Culture du virus. Elle se fait aussi bien sur la membrane chorio-allantoïde de l'œuf que sur le tissu embryonnaire de poulet ou de souris haché et sur certaines tumeurs, notamment l'ascite tumorale d'Ehrlich (KOPROWSKA et KOPROWSKI, 1952—1953; CHEEVER et DICKOS, 1953). Cependant l'action oncolytique, d'ailleurs probable, n'a pas été formellement démontrée encore.

Immunologie. Nous avons déjà indiqué les travaux qui suggèrent indiscutablement l'existence de liens de parenté entre le virus de St-Louis et d'autres encéphalites saisonnières. (Voir p. 339, 341 et 343). Les travaux de WEBSTER et FITE (1934), LENNETTE et KOPROWSKI (1946b) complètent ces notions pour les virus West Nile et japonais B. Les rapports entre les virus de St-Louis et de l'EMA type ouest sont également connus et divers auteurs, parmi lesquels HOWITT et VAN HERICK (1942), ont fréquemment retrouvé la présence d'anticorps vis-à-vis des deux virus inoculés à un même animal et montré que le virus de St-Louis, administré en instillations nasales chez le rat, protégeait ce dernier contre les inoculations ultérieures avec l'EMA type ouest administré par la même voie. Enfin, CHEEVER (1951) a signalé l'existence possible de certains liens de parenté entre l'encéphalite de St-Louis et la kératoconjunctivite épidémique.

8. Autres encéphalites américaines.

Nous ne ferons que mentionner ici les encéphalomyélites infectieuses observées en zone équatoriale, notamment en Guyane française (FLOCH, 1949 et 1953), et divers virus isolés à partir du moustique, notamment au Brésil et en Colombie. Certains d'entre eux, dont le virus Ilhéus, offrent, nous l'avons vu, des liens particuliers avec les encéphalites africaines ou extrême-orientales (HUGHES et PERLOWAGORA, 1950).

a) L'EMA du Venezuela.

Observée en Colombie en 1935, puis au Venezuela en 1938, elle a été démontrée chez le cheval comme appartenant à un virus isolé par BECK et WYCKOFF (1938) d'une part, par KUBES et RIOS (1939) d'autre part. La maladie s'étend à l'Équateur et à la Trinité où, chez l'homme, des cas mortels furent observés (RANDALL et MILLS, 1944; GILYARD, 1945) alors que les premiers cas rapportés (CASALS et coll., 1943; LENNETTE et KOPROWSKI, 1943) étaient du type bénin¹. GALLO et LUGO (1947) ont rapporté un cas d'infection humaine contractée au laboratoire. Enfin récemment, SANMARTIN-BARBERI et coll. (1954) et SUTTON et BROOKE (1954) ont respectivement rapporté des cas d'encéphalites humaines observées au cours d'une épidémie survenue en Colombie et après des essais de vaccination à l'aide d'un vaccin formolé.

Vecteurs. Le virus est naturellement transmis par les moustiques (GILYARD, 1944; LEVI-CASTILLO, 1952). Ces auteurs ont pu incriminer diverses espèces: *Anopheles albimanus*, *A. aquasalis*, *Mansonia tittilans* (qui semble réellement jouer un rôle comme vecteur) et *A. taeniorhynchus*, *Culex quinquefasciatus* et *Aedes serratus*. Toutefois le *Culex* ne semble, pas plus ici que dans l'EMA type est, intervenir de manière effective dans la transmission du virus *in natura* (EKLUND, 1954). Nous avons également signalé que divers *Aedes* rencontrés en Europe pouvaient aussi transmettre la maladie (voir page 326).

Culture du virus. KOPROWSKI et LENNETTE (1946 b) ont montré qu'en culture du type Maitland, le virus du Venezuela se comportait de façon comparable au virus West Nile, perdant sa virulence pour la souris de 42 jours inoculée par voie périphérique. GAJDUSEK et coll. (1954) ont résumé les résultats apportés par les essais de culture du virus *in vitro*. Enfin, MURPHY et coll. (1955) ont récemment cultivé le virus sur cellule HeLa.

Immunologie. Nous avons indiqué plus haut (page 342) la situation du virus par rapport à d'autres encéphalites.

b) L'encéphalite argentine.

Cette encéphalite, signalée pour la première fois par ROSENBUSCH en 1934 mais qui était connue depuis 1919, diffère des autres EMA (est, ouest et Venezuela) avec lesquelles elle présente cependant une indiscutable parenté. En particulier, tout comme l'encéphalite du Venezuela, elle doit être rapprochée du type américain ouest et ne présente peut-être avec le virus du Venezuela que la différence d'une variante de souche.

L'encéphalite humaine, relativement bénigne, ne se distingue en rien des autres affections du groupe (voir page 305).

VIII. Prévention contre les différents virus: vaccination.

L'étude approfondie du cycle des différentes souches de virus doit apporter un premier moyen de lutte contre la maladie en indiquant les mesures à prendre pour interrompre ce cycle. C'est elle, en particulier, qui doit servir de point de départ à une lutte efficace contre les insectes vecteurs. Cependant si leur éradication constituait notre seule arme contre l'infection, l'espoir d'en diminuer la

¹ D'autres travaux comme ceux de GALLIA et KUBES (1944) concourent à donner cette impression que l'EMA type Venezuela, quoique très répandue chez l'homme, entraîne des manifestations moins graves que celles occasionnées par les types est et ouest.

fréquence serait bien minime. Ces considérations donnent toute leur valeur aux méthodes séroprophylactiques dont nous dirons maintenant quelques mots.

La possibilité d'une vaccination efficace contre l'EMA a été envisagée depuis longtemps. Nous laisserons cependant de côté des méthodes qui pour des raisons diverses ne conservent plus qu'un intérêt historique et que nous avons signalées ailleurs (P. LÉPINE, 1943), pour ne retenir ici que les méthodes utilisant le virus tué, en particulier par le formol. Parmi celles-ci, nous pouvons citer les préparations de SHAHAN et GILTNER (1934) ou de COX et OLITSKY (1936) qui furent le point de départ expérimental d'une extension rapide de la vaccination chez les chevaux. Toutefois, il s'agissait là de vaccins préparés à partir de cerveaux d'animaux infectés et l'obtention d'un produit, préparé à partir de cultures de virus sur embryon de poulet soumis à l'action du formol (BEARD, FINKELSTEIN et coll., 1938), représente un progrès considérable dans l'histoire de ces vaccinations (EICHORN et WYCKOFF, 1938). Deux injections de 0,5 cm³, à une semaine d'intervalle, d'un vaccin préparé à partir de l'embryon de poulet, protègent complètement le cobaye contre l'injection de 100 à 1000 doses mortelles du virus homologue (BECK et WYCKOFF, 1938). Des essais pratiqués sur une large échelle ont confirmé l'efficacité du vaccin (MITCHELL et coll., 1938 et 1939) ainsi que son excellente tolérance par le cheval (ROSSI, 1941). On peut aussi l'utiliser avec succès chez l'homme (BEARD, BEARD et FINKELSTEIN, 1939), les réactions observées se bornant à quelques douleurs locales passagères. C'est dire que la méthode est à recommander non seulement chez les travailleurs de laboratoire manipulant le virus mais aussi chez les sujets appelés à séjourner longtemps dans les régions endémiques où sévit l'EMA (en particulier pendant l'été). Les travaux de BEARD, FINKELSTEIN et BEARD (1941) semblent cependant montrer que l'immunité acquise contre la souche est diminuée beaucoup plus rapidement (pour s'annuler presque en 6 à 9 mois) que celle acquise à l'égard de la souche ouest. La pratique des rappels réguliers chez les sujets exposés à l'infection permet, au prix de réactions générales plus marquées que celles déterminées par la primovaccination, de maintenir chez les sujets exposés une immunité satisfaisante.

Les travaux plus récents ne sont venus que préciser ou compléter par le détail les notions qui précèdent. C'est ainsi que la vaccination des chevaux a été utilisée aux armées (Bull. U. S. Army med. Dep., 1944). OLITSKY, MORGAN et SCHLESINGER (1945) ont montré que les diverses souches d'EMA type ouest n'avaient pas toutes le même pouvoir antigénique et ne se prêtaient pas toutes également bien au contrôle de l'immunité acquise. ENGEL et RANDALL (1947) ont, d'autre part, comparé les teneurs en protéines de poulet présentées par différents vaccins.

L'expérimentation d'un vaccin triple neutralisant les souches est, ouest et Venezuela de l'EMA a été pratiquée sur des volontaires par MAURER et coll. (1952) sans qu'aucune réaction fâcheuse n'ait été à déplorer.

Enfin, tout récemment, LOGRIPPO et HARTMAN (1955) ont proposé un vaccin obtenu à partir de virus neutralisé par la β -propiolactone tandis que RUCHMAN (1955) étudiait l'action chez l'animal de vaccins formolés préparés à partir de différents tissus.

Des préparations vaccinales ont également été étudiées en vue de protéger contre les autres virus. Signalons en particulier, pour l'encéphalite japonaise B, l'obtention de vaccins à partir de cerveau de souris ou d'œuf embryonné (SABIN, 1943; CASALS et OLITSKY, 1945; WARREN et HOUGH, 1946; SABIN, 1947b; SABIN, GINDER, MATUMOTO et SCHLESINGER, 1947). Aux U. S. A., la vaccination a été utilisée sur le personnel de l'armée (SABIN, 1947a). WARREN, SMADEL et RASMUSSEN

(1947 et 1948) ont étudié la durée de persistance des anticorps chez les sujets vaccinés avec le vaccin préparé sur embryon de poulet et ils ont montré qu'une injection de rappel, pratiquée un an après la vaccination, produisait une élévation marquée des anticorps. Enfin, les auteurs japonais (YAOI et coll., 1949 — 1950) ont inactivé le virus de l'encéphalite japonaise B en vue de préparer un vaccin, au moyen d'éthylmercurithiosalicylate de sodium. Un tel vaccin peut immuniser la souris malgré les inégalités de pouvoir antigénique des différentes souches. Les travaux de SABIN (1943) furent également appliqués au virus de St-Louis.

Avant de clore cette étude, nous ne ferons que signaler les recherches de DUFFY et STANLEY (1945) tendant à obtenir, d'ailleurs sans succès, des préparations purifiées du virus japonais en vue d'éliminer du vaccin tout matériel non immunogène. Les auteurs pensent donc qu'il faut renoncer à l'espoir de préparer un produit à partir d'un virus concentré par centrifugation en raison de la perte importante en virus que cette méthode entraîne.

En revanche, RANDALL, MILLS et ENGEL ont pu, dans un travail cité plus haut (1947), élaborer une technique d'obtention d'un vaccin purifié contre les trois souches est, ouest et Venezuela de l'EMA. Les auteurs ont pu vacciner par cette méthode 20 travailleurs de laboratoire (RANDALL, MAURER et SMADEL, 1949) qui tous semblèrent développer, après ce traitement, une immunité solide contre la maladie.

JANDÁSEK et coll. (1954) et POSPÍŠIL (1954) ont étudié la préparation d'un vaccin protégeant l'animal contre l'encéphalite tchèque et les virus voisins. C'est surtout l'encéphalite russe qui développa un pouvoir antigénique. Au sujet de la vaccination contre cette dernière variété d'encéphalite, on peut consulter SILBER et SOLOVIEV, 1946.

Nous ne ferons que citer les travaux divers qui fondent à placer certains espoirs dans les méthodes de protection passive. ZICHIS (1943 et 1944), au terme d'une série de recherches pratiquées en collaboration avec SHAUGHNESSY (ZICHIS et SHAUGHNESSY, 1940), a montré que le sérum préparé sur le lapin pouvait non seulement protéger des souris, des cobayes ou des *rhésus* pendant environ 1 mois contre des doses mortelles de virus mais aussi exercer, dans certains cas, une action thérapeutique sur la maladie expérimentale de la souris et du cobaye traitée précocement (ibid. 1940)¹. OLITSKY et SAENZ (1948) ont, d'autre part, étudié la protection exercée chez la souris par des sérums administrés à différents stades de la période d'incubation après inoculation de l'EMA type ouest. Enfin, SULKIN, ZARAFONETIS et GOTH (1945—1946), à la suite de recherches sur l'action de l'anesthésie dans l'infection expérimentale, ont montré que l'anesthésie à l'éther, pratiquée 18 heures avant l'inoculation, de même que l'administration de sérum hyperimmunisé, augmentait le pourcentage de survie des souris infectées expérimentalement et que le couplage des deux méthodes donnait des résultats encore meilleurs.

Conclusions.

En résumé, les encéphalites saisonnières transmises à l'homme par des insectes piqueurs apparaissent comme un vaste groupe de virus septicémiques à localisation névraxique, présentant des interrelations antigéniques, différenciés à partir d'un type originel propre aux rongeurs et dont le point de départ se situe dans la zone intertropicale.

¹ Plus récemment, SAPHIR et MILZER (1949) ont rapporté une observation analogue chez l'homme.

Les nombreuses recherches tendant à les individualiser permettent d'en établir une classification qui, dans l'état actuel de nos connaissances, reste exposée à de nombreux remaniements à mesure que nos moyens d'investigation croîtront en spécificité.

Il est donc vraisemblable que le groupe de ces encéphalites déjà individualisées s'élargira encore par l'inclusion de certains virus africains ou sud-américains dont l'étude, commencée depuis relativement peu d'années, ouvre dès maintenant les plus vastes perspectives d'avenir.

Bibliographie.

- ALEXANDER, R. A. et W. O. NEITZ: The transmission of louping ill by ticks (*Rhipicephalus appendiculatus*), Onderstepoort J. vet. Sci. **5**, 15 (1935).
- ALSTON, J. M. et H. J. GIBSON: Note on experimental transmission of "louping ill" to mice. Brit. J. exp. Path. **12**, 82 (1931).
- ANDERSON, S. G.: (1) Murray Valley encephalitis: epidemiological aspects. Med. J. Aust. **1**, 97 (1952).
- (2) Murray Valley encephalitis: a survey of avian sera, 1951-1952. Med. J. Aust. **1**, 573 (1953).
- ANDERSON, S. G. et coll.: Murray Valley encephalitis; surveys of human and animal sera. Med. J. Aust. **1**, 110 (1952).
- ARMSTRONG, C.: Studies on the mechanism of experimental intranasal infection in mice. Publ. Hlth Rep. **53**, 2004 (1938).
- ARMSTRONG, C. et W. T. HARRISON: Prevention of intranasally inoculated encephalitis (St-Louis type) in mice and of poliomyelitis in monkeys by means of chemicals instilled into the nostrils. Publ. Hlth Rep. **51**, 1105 (1936).
- ARMSTRONG, C. et R. D. LILLIÉ: Encephalitis virus (St-Louis type). Effect of partial specific immunity upon the clinico-pathologic picture in intracerebrally inoculated white mice. Publ. Hlth Rep. **51**, 1069 (1936).
- BADER, R. E. et R. HENGEL: Recherches épidémiologiques sur l'épidémie d'encéphalite survenue dans le Palatinat de 1947 à 1949. Ann. Inst. Pasteur **78**, 481 (1950).
- BARNETT, H. C.: The transmission of Western equine encephalitis virus by the mosquito *Culex tarsalis* coq. Amer. J. trop. Med. Hyg. **5**, 86 (1956).
- BEARD, D., H. FINKELSTEIN et J. W. BEARD: Repeated vaccination of man against the virus of equine encephalomyelitis. J. Immunol. **40**, 497 (1941).
- BEARD, J. W., D. BEARD et H. FINKELSTEIN: (1) Human vaccination against equine encephalomyelitis virus with formolized chick embryo vaccine. Science **90**, 215 (1939).
- — — (2) Vaccination of man against the virus of equine encephalomyelitis (Eastern and Western strains). J. Immunol. **38**, 117 (1940).
- BEARD, J. W., H. FINKELSTEIN, W. C. SEALY et R. W. G. WYCKOFF: Immunization against equine encephalomyelitis with chick embryo vaccines. Science **87**, 490 (1938).
- BEAUDETTE, F. R.: Equine encephalomyelitis in avian hosts. Proc. 43rd meet. U. S. Livestock san. Ass. 1939, 185 (1940).
- BEAUDETTE, F. R. et J. J. BLACK: Equine encephalomyelitis in New Jersey pheasants in 1945 and 1946. J. Amer. vet. med. Ass. **112**, 140 (1948).
- BEAUDETTE, F. R., J. J. BLACK et C. B. HUDSON: Another case of equine encephalomyelitis in New Jersey pheasants. J. Amer. vet. med. Ass. **98**, 449 (1941).
- BEAUDETTE, F. R. et C. B. HUDSON: Additional outbreaks of equine encephalomyelitis in New Jersey pheasants. J. Amer. vet. med. Ass. **107**, 384 (1945).
- BECK, C. E. et R. W. G. WYCKOFF: Venezuelan equine encephalomyelitis. Science **88**, 530 (1938).

- BERNKOPF, H. et S. LEVINE: Bull. Res. Conc. Israel **2**, 209 (1954).
- BERNKOPF, H., S. LEVINE et R. NERSON: Isolation of West Nile virus in Israel J. inf. Dis. **93**, 207 (1953).
- BLACK, F. L. et D. H. CLARKE: The interaction of Bwamba virus with homologous immune serum. J. Immunol. **74**, 411 (1955).
- BLACKMORE, J. S. et J. F. WINN: *Aedes nigromaculis* (Ludlow), mosquito naturally infected with Western equine encephalomyelitis virus. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **87**, 328 (1954).
- BLATTNER, R. J. et J. V. COOKE: The use of the egg protection test for the recognition of St-Louis encephalitis in man. J. inf. Dis. **70**, 227 (1944).
- BLATTNER, R. J. et F. M. HEYS: (1) Experimental transmission of the St-Louis encephalitis to white Swiss mice by *Dermacentor variabilis*. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **48**, 707 (1941).
- — (2) Blood-sucking vectors of encephalitis: experimental transmission of St-Louis encephalitis (Hubbard strain) to white Swiss mice by the American dog-tick *Dermacentor variabilis* say. J. exp. Med. **79**, 439 (1944).
- — (3) St-Louis encephalitis. Occurrence in children in the St-Louis area during non epidemic years 1939-1944. J. Amer. med. Ass. **129**, 854 (1945).
- — (4) Isolation of the St-Louis encephalitis virus from the peripheral blood of a human subject. J. Pediat. **28**, 401 (1946).
- BRAÑEZ CEPERO, E.: Histopatologia experimental del sistema nervoso central en la encefalitis equina. Publ. Inst. Ramon y Cajal **41**, 111p (1949).
- BREWIS, E. G., C. NEUBAUER et E. W. HURST: Another case of louping-ill in man; isolation of virus. Lancet **1**, 689 (1949).
- BRODIE, M.: Route of transmission of St-Louis encephalitis virus in mice. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **32**, 1647 (1935).
- BROUN, G. O., M. LE GIER, R. A. MEZERA et R. O. MUETHER: Immunological reaction of the hamster to inoculations with the virus of St-Louis encephalitis. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **48**, 310 (1941).
- BROUN, G. O., R. O. MUETHER, R. A. MEZERA et M. LE GIER: Transmission of St-Louis encephalitis to the hamster. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **46**, 601 (1941).
- BROWN, G. C.: Embryonic chick antigens for complement fixation with viruses of Eastern and Western equine encephalomyelitis. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **56**, 91 (1944).
- Bulletin of the U. S. Army Medical Department: Vaccination of army animals against equine encephalomyelitis. Bull. U. S. Army med. Dept. no 74, 17 (1944).
- BURNET, F. M.: (1) Observations on effect of louping ill virus on developing egg. Brit. J. exp. Path. **17**, 294 (1936a).
- (2) Inapparent (subclinical) infection of rat with louping ill virus. J. Path. Bact. **42**, 213 (1936b).
- BURNET, F. M. et D. LUSH: Infection of central nervous system by louping ill virus; investigation by quantitative egg membrane technique. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **16**, 233 (1938).
- BURNS, K. F.: Congenital Japanese B encephalitis infection of swine. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **75**, 621 (1950).
- BURNS, K. F. et M. MATUMOTO: Survey of animals for inapparent infection with the virus of Japanese B encephalitis. Amer. J. vet. Res. **10**, 146 (1949).
- CASALS, J.: (1) Immunological relationships among central nervous system viruses. J. exp. Med. **79**, 341 (1944).
- (2) Heated avirulent antigens for complement-fixation test with certain encephalitis viruses. Science **102**, 618 (1945a).
- (3) The technic and practical applications of the complement-fixation test for diagnosis of infection with encephalitis viruses. J. Bact. **50**, 1 (1945b).
- (4) Complement-fixation test for diagnosis of human viral encephalitides. J. Immunol. **56**, 337 (1947).
- (5) Acetone-ether extracted antigens for complement fixation with certain neurotropic viruses. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **70**, 339 (1949).

- CASALS, J. et L. V. BROWN: (1) Hemagglutination with certain arthropod-borne viruses. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **83**, 170 (1953).
- — (2) Hemagglutination with arthropod-borne viruses. *J. exp. Med.* **99**, 429 (1954).
- CASALS, J. et P. K. OLITSKY: Enduring immunity following vaccination of mice with formalin-inactivated virus of Russian spring-summer (Far-Eastern, tick-borne) encephalitis; correlation with serum neutralizing and complement-fixing antibodies. *J. exp. Med.* **82**, 431 (1945).
- CASALS, J. et R. PALACIOS: (1) Complement-fixation in encephalitis and rabies virus infections. *Science* **93**, 162 (1941a).
- — (2) Diagnosis of epidemic encephalitis by complement-fixation test. *Science* **94** 330 (1941b).
- — (3) The complement fixation test in the diagnosis of virus infections of the central nervous system. *J. exp. Med.* **74**, 409 (1941c).
- CASALS, J. et H. A. SCHNEIDER: Natural resistance and susceptibility to Russian spring-summer encephalitis in mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **54**, 201 (1943).
- CASALS, J. et L. T. WEBSTER: (1) Close relation between Russian spring-summer encephalitis and louping ill viruses. *Science* **97**, 246 (1943).
- — (2) Relationship of virus of louping ill in sheep and virus of Russian spring-summer encephalitis in man. *J. exp. Med.* **79**, 45 (1944).
- CHAMBERLAIN, R. W., E. C. CORRISTAN et R. K. SIKES: Studies on the North American arthropod-borne encephalitis. V. The extrinsic incubation of Eastern equine encephalitis in mosquitoes. *Amer. J. Hyg.* **60**, 269 (1954).
- CHAMBERLAIN, R. W., R. E. KISSLING et R. K. SIKES: Studies on the North American arthropod-borne encephalitis. VII. Estimation of amount of Eastern equine encephalitis virus inoculated by infected *Aedes aegypti*. *Amer. J. Hyg.* **60**, 286 (1954).
- CHAMBERLAIN, R. W., H. RUBIN, R. E. KISSLING et M. E. EIDSON: Recovery of virus of Eastern equine encephalomyelitis from a mosquito, "*Culiseta melanura*" (Coquillett). *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **77**, 396 (1951).
- CHAMBERLAIN, R. W. et R. K. SIKES: (1) Effects of storage on Eastern equine encephalitis virus. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **85**, 667 (1954).
- — (2) Laboratory investigations on the role of bird mites in the transmission of Eastern and Western equine encephalitis. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **4**, 106 (1955).
- CHAMBERLAIN, R. W., R. K. SIKES et R. E. KISSLING: Use of chicks in Eastern and Western equine encephalitis studies. *J. Immunol.* **73**, 106 (1954).
- CHAMBERLAIN, R. W., R. K. SIKES, D. B. NELSON et W. D. SUDIA: Studies on the North American arthropod-borne encephalitis. VI. Quantitative determinations of virus-vector relationships. *Amer. J. Hyg.* **60**, 278 (1954).
- CHAMBERLAIN, R. W. et W. D. SUDIA: The effects of temperature upon the extrinsic incubation of Eastern equine encephalitis in mosquitoes. *Amer. J. Hyg.* **62**, 295 (1955).
- CHAMBERLAIN, R. W., W. D. SUDIA et D. B. NELSON: Laboratory observations on a mosquito, *Culiseta melanura* (Coquillett). *Mosquito News* **15**, 18 (1955).
- CHANG, N. C., Y. LIU et F. T. LIU: Experimental encephalitis virus infection in the chinese hamsters (a bacteriological and pathological study). *Chin. med. J.* **69**, 421 (1951).
- CHANOCK, R. M. et A. B. SABIN: (1) The hemagglutinin of St-Louis encephalitis virus. I. Recovery of stable hemagglutinin from the brains of infected mice. *J. Immunol.* **70**, 271 (1953a).
- — (2) The hemagglutinin of St-Louis encephalitis virus. II. Physico-chemical properties and nature of its reaction with erythrocytes. *J. Immunol.* **70**, 286 (1953b).
- — (3) The hemagglutinin of St-Louis encephalitis virus. III. Properties of normal inhibitors and specific antibody; use of hemagglutination-inhibition for diagnosis of infection. *J. Immunol.* **70**, 302 (1953c).
- — (4) The hemagglutinin of Western equine encephalitis virus: recovery, properties and use for diagnosis. *J. Immunol.* **73**, 337 (1954).

- CHEEVER, F. S.: A possible relationship between viruses of St-Louis encephalitis and epidemic keratoconjunctivitis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **77**, 125 (1951).
- CHEEVER, F. S. et J. DICKOS: Propagation of St-Louis encephalitis virus in cells of the Ehrlich ascitic tumor of mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **83**, 822 (1953).
- CHEEVER, F. S. et L. W. SMITH: Multiplication of St-Louis encephalitis virus in mice exposed to Roentgen radiation. *Fed. Proc.* **14**, 459 (1955).
- CHUMAKOV, M. P.: Kleshchevoi entsefalit cheloveka. Thèse (1944).
- CHUMAKOV, M. P. et S. GLADKIKH: Kultivirovaniye virusov sezonnykh entsefalitov. *Ž. Mikrobiol.* **4-5**, 5 (1939).
- CLARKE, D. H. et J. CASALS: Improved methods for hemagglutination studies with arthropod-borne viruses. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **88**, 96 (1955).
- CLARKE, D. H. et M. THEILER: The hemagglutinins of Semliki Forest and Bunyamwera viruses, their demonstration and use. *J. Immunol.* **75**, 470 (1955).
- COX, H. R.: Tissue cultures as a more sensitive method than animal inoculation for detecting equine encephalomyelitis virus. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **33**, 607 (1935).
- COX, H. R., W. L. JELLISON et L. E. HUGHES: Isolation of Western equine encephalomyelitis virus from a naturally infected prairie chicken. *Publ. Hlth Rep.* **56**, 1905 (1941).
- COX, H. R. et P. K. OLITSKY: (1) Active immunization of guinea-pigs with the virus of equine encephalomyelitis. II. Immunization with formolized virus. *J. exp. Med.* **63**, 745 (1936a).
- — (2) Active immunization of guinea pigs with the virus of equine encephalomyelitis. IV. Effect of immune serum on antigenicity of active and inactive virus. *J. exp. Med.* **64**, 223 (1936b).
- COX, H. R., C. B. PHILIP et J. W. KILPATRICK: Susceptibility of horses to St-Louis encephalitis virus. *Publ. Hlth Rep.* **56**, 1391 (1941).
- CRUICKSHANK, E. K.: Acute encephalitis in Malaya. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.* **45**, 113 (1951).
- DAVIES, A. M. et Y. YOSHPE-PURER: The transmission of Semliki Forest virus by *Aedes aegypti*. *J. trop. Med. Hyg.* **57**, 273 (1954).
- DAVIS, W. A.: A study of birds and mosquitoes as hosts for the virus of Eastern equine encephalomyelitis. *Amer. J. Hyg.* **32**, 45 (1940).
- DAVISON, G., C. NEUBAUER et W. E. HURST: Meningo-encephalitis in man due to the louping-ill virus. *Lancet* **255**, 453 (1948).
- DEBOER, C. J. et H. R. COX: Specific complement-fixing diagnostic antigens for neurotropic viral diseases. *J. Bact.* **51**, 613 (1946).
- DEUEL, R. E. JR, M. B. BAWELL, M. MATUMOTO et A. B. SABIN: Status and significance of inapparent infection with virus of Japanese B encephalitis in Korea and Okinawa in 1946. *Amer. J. Hyg.* **51**, 13 (1950).
- DICK, G. W. A.: (1) Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.* **46**, 521 (1952).
- (2) Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda (yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Uganda S et Zika viruses). *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.* **47**, 13 (1953).
- DICK, G. W. A., A. M. BEST, A. J. HADDOW et K. C. SMITHBURN: Mengo encephalomyelitis; a hitherto unknown virus affecting man. *Lancet* **255**, 286 (1948).
- DICK, G. W. A. et A. J. HADDOW: Uganda S virus: a hitherto unrecorded virus isolated from mosquitoes in Uganda. I. Isolation and pathogenicity. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.* **46**, 600 (1952).
- DICK, G. W. A., S. F. KITCHEN et A. J. HADDOW: Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.* **46**, 509 (1952).
- DONNELLEY, M. et E. L. FRENCH: Murray Valley encephalitis: complement fixation techniques. *Med. J. Aust.* **1**, 93 (1953).
- DUFFY, C. E.: (1) pH stability of St-Louis encephalitis virus. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **63**, 333 (1946).
- (2) Japanese B encephalitis in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **76**, 566 (1951).

- DUFFY, C. E., R. T. JORDAN et H. M. MEYER Jr: Effect of multiple inoculations on interference between St-Louis encephalitis virus and equine encephalomyelitis virus. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **80**, 279 (1952).
- DUFFY, C. E. et P. N. MORGAN: Interval between inoculations as a factor in interference between neurotropic viruses. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **84**, 298 (1953).
- DUFFY, C. E., G. C. PEHRSON et P. N. MORGAN: Interference between Japanese B encephalitis virus and Western equine encephalomyelitis virus in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **81**, 154 (1952).
- DUFFY, C. E. et W. M. STANLEY: Studies on the biochemical, biophysical and immunogenic properties of Japanese B type encephalitis virus and vaccines. *J. exp. Med.* **82**, 385 (1945).
- DULBECCO, R. et M. VOGT: One-step growth curve of Western equine encephalomyelitis virus on chicken embryo cells grown in vitro and analysis of virus yields from single cells. *J. exp. Med.* **99**, 183 (1954).
- EDWARDS, D. G. F.: Immunization against louping ill. Immunization of man. *Brit. J. exp. Path.* **29**, 372 (1948).
- EICHHORN, A. et R. W. G. WYCKOFF: Immunological studies on equine encephalomyelitis. *J. Amer. vet. Med. Ass.* **93**, 285 (1938).
- EKLUND, C. M.: Mosquito-transmitted encephalitis viruses. A review of their insect and vertebrate hosts and the mechanisms for survival and dispersion. *Exp. Parasit.* **3**, 285 (1954).
- ENDERS, J. F.: Cytopathology of virus infections (particular reference to tissue culture studies). *Ann. Rev. Microbiol.* **8**, 473 (1954).
- ENGEL, L. L. et R. RANDALL: The quantitative estimation of egg and chicken proteins in equine encephalomyelitis vaccines. *J. Immunol.* **55**, 325 (1947).
- ESPANA, C. et W. MCD. HAMMON: An improved benzene extracted complement-fixing antigen applied to the diagnosis of the arthropod-borne virus encephalitides. *J. Immunol.* **59**, 31 (1948).
- EVANS, C. A., H. Y. YANAMURA et R. G. GREEN: A sensitive test for encephalitis viruses. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **53**, 183 (1943).
- FARBER, S., A. HILL, M. L. CONNERLEY et J. H. DINGLE: Encephalitis in infants and children caused by the virus of the Eastern variety of equine encephalitis. *J. Amer. med. Ass.* **114**, 1725 (1940).
- FASTIER, L. B.: Infectivity titrations of the viruses of Western equine encephalomyelitis and Newcastle disease by tissue culture methods. *J. Immunol.* **72**, 341 (1954).
- FINDLAY, G. M.: Transmission of louping ill to monkeys. *Brit. J. exp. Path.* **13**, 230 (1932).
- FINDLAY, G. M. et C. ELTON: The transmission of louping ill to field voles. *J. comp. Path. Ther.* **46**, 126 (1933).
- FITE, G. L. et L. T. WEBSTER: Distribution of virus of louping-ill in blood and brain of intranasally infected mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **31**, 695 (1933/34).
- FLETCHER, J. M. et I. A. GALLOWAY: Louping ill in the horse. *Vet. Rec.* **49**, 17 (1937).
- FLOCH, H.: (1) Encéphalomyélites infectieuses primitives en Guyane française. *Bull. Soc. Path. exot.* **42**, 544 (1949).
- (2) Nouvelles observations d'encéphalomyélites infectieuses en Guyane française. *Arch. Inst. Pasteur Guyane* **14**, 6p (1953).
- FOTHERGILL, L. D.: Human encephalitis caused by the virus of equine encephalomyelitis. 3rd int. Congr. Microbiol., New York, Rep. Proc., Baltimore, Waverly Press, 1940, 301 (1939).
- FOTHERGILL, L. D. et J. H. DINGLE: A fatal disease of pigeons caused by the virus of the Eastern variety of equine encephalomyelitis. *Science* **88**, 549 (1938).
- FOTHERGILL, L. D., J. H. DINGLE, S. FARBER et M. L. CONNERLEY: Human encephalitis caused by virus of Eastern variety of equine encephalomyelitis. *New Engl. J. Med.* **219**, 411 (1938).
- FOTHERGILL, L. D., M. HOLDEN et R. W. G. WYCKOFF: Western equine encephalomyelitis in a laboratory worker. *J. Amer. med. Ass.* **113**, 206 (1939).

- FRENCH, E. L.: Murray Valley encephalitis: isolation and characterization of aetiological agent. *Med. J. Aust.* **1**, 100 (1952).
- FRENCH, E. L. et W. C. REEVES: A group of viruses isolated from naturally infected mosquitoes collected in the Murray Valley area of Victoria and New South Wales. *J. Hyg.* **52**, 551 (1954).
- FROTHINGHAM, T. E.: Tissue culture applied to the study of Sindbis virus. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **4**, 863 (1955).
- GAJDUSEK, D. C. et coll.: Tissue culture studies of Venezuelan equine encephalomyelitis virus. I. Propagation in human uterine tissue. *J. Immunol.* **72**, 224 (1954).
- GALLIA, F. et V. KUBES: Neutralization of the Venezuelan encephalomyelitis virus by human serums. *J. Amer. med. Ass.* **125**, 894 (1944).
- GALLO, P. et E. A. LUGO: Estudios clinicos y experimentales sobre un caso de encefalitis humana debido al virus encefalimielitico equine tipo Venezuela. *Rev. Med. vet. Par.* **6**, 33 (1947).
- GALLOWAY, I. A. et J. R. PERDRAU: Louping ill in monkeys; infection by nose. *J. Hyg.* **35**, 339 (1935).
- GEY, G. O. et F. B. BANG: A study of the effect of the virus of Eastern equine encephalomyelitis on normal and tumor cells in tissue culture and by electron microscopy. *Cancer Res.* **10**, 219 (1950).
- GILTNER, L. T. et M. S. SHAHAN: (1) The 1933 outbreak of infectious equine encephalomyelitis in the Eastern States. *N. Amer. Vet.* **11**, 25 (1933).
 — — (2) The present status of infectious equine encephalomyelitis in the United States. *J. Amer. vet. med. Ass.* **88**, 363 (1936).
- GILYARD, R. T.: (1) Mosquito transmission of Venezuelan virus equine encephalomyelitis in Trinidad. *Bull. U. S. Army med. Dept.*, n° 75, 96 (1944).
 — (2) A clinical study of Venezuelan virus equine encephalomyelitis in Trinidad, B. W. I. *J. Amer. vet. med. Ass.* **106**, 267 (1945).
- GOLDBLUM, N., V. V. STERK et B. PADERSKI: West Nile fever. The clinical features of the disease and the isolation of West Nile virus from the blood of nine human cases. *Amer. J. Hyg.* **59**, 89 (1954).
- GOLDWASSER, R. A. et A. M. DAVIES: Transmission of a West Nile like virus by *Aedes aegypti*. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.* **47**, 336 (1953).
- GORDON, W. S., A. BROWNLEE, D. R. WILSON et J. MACLEOD: Studies in louping ill (an encephalomyelitis of sheep). *J. comp. Path. Ther.* **45**, 106 (1952).
- GREIG, J. R., A. BROWNLEE, D. R. WILSON et J. MCLEOD: Nature of louping ill. *Vet. Rec.* **13**, 325 (1931).
- GWATKIN, R.: On the susceptibility of ground squirrels to the virus of equine encephalomyelitis and ticks as possible vectors. *Canad. J. comp. Med.* **3**, 131 (1939).
- HAAGEN, E. et B. CRODEL: Untersuchungen über das japanische Enzephalitisvirus. Züchtungs-, Immunitäts- und Neutralisationsversuche. *Zbl. Bakt., Abt. 1, orig.* **142**, 269 (1938).
- HALE, J. H. et L. H. LEE: (1) A serological investigation of six encephalitis viruses isolated in Malaya. *Brit. J. exp. Path.* **35**, 426 (1954a).
 — — (2) Transplacental passage of antibody to Japanese B encephalitis virus. *J. Path. Bact.* **68**, 631 (1954b).
- HALE, J. H., K. L. LIM et P. H. CHEE: Japanese type B encephalitis in Malaya. *Ann. trop. Med. Parasit.* **46**, 220 (1952).
- HALE, J. H. et D. H. WITHERINGTON: (1) Encephalitis in racehorses in Malaya. *J. comp. Path. Ther.* **63**, 195 (1953).
 — — (2) A serological survey of antibodies to Japanese B encephalitis virus among horses in Malaya. *Ann. trop. Med. Parasit.* **48**, 15 (1954).
- HAMILTON, P. K. et R. M. TAYLOR: Report of clinical case of West Nile virus infection probably acquired in the laboratory. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **3**, 51 (1954).
- HAMMON, W. McD.: (1) Animal reservoirs, general epidemiological summary, and possible control measures for the American summer encephalitides. *Proc. 12th Ann. Conf. Calif. Mosq. Contr. Ass., Berkeley, California, 1941*, 37 (Analyse dans: *Bull. Hyg.*, 1943, **18**, 284) (1942).

- HAMMON, W. MCD.: (2) The epidemic encephalitides of North America. *Med. Clin. N. Amer.* **27**, 632 (1943).
- (3) Encephalitides of virus origin with special reference to those of North America. *Clinics* **4**, 485 (1945).
- (4) Arthropod-borne virus encephalitides; Charles Franklin Craig lecture, 1947. *Amer. J. trop. Med.* **28**, 515 (1948).
- HAMMON, W. MCD. et C. ESPANA: A simple method of producing control guinea pig immune sera for use with complement fixing antigens for the arthropod-borne virus encephalitides. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **66**, 113 (1947).
- HAMMON, W. MCD., H. W. LUNDY et coll.: A large scale serum neutralization survey of certain vertebrates as part of an epidemiological study of encephalitis of the Western equine and St-Louis types. *J. Immunol.* **44**, 75 (1942).
- HAMMON, W. MCD., D. M. REES, J. CASALS et G. MEIKLEJOHN: Experimental transmission of Japanese B encephalitis virus by *Culex tritaeniorhynchus* and *Culex pipiens* var. *pallens* suspected natural vectors. *Amer. J. Hyg.* **50**, 46 (1949).
- HAMMON, W. MCD. et W. C. REEVES: (1) Laboratory transmission of Western equine encephalomyelitis virus by mosquitoes of the genera *Culex* and *Culiseta*. *J. exp. Med.* **78**, 425 (1943).
- (2) Recent advances in the epidemiology of the arthropod-borne virus encephalitides, including certain exotic types. *Amer. J. publ. Hlth* **35**, 994 (1945).
- (3) Western equine encephalomyelitis virus in the blood of experimentally inoculated chickens. *J. exp. Med.* **83**, 163 (1946).
- HAMMON, W. MCD., W. C. REEVES, B. BROOKMAN et C. M. GJULLIN: Mosquitoes and encephalitis in Yakima Valley, Washington. V. Summary of case against *Culex tarsalis* Coquillett as vector of St-Louis and Western equine viruses. *J. inf. Dis.* **70**, 278 (1942).
- HAMMON, W. MCD., W. C. REEVES, B. BROOKMAN et E. M. IZUMI: Mosquitoes and encephalitis in the Yakima Valley, Washington. I. Arthropods tested and recovery of Western equine and St-Louis viruses from *Culex tarsalis* (Coquillett). *J. inf. Dis.* **70**, 263 (1942).
- HAMMON, W. MCD., W. C. REEVES et R. BURROUGHS: Japanese B encephalitis virus in the blood of experimentally inoculated chickens. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **61**, 304 (1946).
- HAMMON, W. MCD., W. C. REEVES, R. CUNHA, G. ESPANA et G. SATHER: Isolation from wild bird mites (*Liponyssus silviarum*) of a virus or mixture of viruses from which St-Louis and Western equine encephalitis viruses have been obtained. *Science* **107**, 92 (1948).
- HAMMON, W. MCD., W. C. REEVES et P. GALINDO: Epidemiologic studies of encephalitis in the San Joaquin Valley of California, 1943, with the isolation of viruses from mosquitoes. *Amer. J. Hyg.* **42**, 299 (1945).
- HAMMON, W. MCD., W. C. REEVES et M. GRAY: Mosquito vectors and inapparent animal reservoirs of St-Louis and Western equine viruses. *Amer. J. publ. Hlth* **33**, 201 (1943).
- HAMMON, W. MCD., W. C. REEVES et E. M. IZUMI: Mosquitoes and encephalitis in the Yakima Valley, Washington. II. Methods for collecting arthropods and for isolating Western equine and St-Louis viruses. *J. inf. Dis.* **70**, 267 (1942).
- HAMMON, W. MCD., W. C. REEVES et G. E. SATHER: (1) Japanese B encephalitis virus in the blood of experimentally inoculated birds. Epidemiological implications. *Amer. J. Hyg.* **53**, 249 (1951a).
- — (2) Western equine and St-Louis encephalitis viruses in the blood of experimentally infected wild birds and epidemiological implications of findings. *J. Immunol.* **67**, 357 (1951b).
- — (3) California encephalitis virus, a newly described agent. II. Isolations and attempts to identify and characterize the agent. *J. Immunol.* **69**, 493 (1952).
- HAMMON, W. MCD., W. D. TIGERTT, G. SATHER et H. SCHENKER: Isolation of Japanese B encephalitis virus from naturally infected *Culex tritaeniorhynchus* collected in Japan. *Amer. J. Hyg.* **50**, 51 (1949).

- HARRISON, R. W. et E. MOORE: Cultivation of the virus of St-Louis encephalitis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **35**, 359 (1936).
- HAUSSMANN, H. G.: Welche Virus-Encephalitiden kommen in Europa vor? *Schweiz. Z. allg. Path. Bakt.* **18**, 1046 (1955).
- HAVENS, W. P., D. W. WATSON, R. H. GREEN, G. LAVIN et J. E. SMADEL: Complement fixation with neurotropic viruses. *J. exp. Med.* **77**, 139 (1943).
- HAYASHI, H.: (1) Experimental study on the infection of guinea-pigs to Japanese B encephalitis. I. Reactions of the virus inoculated animals and the correlation between the fate of inoculated virus and the serological antibody response. *Kitasato Arch. exp. Med.* **25**, 115 (1952).
- (2) Experimental study on the infection of guinea-pigs to Japanese B encephalitis. The fate of the virus reinoculated to actively immunized animals and the correlation between it and immunity development. *Kitasato Arch. exp. Med.* **25**, 233 (1953a).
- (3) Experimental study on the infection of guinea-pigs to Japanese B encephalitis. III. Histopathology of the experimentally infected animals. *Kitasato Arch. exp. Med.* **26**, 55 (1953b).
- HELWIG, F. C.: Western equine encephalomyelitis following accidental inoculation with chick embryo virus. Report of a fatal human case with necropsy. *J. Amer. med. Ass.* **115**, 291 (1940).
- HIGBIE, E. et B. HOWITT: The behavior of the virus of equine encephalomyelitis on the chorioallantoic membrane of the developing chick. *J. Bact.* **29**, 399 (1934).
- HIRONAKA, N.: On the affinity of a few strains of encephalitis virus to various organs of mice, especially brain and blood, comparison being made with that of Negishi strain. *Jap. J. med. Sci.* **5**, 133 (1952).
- HLOUCAL, L.: Zeckenencephalitis in Böhmen und Mähren. *Schweiz. med. Wschr.* **83**, 78 (1953).
- HLOUCAL, L. et D. SLONIM: (1) Neue Erfahrungen über die tschechische Zecken-encephalitis. *Schweiz. med. Wschr.* **84**, 1085 (1954a).
- — (2) Cs. encefalitis na Strakonicku v r. 1953. *Čas. Lék. čes.* **93**, 59 (1954b).
- HODES, H. L., L. THOMAS et J. L. PECK: Complement fixing and neutralizing antibodies against Japanese B viruses of Okinawan horses. *Science* **103**, 357 (1946).
- HOLDEN, P.: Recovery of Western equine encephalomyelitis virus from naturally infected English sparrows of New Jersey, 1953. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **88**, 490 (1955).
- HOLDEN, P., B. J. MILLER et D. M. JOBBINS: Isolations of Eastern equine encephalomyelitis virus from mosquitoes (*Culiseta melanura*) collected in New Jersey, 1953. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **87**, 457 (1954).
- HONDA, Y.: Comparison of the immunological characters of a new virus "Negishi strain" and Russian spring-summer encephalitis virus. *Kitasato Arch.* **24**, 29 (1951).
- HORAN, J. P. et coll.: A distinctive type of encephalomyelitis occurring among troops in the Northern territory of Australia: a discussion of two fatal cases. *Inst. med. vet. Sci., coll. Papers* **3**, art. 84 (1944—1947).
- HOWITT, B.: Cross immunization experiments with the poliomyelitis virus and that of encephalomyelitis in horses. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **29**, 118 (1931).
- HOWITT, B. F.: (1) An immunological study in laboratory animals of thirteen different strains of equine encephalomyelitic virus. *J. Immunol.* **29**, 319 (1935).
- (2) Complement fixation test differentiating three strains of equine encephalomyelitis virus and virus of lymphocytic choriomeningitis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **35**, 526 (1937a).
- (3) The complement fixation reaction in experimental equine encephalomyelitis, lymphocytic choriomeningitis and the St-Louis type of encephalitis. *J. Immunol.* **33**, 235 (1937b).
- (4) Recovery of the virus of equine encephalomyelitis from the brain of a child. *Science* **88**, 455 (1938).

- HOWITT, B. F.: (5) Recovery of the virus of equine encephalomyelitis (Western type) from human blood serum. *Science* **89**, 541 (1939a).
- (6) Equine encephalomyelitis; its relationship to man and animals in California. 3rd int. Congr. Microbiol. New York, 1939, Rep. Proc., Baltimore, Waverly Press. 1940, 302 (1939b).
- (7) Comparative susceptibility of wild and domestic birds and animals to the Western virus of equine encephalomyelitis (Br. strain) in California. *J. inf. Dis.* **67**, 177 (1940).
- (8) Growth of Japanese B encephalitic virus in the yolk of the developing egg. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **62**, 105 (1946).
- HOWITT, B. F., H. R. DODGE, L. K. BISHOP et R. H. GORRIE: (1) Virus of Eastern equine encephalomyelitis isolated from chicken mites (*Dermanyssus gallinae*) and chicken lice (*Eomenacanthus stramineus*). *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **68**, 622 (1948).
- — — (2) Recovery of the virus of Eastern equine encephalomyelitis from mosquitoes (*Mansonia perturbans*) collected in Georgia. *Science* **110**, 141 (1949).
- HOWITT, B. F. et W. J. VAN HERICK: Relationship of the St-Louis and the Western equine encephalitis viruses to fowl and mammals in California. *J. inf. Dis.* **71**, 179 (1942).
- HOWITT, B. F. et K. F. MEYER: Tests for cross-immunity between the virus of Borna disease and that of equine encephalomyelitis. *J. inf. Dis.* **54**, 364 (1934).
- HSI-HUA, C.: Hemagglutination test for Japanese B encephalitis virus. A preliminary report. *Chin. med. J.* **72**, 210 (1954).
- HUGHES, T. P. et A. PERLOWAGORA: The antigenic relationships of certain viruses capable of producing encephalitis in mice as shown by complement fixation tests. *J. Immunol.* **65**, 155 (1950).
- HURLBUT, H. S.: West Nile virus infection in arthropods. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **5**, 76 (1956).
- HURST, E. W.: (1) The histology of equine encephalomyelitis. *J. exp. Med.* **59**, 529 (1934).
- (2) Infection of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) and the guinea-pig with the virus of equine encephalomyelitis. *J. Path. Bact.* **42**, 271 (1936).
- IMURA, Y., cité par C. LEVADITI in: C. LEVADITI et P. LÉPINE: Les ultravirus des maladies humaines. 2e éd., Paris, Maloine, 1948, 571 (1918).
- INADA, R.: Données épidémiologiques sur l'encéphalite épidémique au Japon. *Presse méd.* **46**, 851 (1938).
- ITO, H. et F. SHIMADA: Culture simultanée de rickettsies du typhus exanthématique et du virus de l'encéphalite japonaise B sur l'embryon de poulet. *Kitasato Arch.* **24**, 417 (1952).
- JABOTINSKI, J.: Les altérations histopathologiques du système nerveux des lapins dans l'infection expérimentale avec le virus de l'encéphalomyélite équine. *Ann. Inst. Pasteur* **60**, 451 (1938).
- JANDÁSEK, L. et M. DLUHOŠ: Biologie virusu cs. encephalitidy ve fertilním slepicím vejci. *Scr. med.* **27**, 159 (1954).
- JANDÁSEK, L., J. PEŠEK et L. POSPŠIL: Pokus o imunisaci a hyperimunisaci laborárních zvířat proti virusu československé klíšťové encephalitidy a příbuzným neurotropním virům. *Scr. med.* **27**, 170 (1954).
- JORDAN, R. T. et C. E. DUFFY: Interference between St-Louis encephalitis virus and Western equine encephalomyelitis virus along a neuronal pathway. *J. inf. Dis.* **91**, 165 (1952).
- Journal of the American Medical Association, 1943: Mosquito transmission of encephalitis. *J. Amer. med. Ass.* **123**, 1048 (1943).
- Journal of the American Medical Association, 1944: Tick transmission of encephalitis. *J. Amer. med. Ass.* **125**, 1192 (1944a).
- Journal of the American Medical Association, 1944: A new vector for St-Louis encephalitis. *J. Amer. med. Ass.* **126**, 962 (1944b).
- KAPLAN, W., J. F. WINN et D. F. PALMER: Susceptibility of the pigeon (*Columba livia*) to infection with Western equine encephalomyelitis virus. I. Blood virus levels following subcutaneous inoculation. *J. Immunol.* **75**, 225 (1955).

- KASAHARA, S., M. UEDA, Y. OKAMOTO et coll.: Experimental studies on epidemic encephalitis; further transmission test of Japanese encephalitis. *Kitasato Arch. exp. Med.* **13**, 248 (1936).
- KAWAKITA, Y.: Cultivation *in vitro* of the virus of Japanese encephalitis. *Jap. J. exp. Med.* **17**, 211 (1939).
- KAWAMURA, R. et coll.: (1) Studies concerning virus of epidemic encephalitis, Japanese type. *Kitasato Arch. exp. Med.* **13**, 281 (1936).
- (2) On the question of isolation of encephalitis virus in mice bought from animal dealers. *Kitasato Arch. exp. Med.* **17**, 38 (1940).
- KELSER, R. A.: (1) Mosquitoes as vectors of the virus of equine encephalomyelitis. *J. Amer. vet. med. Ass.* **82**, 767 (1933).
- (2) Transmission of the virus of equine encephalomyelitis by *Aedes taeniorhynchus*. *Science* **85**, 178 (1937).
- (3) Transmission of the virus of equine encephalomyelitis by *Aedes taeniorhynchus*. *J. Amer. vet. med. Ass.* **92**, 195. (1938).
- (4) Mosquito transmission of equine encephalomyelitis. 3rd int. Congr. Microbiol., New York, 1939, Rep. Proc., Baltimore, Waverly Press, 1940, 300 (1939).
- KERR, J. A.: Studies on certain viruses isolated in the tropics of Africa and South America. Immunological reactions as determined by cross complement-fixation tests. *J. Immunol.* **68**, 461 (1952).
- KERR, J. A. et P. B. GATNE: Reconnaissance of immunity to six viruses in Southern India. *Ind. J. med. Res.* **42**, 319 (1954).
- KESTNER, A.: Patologicheskaya anatomiya i gistologiya vesenne-letnevo (tayezhnovo) entsefalita u cheloveka i eksperimentalnykh zhivotnykh. *Kleshchevoi Entsefalit*, Khabarovsk, 116 (1941).
- KISSLING, R. E., R. W. CHAMBERLAIN et coll.: Studies on the North American arthropod-borne encephalitides. II. Eastern equine encephalitis in horses. *Amer. J. Hyg.* **60**, 237 (1954).
- KISSLING, R. E., R. W. CHAMBERLAIN, D. B. NELSON et D. D. STAMM: Studies on the North American arthropod-borne encephalitides. VIII. Equine encephalitis studies in Louisiana. *Amer. J. Hyg.* **62**, 233 (1955).
- KISSLING, R. E., R. W. CHAMBERLAIN, R. K. SIKES et M. E. EIDSON: Studies on the North American arthropod-borne encephalitides. III. Eastern equine encephalitis in wild birds. *Amer. J. Hyg.* **60**, 251 (1954).
- KISSLING, R. E., M. E. EIDSON et D. D. STAMM: Transfer of maternal neutralizing antibodies against Eastern equine encephalomyelitis virus in birds. *J. inf. Dis.* **95**, 179 (1954).
- KISSLING, R. E., H. RUBIN, R. W. CHAMBERLAIN et M. E. EIDSON: Recovery of virus of Eastern equine encephalomyelitis from blood of a purple grackle. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **77**, 398 (1951).
- KITAOKA, M.: Experimental transmission of the West Nile virus by the mosquito. *Jap. med. J.* **3**, 77 (1950).
- KITAOKA, M., K. OKUBO, T. MIURA et Y. NAKAMURA: Relationship between Japanese B and Russian spring-summer encephalitis and birds. *Jap. J. med. Sci.* **6**, 247 (1953).
- KNOWLTON, G. F. et J. A. ROWE: Handling mosquitoes on equine encephalomyelitis investigation. *J. econ. Entom.* **28**, 824 (1935).
- KOBAYASHI, R. et coll.: On susceptibility of Japanese wild birds for Japanese B encephalitis virus. *Jap. med. J.* **1**, 282 (1948).
- KOPROWSKA, I. et H. KOPROWSKI: (1) Morphological and biological changes in mouse ascites tumors following induced infection with certain viruses. *Fed. Proc.* **11**, 420 (1952).
- (2) Morphologic and biologic changes in a mouse ascites tumor following induced infection with certain viruses. *Cancer Res.* **13**, 651 (1953).
- KOPROWSKI, H. et H. R. COX: Propagation of Japanese B encephalitis virus in the developing chick embryo. *J. Immunol.* **52**, 171 (1946).

- KOPROWSKI, H. et T. P. HUGHES: The virus of Ilhéus encephalitis; physical properties, pathogenicity and cultivation. *J. Immunol.* **54**, 371 (1946).
- KOPROWSKI, H., I. KOPROWSKA et R. LOVE: Ascites tumor-virus system as a biological tool. *Proc. nat. Acad. Sci.* **39**, 1147 (1953).
- KOPROWSKI, H. et E. H. LENNETTE: (1) Pathogenesis of Venezuelan equine encephalomyelitis virus infections in the developing chick embryo. *J. Bact.* **48**, 463 (1944).
- — (2) Effect of in vitro cultivation on the pathogenicity of West Nile virus. *J. exp. Med.* **84**, 181 (1946a).
- — (3) Effect of in vitro cultivation on the pathogenicity of Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *J. exp. Med.* **84**, 205 (1946b).
- KOPROWSKI, H. et T. W. NORTON: Interference between certain neurotropic viruses and transplantable mouse tumors. *Cancer* **3**, 874 (1953).
- KRAUS, R., L. KANTOR et R. QUIROGA: Sobre la etiología de la meningo encefalitis enzoótica (Enfermedad de Borna) de los equinos. *Rev. Inst. Bact.* **2**, 239 (1919).
- KREJCI, J.: Isolement d'un virus nouveau au cours d'une épidémie de méningo-encéphalite dans la région de Vyskov (Moravie). *Presse méd.* **57**, 1084 (1949).
- KUBES, V. et F. A. RIOS: The causative agent of infectious equine encephalomyelitis in Venezuela. *Science* **90**, 20 (1939).
- KUDO, M. et K. URAGUCHI: *Nippon Iji Shimpō*, n° 706 965 (1936).
- KUDO, M., K. URAGUCHI, S. MATSUDA et H. HASHIMOTO: Experimental studies on encephalitis virus of 1935 epidemic in Tokyo with special reference to its serological difference from virus of Saint-Louis encephalitis. *J. Immunol.* **32**, 129 (1937).
- KUNG YING TANG KAO, R. L. REAGAN, E. C. DELAHA, M. T. STEWART et A. L. BRUECKNER: Stability of Ntaya virus. *Trans. Amer. micr. Soc.* **73**, 271 (1954).
- KUZYAKIN, A. P.: O roli mlekopityushchikhsya Ussuriskovo kraya v epidemiologii kleshchevovo entsefalita. *Zool. Ž.* **21**, 69 (1942).
- LAEMMERT, H. W. JR et T. P. HUGHES: The virus of Ilhéus encephalitis; isolation, serological specificity and transmission. *J. Immunol.* **55**, 61 (1947).
- LAVECK, G. D., J. F. WINN et S. F. WELCH: Inapparent infection with Western equine encephalitis virus: epidemiologic observations. *Amer. J. publ. Hlth* **45**, 1409 (1955).
- LAWSON, J. H., W. G. MANDERSON et E. W. HURST: Louping-ill meningo-encephalitis. A further case and a serological survey. *Lancet* **257**, 696 (1949).
- LEAKE, J. P: Epidemic of infectious encephalitis. *Publ. Hlth Rep.* **56**, 1902 (1941).
- LENNETTE, E. H.: Isolation of St-Louis encephalitis virus from a fatal human case in California. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, **61**, 206 (1946).
- LENNETTE, E. H. et H. KOPROWSKI: (1) Influence of age on the susceptibility of mice to infection with certain neurotropic viruses. *J. Immunol.* **49**, 175 (1944a).
- — (2) Neutralization tests with certain neurotropic viruses. A comparison of the sensitivity of the extraneural and intracerebral routes of inoculation for the detection of antibodies. *J. Immunol.* **49**, 375 (1944b).
- — (3) Serologic distinctness of Eastern, Western and Venezuelan equine encephalomyelitis viruses. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **60**, 110 (1945).
- — (4) Interference between viruses in tissue culture. *J. exp. Med.* **83**, 195 (1946a).
- — (5) Antigenic relationships of the West Nile, Japanese B encephalitis, and St-Louis encephalitis viruses. *J. Immunol.* **52**, 235 (1946b).
- LÉPINE, P.: (1) Études sur la tremblante du mouton par inoculation à la souris. *C. R. Soc. Biol.* **108**, 665 (1931).
- (2) Méningo-encéphalomyélite des équidés, encéphalomyélite américaine du cheval, in: C. LEVADITI, P. LÉPINE et J. VERGE: Les ultravirus des maladies animales, Paris-Montpellier, Maloine, 1943, 729 (1943).
- (3) On the nomenclature and classification of arthropod-borne encephalitides. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **56**, 574 (1953).
- LÉPINE, P., M. MATHIS et V. SAUTTER: Infestation expérimentale de *Triatoma infestans* par le virus de l'encéphalomyélite équine américaine, type Venezuela. *Bull. Soc. Path. exot.* **34**, 115 (1941).

- LÉPINE, P. et R. SOHIER: Techniques de laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus, Paris, Masson, 480p. (1954).
- LEVKOVICH, E. N.: Immunologicheskiye osobennosti virusov sezonnykh entsefalitov (vesenne-letnevo, yaponskevo i Amerikanskovo). Arkh. biol. Nauk. **59**, 78 (1940).
- LEVKOVICH, E. N. et A. N. SKRYNNIK: O sokhraneni virusa vesenne-letnevo entsefalita v perezimovavshikh kleshchakh. Arkh. biol. Nauk. **59**, 118 (1940).
- LIAO, S. J.: Eastern equine encephalitis in Connecticut: a serological survey of pheasant farmers. Yale J. Biol. Med. **27**, 287 (1955).
- LOGRIFFO, G. A. et F. W. HARTMAN: Antigenicity of beta-propiolactone-inactivated virus vaccines. J. Immunol. **75**, 123 (1955).
- LYNN, J. W. JR et H. R. MORGAN: Cytopathogenicity of animal viruses in vitro. Arch. Path. **57**, 301 (1954).
- MCCORDOCK, H. A., W. COLLIER et S. H. GRAY: The pathologic changes of the St-Louis type of acute encephalitis. J. Amer. med. Ass. **103**, 822 (1934).
- MACDONALD, F.: (1) Haemagglutination with virus of Murray Valley encephalitis, (MVE). Brit. J. exp. Path. **33**, 537 (1952a).
- (2) Murray Valley encephalitis infection in the laboratory mouse. I. Influence of age on susceptibility to infection. II. Multiplication of virus inoculated intramuscularly. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **30**, 319, 325 (1952b).
- MCLEAN, D. M.: (1) Transmission of Murray Valley encephalitis virus by mosquitoes. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **31**, 481 (1953a).
- (2) The behaviour of Murray Valley encephalitis virus in young chickens. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **31**, 491 (1953b).
- MCLEAN, D. M. et W. J. STEVENSON: Serological studies on the relationship between Australian X-disease and the virus of Murray Valley. Med. J. Aust. **41**, 636 (1954).
- MCLEOD, J. et W. S. GORDON: Studies in louping-ill (encephalomyelitis of sheep); transmission by sheep tick, *Ixodes ricinus* L. J. comp. Path. Ther. **45**, 240 (1932).
- MACNAMARA, F. N.: (1) Ann. Rep. Virus Res. Inst., Lagos, Nigeria, 1951 (1952).
- (2) The susceptibility of chicks to Semliki Forest virus (Kumba strain). Ann. trop. Med. Parasit. **47**, 9 (1953a).
- (3) Uganda S and yellow fever viruses. A slight relationship shown by experiments in Rhesus monkeys and white mice. Brit. J. exp. Path. **34**, 392 (1953b).
- (4) Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. **48**, 139 (1954).
- MADSEN, D. E. et G. F. KNOWLTON: Mosquito transmission of equine encephalomyelitis. J. Amer. vet. med. Ass. **86**, 662 (1935).
- MADSEN, D. E., G. F. KNOWLTON et J. A. ROWE: Further studies on transmission of equine encephalomyelitis by mosquitoes. J. Amer. vet. med. Ass. **89**, 187 (1936).
- MAGNUS, H. VON: Laboratory infection with St-Louis encephalitis virus. Acta path. microbiol. scand. **27**, 276 (1950).
- MASON, H. C. et J. WOODIE: Inhibition of poliomyelitis virus by Japanese B encephalitis (JBE) virus in HeLa tissue culture. Fed. Proc. **14**, 471 (1955).
- Matheson Commission, 3rd Report: Epidemic encephalitis, etiology, epidemiology, treatment. New York, Columbia University Press, 493 p. (1939).
- MAURER, F. D., K. L. KUTTLER, R. H. YAGER et A. WARNER: Immunization of laboratory workers with purified trivalent equine encephalomyelitis vaccine. J. Immunol. **68**, 109 (1952).
- MEIKLEJOHN, G., T. W. SIMPSON et I. B. STACY: Experimental infection of domestic animals with Japanese B encephalitis virus. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **65**, 359 (1947).
- MELNICK, J. L., J. R. PAUL, J. T. RIORDAN, V. H. BARNETT, N. GOLDBLUM et E. ZABIN: Isolation from human sera in Egypt of a virus apparently identical to West Nile virus. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **77**, 661 (1951).

- MERRILL, M. H., C. W. LACAILLADE JR et C. TENBROECK: Mosquito transmission of equine encephalomyelitis. *Science* **80**, 251 (1934).
- MERRILL, M. H. et C. TENBROECK: (1) Multiplication of equine encephalomyelitis virus in mosquitoes. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **32**, 421 (1934).
 — (2) The transmission of equine encephalomyelitis virus by "*Aedes aegypti*". *J. exp. Med.* **62**, 687 (1935).
- MEYER, K. F.: A summary of recent studies on equine encephalomyelitis. *Ann. intern. Med.* **6**, 645 (1932).
- MEYER, K. F., C. M. HARING et B. HOWITT: (1) The etiology of epizootic encephalomyelitis of horses in the San Joaquin Valley, 1930. *Science* **74**, 227 (1931a).
 — — (2) Newer knowledge of the neurotropic virus infections of the horse. *J. Amer. vet. med. Ass.* **79**, 376 (1931b).
- MILES, J. A. R.: (1) An encephalitis virus isolated in South Australia. I. Some characteristics of the virus. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **30**, 341 (1952).
 — (2) Infection of birds with Murray Valley encephalitis (X disease). *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **32**, 69 (1954).
- MILES, J. A. R. et D. W. HOWES: (1) An encephalitis virus isolated in South Australia. II. Serological observations on the virus and its relation to other arthropod-borne encephalitides. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **30**, 353 (1952).
 — — (2) Observations on virus encephalitis in South Australia. *Med. J. Aust.* **1**, 7 (1953).
- MILES, V. I., B. F. HOWITT, R. GORRIE et T. A. COCKBURN: Encephalitis in the Midwest. V. Western equine encephalomyelitis virus recovered from mites *Dermanyssus americanus* Ewing. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **77**, 395 (1951).
- MITAMURA, T. et coll.: (1) Über das Virus der epidemischen Enzephalitis (Sommerenzephalitis) mit besonderer Berücksichtigung seiner immunologischen Eigenschaften und seiner Beziehung zu einem Virusstamm der Winterenzephalitis. *Trans. Soc. path. jap.* **26**, 429 (1936).
 — — (2) Über den Infektionsmodus der epidemischen Enzephalitis. Experimentelle Untersuchungen über ihre Ansteckung durch Mücken. *Trans. Soc. path. jap.* **27**, 573 (1937).
 — — (3) Über den Infektionsmodus der japanischen epidemischen Enzephalitis mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen und epidemiologischen Beweise für die Krankheitsübertragung durch Mücken. *Trans. Soc. path. jap.* **28**, 135 (1938).
- MITCHELL, C. A., R. V. L. WALKER et D. G. MCKERCHER: Studies in equine encephalomyelitis. *Canad. J. comp. Med.* **3**, 308 (1939).
- MITCHELL, C. A., R. V. L. WALKER et P. J. G. PLUMMER: Studies in equine encephalomyelitis; chick embryo vaccine as protective agent. *Canad. J. comp. Med.* **2**, 211 (1938).
- MIYAKE, M.: Pathologisch-anatomische Studien über Encephalitis epidemica in Japan. *Trans. Soc. path. jap.* **26**, 462 (1936).
- MOHLER, W. M.: Complement fixation with chick-embryo antigen in equine encephalomyelitis. *J. Amer. vet. med. Ass.* **94**, 39 (1939).
- MOORE, A. E.: Inhibition of growth of five transplantable mouse tumors by the virus of Russian Far East encephalitis. *Cancer* **4**, 375 (1951).
- MOORE, A. E. et S. O'CONNOR: Further studies on destructive effect of virus of Russian Far East encephalitis on transplantable mouse sarcoma 180. *Cancer* **3**, 886 (1950).
- MORGAN, H. R., R. L. EARLY et M. E. MCCLAIN: Studies on the cultivation of Japanese B encephalitis virus in eggs. *J. inf. Dis.* **79**, 278 (1946).
- MORGAN, I. M.: Neutralizing antibody to Western equine encephalomyelitis virus. *J. Bact.* **47**, 466 (1944).
- MORRIS, J. A., J. R. O'CONNOR et J. E. SMADEL: Infection and immunity patterns in monkeys injected with viruses of Russian spring-summer and Japanese encephalitis. *Amer. J. Hyg.* **62**, 327 (1955).

- MUCKENFUSS, R. S., C. ARMSTRONG et H. A. MCCORDOCK: Encephalitis: studies on experimental transmission. Publ. Hlth Rep. **48**, 1341 (1933).
- MURPHY, L. C., V. L. BLACKFORD et C. A. GLEISER: Study of the properties of the virus of Venezuelan equine encephalomyelitis modified by in vitro cultivation in HeLa cells. Amer. J. vet. Res. **16**, 521 (1955).
- MURPHY, L. C., E. J. HUBBEL et R. H. YAGER: Propagation of Venezuelan equine encephalomyelitis virus in cultures of human malignant epithelial cells, strain HeLa. Amer. J. vet. Res. **16**, 304 (1955).
- NIKKILÄ, E. et N. OKER-BLOM: Adsorption of serum lipids by Montmorillonite. Science **116**, 685 (1952).
- NOYES, W. F.: Visualization of Egypt 101 virus in the mouse's brain and cultured human carcinoma cells by means of fluorescent antibody. J. exp. Med. **102**, 243 (1955).
- OKER-BLOM, N., E. NIKKILÄ et T. KALAJA: Non-specific antistreptolysin reactions in hepatitis sera; antistreptolysin titers before and after removal of lipids from the hepatitis sera with bentonite. Ann. Med. exp. Biol. Fenn. **28**, 125 (1950).
- OLITSKY, P. K. et J. CASALS: Neutralization tests for diagnosis of human virus encephalitides. J. Amer. med. Ass. **134**, 1224 (1947).
- OLITSKY, P. K. et C. G. HARFORD: (1) Intraperitoneal and intracerebral routes in serum protection tests with the virus of equine encephalomyelitis. I. A comparison of the two routes in protection tests. J. exp. Med. **68**, 173 (1938a).
- (2) Intraperitoneal and intracerebral routes in serum protection tests with the virus of equine encephalomyelitis. II. Mechanism underlying the difference in protective power by the two routes. J. exp. Med. **68**, 761 (1938b).
- (3) Intraperitoneal and intracerebral routes in serum protection tests with the virus of equine encephalomyelitis. III. Comparison of antiviral serum constituents from guinea-pigs immunized with active or formolized inactive virus. J. exp. Med. **68**, 779 (1938c).
- OLITSKY, P. K., I. M. MORGAN et R. W. SCHLESINGER: Vaccination with various Western equine encephalomyelitis viruses; comparison as antigens and as test inocula. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **59**, 93 (1945).
- OLITSKY, P. K., A. B. SABIN et H. R. COX: An acquired resistance of growing animals to certain neurotropic viruses in the absence of humoral antibodies or previous exposure to an infection. J. exp. Med. **64**, 723 (1936).
- OLITSKY, P. K. et A. C. SAENZ: Serum treatment of Western equine encephalitis in mice determined by the course of viral infection. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **68**, 200 (1948).
- PANOV, A. G.: (1) O letnem entsefalite na Dalnem Vostoke. Offitsialny Doklad Narodnomu Komissariatu Zdravookhransniya (1935).
- (2) Klinika vesenne-letnikh entsefalitov. Nevropat. i Psikhiat. **7**, 18 (1938).
- (3) Klinika vesenne-letnevo entsefalita. Klin. Med. (Mosk.) **18**, 65 (1940a).
- (4) Sezonnnye letniye entsefalitiy. Vladivostok (1940b).
- PELLISSIER, A.: Virus encéphalomyélique du singe isolé à Brazzaville d'un *Allen-opithecus nigroviridis*. Ann. Inst. Pasteur **85**, 593 (1953).
- PENNIMPEDE, F. C.: La encefalomyelitis equina en la Republica Argentina, estudio epizootologico. Rev. Inst. bact. Malbrán **15**, 8 (1950/1953).
- PERDRAU, J. R.: The Australian epidemic of encephalomyelitis (X disease). J. Path. Bact. **42**, 59 (1936).
- PHILIP, C. B.: Flowers as a suggested source of mosquitoes during encephalitis studies, and incidental mosquito records in the Dakotas in 1941. J. Parasit. **29**, 328 (1943).
- PHILIP, C. B. et J. E. SMADEL: Transmission of West Nile virus by infected *Aedes albopictus*. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **53**, 49 (1943).
- POND, W. L., S. B. RUSS, W. E. LANCASTER, J. R. AUDY et J. E. SMADEL: Japanese encephalitis in Malaya. II. Distribution of neutralizing antibodies in man and animals. Amer. J. Hyg. **59**, 17 (1954).

- POND, W. L., S. B. RUSS et J. WARREN: The Russian spring-summer encephalitis and louping ill group of viruses; relationship of European and Asiatic strains of Russian spring-summer encephalitis viruses and louping ill virus. *J. inf. Dis.* **93**, 294 (1953).
- POOL, W. A., A. BROWNLEE et R. D. WILSON: Etiology of "louping ill". *J. comp. Path. Ther.* **43**, 253 (1930).
- POSPÍŠIL, L.: Interferenční jevy virusu československé klišťové encephalitidy a virusu skupiny chřipka-parotitis-New Castle disease. *Ser. med.* **27**, 177 (1954).
- PRÉVOT, M., R. PUYUELO, V. B. PHILPOT JR et A. GUICHENEY: Première identification du virus de l'encéphalite B japonaise au Viet-Nam. *Bull. Soc. Path. exot.* **47**, 490 (1954).
- PRZESMYCKI, F., Z. TAYTSCH, R. SEMKOW et R. WALENTYNOWICZ-STANCZYK: Research on tick-borne encephalitis. I. Biology of tick-borne encephalitis virus strains isolated in Poland. *Bull. Acad. pol. Sci.* **3**, 149 (1955).
- PRZESMYCKI, F., Z. TAYTSCH, R. SEMKOW, R. WALENTYNOWICZ-STANCZYK, Z. KAMIENIECKA et I. KIROWSKA: Research on tick-borne encephalitis. II. Experimental encephalitis on monkeys. *Bull. Acad. pol. Sci.* **3**, 153 (1955).
- PUYUELO, R. et M. PRÉVOT: Note préliminaire basée sur l'étude de 98 cas d'encéphalite saisonnière dans les troupes franco-vietnamiennes du Tonkin; essais d'isolement d'un virus encéphalitique. *Bull. Soc. Path. exot.* **46**, 872 (1953).
- RANDALL, R., F. D. MAURER et J. E. SMADEL: Immunization of laboratory workers with purified Venezuelan equine encephalomyelitis vaccine. *J. Immunol.* **63**, 313 (1949).
- RANDALL, R. et J. W. MILLS: Fatal encephalitis in man due to the Venezuelan virus of equine encephalomyelitis in Trinidad. *Science* **99**, 225 (1944).
- RANDALL, R., J. W. MILLS et L. L. ENGEL: The preparation and properties of a purified equine encephalomyelitis vaccine. *J. Immunol.* **55**, 41 (1947).
- READ, R. et W. LITSKY: The cultivation of viruses: a review. *Amer. J. med. Technol.* **19**, 203 (1953).
- REAGAN, R. L. et A. L. BRUECKNER: (1) Electron micrographs of erythrocytes from Swiss albino mice infected with Semliki Forest virus. *Trans. Amer. micr. Soc.* **72**, 345 (1953a).
- — (2) Morphologic observations by electron microscopy of Semliki Forest virus after propagation in the Swiss mouse. *Amer. J. Path.* **29**, 773 (1953b).
- — (3) Comparison by electron microscopy of the Ntaya and Zika viruses. *Texas Rep. Biol. Med.* **11**, 347 (1953c).
- — (4) Morphological observations by electron microscopy of Bwamba fever virus after propagation in the Swiss mouse. *Amer. J. vet. Res.* **15**, 164 (1954).
- REAGAN, R. L., S. C. CHANG et A. L. BRUECKNER: Electron micrographs of erythrocytes from Swiss albino mice infected with Zika virus. *Texas Rep. Biol. Med.* **13**, 934 (1955).
- REAGAN, R. L., W. C. DAY, M. P. HARMON et A. L. BRUECKNER: Response of the baby chick to West Nile virus. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **80**, 210 (1952).
- REAGAN, R. L., E. C. DELAHA, M. T. STEWART et A. L. BRUECKNER: (1) Effect of Semliki Forest virus and Bunyamwera virus in the cave bat (*Myotis lucifugus*). *Cornell Vet.* **44**, 298 (1954a).
- — — (2) Studies of Ntaya, Ilhéus, and Bunyamwera viruses in young dogs. *Amer. J. vet. Res.* **15**, 466 (1954b).
- REAGAN, R. L., M. ORLOWSKI et A. L. BRUECKNER: Response of young dogs to West Nile virus. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **82**, 261 (1953).
- REAGAN, R. L., M. T. STEWART, E. C. DELAHA et A. L. BRUECKNER: Response of the Syrian hamster to eleven tropical viruses by various routes of exposure. *Texas Rep. Biol. Med.* **12**, 524 (1954).
- REAGAN, R. L., N. STRAND et A. L. BRUECKNER: (1) Comparison by electron microscopy of Anopheles "A" and Anopheles "B" viruses. *Texas Rep. Biol. Med.* **11**, 508 (1953a).

- REAGAN, R. L., N. STRAND et A. L. BRUECKNER: (2) Bwamba fever virus and Semliki Forest virus in young dogs. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **82**, 642 (1953b).
- — — (3) Response of Swiss albino mouse to several virus strains after rectal instillation. *Amer. J. vet. Res.* **15**, 157 (1954a).
- — — (4) Comparison by electron microscopy of "Bunyamvera, Uganda S and Ilhéus viruses". *Trans. Amer. Micr. Soc.* **73**, 67 (1954b).
- RECORDS, E. et L. R. VAWTER: (1) Equine encephalomyelitis. *J. comp. Path. Ther.* **47**, 229 (1934).
- — (2) Equine encephalomyelitis; cross-immunity in horses between Western and Eastern strains of virus (supplemental report). *J. Amer. vet. med. Ass.* **86**, 773 (1935).
- REEVES, W. C., E. L. FRENCH, E. N. MARKS et N. E. KENT: Murray Valley encephalitis: a survey of suspected mosquito vectors. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **3**, 147 (1954).
- REEVES, W. C. et W. McD. HAMMON: Mosquitoes and encephalitis in the Yakima Valley, Washington. IV. A trap for collecting live mosquitoes. *J. inf. Dis.* **70**, 275 (1942).
- REEVES, W. C., W. McD. HAMMON, D. P. FURMAN, H. E. MCCLURE et B. BROOKMAN: Recovery of Western equine encephalomyelitis virus from wild bird mites (*Liponyssus sylviarum*) in Kern County, California. *Science* **105**, 411 (1947).
- REEVES, W. C., J. M. STURGEON, E. M. FRENCH et B. BROOKMAN: Transovarian transmission of neutralizing substances to Western equine and St-Louis encephalitis viruses by avian hosts. *J. inf. Dis.* **95**, 168 (1954).
- REMLINGER, P. et J. BAILLY: (1) Quelques symptômes de l'encéphalomyélite expérimentale des équidés (*virus argentin*). *Bull. Acad. vét. France* **8**, 420 (1935a).
- — (2) Transmission de l'encéphalite argentine des équidés au chien, au chat et au hérisson. *C. R. Soc. Biol.* **120**, 1067 (1935b).
- — (3) Contribution à l'étude du virus de l'encéphalomyélite des équidés. *Biol. méd.* **26**, 489 (1936).
- — (4) Réceptivité du macaque au virus de l'encéphalomyélite des équidés américains. *Bull. Acad. Méd. Paris* **129**, 105 (1945).
- RIVERS, T. M. et F. F. SCHWENTKER: (1) Louping ill in man. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **30**, 1302 (1933).
- — (2) Louping ill in man. *J. exp. Med.* **59**, 669 (1934).
- — (3) Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. *J. exp. Med.* **61**, 689 (1935).
- RIVERS, T. M. et S. M. WARD: Cultivation of louping ill virus. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **30**, 1300 (1933).
- ROBERTS, E. C. et L. R. JONES: Agglutination of encephalitis virus-coated-bacterial cells by virus antisera. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **47**, 75 (1941).
- ROBINSON, I. A. et Y. S. SERGEYEVA: O lokalizatsii vospalitelnykh izmeneni pri vesenne-letnem meningo-entsefalo-mielite. *Nevropat. i Psikhiat.* **9**, 31 (1940).
- Rockefeller Foundation, Annual Report, New York, pp. 93—106 (1954).
- ROSENBUSCH, F.: (1) Über die epizootische Enzephalomyelitis der Pferde in Argentinien. *Z. Infekt.-Kr. Haustiere* **47**, 48 (1934).
- (2) *As. Med. vet. Arg.*, Session 6 de Junio, cité par Pennimpe, 1950 (1941).
- ROSSI, P.: La vaccination du cheval contre l'encéphalomyélite infectieuse par l'emploi de "chick embryo vaccine". Les réactions. *Bull. Soc. Path. exot.* **34**, 201 (1941).
- ROTHSTEIN, N., C. W. HIATT et R. H. YAGER: Alteration in pentose content of chick embryos infected with Japanese encephalitis virus. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **86**, 53 (1954).
- ROUBAUD, E., P. LÉPINE, M. TREILLARD et V. SAUTTER: Infection expérimentale de Culicides (Aedines) européens avec le virus de l'encéphalomyélite équine américaine, type Venezuela. *Bull. Soc. Path. exot.* **34**, 130 (1941).

- RUBIN, H., M. BALUDA et J. E. HOTCHIN: The maturation of Western equine encephalomyelitis virus and its release from chick embryo cells in suspension. *J. exp. Med.* **101**, 205 (1955).
- RUCHMAN, I.: Immunization of animals with formalinized Western equine encephalitis virus vaccines from homologous and heterologous tissues. *Bact. Proc.* **68** (1955).
- SABIN, A. B.: (1) The St-Louis and Japanese B types of epidemic encephalitis; development of noninfective vaccines: report of basic data. *J. Amer. med. Ass.* **122**, 477 (1943).
- (2) Epidemic encephalitis in military personnel; isolation of Japanese B virus in Okinawa in 1945, serologic diagnosis, clinical manifestations, epidemiologic aspects and use of mouse brain vaccine. *J. Amer. med. Ass.* **133**, 281 (1947a).
- (3) Antibody response of people of different ages to two doses of uncentrifuged, Japanese B encephalitis vaccine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **65**, 127 (1947b).
- (4) Search for virus of Japanese B encephalitis in various arthropods collected in Japan in 1946-1947. *Amer. J. Hyg.* **51**, 36 (1950).
- (5) Hemagglutination by viruses affecting the human nervous system. *Fed. Proc.* **10**, 573 (1951).
- SABIN, A. B. et E. L. BUESCHER: Unique physico-chemical properties of Japanese B encephalitis virus hemagglutinin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **74**, 222 (1950).
- SABIN, A. B., D. R. GINDER et M. MATUMOTO: Difference in dissemination of the virus of Japanese B encephalitis among domestic animals and human beings in Japan. *Amer. J. Hyg.* **46**, 341 (1947).
- SABIN, A. B., D. R. GINDER, M. MATUMOTO, et R. W. SCHLESINGER: Serological response of Japanese children and old people to Japanese B encephalitis mouse brain vaccine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **65**, 135 (1947).
- SABIN, A. B. et P. K. OLITSKY: (1) Influence of host factors on neuroinvasiveness of vesicular stomatitis virus. I. Effect of age on the invasion of the brain by virus instilled in the nose. *J. exp. Med.* **66**, 15 (1937).
- — (2) Influence of host factors on neuroinvasiveness of vesicular stomatitis virus. III. Effect of age and pathway of infection on the character and localization of lesions in the central nervous system. *J. exp. Med.* **67**, 201 (1938).
- SABIN, A. B., R. W. SCHLESINGER et D. R. GINDER: Clinically apparent and inapparent infection with Japanese B encephalitis virus in Shanghai and Tientsin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **65**, 183 (1947).
- SABIN, A. B., R. W. SCHLESINGER, D. R. GINDER et M. MATUMOTO: Japanese B encephalitis in American soldiers in Korea. *Amer. J. Hyg.* **46**, 356 (1947).
- SALAFRANCA, E. S. et L. ESPIRITU: Report on the presence of Japanese B encephalitis neutralizing antibody among Filipinos and certain Philippine animals. *Amer. J. trop. Med.* **29**, 219 (1949).
- SANDERS, M., I. KIEM et D. LAGUNOFF: Cultivation of viruses; a critical review. *Arch. Path.* **56**, 148 (1953).
- SANDERS, M. et E. MOLLOY: Cultivation of virus of equine encephalomyelitis in serum-ultrafiltrate and buffered salt solution (Simms). *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **45**, 327 (1940).
- SANDERS, M. et M. G. SORET: Cultivation of animal viruses in embryonic teleost cells. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* **17**, 19 (1954).
- SANMARTIN-BARBERI, C., H. GROOT et E. OSORNO-MESA: Human epidemic in Colombia caused by the Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **3**, 283 (1954).
- SAPHIR, W. et A. MILZER: Western equine encephalomyelitis in Chicago. Report of a patient successfully treated with gamma globulin. *J. Amer. med. Ass.* **140**, 778 (1949).
- SCHABEL, F. M. JR: St-Louis and Japanese encephalitis in hamsters following natural feeding of the viruses. *J. inf. Dis.* **88**, 32 (1951).
- SCHABEL, F. M. JR, S. MILLER, M. ABENDROTH et F. B. GORDON: Susceptibility of the hamster to St-Louis and Japanese encephalitis viruses by feeding. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **66**, 332 (1947).

- SCHAEFFER, M. et E. H. ARNOLD: Studies on the North American arthropod-borne encephalitides. I. Introduction. Contributions of newer field-laboratory approaches. Amer. J. Hyg. **60**, 231 (1954).
- SCHAEFFER, M., R. E. KISSLING, R. W. CHAMBERLAIN et J. M. VANELLA: Studies on the North American arthropod-borne encephalitides. IV. Antibody in human beings to the North American arthropod-borne encephalitides. Amer. J. Hyg. **60**, 266 (1954).
- SCHERER, W. F. et J. T. SYVERTON: (1) The viral range in vitro of a malignant human epithelial cell (strain HeLa, Gey). II. Studies with encephalitis viruses of the Eastern, Western, West Nile, St-Louis, and Japanese B types. Amer. J. Path. **30**, 1075 (1954a).
- (2) Cytologic effects in vitro of epitheliotropic and encephalitogenic viruses on human epithelial cells, strain HeLa. Fed. Proc. **13**, 511 (1954b).
- SCHLESINGER, R. W., P. K. OLITSKY et I. M. MORGAN: Interference between Western (W.E.E.) and Eastern equine encephalomyelitis (E.E.E.) viruses. J. Bact. **47**, 466 (1944).
- SCHULTZ, E. W., G. F. WILLIAMS et A. HETHERINGTON: Cultivation of the virus of St-Louis encephalitis. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **38**, 799 (1938).
- SCRIVANI, R. P., W. C. REEVES et B. BROOKMAN: Duration of activity of Western equine encephalitis neutralizing antibodies in *Aedes nigromaculis* and *Culex tarsalis*. Amer. J. trop. Med. Hyg. **2**, 457 (1953).
- SERGEYEVA, Y. S.: klinike kleshchevovo entsefalita v severo-zapadnykh oblastyakh Sovetskovo Soyuza. Nevropath. i Psikhiat. **13**, 54 (1944).
- SHAHAN, M. S. et L. T. GILTNER: (1) Some aspects of infection and immunity in equine encephalomyelitis. J. Amer. vet. med. Ass. **84**, 928 (1934).
- (2) Equine encephalomyelitis studies. I. Cross-immunity tests between Eastern and Western types of virus. J. Amer. vet. med. Ass. **86**, 764 (1935).
- SHAHAN, M. S., L. O. MOTT et coll.: The relationship of the St-Louis encephalitis virus to the equine encephalitis problem (with notes on results of inoculation of horses with St-Louis encephalitis virus). Vet. Med. **37**, 339 (1942).
- SHUBLADSE, A. K.: (1) Patogenez vesenne-letnevo entsefalita. Arkh. biol. Nauk **56**, n° 2, 83 (1939).
- (2) Eksperimentalnoye izucheniye ultravirusnykh infektsii nervnoi sistemy, Thèse, Moscou (1943).
- SHUBLADSE, A. K. et G. V. SERDIUKOVA: Kleshch Ixodes persulcatus kak perenoschik vesenne-letnevo entsefalita. Arkh. biol. Nauk. **56**, n° 2, 121 (1939).
- SIGEL, M. M.: Influence of age on susceptibility to virus infections with particular reference to laboratory animals. Ann. Rev. Microbiol. **6**, 247 (1952).
- SILBER, L. A.: Vesenni (vesenne-letni) endemichski kleshchevoi entsefalit. Arkh. biol. Nauk. **56**, n° 2, 9 (1939).
- SILBER, L. A., E. N. LEVKOVICH, A. K. SHUBLADSE, M. P. CHUMAKOV et V. D. SOLOVIEV: Vesenni (vesenne letni) kleshchevoi entsefalit. Doklad No. Spetsialnom Soveshchaniy Gososaninspektsii SSSR (1937).
- SILBER, L. A. et A. K. SHUBLADSE: Louping ill in USSR. Amer. Rev. Soviet Med. **2**, 339 (1945).
- SILBER, L. A. et V. D. SOLOVIEV: Far Eastern tick-borne spring-summer (spring) encephalitis. Amer. Rev. Soviet. Med. (Spec. Suppl.), 80p. (1946).
- SIMMONS, J. S., F. H. K. REYNOLDS et V. H. CORNELL: Transmission of the virus of equine encephalomyelitis through "aedes albopictus", Skuze. Amer. J. trop. Med. **16**, 289 (1936).
- SMADEL, J. E. et M. J. WALL: A soluble antigen of lymphocytic choriomeningitis. III. Independence of anti-soluble substance antibodies and neutralizing antibodies, and the rôle of soluble antigen and inactive virus in immunity to infection. J. exp. Med. **72**, 389 (1940).
- SMITH, M. G.: (1) Survival of virus of St-Louis encephalitis in rats and guinea pigs. J. inf. Dis. **64**, 307 (1939).

- SMITH, M. G.: (2) The infectivity and the immunizing effect of the St-Louis encephalitis virus propagated in the mouse brain and in the chick egg. *J. inf. Dis.* **72**, 125 (1943).
- SMITH, M. G., R. J. BLATTNER et F. M. HEYS: (1) The isolation of the St-Louis encephalitis virus from chicken mites (*Dermanyssus gallinae*) in nature. *Science* **100**, 362 (1944).
- — — (2) Further isolation of St-Louis encephalitis virus; congenital transfer of virus in chicken mites (*Dermanyssus gallinae*). *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **59**, 136 (1945).
- SMITH, M. G., R. J. BLATTNER, F. M. HEYS et A. MILLER: Experiments on the role of the chicken mite, *Dermanyssus gallinae*, and the mosquito in the epidemiology of St-Louis encephalitis. *J. exp. Med.* **87**, 119 (1948).
- SMITH, M. G. et E. H. LENNETTE: Comparison of activity of viruses of St-Louis and Japanese encephalitis in the chick embryo. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **41**, 323 (1939).
- SMITHBURN, K. C.: (1) Differentiation of the West Nile virus from the viruses of St-Louis and Japanese B encephalitis. *J. Immunol.* **44**, 25 (1942).
- (2) Semliki Forest virus. III. Propagation of the virus in developing chick embryos. *J. Immunol.* **52**, 309 (1946).
- (3) Studies on certain viruses isolated in the tropics of Africa and South America. Immunological reactions as determined by cross-neutralization tests. *J. Immunol.* **68**, 441 (1952).
- (4) Antigenic relationships among certain arthropod-borne viruses as revealed by neutralization tests. *J. Immunol.* **72**, 376 (1954a).
- (5) Neutralizing antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of long-time residents of Malaya and Borneo. *Amer. J. Hyg.* **59**, 157 (1954b).
- SMITHBURN, K. C. et A. J. HADDOW: (1) Semliki Forest virus. I. Isolation and pathogenic properties. *J. Immunol.* **49**, 141 (1944).
- — (2) Ntaya virus. A hitherto unknown agent isolated from mosquitoes collected in Uganda. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **77**, 130 (1951).
- SMITHBURN, K. C., A. J. HADDOW et A. F. MAHAFFY: A neurotropic virus isolated from *Aedes* mosquitoes caught in the Semliki Forest. *Amer. J. trop. Med.* **26**, 189 (1946).
- SMITHBURN, K. C., T. P. HUGHES, A. W. BURKE et J. H. PAUL: A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Amer. J. trop. Med.* **20**, 471 (1940).
- SMITHBURN, K. C., J. A. KERR et P. B. GATNE: Neutralizing antibodies against certain viruses in the sera of residents of India. *J. Immunol.* **72**, 248 (1954).
- SMITHBURN, K. C., A. F. MAHAFFY et J. H. PAUL: Bwamba fever and its causative virus. *Amer. J. trop. Med.* **21**, 75 (1941).
- SMITHBURN, K. C., R. M. TAYLOR, F. RIZK et A. KADER: Immunity to certain arthropod-borne viruses among indigenous residents of Egypt. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **3**, 9 (1954).
- SMORODINTSEFF, A. A.: Encéphalite verno-estivale transmise par les tiques. *Amer. Rev. Sov. Med.* **2**, 400 (1944).
- SMORODINTSEFF, A. A., A. K. SHUBLADSE et V. D. NEUSTROEV: Etiology of the autumn encephalitis in the Far East of the USSR. *Arch. ges. Virusforsch.* **1**, 549 (1939/1940).
- SOLOVIEV, V. D.: (1) Nekotoryie gryzuny taiga kak rezervuar virusa vesenne-letnevo entsefalita v prirode. *Arkh. biol. Nauk* **56**, n° 2, 132 (1939).
- (2) Vesenne-lenti kleshchevoi entsefalit. (Thèse) (1942).
- SOOTER, C. A., M. SCHAEFFER, R. GORRIE et T. A. COCKBURN: Transovarian passage of antibodies following naturally acquired encephalitis infection in birds. *J. inf. Dis.* **95**, 165 (1954).
- SORET, M. G. et M. SANDERS: *In vitro* method for cultivating Eastern equine encephalomyelitis virus in teleost embryos. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **87**, 526 (1954).

- SOUTHAM, C. M. et V. I. BABCOCK: Propagation of Bunyamwera, West Nile, Ilheus and Br I viruses in human cells in tissue culture. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **86**, 180 (1954).
- SOUTHAM, C. M. et A. E. MOORE: (1) West Nile, Ilheus and Bunyamwera virus infections in man. *Amer. J. trop. Med.* **31**, 724 (1951).
- — (2) Clinical studies of viruses as antineoplastic agents, with particular reference to Egypt 101 virus. *Cancer* **5**, 1025 (1952).
- — (3) Induced virus infections in man by the Egypt isolates of West Nile virus. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **3**, 19 (1954a).
- — (4) Anti-virus antibody studies following induced infection of man with West Nile, Ilheus and other viruses. *J. Immunol.* **72**, 446 (1954b).
- STOCKMAN, S.: (1) Louping-ill. *J. comp. Path. Ther.* **29**, 244 (1916).
- (2) Louping-ill; duration of the infectivity of the ticks. *J. comp. Path. Ther.* **32**, 283 (1919).
- SULKIN, S. E.: Recovery of equine encephalomyelitis virus (Western type) from chicken mites. *Science* **101**, 381 (1945).
- SULKIN, S. E. et E. M. IZUMI: Isolation of Western equine encephalomyelitis virus from tropical fowl mites, *Liponyssus bursa* (Berlese). *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **66**, 249 (1947).
- SULKIN, S. E., C. L. WISSEMAN JR, E. M. IZUMI et C. ZARAFONETIS: Mites as possible vectors or reservoirs of equine encephalomyelitis in Texas. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **4**, 119 (1955).
- SULKIN, S. E., C. ZARAFONETIS et A. GOTH: (1) Combined anesthesia and hyper-immune serum therapy in the treatment of experimental Western equine encephalomyelitis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **60**, 163 (1945).
- — — (2) Influence of anesthesia on experimental neurotropic virus infections. I. In vivo studies with the viruses of Western and Eastern equine encephalomyelitis, St-Louis encephalitis, poliomyelitis (Lansing), and rabies. *J. exp. Med.* **84**, 277 (1946).
- SUTTON, L. S. et C. C. BROOKE: Venezuelan equine encephalomyelitis due to vaccination in man. *J. Amer. med. Ass.* **155**, 1473 (1954).
- SWEET, B. H., R. M. CHANOCK et A. B. SABIN: Recovery and characterization of hemagglutinins from two immunologically distinct types of dengue virus. *Fed. Proc.* **12**, 462 (1953).
- SYVERTON, J. T. et G. P. BERRY: (1) Susceptibility of the "Gopher", *Citellus richardsonii* (Sabine), to equine encephalomyelitis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **34**, 822 (1936).
- — (2) Hereditary transmission of the Western type of equine encephalomyelitis virus in the wood tick, *Dermacentor andersoni* Stiles. *J. exp. Med.* **73**, 507 (1941a).
- — (3) The transmission of equine encephalomyelitis to the Western burrowing owl, *Speotyto cunicularia hypugaea* (Bonaparte). *Amer. J. Hyg.* **33**, sect. B., 37 (1941b).
- SYVERTON, J. T., H. R. COX et P. K. OLITSKY: Relationship of the viruses of vesicular stomatitis and of equine encephalomyelitis. *Science* **78**, 216 (1933).
- SZAJNA, M.: (Tick-borne encephalitis in Poland). *Pol. Tyg. lek.* **9**, 1625 (1954).
- TAHORI, A. S., V. V. STERK et N. GOLDBLUM: Studies on the dynamics of experimental transmission of West Nile virus by *Culex molestus*. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **4**, 1015 (1955).
- TAKEMORI, N.: Propagation of the virus of tick-borne encephalitis in tissue cultures. *Jap. med. J.* **2**, 231 (1949).
- TANIGUCHI, T., M. HOSOKAWA et S. KUGA: Virus isolated in 1935 epidemic of summer encephalitis of Japan. *J. exp. Med.* **14**, 185 (1936).
- TAYLOR, C. E.: Interference between influenza and equine encephalitis viruses in tissue cultures. *J. Immunol.* **71**, 125 (1953).
- TAYLOR, R. M. Studies on certain viruses isolated in the tropics of Africa and South America: their growth and behavior in the embryonated hen egg. *J. Immunol.* **68**, 473 (1952).

- TAYLOR, R. M. et H. S. HURLBUT: Isolation of West Nile virus from *Culex mosquitoes*. J. roy. Egypt. med. Ass. **36**, 199 (1953).
- TAYLOR, R. M., H. S. HURLBUT, T. H. WORK, J. R. KINGSTON et T. E. FROTHINGHAM: Sindbis virus: a newly recognized arthropod-transmitted virus. Amer. J. trop. Med. Hyg. **4**, 844 (1955).
- TENBROECK, C.: Birds as possible carriers of the virus of equine encephalomyelitis. Arch. Path. **25**, 759 (1938).
- TENBROECK, C., E. W. HURST et E. TRAUB: Epidemiology of equine encephalomyelitis in the Eastern United States. J. exp. Med. **62**, 677 (1935).
- TENBROECK, C. et M. H. MERRILL: (1) A serological difference between Eastern and Western equine encephalomyelitis virus. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **31**, 217 (1933).
— — (2) Transmission of equine encephalomyelitis by mosquitoes. Amer. J. Path. **11**, 847 (1935).
- TERADA, M., I. OKURO, T. TOMII, T. NAKAMURA et T. HOSHINO: Electron microscope study on epidemic diarrhea and Japanese B encephalitis virus. C. R. du Ier congrès intern. de micr. électr., Paris, 14—22 sept. 1950. Rev. Opt., 635 (1953).
- THOMAS, L. et J. L. PECK: Results of inoculating Okinawan horses with the virus of Japanese B encephalitis. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **61**, 5 (1946).
- TRAGER, W.: Multiplication of the virus of equine encephalomyelitis in surviving mosquito tissues. Amer. J. trop. Med. **18**, 387 (1938).
- TYZZER, E. E., A. W. SELLARDS et B. L. BENNETT: The occurrence in nature of "equine encephalomyelitis" in the ring-necked pheasant. Science **88**, 505 (1938).
- VAN ROEKEL, H. et M. K. CLARKE: Equine encephalomyelitis virus (Eastern type) isolated from ring-necked pheasant. J. Amer. vet. med. Ass. **94**, 466 (1939).
- VERLINDE, J. D., J. H. MOLRON et R. WYLER: Antibodies that neutralize neurotropic arthropod-borne viruses in residents of Curaçao and Indonesia. Doc. Med. geogr. trop. **7**, 94 (1955).
- WARREN, J. et R. G. HOUGH: A vaccine against Japanese B encephalitis prepared from infected chick embryos. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **61**, 109 (1946).
- WARREN, J., J. E. SMADEL et A. F. RASMUSSEN JR: (1) The antibody response in human beings inoculated with Japanese encephalitis vaccine. J. Bact. **54**, 76 (1947).
— — — (2) The antibody response in human beings inoculated with Japanese encephalitis vaccine, chick embryo type. J. Immunol. **58**, 211 (1948).
- WATSON, D. W.: Cultivation of the West Nile virus in the developing chick embryo. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **52**, 204 (1943).
- WATSON, D. W. et J. E. SMADEL: Susceptibility of hamsters to peripheral inoculation of Western, Eastern, and West Nile encephalitis viruses. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **52**, 101 (1943).
- WEBSTER, L. T.: Japanese B encephalitis virus: its differentiation from St-Louis encephalitis virus and relationship to louping-ill virus. Science **86**, 402 (1937).
- WEBSTER, L. T. et G. L. FITE: (1) A virus encountered in the study of material from cases of encephalitis in the St-Louis and Kansas City epidemics of 1933. Science **78**, 463 (1933).
— — (2) St-Louis encephalitis. Serological relation to Japanese encephalitis and experimental studies on immunity. Science **79**, 254 (1934).
- WEBSTER, L. T., G. L. FITE, A. D. CLOW et H. MUENCH: Experimental studies on encephalitis; specific inactivation of virus by sera from persons exposed to encephalitis, St-Louis type, 1933, with note on evaluation of results of mouse tests of sera. J. exp. Med. **62**, 827 (1935).
- WEBSTER, L. T. et F. H. WRIGHT: Recovery of Eastern equine encephalomyelitis virus from brain tissue of human cases of encephalitis in Massachusetts. Science **88**, 305 (1938).
- WEINBREN, M. P.: The occurrence of West Nile virus in South Africa. S. Afr. med. J. **29**, 1092 (1955).
- WIEBEL, H.: Über Louping ill beim Menschen. Klin. Wschr. **16**, 632 (1937).
- WILSON, D. R.: Studies in louping-ill. I. Cultivation of louping-ill virus *in vitro*. II. Pathogenic properties of culture virus. J. comp. Path. Ther. **55**, 250 (1945).

- WORK, T. H., H. S. HURLBUT et R. M. TAYLOR: (1) Isolation of West Nile virus from hooded crow and rock pigeon in the Nile Delta. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **84**, 719 (1953).
- — — (2) Indigenous wild birds of the Nile Delta as potential West Nile virus circulating reservoirs. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **4**, 872 (1955).
- WU, A. J., H. H. CHU, F. T. LIU et L. T. MA: An improved acetone-ether extracted complement fixing antigen for the diagnosis of Japanese B virus encephalitis. *China med. J.* **72**, 215 (1954).
- WYCKOFF, R. W. G.: Encephalomyelitis in monkeys. *Science* **89**, 542 (1939).
- WYCKOFF, R. W. G. et W. C. TESAR: Equine encephalomyelitis in monkeys. *J. Immunol.* **37**, 329 (1939).
- YAMAMOTO, S., K. ISHIDA, H. OKUZAWA, Y. SAHARA, K. FUJIWARA et H. TSUBAHARA: Studies on Japanese encephalitis in cattle. *Jap. J. vet. Sci.* **12**, 37 (1950).
- YAOI, H., M. NAKANO, S. NAKAGAMI et A. KONDO: Studies on the Japanese B encephalitis vaccine. I. Inactivation of the virus with merzonin and heat. II. On the antigenicity of the merzonin vaccine. III. The cross-immunization test of the viral strains conducted with merzonin-vaccine. *Jap. J. exp. Med.* **20**, 375 (1949/50).
- YEN, C. H.: Isolation of a virus from an acute encephalitis case in Peiping. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **46**, 609 (1941).
- ZICHIS, J.: (1) Duration of passive protection by hyperimmune Western equine encephalomyelitis serum. *J. Bact.* **45**, 79 (1943).
- (2) Studies in passive immunity produced with Western equine encephalomyelitis antiserum. *J. Bact.* **47**, 467 (1944).
- ZICHIS, J. et H. J. SHAUGHNESSY: Experimental Western equine encephalomyelitis; successful treatment with hyperimmune rabbit serum. *J. Amer. med. Ass.* **115**, 1071 (1940).
- ZIMMERMAN, H. M.: The pathology of Japanese B encephalitis. *Amer. J. Path.* **22**, 965 (1946).