

Etudes sur la rage (1925-1935) *

par Henri BOISVERT **

Au cours des années 1925-1935, le caractère de « virus filtrant » de l'agent de la rage présent dans le système nerveux est affirmé cependant que persiste la notion d'un protozoaire cyclique. Des corps de Negri sont retrouvés chez le chat sain, l'innocuité du vaccin dilué de Högyes mise en cause et le rôle de « réservoir à virus » des cheiroptères découvert. La vaccination préventive du chien se développe.

Cette décennie est marquée par deux manifestations importantes : la première Conférence internationale sur la rage, tenue à l'Institut Pasteur le 25 avril 1927 sous l'égide de la Société des Nations, et le cinquantenaire de la première vaccination humaine, le 6 juillet 1885. Elles ont permis d'entériner des découvertes antérieures et suscité de nombreuses publications.

La rage est une maladie du système nerveux (Portal, 1780), une encéphalomyélite (Golgi, 1894), commune à l'homme et aux animaux à sang chaud, qui se transmet habituellement par la morsure d'un animal atteint de rage. Après une période d'incubation de quelques jours à quelques mois, survient une période d'excitation (rage furieuse), suivie de paralysie se manifestant parfois d'emblée (rage mue ou paralytique) et de la mort.

Le diagnostic clinique, en dehors d'un contexte de morsure, est parfois difficile, l'infection rabique pouvant être confondue, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, avec d'autres encéphalites.

Le diagnostic doit être confirmé par la reproduction de la maladie chez l'animal. Le bulbe de l'animal mordeur est inoculé au lapin par voie sous dure-mérienne.

En 1881, Pasteur déclarait : « Tout le système nerveux, du centre à la périphérie, est susceptible de cultiver le virus rabique. » Le virus chemine d'une manière centrifuge (Neuroprobiasis de Levaditi), se généralise par la

* Communication présentée à la séance du 17 mars 1984 de la Société française d'histoire de la médecine.

** 57, boulevard de Vaugirard, 75015 Paris.

voie des nerfs dans le système nerveux central, viscéral et périphérique. La virulence des organes est fonction de la quantité de tissu nerveux qu'ils renferment. Ainsi, le cerveau et la moelle, les glandes salivaires, lacrymales surrénales (Manouelian, 1928) sont beaucoup plus infectants que les tissus pauvres : foie, rate, rein, poumons, testicules, glandes mammaires (Remlinger, 1931-1934 ; Schweinburg, 1933), pancréas (C. Nicolle, 1907). En 1934, C. Levaditi décèle le virus des rues dans la cornée du lapin. Un cas récent de rage à la suite d'une greffe de la cornée chez l'homme en apporte une fatale confirmation.

Cependant, J. Koch affirme que le virus peut manquer en certains points du cerveau et de la moelle. Pasteur avait constaté que le pneumogastrique n'était virulent qu'à ses extrémités (Manouelian, 1928). La substance grise est plus pathogène que la blanche (Remlinger, 1931).

Le sang est infectant (Bugwid, Marie, Herrman, 1925), mais seulement dans 3 % des cas (Schweinburg, 1932). Le sérum renferme des anticorps décelables par la fixation du complément (Horowitz, 1926 ; Kraus, Marie, 1929) et par floculation (Havens, 1932). La virulence du liquide céphalo-rachidien (Lesieur, Fermi, Konradi) et celle du lait (Remlinger, 1932 ; Grazia, 1934) est controversée. Les urines ne sont infectantes que chez les cheiroptères.

C'est dans la bave que réside le venin de la rage (F. de Sauvage, 1749 ; Portal, 1780 ; Zinke, 1804). La virulence de la salive est plus grande que celle du système nerveux central (Husson, Remlinger, 1928). Chez le chien, elle est infectante de quelques heures à 2-3 jours avant tout symptôme clinique (Williams, 1925), jusqu'à 14 jours (Konradi, 1916), d'où le délai d'observation d'un animal mordeur.

La présence du virus rabique dans les glandes salivaires avait déjà été signalée (J. Bardach, 1888 ; Bertarelli, 1904 ; C. Nicolle, 1907). En 1928, Remlinger enraye leur virulence en sectionnant les filets nerveux correspondants. Manouelian (1926-1935) révèle que les parois de la bouche et de la langue sont tapissées de neurones véritables centres nerveux périphériques, parasités, à une très faible distance de la paroi facilement endommagée. Par contre, les cellules sécrétantes des acinis et des canaux excréteurs ne sont pas infectées. « Je n'ai constaté l'existence du virus chez le chien enragé que dans les glandes linguales et la muqueuse bucco-pharyngée », disait Galtier en 1881.

Les résultats de l'expérimentation varient avec la virulence de la souche. Il existe des virus renforcés à incubation très courte (Koristchoner, Schweinburg en Sibérie ; Jonesco en Roumanie, 1932 ; Bablet, 1932 ; Jauffret, 1934, en Indochine) et aussi des virus atténués (encéphalite de Kobayaschi, Cowdry, 1927 ; Benett, 1927, au Soudan ; la maladie du chien fou ; Curasson, Nicolau, 1933, en A.O.F. ; le mal de Caderas chez les bovidés du Pérou, 1934).

Cependant, le diagnostic de la maladie peut être établi beaucoup plus rapidement par l'examen anatomo-pathologique de coupes colorées par la

méthode de Mann, le Giemsa, l'hématoxyline, les méthodes de Sellers (1927), de Lépine (1935).

Dans la rage des rues, en dehors des corpuscules de Babes (1892) et des lésions de Van Gehuchten et Nelis (1900), non spécifiques pour Marie (1909), le diagnostic est assuré par la découverte des corps de Negri dans le cytoplasme des cellules nerveuses de la corne d'Ammon où ils se rencontrent dans 82 % (Inde) à 96 % (Breslau) des cas. D'autant plus nombreux que la période d'incubation est plus longue (Serebrennaja, 1933 ; Ando, 1935). Ils n'apparaissent pas dans la rage à virus renforcé (Jonesco, 1932).

C'est en 1903 qu'Adelchi Negri découvrit ces corps ovoïdes ou pyriformes, de 1-2 à 27 microns, colorés en rouge vif par la méthode de Mann. Ces corpuscules représentaient, pour lui, les stades évolutifs d'un protozoaire. Antérieurement peut-être, Di Vestea avait signalé des corps de la taille d'une hématie, colorés par le carmin.

Cependant, la même année, Di Vestea, Remlinger confirment l'idée de Pasteur (1882) : « Il semble qu'il s'agit d'un virus invisible et filtrable. » Caractère attesté par Cumming (1914), Levaditi (1922), Glusmann (1931) Pour Pasteur et Högyes tout d'abord, c'était une sorte de diastase. En 1918, Remlinger précise que le virus rabique est intermédiaire entre les microbes visibles et les enzymes et, en 1927, Marie conclut qu'il se rapproche ainsi du germe de la mosaïque du tabac selon Beijerinck. Notion admise par la Conférence.

D'autant plus qu'il ne cultive pas sur les milieux habituels, ni même par la méthode d'Harrison-Carrel (Steinhardt, 1912 ; Levaditi, 1914) de Noguchi ou sur levure (Isabolinsky, 1935).

Que sont donc alors les corps de Negri ? Pour les uns il s'agit d'un organisme vivant et à son sujet deux conceptions se manifestent en 1927. Celle de C. Levaditi qui, après Negri, Di Vestea, 1904 ; Volpino, 1905 ; Williams, 1906, pense que l'agent de la rage se rapproche des Microsporidies sporogènes : *Glugea lyssae* (1924). Il comporte une phase invisible et filtrable qui dans les cellules résistantes s'enkyste, formant des pansporoblastes. Opinion partagée par Isawadejew, 1929 ; Busson, 1930 ; Remlinger, 1932.

De son côté, Manouelian décrit des corpuscules ovoïdes de 1-2 microns, certains à la limite de la visibilité : *Encephalitozoon rabiei* (1924), qui dans les cellules résistantes s'agglutinent pour être ensuite lysés. Pace, 1908 ; Babes, J. Koch, 1910, avaient observé ces fines particules, retrouvées par Paul et Schweinburg (1926) qui les considèrent comme des parasites végétaux. En dehors de ces derniers auteurs, le virus rabique est considéré explicitement (Levaditi) ou implicitement (Manouelian) comme protozoaire.

Pour d'autres auteurs (Frosh, San Felice, Benedek, Cowwel, 1932), les corps de Negri ne sont pas des parasites, mais des produits de la dégénérescence cellulaire ou nucléolaire expulsés dans le neurone. Pour Nicolau

(1934), ce sont des formations de défense cellulaire enrobant le virus pénétré dans la cellule.

Cependant, les corps négriformes existent en dehors de la rage. Dans l'encéphalite spontanée du lapin : *Encephalitozoon cuniculi* (Levaditi, 1924), vraie microsporidie. Dans l'encéphalo-myélite aiguë du jeune chien : *Encephalitozoon negrii* (Manouelian, 1927) qui les perçoit extracytoplasmiques. Dans la maladie de Borna où ils sont intranucléaires (Joest, 1911). Manouelian en observe chez la poule (inédit, 1927). Enfin, M. Cuccia, en 1934, les retrouve dans la corne d'Ammon de chats normaux.

La mortalité des personnes mordues par un animal enragé et non traitées, est de 20 à 33 %. Il faut profiter de la longue incubation (42 jours en moyenne) pour immuniser l'organisme par la vaccination.

On utilise un virus dit « fixe » obtenu au bout d'une centaine de passages de lapin à lapin par voie intracérébrale. Ainsi, le virus fixe de l'Institut Pasteur de Paris, d'origine bovine (1882), détermine une incubation de 8 jours au 20^e passage, de 6 jours au 270^e passage (1891) et au 1 540^e en 1935.

L'adaptation étroite du virus fixe au névraxe d'une espèce animale entraîne une perte de virulence pour d'autres espèces, d'affinité pour d'autres tissus ainsi que de la neuroprobasie, cette faculté de cheminer le long des nerfs (Nicolau, 1923-1934 ; Schweinburg, 1932 ; Lépine, 1935). Cette évolution ne diminue pas sa valeur immunitaire. L'examen microscopique montre : 1^o) des petits corps de Negri ; 2^o) des lésions nucléaires siégeant électivement dans la zone externe de la corne d'Ammon ; 3^o) les fines inclusions protoplasmiques de Manouelian (Lépine, 1935).

Les virus fixes sont aussi variés que les virus des rues. Beaucoup proviennent de l'Institut Pasteur de Paris, d'autres ont une origine locale, parfois il s'agit d'un mélange (Puntoni, 1927 ; Funayama, 1934), ou encore de virus récemment fixé (Ando). Les virus fixes demeurent stables (Paris) ou évoluent lentement ou brusquement, soit vers une atténuation (Naples, 1922), soit vers un renforcement de la virulence (Sassari, Odessa, 1930).

A Paris on emploie, depuis 1911, la moelle du lapin rabique desséchée pendant 2 à 5 jours et conservée dans la glycérine. Certains instituts mettent en œuvre d'autres méthodes pour obtenir un vaccin atténué ou tué. On utilise le phénol (Ferran, 1890 ; Fermi, 1906 ; Semle, 1911), l'éther (Hempt), le chloroforme (Schoenig, Kelsner, 1930), le formol (Cumming, 1924), le chauffage (Babes-Puscariu, 1892-1913 ; Botez, 1935), la dessiccation rapide (Harris, 1912 ; Miessner, 1924) ou une combinaison de ces méthodes (Hempt, Philipps). Certains se servent du cerveau où la virulence se conserve mieux (Lépine, 1935). On doit mettre à part la méthode de Högyès (1887) où la moelle fraîche est injectée à des dilutions de 1/10 000 à 1/100.

Depuis les travaux de Marie (1908), des instituts associent au traitement habituel des injections de sérum antirabique (Fermi, 1929 ; Puntoni, 1926 ; Pereira, 1926 ; Stuart, 1933 ; Webster, 1935).

La durée du traitement est en général de 15 à 25 jours, mais là où existe un virus renforcé, on est obligé de prendre des risques et le traitement, avec plusieurs injections quotidiennes sous-cutanées, est de l'ordre de 5-6 jours. Viroskowitsch (1926) utilise la voie veineuse.

Enfin, il faut signaler les essais infructueux de chimiothérapie de Harkins (1925).

En dépit de la vaccination, on observe toujours une certaine mortalité : 0,29 % à Paris, mais il faut tenir compte des tâtonnements du début, nulle depuis 1924. En général, 0,2 % avec la méthode pastorienne. Nettement plus élevée avec les virus renforcés : 0,66 % à Coonor, 1 % au Tonkin, 1,22 % en Inde du Sud.

A côté des échecs existent des accidents de vaccinations. Locaux ou manifestations paralytiques généralement bénignes, mais parfois mortelles dans 0,064 % des cas (Remlinger, 1927) : paralysies type Landry, myélite dorso-lombaire.

La substance nerveuse est incriminée (Herrmann, 1926 ; Mackendrick, 1927 ; Loeffler, 1932 ; Jonesco, 1934) ou justifiée (Biglieri, 1926 ; Remlinger, 1931 ; Cruveilhier, 1932). Certains mettent en cause une toxine rabique (Plantureux, 1926 ; Praussnitz, 1927), un virus neurotrope du lapin (Ustachow, 1926). Mais pour Herrmann (1926), il s'agit de formes abortives du virus des rues, ou même du virus fixe (Quast, David, 1928), ce que démentent Van Hoven (1925), Marie (1927-1928), Remlinger (1927-1931), Cruveilhier, 1935).

Cependant, certains de ces accidents sont considérés comme « rage de laboratoire » et la méthode des dilutions d'Högyès mise en cause (Gerlach, Pfeiffer, Praussnitz, 1926 ; Quast, 1928 ; Busson, 1935). Dans certains instituts, en effet, le nombre des passages entraîne une sensibilité plus grande à la dessiccation et à la glycérine (Lépine, 1935), moins grande, au contraire, à la dilution et à l'éther (Remlinger, 1934).

Chez les animaux on peut distinguer :

1°) La rage des animaux sauvages : loup, chacal (il n'est pas fait mention expressément du renard), lion, muridés et autres rongeurs, hérisson d'une façon inconstante. Parmi lesquels les cheiroptères se distinguent : à La Trinité, 17 personnes sont mortes de rage prise tout d'abord pour la poliomyélite, sans avoir apparemment été mordues (Witturst et Pawan, 1931), victimes en réalité de vampires hématophages (*Desmodus rufus*) (Métivier, 1935) qui, inoculés, manifestent pour les uns une rage furieuse, alors que les survivants conservent un virus renforcé (Torres, 1934).

2°) La rage « des rues » qui frappe les animaux domestiques : chien, chat, bétail, très rarement la volaille (Remlinger, 1929), qui présente une forme auto-stérilisable (Levaditi, 1928). Les animaux à sang froid sont réfractaires et conservent plusieurs mois *in situ* le virus inoculé, alors que chez les ani-

maux réceptifs on observe un phénomène d'éclipse (Remlinger et Manouelian, 1929-1931). Le sérum d'anguille serait rabicide (Phisalix, 1926).

3°) La rage expérimentale, étudiée chez le chien, surtout chez le lapin (cf. Brouardel), le cobaye (Galtier, 1881). Jonesco (1933) préconise la souris et Webster (1935) constate la rapidité de l'évolution permettant le diagnostic en 5-6 jours.

La Conférence de 1927 recommande la vaccination préventive du chien, non du chat, par une seule injection d'un vaccin immunisant et inoffensif. En 1881, Galtier vaccinait les moutons par injection dans la veine jugulaire de salive rabique et Pasteur, en 1884, les chiens, par sa méthode. A. Aujesky (1910-1926) utilise celle de Högyès.

Les procédés propres à l'homme sont mis au point pour la vaccination animale. Ainsi on emploie des virus fixes de lapin, mais aussi de chien, à partir du loup (Jonesco, 1932), de mouton (Kerbler, 1931). Le cerveau est utilisé, parfois celui de l'animal mordeur (Puntoni, 1926). La substance nerveuse rabique est soumise à l'action de divers antiseptiques : glycérine-phénol (Umeno et Doi), préparation injectée en une seule fois. A l'éther (Remlinger, 1928-1932), au formol (Plantureux, 1924-1935), glycéro-phénolée (Finzi, 1926), en plusieurs injections multiples.

Au Japon, avec le vaccin d'Umeno et Doi, 55 075 chiens sont traités sans incidents avec une mortalité de 0,06 % contre 2,23 % chez les non vaccinés. Aux U.S.A., deux millions de chiens sont vaccinés par cette méthode, cependant que Barnes (1934) met en doute l'efficacité de quatre vaccins commerciaux du même type.

Le développement de la vaccination animale dépend de la législation des différents pays, elle-même en rapport avec l'enzootie.

Aux côtés du Dr Manouelian j'ai assisté à la Conférence de 1927 et je me souviens de certains protagonistes : outre les pastoriens, de la sympathique et prestigieuse figure du professeur Richard Pfeiffer de Breslau, le père de l'immunologie humorale et d'*Hæmophilus influenzae*, qui préserva la vie de Calmette en 1916 ; de Sestea, un bossu aux larges épaules, qui agitait avec enthousiasme une lame colorée au carmin ; de Joseph Kock le neveu de Robert, un peu bizarre ; de Neufeld, Krauss, Prausnitz, Gerlach...

SUMMARY

During the years 1925-1935, the character as a "filtering virus" of the rabies agent present in the nervous system is confirmed, while the notion of a cyclic protozoan persists. Negri bodies are found in healthy cats ; the harmlessness of diluted Högyes vaccin is challenged and the role as a "virus reservoir" of the chiropters discovered. Preventive vaccination of the dog is developing.

BIBLIOGRAPHIE

(Sélection de 292 notes bibliographiques)

1. LEVADITI C., S. NICOLAU et R. SCHEN. — « Recherches sur la rage ». *Ann. Inst. Pasteur*, 1926, 40, 968-1068.
2. MARIE A.C., P. REMLINGER et H. VALLÉE. — « Rapports à la 1^{re} Conférence internationale sur la rage ». Paris, 25-30 avril 1927. *Ibid.*, 1928, 42, suppl.
3. NICOLAU S., O. DIMANCESCO et I.A. GALLOWAY. — « Etudes sur les septinévrites à ultra-virus neurotropes ». *Ibid.*, 1929, 43, 1-88.
4. REMLINGER P. et J. BAILLY. — « Etudes sur la rage ». *Ibid.*, 1931, 41, 608-659 et 1932, 49, 665-735.
5. NICOLAU S. et L. KOPCIOWSKA. — « Etude sur la morphogenèse des corps de Negri ». *Ibid.*, 1934, 53, 418-437.
6. LEPINE P., L. CRUVEILHIER et V. SAUTTER. — « Recherches sur la virulence des moelles rabiques en relation avec l'état actuel du virus fixe de l'Institut Pasteur de Paris ». *Ibid.*, 1935, 55, suppl. 127-150.
7. MANOUÉLIAN Y. — « Le mécanisme de l'infection de la salive au cours de la rage ». *Ibid.*, 1935, 55, suppl. 97-107.
8. REMLINGER P. — « La rage dite de laboratoire ». *Ibid.*, 1935, 55, 35-68.
9. LÉPINE P. et A. GAMET. — « La rage ». *L'Expansion scientifique française*, édit., Paris, 1969.
10. GORET P., B. TOMA et J. FROTTIER. — In: *Maladies infectieuses*, R. Bastin. T. 2, « La rage », p. 1405-1434. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1971.
11. THÉODORIDES J. — « Les recherches histologiques sur la rage au XIX^e siècle » *Clio Medica*, 1980, 16, n^{os} 2/3, 83-92.
12. « Rage ». ADIP, 1982, n^o 11.

