

Mordus par des chats	{ 2.	108 —
	{ 1.	43 —
Mordus par les che-	{ 1.	153 —
vaux	{ 1.	117 —
Mordus par des vaches .	2.	81 —

« Dans un gouvernement voisin, depuis l'établissement de notre station, deux personnes sont mortes de la rage; elles ne s'étaient pas présentées pour être traitées, ne croyant pas à la rage des chiens qui les avaient mordues. — En outre, trois autres individus mordus par le même loup et en même temps que celui que nous avons traité, il y a soixante-trois jours, n'ayant pu venir à la station pour cause d'indigence, sont morts tous trois depuis longtemps. J'attends pour vous la donner la connaissance des durées d'incubation de la rage chez ces trois individus. Leur compagnon que nous avons traité avait sept blessures graves, dont deux à la tête. Il a été soumis à un traitement d'après la nouvelle méthode accélérée que vous nous avez communiquée.

« Pour plus de sûreté, je me suis vacciné moi-même et j'ai vacciné l'aide-chirurgien et les infirmiers. Il est arrivé plus tard que l'un des infirmiers a été mordu par un des lapins inoculés devenu enragé. Il s'est passé cinquante jours depuis lors et l'homme est en parfaite santé.

« J'ajoute ici, M. le professeur, que les quatre malades de Samara, mordus par un loup, que vous avez traités à Paris, se portent bien, ainsi que le petit garçon Haliapine.

« En mon nom et en celui de tous nos collègues, je

vous exprime, M. le professeur, notre plus profonde reconnaissance pour votre enseignement.

« D^r Parschensky, à Samara (Russie). »

II

Quelle idée peut-on se faire de la cause de l'immunité par la méthode prophylactique de la rage après morsures? La première pensée qui s'offre à l'esprit est de supposer que le séjour des moelles rabiques dans un air sec, à la température de 23°-25° centigrades, diminue progressivement l'intensité de la virulence de ces moelles jusqu'à la rendre nulle. Ceci porte à croire que la méthode repose sur l'emploi de virus en premier lieu sans activité virulente appréciable, faible ensuite et de plus en plus forte. Malgré les réserves que j'avais formulées à cet égard dans ma communication à l'Académie des sciences le 26 octobre 1885, cette explication paraît avoir généralement prévalu. On la trouve souvent exprimée. Elle a pour elle, il faut en convenir, toutes les apparences, puisque les moelles rabiques mises en dessiccation à 23°-25° et inoculées par trépanation à des lapins communiquent à ceux-ci la rage, après des durées d'incubation variables avec les durées d'exposition à l'air sec, et que, après une quinzaine de jours de cette dessiccation, les moelles ne sont généralement plus du tout virulentes. Dans l'application de la méthode, les moelles non virulentes sont donc suivies par des moelles qui semblent progressivement virulentes. Mais l'expérience démontre, ce semble, que ces retards dans les du-

rées d'incubation sont un effet d'appauvrissement en quantité du virus rabique en voie d'extinction et non d'appauvrissement en virulence. Vient-on, en effet, à reprendre du virus sur les lapins de durée d'incubation retardée, même retardée pendant un mois et davantage, on retombe constamment et immédiatement sur des rages à incubation de sept jours, si on les inocule par trépanation à de nouveaux lapins (1). La règle est absolue. Dans l'application de la méthode, nous n'aurions donc pas affaire à des virus faibles et de plus en plus forts. La virulence serait toujours la même; elle obéirait seulement à la loi de la durée variable de l'incubation par des quantités de plus en plus petites et d'un virus qui ne changerait pas.

Les faits s'accordent mieux avec l'idée d'une matière vaccinale qui serait associée au microbe rabique, celui-ci gardant sa virulence propre, intacte, dans toutes les moelles en dessiccation, mais s'y détruisant progressivement et plus vite que la matière vaccinale. Cette opinion se trouverait encore appuyée par les faits suivants:

1. On peut objecter à l'hypothèse que j'expose que le vaccin du charbon reprend sa virulence lorsqu'accidentellement il amène la mort d'un mouton ou d'une vache. On peut objecter aussi que la bactérie charbonneuse chauffée, et qui devient vaccinale à 55°, reprend sa virulence par une simple culture. Il y aura lieu d'essayer de produire l'état réfractaire par des quantités très petites de virus rabique quotidiennement croissantes en quantité. Cependant, pour le charbon, on ne réussit pas à vacciner par cette méthode. Les moutons meurent plus lentement, mais ils meurent, et ne sont pas rendus réfractaires.

Ne perdons pas de vue enfin la très originale et si féconde théorie de M. Metschnikoff. La substance vaccinale, si elle existe, serait-elle dans les microbes morts?

Toute méthode d'inoculation de la rage, à l'exception toutefois des inoculations de virus sous la dure-mère par la trépanation, donne lieu quelquefois, souvent même, à un état réfractaire à la rage sans aucune apparence de maladie rabique atténuée. J'en pourrais citer des exemples sans nombre; je me bornerai à quelques-uns :

Le 12 février 1885, avec le bulbe broyé et délayé dans du bouillon stérilisé d'un chien des rues, mort de rage furieuse à l'Ecole d'Alfort, on inocule 6 chiens neufs, chacun par une pleine seringue de Pravaz sous la peau de l'abdomen. Le 6 mars, un des 6 chiens est pris de rage furieuse avec voix rabique prononcée.

Le 24 mars, les 5 chiens restant vont bien. On les inocule de nouveau, cette fois par l'opération du trépan et par un virus de rage furieuse des rues. Ces nouvelles inoculations ont donné trois chiens pris de rage, les 4, 5 et 10 avril, et 2 chiens réfractaires et qui par conséquent devaient cet état à leur inoculation sous la peau à la date du 12 février.

Le 23 juillet 1886, on inocule à 7 chiens neufs, sous la peau de l'abdomen, une pleine seringue de Pravaz du bulbe délayé en liquide stérilisé d'un lapin de 47^e passage de lapin à lapin, le 1^{er} lapin de la série ayant reçu par trépanation du virus de chien à rage des rues.

Le 5 août suivant, 2 des 7 chiens sont pris de rage paralytique, déjà couchés, sans envie de mordre, ni aboiement. Le 6 août, la paralysie rabique commença pour un troisième, le 7 août pour un quatrième, le 10 août pour un cinquième, le 25 août pour un sixième. Le 7^e chien,

au contraire, ne tombe malade ni en août ni en septembre. Afin de savoir s'il est réfractaire, rendu tel par son inoculation du 23 juillet, on l'inocule par trépanation, à l'aide d'un virus de chien à rage des rues. Il résiste, sans manifester aucun malaise, dans les mois suivants. Il est réfractaire.

Le 31 juillet 1886, on inocule 7 chiens neufs sous la peau de l'abdomen, chacun par une seringue Pravaz d'un bulbe de chien à rage des rues, broyé en liquide stérilisé.

Cinq de ces chiens ont été pris de rage : le 1^{er} le 17 août, de rage mordeuse avec paralysie du train de derrière, le 2^e le 19 août, le 3^e le 4^e et le 5^e les 28 août et 3 septembre, tous quatre de rage paralytique. Il en reste 2 bien portants encore à la fin de septembre, époque où ils sont inoculés par trépanation, par un bulbe de chien à rage des rues. Dans les mois suivants, leur santé ne laisse rien à désirer. Ils ont donc été rendus réfractaires par leur inoculation du 31 juillet.

Le 23 janvier 1885, on inocule sous la peau de l'abdomen, 6 chiens neufs par une demi-seringue Pravaz d'un bulbe broyé en liquide stérilisé d'un 66^e passage de lapin à lapin, 5 de ces chiens ont été pris de rage paralytique après 11, 12 et 13 jours depuis leur inoculation. Un a résisté et s'est montré réfractaire, il l'était par le fait de son inoculation du 23 janvier.

Le 13 juillet 1886, on inocule 7 chiens neufs sous la peau de l'abdomen, chacun par deux seringues pleines d'un bulbe broyé en liquide stérilisé d'un 118^e passage de lapin à lapin.

Le 20 juillet, un de ces chiens est pris de rage paralytique, il est couché, paralysé. Il mord le bâton qu'on lui présente.

Les 6 autres chiens ont résisté.

Ces 6 chiens ont subi ultérieurement une inoculation d'épreuve par trépanation à l'aide d'un bulbe de chien à rage des rues, 4 de ces 6 chiens se sont montrés réfractaires et l'étaient donc par l'effet de leur inoculation du 13 juillet. Les deux autres ont pris la rage paralytique, mais seulement 27 et 28 jours après leur trépanation.

Ces derniers faits sont la preuve que leur inoculation du 13 juillet ne les avait pas rendus entièrement réfractaires ; c'est la preuve aussi qu'ils étaient pourtant partiellement vaccinés, parce que l'inoculation par trépanation de la rage des rues donne la rage en un temps bien plus court que l'intervalle de 27 à 28 jours. Je suis porté à croire qu'ils étaient assez bien vaccinés pour résister à des morsures de chiens enragés.

Le 28 août 1886, on inocule deux chiens neufs sous la peau de l'abdomen, chacun par 10 seringues d'un bulbe de 122^e passage de lapin à lapin.

Ces deux chiens n'éprouvent aucun malaise apparent les jours suivants. Afin de savoir s'ils ont été rendus réfractaires à la rage, on inocule par trépanation à l'aide d'un bulbe de lapin issu de la rage des rues, en même temps qu'un lapin neuf pour épreuve de la virulence du virus. Le lapin témoin est pris de rage le seizième jour après sa trépanation. Mes deux chiens continuent de se bien porter dans les mois suivants.

Je pourrais multiplier à l'infini ces cas d'immunité à la

suite d'inoculations sous la peau par des quantités assez notables de virus rabiques quelconques. Que la rage n'apparaisse pas, dans quelques cas, à la suite de telles inoculations, cela peut surprendre à cause des quantités de virus inoculées, et quand on songe qu'une fraction extrêmement minime de ces quantités de virus donne infailliblement la rage, lorsqu'on opère l'inoculation par la trépanation. Mais ce qui doit particulièrement surprendre, c'est que dans beaucoup de cas, on détermine, sans aucun phénomène morbide apparent, un état absolument réfractaire à la rage. Ce dernier effet ne se comprend-il pas mieux par l'existence d'une matière vaccinale accompagnant le microbe rabique que par une action de ce microbe? Sans doute, cet état réfractaire n'a pas lieu dans tous les cas, mais on conçoit que, pour bien des motifs, la matière vaccinale, si elle existe, ne puisse produire son effet, dans toutes les circonstances, avant que le microbe vienne se loger en un point favorable à sa culture.

Comment comprendre encore, sans l'existence d'une matière vaccinale, cette expérience que nous venons de citer en dernier lieu, de deux chiens inoculés chacun, sous la peau, par 10 seringues d'un virus très virulent de 122^e passage de lapin à lapin, et qui sont d'emblée rendus réfractaires à la rage? Comment la grande quantité de microbes rabiques introduite sous la peau n'irait-elle pas se cultiver ici ou là dans le système nerveux, si en même temps ne se trouvait pas introduite une matière allant plus vite à ce système et plaçant celui-ci dans un état où il ne peut plus cultiver le microbe? On comprend d'ailleurs que dans cette dernière nature d'épreuves éga-

lement, l'expérience ne réussisse pas toujours et que souvent la rage se déclare. Pourquoi, en effet, dans beaucoup de circonstances, les microbes rabiques n'iraient-ils pas se fixer en des points où la matière nerveuse n'aura pas été préservée par la substance vaccinale? (1)

On demandera, sans doute, pourquoi l'inoculation par la trépanation provoque la rage dans tous les cas et jamais un état réfractaire. Il ne suffirait pas de répondre que le virus par ce mode d'inoculation se trouve toujours et immédiatement au contact de l'encéphale. Combien de fois pourrait-on objecter à un tel argument, une inoculation massive sous la peau ne doit-elle pas également porter le virus et ses éléments figurés dans l'encéphale par la circulation veineuse ou lymphatique aussi directement que par la trépanation? La véritable différence entre les deux modes d'inoculation me paraît être dans cette circonstance, que l'inoculation sous la dure-mère n'introduit jamais qu'une quantité très minime de virus et par suite de matière vaccinale, insuffisante à produire l'état

1. D'après le Dr Gamaleïa (*Annales Institut Pasteur*, n^o v), qui fait ici une application de la théorie du professeur Metschnikoff sur le rôle des leucocytes microphages (voir *Annales Institut Pasteur*, n^o vii) dans les maladies virulentes, les inoculations préventives contiendraient d'abord des microbes, un virus, extrêmement atténués et puis de plus en plus virulents. Les leucocytes s'habituerait ainsi, par une sorte de dressage, pour ainsi dire, à triompher d'ennemis de plus en plus puissants et finalement des microbes déposés par la morsure virulente du chien eux-mêmes. « Le vaccin est un virus vivant. » « L'efficacité de la méthode dépend de la quantité du « vaccin inoculé. »

(*Réd.*)

réfractaire, tandis que, sous la peau, les quantités introduites ont toujours été beaucoup plus sensibles.

Les morsures par chiens enragés faites à d'autres chiens ne communiquent pas toujours la rage. C'est un fait bien avéré. De telles morsures ne peuvent introduire également dans l'économie que des quantités faibles de virus et de matière préservatrice. Or, j'ai souvent essayé si des chiens mordus qui n'avaient pas pris la rage étaient cependant devenus réfractaires à cette maladie. Dans tous les cas, où je l'ai tentée, l'inoculation de virus rabique de chiens des rues par la trépanation, leur a donné la rage.

J'ai fait également de nombreuses expériences afin de rechercher si dans les inoculations sous la peau par des bulbes rabiques de lapins des passages successifs, la rage ne se déclarerait pas plus souvent par des quantités de virus relativement petites que par de plus grandes. On comparait, en général, l'effet de l'inoculation d'un quart de seringue Pravaz à celui d'une, de deux, de dix seringues. Le sens des résultats a été souvent : 1° que la rage a paru se déclarer à la suite d'un quart de seringue plus fréquemment que par une ou plusieurs seringues ; 2° que si la rage ne se montrait pas, l'emploi des grandes quantités conduisait plus souvent à l'état réfractaire que les petites quantités.

Une expérience serait décisive pour mettre en évidence la matière vaccinale dans la moelle des lapins morts rabiques. Il faudrait qu'il fût possible d'avoir en dessiccation une série de moelles qui par leur inoculation à des chiens, à des cobayes ou à des lapins, tout en étant dépourvues

de virulence, détermineraient l'état réfractaire, parce que le microbe perdrait sa virulence avant que la matière vaccinale perdît elle-même sa vertu préservatrice.

Dans un grand nombre d'épreuves de ce genre, il en est qui n'ont pas permis une conclusion dégagée de toute incertitude ; certaines des moelles employées avaient gardé quelque virulence. D'autres fois, les inoculations de celles qui n'avaient plus du tout de virulence n'ont pas donné le résultat espéré, c'est-à-dire, l'état réfractaire des animaux en expérience. Mais, à plusieurs reprises, j'ai obtenu des séries de moelles dont aucune, inoculée par trépanation à des lapins, n'avait donné la rage, même après deux et trois mois d'attente, et qui néanmoins avaient produit l'état réfractaire chez des chiens et des cobayes auxquels on les avait inoculées.

J'ai repris ces expériences avec d'autres séries de moelles. N'ayant pas réussi dans ces essais de contrôle, et me trouvant éloigné de mes premiers résultats favorables, des doutes se sont élevés dans mon esprit sur la rigueur de celles de mes expériences que j'avais considérées comme irréprochables ; et j'ai résolu de les reprendre quand j'en aurais le loisir. Ce sont des expériences de longue durée, que certains directeurs de stations antirabiques, mieux favorisés par le temps dont ils disposent, pourraient répéter de leur côté. Le succès de ce genre d'épreuve doit consister dans l'usage des moelles desséchées à la température la plus voisine possible de celle qui supprime toute virulence dans le microbe rabique. Si des moelles mises dans l'air sec, à 25°, perdent leur virulence après 4 ou 5 jours d'exposition, ce sont de telles moelles dont il faut

se servir, et commencer même par celles dont l'exposition aura duré 6, 7, 8 jours et plus.

L'intérêt qu'offrirait la vaccination par des moelles non virulentes n'a pas besoin d'être signalé. Ce serait à la fois un fait scientifique de premier ordre et un progrès inappréciable de la méthode de prophylaxie de la rage.

Je voudrais, en terminant cette lettre, déjà bien longue, parler d'un dernier point d'une grande importance.

Certains faits, signalés par ma note du 26 octobre 1885, et les exemples d'inoculation à des chiens que j'ai cités dans la présente lettre, donnent une idée des changements profonds qui s'établissent dans les propriétés du virus rabique de chiens des rues, lorsqu'on le fait passer à un premier lapin, et ultérieurement de lapin à lapin, un grand nombre de fois. Ces changements peuvent être accusés de diverses manières. On peut considérer, par exemple, la durée de l'incubation de la rage chez les lapins successivement inoculés. Au début, la moyenne de cette durée est de 15 jours quand on inocule les virus de divers chiens à rage des rues dans un premier passage aux lapins. Dans ce premier passage et pour un chien des rues quelconque, je n'ai jamais vu la durée d'incubation descendre à moins de 11 jours, et encore les durées de 12 et de 11 jours ont été tout à fait exceptionnelles; mais en multipliant les passages successifs, on descend à une durée d'incubation de 11 jours, puis de 10 et de 9 jours, ensuite de 8 jours, où l'on reste assez longtemps, et enfin vers le 80^e ou 100^e passage on est déjà, depuis longtemps, à une durée de 7 jours sans revenir jamais à une durée de 8

jours, même à titre d'exception. La durée de 7 jours persiste longtemps, ne descendant qu'exceptionnellement à 6 jours. Elle est encore aujourd'hui à 7 jours après le 133^e passage de lapin à lapin. Peut-on croire que, sous ce rapport du moins, le virus rabique est fixé? Par le nombre toujours croissant des passages, la durée d'incubation descendra-t-elle à 6 jours d'une manière permanente, du moins pour nos races de lapins? C'est ce que l'expérience seule peut décider.

Plus on s'éloigne du virus du début et du virus des premiers passages, moins l'inoculation hypodermique est susceptible de déterminer la rage, principalement par de grandes quantités de virus, tout en donnant lieu cependant à un état réfractaire, comme je l'ai indiqué précédemment.

Il me resterait, mon cher Duclaux, à vous parler de la durée de l'immunité chez les chiens vaccinés. Vous savez qu'à Villeneuve l'Étang, j'ai pu établir un vaste chenil où sont placés depuis deux ans, un grand nombre de chiens rendus réfractaires à la rage. A la fin de la première année de leur séjour, j'ai tenté, sur un groupe d'entre eux, l'inoculation critère par la trépanation du virus de la rage des rues. Il en est résulté que onze d'entre eux sur quatorze ont résisté. Cette année, j'ai essayé de nouveau sur six autres, vaccinés depuis deux ans; quatre sur six ont encore résisté à l'inoculation par la trépanation du virus de la rage des rues, et un des deux qui l'ont prise devait être partiellement vacciné, parce qu'elle ne s'est déclarée chez lui que le vingt-huitième jour après trépanation. Pour l'autre c'a été le vingt-unième jour. Tous deux peut-

être auraient pu recevoir impunément des morsures de chien rabique. Pour les quatre réfractaires, la chose, nous le savons, est établie.

Post-scriptum. — Il me paraît utile d'ajouter en *post-scriptum* les lignes suivantes extraites d'une note très intéressante que m'a remise récemment à Paris M. Helmann, le directeur actuel du laboratoire anti-rabique fondé à Saint-Petersbourg, par le zèle éclairé du prince Alexandre d'Oldenbourg.

« Grâce à l'initiative de S. A. I. le prince d'Oldenbourg, dit M. Helmann, les travaux sur la rage ont commencé au mois de novembre 1885, avec du virus recueilli sur un chien enragé qui avait mordu un officier envoyé à M. Pasteur pour subir, à Paris, les inoculations préventives. J'ai inoculé des lapins, au nombre de trois; deux ont pris la rage furieuse, et en passant de ces lapins à d'autres, la rage furieuse a continué de se produire. Il était impossible d'obtenir une rage paralytique, soit qu'on inoculât par trépanation, soit qu'on inoculât par injections sous-cutanées et qu'on prit peu ou beaucoup de virus; quels que fussent également la race ou le sexe des lapins, enfin soit que le virus fût pris dans le bulbe ou dans la moelle épinière.

« A partir du douzième passage, il se trouvait de temps à autre un lapin qui prenait la forme paralytique. Dès le vingtième passage la moitié des lapins environ prit la rage paralytique. D'un lapin à rage paralytique on ne put en obtenir un qui prit la rage furieuse. A l'heure actuelle je suis arrivé au vingt-cinquième passage; la durée d'incubation varie de 8 à 11 jours, selon la quantité de virus inoculé, j'ai eu, par exception, une durée d'incubation très longue. Un lapin inoculé par trépanation, le 21 février, prit la rage furieuse le 7 juin (1); un autre, inoculé le 3 mars, par injections sous-cutanées, tomba malade le 16 septembre...

La description suivante de la rage furieuse est d'une grande vérité, et s'applique en général, même à nos variétés de lapins :

« Les symptômes de la rage furieuse, dit M. Helmann, sont assez

1. Si l'inoculation par la trépanation a eu cette durée d'incubation de 3 mois et demi, ce doit être par le fait d'une très petite quantité de virus déposé à la surface du cerveau.

caractéristiques : au commencement, le lapin se cache, puis ses oreilles commencent à trembler; bientôt après, il se met à gratter le sol de ses pattes de devant; il s'élance en tous sens avec une telle force qu'il se blesse souvent le nez et le front. Après cette période d'excitation, il se produit une réaction pendant laquelle il reste comme immobile. Si on l'excite, il fait quelques bonds, mais retombe dans sa torpeur et cela le plus souvent vers la fin de la maladie. Au moment de la plus grande excitation, certains lapins poussent des cris. Quand, avant la mort, il se produit un état paralytique, cet état ne dure que quelques heures...

« Des lapins inoculés au mois de mars par trépanation, avec des virus séchés à 35° pendant vingt-quatre heures, sont jusqu'à présent très bien portants. Le virus à 35° perd toute virulence en vingt-quatre heures.

« J'ai inoculé en mars 4 chiens avec du virus séché à 35°. Au mois de juin, je les ai réinoculés avec du virus séché à 23°. Ils ont reçu alors des moelles de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 jours. Le 31 juillet j'ai inoculé deux de ces chiens par trépanation avec du virus frais de rage des rues. Les quatre chiens sont jusqu'à présent en parfaite santé. Je les considère comme réfractaires.

« En juin 1886, S. A. I. le prince Alexandre d'Oldenbourg a rapporté de chez M. Pasteur deux lapins provenant des 116° et 117° passages. Nous avons commencé immédiatement nos travaux avec le virus de ces lapins.

« Le 13 juillet 1886, en présence de MM. Perdrix et Loir, les inoculations préventives sur les hommes ont commencé, et jusqu'au 8 novembre 118 personnes ont été inoculées après morsures. Une seule, un vieillard de plus de soixante-dix ans, qui avait de nombreuses et profondes blessures aux deux mains, est mort après avoir subi un traitement ordinaire jusqu'à la moelle de 3 jours. La durée d'incubation a été très courte : 20 jours seulement.

« Sur ces 118 personnes, 113 ont été mordues par des chiens et 5 par des chats...

« Afin de contrôler si les chiens qui ont mordu ces personnes étaient réellement enragés, on a inoculé des lapins et des cobayes. Sur 45 chiens et 5 chats, amenés au laboratoire, les uns vivants, les autres tués, 43 chiens et 2 chats ont été reconnus enragés par inoculation de leurs virus à des lapins et à des cobayes, à l'aide de la trépanation. »