

riences semblent établir que le virus peut pénétrer à travers les muqueuses intactes.

Enfin on avait admis autrefois que la maladie pouvait encore se transmettre par les sueurs, le sperme et surtout par l'air. La crainte de voir l'air expiré par le malade contagionner les assistants, a fait naître la pratique barbare d'étouffer les malheureux rabiques : Patté, en Picardie, a été témoin de cette coutume vers 1820; Virchow en cite des exemples encore plus récents.

Nous devrions rechercher maintenant si la rage peut se transmettre par l'ingestion de viandes ou de lait provenant d'animaux malades; si la nourrice peut contagionner son nourrisson, si le virus traverse le placenta. Toutes ces questions ayant été étudiées avec un grand luxe d'expériences dans ces dernières années, nous y reviendrons dans le chapitre suivant, consacré à l'étude expérimentale de la rage.

L'analyse des observations cliniques nous a conduits à cette seule conclusion que la rage se transmet par l'inoculation de la bave d'animaux rabiques, que cette inoculation soit faite par morsure, par pénétration des griffes chargées de salive, ou par contact avec une plaie accidentelle.

Pour que la maladie se développe, faut-il nécessairement que la salive provienne d'animaux enragés? Les anciens observateurs pensaient que des animaux simplement furieux pouvaient communiquer la rage. Tardieu, Gros, Decroix, Bourrel se sont faits encore les interprètes de cette théorie. C'est une opinion répandue, dans certaines contrées d'Amérique, que les morsures du putois peuvent être suivies du développement de la rage; Jarvis aurait observé trois faits de ce genre; malheureusement les animaux n'ont pas été suivis et peut-être étaient-ils eux-mêmes enragés. En tout cas, chaque fois qu'on a inoculé le bulbe d'un animal, dont les morsures furent suivies du développement de la rage, on a trouvé ce bulbe virulent. On pourrait peut-être nous objecter que la salive contient un grand nombre d'agents pathogènes et que, chez certains animaux, elle pourrait renfermer celui de la rage. L'hypothèse est soutenable; mais elle ne s'appuie sur aucune preuve.

Physiologie pathologique. — Les observations cliniques, en démontrant que la rage se développe à la suite de morsures, devaient naturellement conduire les expérimentateurs à rechercher si l'inoculation de la salive ou des diverses parties du corps des enragés était capable de reproduire la maladie. L'expérience, tentée depuis longtemps, a eu souvent des effets un peu contradictoires : le résultat varie suivant le point du corps où l'on introduit le virus; il varie également suivant le tissu ou l'humeur dont on se sert pour l'inoculation. Chez un individu mort de la rage, toutes les parties du corps ne sont pas dangereuses, mais il est un point qui constamment se montre virulent, c'est le bulbe. C'est donc avec le bulbe qu'il faut expérimenter pour chercher à résoudre cette première question : par quelles voies l'inoculation du virus rabique peut-elle déterminer le développement de la rage?

Inoculation aux animaux. — Les innombrables expériences poursuivies depuis 1881 au laboratoire de Pasteur, confirmées par tous ceux qui ont repris la question, démontrent que l'inoculation *sous la dure-mère* d'une parcelle du bulbe d'un enragé provoque l'éclosion de la maladie. Le résultat est constant chez le chien, le lapin, le cobaye; on ne voit que de temps en temps

un animal résister, grâce à cette immunité individuelle encore inexplicée, et dont l'histoire des maladies infectieuses nous fournit tant d'exemples. L'expérience est du reste des plus simples : l'animal étant solidement fixé et au besoin endormi, on incise la peau; au moyen d'un petit trépan, on applique une couronne sur le crâne, en évitant le sinus longitudinal supérieur. L'hémorragie produite par la section de l'os s'arrête généralement assez vite : alors, avec une canule courbe adaptée à une seringue de Pravaz, on pique la dure-mère et on injecte sous cette membrane quelques gouttes d'une émulsion faite avec le bulbe d'un rabique et filtrée sur un linge fin. La canule est retirée, la plaie recousue et fermée au moyen d'un peu de collodion iodoformé. Dans ces conditions, l'animal contracte la rage après une incubation variable, 12 à 15 jours. Si l'on inocule à un lapin une parcelle du bulbe d'un chien enragé (rage des rues) et qu'à la mort de ce premier animal on en inocule un deuxième et qu'on continue ainsi à faire des passages de lapin à lapin, on verra la période d'incubation diminuer de plus en plus; au bout de 155 passages, elle sera de 7 jours, au 178^e, elle ne dépassera plus 6 jours. A partir de ce moment il n'y aura plus de variation, la rage éclatera toujours à la même époque lorsqu'on emploiera ce *virus fixe*. En opérant sur des animaux jeunes, on peut abréger considérablement le nombre des passages; dès le 16^e, l'incubation n'est plus que de 7 jours (Högyes). Dans quelques cas exceptionnels, on a vu le virus de la rage des rues être aussi actif que le virus renforcé (Calebrese); ce résultat très intéressant peut expliquer la gravité de certaines morsures.

Pour produire sûrement la rage, il n'est pas nécessaire de recourir à la trépanation et à l'inoculation directe dans les centres nerveux : l'introduction du virus dans la *chambre antérieure* de l'œil donne des résultats presque aussi certains. Il semble en être de même lorsque l'inoculation est faite dans une émanation quelconque du système nerveux, par exemple dans un nerf périphérique. Galtier, Di Vesteà et Zagari ont fait voir que le sciatique représente une voie d'introduction très sûre.

L'*inoculation hypodermique* semble un moyen assez infidèle. Helman a reconnu que le plicule adipeux constitue un mauvais lieu d'absorption pour le virus; les chiens gras résistent à l'injection sous-cutanée, tandis que les animaux maigres et jeunes périssent pour la plupart. Lorsque, chez le lapin, on introduit le virus dans le tissu cellulaire sous-cutané, on voit succomber 75 pour 100 des animaux inoculés; si l'injection est poussée dans les muscles, la mortalité s'élève à 85 pour 100; si l'on opère sur des muscles coupés et qu'on introduise le virus entre les fibres musculaires, tous les animaux succombent. Enfin, en prenant certaines précautions et en inoculant la rage dans un point où la peau n'est pas doublée d'un muscle cutané, par exemple entre les deux yeux, la plupart des animaux résistent; ceux qui succombent semblent avoir été piqués accidentellement au niveau du périoste.

On voit tout de suite les déductions qu'on peut tirer de ces expériences pour la pathologie humaine; le danger considérable qui s'attache aux blessures profondes s'explique en grande partie par l'introduction du virus dans les muscles sous-cutanés et les filets nerveux.

On peut demander aussi aux recherches de laboratoire au bout de combien de temps l'infection de l'organisme est produite. M. Galtier inocule des lapins au niveau de l'oreille et pratique l'amputation de cet organe de 20 minutes à 1 heure plus tard : presque tous les animaux succombent. Helman au contraire

a sauvé les animaux en pratiquant l'amputation de la queue 12 heures après avoir déposé le virus dans cette région.

Les muqueuses saines peuvent servir à l'absorption du virus; M. Galtier (1) a reconnu que l'introduction de produits rabiques dans les fosses nasales amène fréquemment la rage chez le lapin, dans la proportion de 11 cas sur 15. La conjonctive absorbe moins bien; sur 10 animaux auxquels on instille entre les paupières de grosses quantités de bulbe infecté, on en voit deux ou trois succomber à la maladie.

On s'était demandé depuis longtemps s'il y avait du danger à consommer la viande et les tissus des animaux enragés. Gohier, dès 1811, fit manger à trois chiens des muscles provenant de chevaux et de brebis enragés; deux animaux succombèrent à l'infection rabique. Mais Delafond, Lafosse, Renault, n'obtinrent que des résultats négatifs. Decroix ingéra lui-même, sans aucun inconvénient, de la viande et de la bave d'animaux enragés. M. Nocard rapporte qu'il a nourri un renard avec le cerveau et la moelle de six autres renards et de plusieurs chiens morts de rage furieuse, sans contaminer cet animal. Pourtant M. Galtier prétend que la muqueuse digestive peut également absorber le virus rabique; il a échoué le plus souvent en faisant ingérer des substances contaminées, mais, sur 50 expériences, il a réussi 4 fois à communiquer la rage à des lapins auxquels il badigeonnait la muqueuse buccale avec de la matière bulbaire incorporée à de l'axonge.

Les séreuses ne semblent pas très favorables à l'absorption du virus. Le péritoine peut néanmoins servir de voie d'inoculation, à la condition d'employer de grosses quantités, 1 centimètre cube d'émulsion bulbaire par exemple.

Pour les glandes, nous n'avons à citer que les recherches de Poppi qui a vu la rage se développer fréquemment à la suite d'inoculations dans les testicules.

Enfin on a souvent recherché quels étaient les effets de l'injection intra-veineuse. Les résultats diffèrent suivant les espèces animales; inoffensif chez les ruminants (Galtier, Roux et Nocard) ce mode d'inoculation réussit souvent chez le chien. Si l'on introduit de fortes doses, la maladie revêt alors la forme paralytique.

Poppi (2) a étudié, dans ces derniers temps, les effets des inoculations multiples. Après avoir établi que l'injection de matière rabique sous les méninges rachidiennes donne des résultats aussi constants que l'injection sous les méninges crâniennes, cet auteur a reconnu qu'on abrège considérablement la durée de l'incubation en introduisant à la fois le virus en plusieurs points: c'est ce qu'on obtient par exemple en faisant des inoculations simultanées, soit sous les méninges et dans un nerf, soit dans l'épaisseur de plusieurs nerfs.

Virulence des humeurs et des tissus. — Il nous faut maintenant établir d'une façon plus précise quelles sont les parties infectantes chez un animal ou un homme mort de la rage.

L'observation clinique démontrait déjà la virulence de la salive; l'expérience, tentée pour la première fois par Gruner et le comte de Salm, vint confirmer le fait. Le 19 juin 1815, Magendie et Breschet prirent de la salive sur un malade de l'Hôtel-Dieu et l'inoculèrent à deux chiens dont un mourut enragé. Bientôt

(1) GALTIER, Modes de transmission de la rage. *Société de biologie*, 1890.

(2) POPPI, Modo di comportarsi del virus rabbico delle inoculazioni multiple sperimentale nell'assorbimento per linfatici. *Bulletino delle scienze mediche*, 1890.

les recherches de Magendie (1) et de Hertwig (2) démontrèrent la virulence de la parotide; les autres glandes salivaires peuvent du reste également servir à transmettre la rage, mais d'une façon inconstante (Galtier, Pasteur).

L'inoculation de la salive expose à une cause d'erreur qui faillit un moment égarer les expérimentateurs. Ce liquide contient fréquemment le pneumocoque qui, inoculé au lapin, détermine une septicémie rapidement mortelle. La première fois que cette septicémie fut observée se trouva être justement le jour où Pasteur (3) inocula à des lapins la salive provenant d'un enfant mort de la rage dans le service de M. Lannelongue; de telle sorte qu'on put croire un moment qu'on avait transmis la rage au lapin et que, chez cet animal, l'évolution était foudroyante, entraînant la mort en 24 ou 48 heures.

Il ne suffit pas de constater que la salive peut conférer la rage, il faut déterminer à quel moment elle devient virulente. MM. Roux et Nocard, qui ont étudié cette question, ont reconnu par des inoculations dans la chambre antérieure, que la bave du chien contient le germe de la maladie trois jours au moins avant l'apparition de tout symptôme morbide; un chien peut donc être dangereux alors que l'examen le plus attentif ne révèle chez lui rien d'anormal.

La virulence des glandes salivaires suffit à réfuter l'opinion de ceux qui ont soutenu que ce n'est pas la salive qui transmet la rage, mais le mucus bronchique; ce mucus n'est pas toujours virulent (Nocard) et, quand il l'est (exp. de P. Bert) on peut se demander s'il ne doit pas ses propriétés à son mélange avec de la bave.

Il n'y a pas que les glandes salivaires qui soient infectantes; les glandes lacrymales, le pancréas, les capsules surrénales, les glandes mammaires peuvent l'être également. Nous sommes ainsi conduits à rechercher si le lait peut transmettre la maladie. Sur ce point les observations cliniques sont contradictoires, mais généralement peu favorables à l'idée de la transmissibilité. Fleming rapporte pourtant le cas d'une négresse mordue, dont l'enfant, allaité par sa mère, devint enragé et mourut avant elle. Les recherches de laboratoire établissent en effet que le lait n'est virulent que d'une façon inconstante; sur quatre tentatives, M. Nocard n'a réussi qu'une fois. Bardach a vu se développer la rage en inoculant du lait recueilli sur une femme enragée, l'avant-veille et la veille de sa mort.

Les autres sécrétions ne semblent pas dangereuses; pourtant, dès 1881, M. Bouchard a pu transmettre la rage en injectant une urine albumineuse; de Blasi et Russo Travali, sur huit expériences, ont trouvé une fois le sperme du lapin virulent. Les muscles, le foie, la rate, l'humeur aqueuse ont été inoculés bien souvent, jamais il n'est survenu d'accidents. Même résultat négatif avec le contenu de l'estomac (Galtier), ou de l'intestin et avec la bile (Ladaque).

La virulence des centres nerveux est établie sur des expériences tellement nombreuses que nous n'avons pas besoin d'y insister. Le cerveau, la moelle et surtout le bulbe sont constamment capables de communiquer l'infection, comme l'ont montré les travaux de Galtier, Bouchard, Pasteur; il en est de même du liquide céphalo-rachidien (Pasteur).

(1) MAGENDIE, *Journ. de physiologie*, 1825. — BRESCHET, DUPUYTREN, MAGENDIE. *Comptes rendus*, 1840.

(2) HERTWIG, Beiträge zur naheren Kenntniss der Wuthkrankheit. Berlin, 1820.

(3) PASTEUR, Note sur la maladie nouvelle provoquée par la salive d'un enfant mort de la rage. *Comptes rendus et Bull. Acad. de méd.*, 1881.

Au commencement de ce siècle, Rossi, de Turin, transmet la rage en inoculant un morceau du nerf crural. Virchow cite plusieurs expériences négatives; mais il suppose que la virulence a pu être détruite par la suppuration de la plaie. Aujourd'hui il n'y a plus de doute; les nerfs sont virulents, mais ils ne le sont pas tous. Nous montrerons bientôt les importants résultats qu'on a obtenus en étudiant cette question, résultats qui nous serviront à expliquer le mécanisme des accidents rabiques.

Le sang d'un animal enragé peut-il servir à transmettre la maladie? Hertwig l'affirme. Lafosse prétend avoir réussi une fois. Mais les nombreuses expériences du laboratoire de Pasteur démontrent au contraire que le sang n'est jamais virulent, quelle que soit la période à laquelle on le recueille. Les résultats positifs doivent tenir à des contaminations accidentelles. Nous serons plus réservé en ce qui touche la lymphe; M. Galtier l'a trouvée virulente, tandis que Helman n'a pas reproduit la maladie en inoculant des ganglions lymphatiques.

A l'étude de la virulence des diverses parties du corps, se rattache l'histoire de la transmission intraplacentaire de la maladie. Lafosse, Canillac ont vu la rage éclater chez des veaux issus de vaches enragées. Kolesnikoff cite une observation recueillie chez une femme. Perroncito et Carita ont réussi une fois à transmettre la maladie en inoculant à des cobayes la moelle d'un fœtus né d'une lapine rabique. Mais la plupart des expérimentateurs ont obtenu des résultats négatifs. C'est ce qui ressort de trois tentatives faites au laboratoire de Pasteur, d'une expérience de Horsley avec le fœtus d'une daine, et surtout des recherches de Zagari, qui ont porté sur trente-deux fœtus: l'inoculation des centres nerveux, du foie et du liquide amniotique n'a produit aucun accident.

Mécanisme de l'infection rabique. — Les expériences et les observations que nous avons rapportées établissent que les centres nerveux, certains nerfs périphériques, les glandes salivaires, lacrymales, et, d'une façon inconstante, le pancréas sont virulents, tandis que le sang ne contient jamais le virus. On est donc conduit à se demander comment la matière nocive se propage du point d'inoculation aux centres nerveux et comment elle peut ensuite envahir les diverses glandes.

Il y a longtemps déjà que Duboué, de Pau ⁽¹⁾, avait émis à ce sujet une théorie fort ingénieuse; il avait soutenu que le virus rabique cheminait dans le système nerveux; ce n'était qu'une hypothèse qui a regu, dans ces derniers temps, une confirmation expérimentale; c'est ce qui ressort surtout des recherches de di Vestea et Zagari ⁽²⁾. Ces expérimentateurs pratiquent une inoculation dans le sciatique, il se produit une paraplégie, plus marquée du côté où a été faite l'inoculation et envahissant le corps d'arrière en avant: la queue de cheval se montre virulente avant le bulbe. Si le virus est introduit dans le médian, la paralysie évolue d'avant en arrière et le bulbe est virulent avant la moelle lombaire; ce dernier résultat s'observe également quand la matière rabique est injectée au niveau de l'encéphale. Enfin, si on sectionne la moelle en un point et qu'on inocule la rage dans une patte postérieure, l'axe médullaire sera virulent dans toute la portion sous-jacente à la section, mais il

⁽¹⁾ DUBOUÉ, *Physiol. path. et traitement rationnel de la rage*. Paris, 1879.

⁽²⁾ DI VESTEA et ZAGARI, Sur la transmission de la rage par voie nerveuse. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, et *Giornale internazionale delle sc. mediche*. Napoli, 1889.

n'y aura pas de virus dans la portion qui a été séparée du nerf inoculé. Réciproquement en introduisant la matière active au niveau du cerveau, on peut, par une section, arrêter sa propagation dans la moelle. M. Roux a reconnu, de même, que le virus se propage d'abord en suivant les nerfs du membre mordu, se cultive dans les centres et redescend par les nerfs du côté opposé; si les manifestations rabiques apparaissent tardivement, les nerfs du côté sain sont virulents, tandis que ceux du côté mordu ne le sont plus, au moins à leur extrémité, près du point blessé; si, au contraire, la mort survient rapidement, ce sont les nerfs du côté lésé qui renferment le virus, à l'exclusion de tous les autres. L'observation clinique confirme les faits expérimentaux en nous montrant que les phénomènes convulsifs ou paralytiques sont plus souvent marqués du côté mordu. Enfin, suivant la remarque de di Vestea et Zagari, les morsures au niveau des membres inférieurs déterminent généralement de la paraplégie, tandis que les formes furieuses succèdent de préférence aux lésions de la tête et des membres supérieurs, ce qui s'explique par le voisinage du bulbe.

Bien que cette dernière assertion comporte un certain nombre de réserves, il semble que c'est vraiment par les nerfs que le virus se propage, qu'il gagne les centres nerveux, s'y développe, puis s'en échappe en suivant la voie des nerfs périphériques, et parvient ainsi aux diverses glandes. Telle est la physiologie pathologique qui cadre le mieux avec les données fournies par l'expérimentation. La rage peut donc être considérée comme une *toxoneurose*, suivant l'expression de Romberg, expression d'autant plus exacte que l'agent encore inconnu de cette maladie paraît exercer son action nocive par les poisons qu'il sécrète; dans le cerveau de lapins morts de la rage, Anrep a trouvé une ptomaïne qui, à dose de 0^{mg},01 à 0,5, amène des accidents analogues à ceux que détermine cette infection. De Blasi et Russo-Travali ⁽¹⁾, ayant filtré sur une bougie de porcelaine une émulsion obtenue avec des moelles d'animaux enragés, ont constaté que le liquide, ainsi débarrassé de tout élément figuré, détermine, quand on l'injecte à haute dose chez le chien, des phénomènes paralytiques; c'est une intoxication, et non une infection, car la moelle de ces animaux n'est pas virulente. Babès et Lepp ont obtenu des résultats analogues, en injectant à divers animaux des extraits de cerveau filtrés sur porcelaine ou stérilisés par un chauffage à 80° ⁽²⁾.

Résistance du virus rabique. — Nous pouvons demander encore aux recherches de laboratoire quelques renseignements sur la résistance du virus rabique aux diverses causes de destruction.

Si on place la moelle d'un lapin dans de l'air sec, à l'abri de la putréfaction, on constate que son pouvoir pathogène a disparu au bout de 14 ou 15 jours (Pasteur); elle s'atténue bien plus vite, en 4 ou 5 jours, si on l'étale en couche mince (Galtier). Dans l'eau, la matière rabique peut résister de 20 à 40 jours. M. Roux a pu la conserver pendant un mois dans de la glycérine et Pasteur a vu la virulence persister pendant des mois quand il maintenait les moelles dans l'acide carbonique à l'abri des germes extérieurs.

Le virus rabique est peu sensible à l'action du froid; il supporte pendant 50 heures des températures de 16 et de 20° au-dessous de 0 (Celli). Jobert a

⁽¹⁾ DE BLASI et RUSSO-TRAVALI, Ricerche sulla rabbia. *La Riforma medica*, 1890.

⁽²⁾ BABÈS et LEPP, Recherches sur la vaccination antirabique. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889.