

Devant des résultats si peu encourageants, on s'est efforcé d'éviter le développement de la rage en édictant des mesures sévères contre les animaux qui peuvent la communiquer.

La quantité considérable de chiens qui cohabitent avec l'homme constitue un danger permanent. Aussi a-t-on essayé d'en restreindre le nombre en détruisant les animaux errants et en taxant les autres d'un impôt assez fort. Ces deux mesures sont excellentes; nul doute que, si elles étaient sérieusement appliquées, on ne vit diminuer rapidement le nombre des cas. Ce sont les chiens errants qui propagent le mal, et leur abatage s'impose comme un moyen prophylactique indispensable. On doit sacrifier aussi les animaux qui ont été mordus ou roulés par des chiens atteints ou suspects de rage; cette mesure, rigoureuse sans doute, est absolument nécessaire. Nous ne nous arrêterons pas à discuter les autres moyens dont l'efficacité est moins certaine, comme le port de la muselière; nous rappellerons pour mémoire, qu'à un moment on avait pensé supprimer la rage en usant les canines des chiens ou en les soumettant à la castration.

En Allemagne où les mesures de police sont appliquées avec rigueur, le nombre des cas de rage a diminué d'une façon étonnante: c'est ainsi qu'en 1888, sur une population de 49 millions, il n'y eut que 4 décès; la même année, rien qu'à Paris, 19 personnes succombèrent à la maladie.

Aujourd'hui une question d'une importance capitale est née avec les travaux de Pasteur. Nous voulons parler de la vaccination après morsure.

**Vaccination.** — La première tentative de *vaccination* est due à M. Gallier, qui, dans une note présentée à l'Institut, le 25 janvier 1881, annonça que l'injection de salive rabique dans les veines du mouton ne donne pas la rage, mais confère l'immunité. Ce résultat, confirmé le 1<sup>er</sup> août 1881, dans un travail où l'auteur annonçait avoir vacciné 9 moutons et 1 chèvre, avait un intérêt considérable; malheureusement la méthode n'était pas suffisante pour entrer dans la pratique. L'inoculation de la salive était un moyen infidèle et dangereux; l'injection intraveineuse, qui réussit si bien chez les ruminants, entraîne le plus souvent la mort quand on l'applique à d'autres animaux et particulièrement au chien.

Dès leur première note, en 1881, Pasteur, Chamberland, Roux et Thuillier faisaient connaître une méthode qui supprimait tout ce que l'inoculation de la salive avait d'aléatoire: c'était l'emploi du bulbe rabique dont on injectait une émulsion sous la dure-mère. Or, en 1882, Pasteur et ses collaborateurs annonçaient que, sur 5 chiens inoculés, 2 périrent et 1 survécut après avoir été malade; cet animal était devenu réfractaire; réinoculé à deux reprises, par trépanation, il n'a pu devenir enragé. Ainsi, « presque à l'origine de ses recherches, Pasteur, méditant sur chacune de ses expériences, en surprend une qui réalise la vaccination » (Grancher).

Depuis cette époque, Pasteur a vu plusieurs chiens inoculés avec de la matière virulente résister à l'expérience et devenir réfractaires: il a même remarqué que de fortes doses de virus rabique, injectées sous la peau, donnent moins souvent la rage et plus souvent l'immunité que des doses moyennes. Ce résultat, qui présente un grand intérêt au point de vue de la physiologie pathologique, a été confirmé par divers expérimentateurs et notamment par Bardach.

Mais, dans ces conditions, la vaccination n'apparaît que comme un fait excep-

tionnel; il fallait donc préparer un virus incapable de tuer le chien, mais suffisant à augmenter sa résistance et à le rendre réfractaire à des agents de plus en plus énergiques. Cette atténuation de la virulence, Pasteur l'obtint en transportant la rage du chien au singe; au fur et à mesure qu'on fait des passages sur cet animal, l'activité s'affaiblit, ce dont on juge par l'augmentation du temps d'incubation. Si du singe on reporte le virus au lapin, on le voit s'exalter; la période d'incubation diminue progressivement jusqu'au moment où elle arrive à un minimum qu'elle ne peut dépasser. Ce délai minimum d'incubation obtenu aux environs du centième passage est invariable, il atteint 6 ou 7 jours. On dit dès lors que le virus est *fixe*.

Ainsi en partant du singe et en passant par le lapin, on peut préparer une série de virus à activité progressivement croissante. Si on inocule sous la peau d'un chien des moelles de lapin de plus en plus virulentes, en commençant par celles qui le sont le moins, on ne détermine aucun accident, mais on confère au chien l'immunité contre le virus le plus virulent introduit par trépanation. Ce résultat, basé sur 25 expériences, fut annoncé à l'Institut le 19 mai 1884 et confirmé par les recherches poursuivies sur 42 inoculés et 42 témoins, devant une commission composée de Béclard, Bouley, Bert, Vulpian et Villemin; aucun des animaux vaccinés ne succomba, tandis que la plupart des témoins périrent, quand on les fit mordre par des chiens enragés.

La découverte était donc achevée, mais la méthode n'était pas pratique; il fallait supprimer le passage au singe et atténuer le virus sans se servir de cet animal. Ce nouveau problème, Pasteur, Chamberland et Roux l'ont encore résolu. Ils ont pris des moelles de lapins morts du virus fixe (ou virus de passage) et ils ont constaté que ces moelles perdent leur virulence quand on les soumet à la dessiccation. Pour obtenir ce résultat, on détache ces moelles, avec la plus rigoureuse asepsie; on les suspend dans un flacon fermé à l'ouate, dont le fond contient des fragments de potasse. A partir du 13<sup>e</sup> ou du 14<sup>e</sup> jour, la moelle a perdu sa virulence; elle est d'autant plus active que la dessiccation a duré moins longtemps. C'est avec des moelles ainsi préparées que Pasteur annonça, en 1885, qu'il avait rendu 50 chiens réfractaires aux inoculations pratiquées sous la peau et même sous la dure-mère.

Devant les résultats qu'avait donnés cette mémorable expérience, on pouvait essayer d'appliquer à l'homme la méthode nouvelle. L'occasion se présenta bientôt. Tout le monde se rappelle que cette première tentative fut faite sur le jeune Joseph Meister, mordu le 4 juillet 1885. Après avoir pris conseil des professeurs Vulpian et Grancher, Pasteur entreprit son mode de traitement sur cet enfant que le nombre et la profondeur des morsures semblaient vouer à une mort certaine. On sait que le résultat dépassa les espérances, le malade guérit et aujourd'hui, treize ans après l'inoculation, il se trouve en parfaite santé.

A partir de ce premier cas, dont la relation fut communiquée au mois d'octobre 1885, d'innombrables personnes ont afflué de toutes les parties du monde, au laboratoire de Pasteur. Le nombre des individus traités à Paris dépasse actuellement 8000; il atteint 15 000 si l'on ajoute ceux qui ont subi, dans les Instituts étrangers, les inoculations antirabiques.

Pasteur avait d'abord employé une méthode simple qui consistait à injecter sous la peau des moelles du 14<sup>e</sup> jour, puis successivement les moelles du 15<sup>e</sup>, du 12<sup>e</sup>, jusqu'aux moelles du 5<sup>e</sup> jour; chaque moelle était injectée une fois; le traitement durait donc 10 jours. Cette méthode était insuffisante pour les cas

graves; aussi Pasteur l'a-t-il abandonnée pour la méthode dite intensive, qui consiste dans la répétition des inoculations, dans les vaccinations plus rapides, et dans l'administration de moelles virulentes. Le traitement est modifié suivant la gravité et surtout le siège des morsures.

Dans tous les cas, voici comment on procède : on prend un fragment de moelle long de 5 millimètres environ, on le broie dans 1 centimètre cube de bouillon et on l'injecte sous la peau au niveau de la région hypochondriaque. L'injection est un peu douloureuse, mais elle ne détermine aucun accident notable, sauf dans les deux derniers jours, où la piqûre est le siège d'une petite plaque érythémateuse et de démangeaisons. On commence par employer des moelles de 14 à 15 jours, puis progressivement on arrive aux moelles de 5 jours, dont la virulence est sensiblement la même que celle des moelles fraîches. La quantité injectée peut atteindre 5 centimètres cubes, pour les moelles peu actives, celles du 14<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour; on ne dépasse pas 2 centimètres cubes avec les moelles ayant moins de 7 jours. Dans les cas graves, il faut agir vite; aussi commence-t-on par faire quatre injections par jour. Le 1<sup>er</sup> jour, on donne les moelles des 14<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours, par 2 piqûres, une à chaque flanc; le soir du même jour, les moelles des 12<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup>. Le lendemain on emploie les moelles du 10<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour. Le 5<sup>e</sup> jour du traitement on fait 2 injections de moelle du 6<sup>e</sup> jour. Puis on ne fait plus qu'une injection par jour avec les moelles plus virulentes. Arrivé aux moelles du 5<sup>e</sup> jour, on recommence une nouvelle série, en partant des moelles du 5<sup>e</sup> jour, puis une 5<sup>e</sup> et même une 4<sup>e</sup> série. Parfois, à la fin du traitement, le malade se plaint de douleurs au niveau de la cicatrice; en pareil cas, on recommence une nouvelle vaccination par la méthode intensive, et l'on voit souvent les symptômes disparaître. On conçoit donc que la vaccination ne doit pas être appliquée de la même façon à tous les malades; mais nous ne pouvons entrer dans les détails du traitement, qui varie suivant chaque cas, et dont la durée se trouve comprise entre 15 et 22 jours.

La méthode de Pasteur est aujourd'hui appliquée dans un grand nombre de pays; elle a subi parfois des modifications plus ou moins importantes. C'est ainsi que, dans les régions où les lapins sont plus petits que les nôtres, les moelles se dessèchent rapidement et perdent plus vite leur virulence; on peut, dès la première séance, injecter des moelles de 10 et 8 jours, comme le font Babès à Bucarest et Bujwid à Varsovie. Ce dernier expérimentateur donne en 4 jours la série des moelles de 12 à 5 jours et répète 5 fois la même série. Bardach et Gamaléia, dans les cas désespérés, ont employé 5 jours de suite et chaque jour, la série entière des virus jusqu'aux moelles d'un jour.

Nous ne croyons pas devoir indiquer toutes les modifications du traitement Pasteur; nous signalerons seulement la tentative de Ferran qui n'a pas craint de se servir du virus non atténué. Si sa méthode lui a donné de bons résultats, elle semble avoir amené des accidents à Milan, entre les mains de Bareggi.

On a pu aussi, au moins chez les animaux, arriver à conférer l'immunité contre la rage, par d'autres procédés. Nous avons déjà signalé les expériences de M. Galtier. Dans ces derniers temps, MM. Nocard et Roux ont repris la méthode des injections intraveineuses en substituant à la salive un virus plus sûr fourni par une émulsion du bulbe. Ils ont pu ainsi vacciner les moutons, et même en sauver plusieurs auxquels 24 heures auparavant, ils avaient inoculé dans l'œil du virus de la rage des rues. Chez le chien, l'injection intraveineuse peut aussi

conférer l'immunité, à la condition d'employer tout d'abord un virus faible et d'introduire des matières de plus en plus actives (Protopopoff).

Enfin on a pu vacciner les animaux soit avec des virus dilués (Bardach), soit avec des virus atténués par la chaleur (Babès).

Les faits dont nous venons de résumer l'histoire démontrent que le virus rabique, lorsqu'il a été rendu inoffensif par un des procédés que nous avons fait connaître, peut conférer l'immunité. On s'est demandé par quel mécanisme cet effet était obtenu. Étant donnés les résultats observés dans d'autres maladies infectieuses, on a recherché si la vaccination antirabique ne dépendait pas de substances solubles élaborées par l'agent de la rage. M. Bouchard a tenté de vacciner au moyen de moelles broyées dans de l'eau et filtrées sur une bougie de porcelaine; le liquide obtenu n'a pas conféré l'immunité contre l'inoculation pratiquée plus tard sous la dure-mère. Ce résultat négatif a été confirmé par de Blasi et Travali; mais ces auteurs ont réussi, par le même procédé, à rendre les animaux réfractaires aux inoculations intranerveuses. Babès et Lepp ont pu également conférer une certaine immunité en injectant de la substance cérébrale stérilisée par un chauffage à 80°.

Pasteur pensait que son procédé n'atténue pas le virus, mais en diminue la quantité. Un lapin auquel on injecte ce prétendu virus atténué succombe en 50 jours et son bulbe, inoculé à un deuxième lapin, le tue, comme le virus fixe, en 7 jours. La dessiccation détruirait plus rapidement le virus que le vaccin, de sorte que les moelles perdent plus vite leurs propriétés nocives tout en conservant longtemps leurs propriétés vaccinales.

L'atténuation des moelles attribuée par Protopopoff et par de Blasi et Russo-Travali à l'action de la chaleur, semble dépendre d'un phénomène d'oxydation que la chaleur met en jeu. C'est ainsi que Zagari a vu les moelles, placées dans de l'air sec, rester virulentes pendant 10 jours à 20°, pendant 66 heures seulement à 55°. La virulence se perd plus rapidement dans l'oxygène<sup>(1)</sup>; elle se conserve plus longtemps dans le vide et surtout dans l'acide carbonique; si elle disparaît dans ces conditions, c'est que la moelle, pendant qu'on l'a enlevée, a retenu une certaine quantité d'oxygène qui a servi aux phénomènes ultérieurs d'oxydation.

L'immunité conférée par la méthode pastorienne semble assez durable; chez le chien, elle persiste 2 ans. Elle peut même se transmettre par hérédité: c'est du moins ce que prouve un fait fort intéressant publié par Högyes: sur 4 petits issus d'un couple réfractaire et inoculés dans l'œil à l'âge de 5 mois, 1 mourut, 2 succombèrent après une incubation fort longue, le quatrième survécut et résista même à deux inoculations ultérieures.

Tel est l'ensemble des faits qu'on peut citer en faveur de la méthode de Pasteur; ils établissent que l'on est capable d'atténuer ou plutôt de modifier le virus rabique et que ce virus modifié rend les animaux réfractaires à la rage et permet à l'homme mordu de résister à l'infection.

Une pareille découverte ne pouvait passer sans soulever de critiques; on se rappelle les retentissantes discussions qui eurent lieu à l'Académie de médecine; nous ne croyons pas devoir y insister; leur relation peut intéresser l'historien, mais elle ne présente guère d'importance au point de vue scientifique. L'utilité du traitement est démontrée par les résultats que nous rapportons plus loin; l'innocuité de la méthode est prouvée par la survie des milliers de

(1) ZAGARI, Sul meccanismo dell' attenuazione del virus rabico. *Giornale internaz. delle Scienze mediche*, 1890.

personnes qui ont subi la vaccination antirabique. On a dit que les inoculations avaient fait développer une nouvelle forme de rage, la rage paralytique; il suffit de se reporter à la description symptomatique que nous avons donnée pour voir que cette prétendue rage de laboratoire était connue au XVIII<sup>e</sup> siècle. Enfin si l'on inocule à un lapin le bulbe d'un individu qui a succombé après ou pendant le traitement, on voit que, chez cet animal, les accidents éclatent après une incubation variable et souvent fort longue, tandis que, s'il s'était agi du virus fixe, l'incubation serait restée dans sa limite immuable de 7 jours.

On a fait d'autres objections qui semblent reposer sur des faits expérimentaux. Mais ces faits ne supportent pas la discussion; c'est avec une véritable stupéfaction que l'on voit soutenir que la rage n'existe pas et que les mêmes manifestations apparaissent à la suite de l'inoculation de moelle saine (Abrera) ou d'une substance quelconque (Spitzka) sous la dure-mère. Seules les recherches de V. Frisch (1) méritent d'être citées; cet auteur opéra autrement que Pasteur; il voulut préserver des chiens après les avoir inoculés par trépanation. S'il ne réussit pas, c'est qu'il employait des lapins de petite taille, dont la moelle perd rapidement ses propriétés vaccinales. En se servant de vaccins plus actifs et d'une méthode plus rapide, Bardach est arrivé à sauver les animaux, même après les avoir inoculés sous la dure-mère.

Toutes les objections peuvent donc être facilement écartées: le vaccin pastorien, quand il est manié convenablement, n'est pas dangereux; il peut préserver les animaux, même après inoculation, par la méthode la plus sûre; pour juger de sa valeur dans le traitement de l'homme, il nous faut comparer les statistiques publiées avant et après l'avènement de la méthode.

**Résultats des vaccinations.** — On se rappelle qu'en s'appuyant sur les relevés de Leblanc, on peut admettre que 16 pour 100 des morsures sont suivies de mort. Prenons ce chiffre qui paraît exact et comparons-le à la mortalité après le traitement. A l'exemple de M. Perdrix, nous donnerons les résultats obtenus du 1<sup>er</sup> novembre 1885 au 31 décembre 1889, en divisant les cas funestes en deux groupes: dans le premier nous faisons figurer la statistique complète, dans le deuxième nous supprimons les personnes mortes de la rage pendant le traitement ou dans les 15 jours qui ont suivi la dernière inoculation. Dans ce cas la vaccination n'a pas eu le temps de déterminer dans l'organisme les modifications qui le rendent réfractaire.

ANNÉES	STATISTIQUE COMPLÈTE			STATISTIQUE MODIFIÉE		
	NOMBRE de personnes traitées	MORTALITÉ	RAPPORT pour cent	NOMBRE de personnes traitées	MORTALITÉ	RAPPORT pour cent
1886 . . . . .	2682	56	1,54	2671	25	0,94
1887 . . . . .	1778	21	1,18	1770	15	0,75
1888 . . . . .	1625	12	0,74	1622	9	0,55
1889 . . . . .	1854	10	0,50	1850	7	0,58
TOTAL . . . . .	7919	79	1,00	7895	54	0,68

(1) FRISCH, Die Behandl. der Wuthkrankheiten. Wien, 1887.

Quel que soit le chiffre qu'on adopte, on voit que la mortalité atteint à peine 1 pour 100. Ce résultat se passe de commentaires. Mais le tableau ci-dessus a encore un autre intérêt, il montre que la mortalité va constamment en s'abaissant, à mesure que se perfectionne la méthode; de 1,54 elle tombe à 0,50, c'est-à-dire que, dans ce dernier cas, elle est 52 fois moins considérable qu'avant le traitement.

Enfin, si l'on étudie la mortalité suivant le siège des morsures, on voit qu'elle n'atteint pas 2,25 pour 100, quand la plaie a été faite au niveau de la tête; elle tombe à 0,66 pour 100 dans les cas de morsures des mains et à 0,52 pour celles des membres et du tronc.

Les résultats obtenus les années suivantes ne sont pas moins favorables, comme le démontrent les chiffres suivants.

ANNÉES	PERSONNES traitées	MORT (Statistique modifiée)	MORTALITÉ pour cent
1890 . . . . .	1540	5	0,52
1891 . . . . .	1559	4	0,25
1892 . . . . .	1790	4	0,22
1893 . . . . .	1648	6	0,56
1894 . . . . .	1587	7	0,50
1895 . . . . .	1520	5	0,55
1896 . . . . .	1508	4	0,50
1897 . . . . .	1519	6	0,59

A l'étranger, un grand nombre de laboratoires ont été fondés pour l'application du traitement pastorien. Les succès ont été aussi nombreux qu'en France. Il est inutile, croyons-nous, de rapporter toutes les statistiques publiées. Mais les observations faites dans certaines régions ont eu l'avantage de confirmer l'efficacité du traitement en montrant ses effets dans les cas de morsures produites par des loups. La mortalité, qui dépassait autrefois 62 pour 100, a diminué dans des proportions extraordinaires. A Charkow, Wyssokowicz n'a perdu que 5 personnes sur 17, ce qui fait une proportion de 29 pour 100; or parmi les morts figurent trois individus dont le traitement ne fut commencé que 20 jours après l'accident; chez un quatrième il n'y avait pas moins de 40 morsures au niveau des mains. Babès rapporte le cas suivant, qui nous paraît aussi démonstratif qu'une expérience de laboratoire: un loup enragé mord 50 animaux et 15 hommes; les animaux meurent tous; parmi les hommes, un seul ne se fait pas traiter et succombe; les 12 autres suivent le traitement, 11 survivent.

Nous croyons donc la question jugée d'une façon définitive. Si, pour notre part, nous n'accordons pas en général une grande valeur aux statistiques, nous devons avouer que, dans le cas actuel, les chiffres sont tellement nombreux et les différences tellement considérables que le doute ne semble pas permis.

Aussi pouvons-nous répéter avec M. Bouchard: « Quand on a été mordu par un chien enragé, on a une chance de mourir sur six; quand, mordu, on se fait inoculer, on n'a pas une chance de mourir sur 100. Aussi voici ma conclusion définitive: Je ne me ferais pas vacciner en vue d'une morsure possible, mais je n'hésiterais pas à me faire inoculer après morsure. »