

La rage en Afrique occidentale. Ses particularités. Sa contagiosité.

par G. THIERY

La rage est une maladie dont les caractères sont bien connus dans les pays tempérés. Il a été mentionné, à plusieurs reprises, quelques aspects de l'affection, propres aux pays tropicaux ; cependant certaines particularités ne semblent pas avoir retenu l'attention. Ce sont elles que nous allons exposer ; elles nous permettront en outre de comprendre d'une part les conditions de la réceptivité à la rage, d'autre part les raisons de son peu d'extension malgré la discrétion des mesures de police sanitaire mises en œuvre.

TECHNIQUES

Les techniques utilisées sont classiques dans leur ensemble, toutefois quelques améliorations ont été apportées à certaines d'entre elles ; aussi allons-nous mentionner avec plus de détails celles qui nous paraissent donner le plus de satisfaction.

a) Isolement du virus.

L'isolement du virus rabique est fait par l'inoculation intracérébrale, à des souris de 5 semaines, d'une suspension au 1/10^e de substance nerveuse dans du sérum physiologique ou de l'eau distillée. Il n'est pas utilisé de sérum décomplémenté pour les diagnostics courants. Seul le sérum de très jeunes animaux devrait être employé, comme il sera précisé ci-dessous.

Les prélèvements arrivent au laboratoire inclus dans de la glycérine à 50 p. 100 de plus en plus souvent, ramenée à un pH voisin de 6,8. Nous n'employons directement les antibiotes que lorsque l'examen des coupes à congélation révèle une souillure microbienne abondante. A plu-

sieurs reprises l'association pénicilline-streptomycine, aux doses classiques, n'a pas assuré la stérilisation du prélèvement, aussi avons-nous recours, dans ces cas, au chloramphénicol. La fréquence des formes gastro-intestinales de la rage permet de comprendre la présence relativement fréquente d'entérobactéries (*Salmonelles*, *Proteus*) dans le système nerveux. La souillure par le Bacille pyocyanique ne permet pas, en général, malgré les antibiotes, le diagnostic par inoculation intracérébrale : les animaux meurent avant l'évolution de la rage expérimentale. Nous n'avons pas encore utilisé la voie rectale dans ces cas.

b) Identification du virus.

Le virus rabique est identifié par l'étude simultanée des caractères histopathologiques du système nerveux, et par le test de séroneutralisation à l'aide du sérum hyperimmun de l'Institut Pasteur de Paris ou d'un sérum hyperimmun, de même activité, obtenu au laboratoire sur un chien.

c) Techniques histopathologiques.

Habituellement, la demande de diagnostic de rage qui parvient au laboratoire comporte un prélèvement immergé dans la glycérine à 50 p. 100 et un prélèvement de corne d'Ammon immergé dans du formol à 12 p. 100. Sur ce dernier il est pratiqué des coupes à congélation. Nous avons par ailleurs effectué une étude précise des corps de Négri sur coupes à la paraffine. Nous avons, ainsi, mis au point une technique rapide nécessitant la fixation dans l'alcool à 80°. Enfin les cornes d'Ammon des

animaux inoculés sont contrôlées dès le décès par l'examen de frottis.

Il convient d'examiner en détail ces trois méthodes.

1° Diagnostic rapide sur coupes à congélation.

Dès l'arrivée au laboratoire à partir du prélèvement fixé au formol à 12 p. 100 il est confectionné des coupes de 10 à 14 μ d'épaisseur. Elles sont collées par demi-dessiccation dans l'étuve à 56°C, puis dégraissées à l'acétone et, après évaporation du solvant, colorées directement pendant 30 secondes à 1 minute dans le colorant suivant :

Solution stock I	{ Fuchsine acide 1 g Alcool éthylique à 70° . . 100 ml Diéthylène glycol 50 ml
Solution stock II	{ Bleu d'aniline 1 g Alcool éthylique à 70° . . 100 ml Diéthylène glycol 50 ml
Solution stock III	{ Acide phosphotungstique . 1 g Alcool éthylique à 90° . . 10 ml
Pour l'emploi, mélanger	{ Solution stock I 150 ml Solution stock II 150 ml Solution stock III 5 ml

Les solutions stock sont de conservation presqu'indéfinie ; le mélange en flacon compte-gouttes se conserve au moins un an à la température du laboratoire en Afrique occidentale.

Après rinçage de la coupe dans de l'eau ordinaire légèrement acidulée avec de l'acide acétique (1 p. 1.000 environ), le montage est fait au baume du Canada de préférence acide.

Le principe de la coloration consiste en une addition tinctoriale au niveau du corps de Négri et une neutralisation dans le reste du tissu d'où l'aspect violacé clair du fond, laissant tout juste voir les contours cellulaires (l'emploi du diaphragme du condenseur du microscope permet, en cas de doute, de les rendre très nets). Les corps de Négri de couleur gris violet foncé renferment, lorsqu'ils sont de taille suffisante, une ou plusieurs vacuoles plus claires caractéristiques. Les nucléoles nucléaires ne sont colorés que lors de fixation tardive, leur siège dans la cellule permet aisément de les différencier des inclusions cytoplasmiques.

Une coupe voisine est colorée à la thionine

phéniquée afin de rechercher les lésions non spécifiques d'encéphalite virale. Les corps de Négri non colorés apparaissent en négatif. La flore microbienne de souillure est très nettement perceptible.

2° Etude précise des inclusions cellulaires.

La technique que nous allons exposer est très rapide et pourra avantageusement remplacer la précédente lorsque la fixation aura lieu dans l'alcool à 80° au lieu du formol à 12 p. 100. Elle est de plus très simple, ses résultats sont très réguliers, et elle s'applique à toutes les inclusions cellulaires. Leur différenciation est aussi fine qu'avec la méthode de Mann mais elle offre l'avantage sur cette dernière technique de colorer différemment les inclusions cellulaires et les nucléoles nucléaires, d'où l'identification rapide des inclusions intranucléaires.

Les prélèvements sont fixés dans l'alcool à 80° (5 à 6 heures suffisent, moins si le fragment est particulièrement mince) et inclus à la paraffine en passage rapide. Les coupes sont déparaffinées et au sortir de l'alcool absolu, plongées directement pendant 10 secondes dans le colorant de Sellers. Après un rinçage à l'eau ordinaire, le colorant est fixé pendant 30 secondes à 1 minute dans du formol à 12 p. 100. Après un dernier rinçage à l'eau, la coupe essorée au buvard est montée au baume. La déshydratation à l'alcool absolu assure la différenciation.

Sur une telle préparation, le fond est rose ou rose violacé, la chromatine nucléaire apparaît bleu-violacé, les nucléoles bleu intense et les corps de Négri (ou les inclusions cellulaires) rouge vif avec une structure interne vacuolaire renfermant des points ou un réseau bleu.

Plusieurs formules de colorant de Sellers ayant été publiées, il paraît utile de préciser celle que nous utilisons :

Solution stock I	{ Bleu de méthylène à 2 p. 100 dans l'alcool méthylique pur exempt d'acétone.
Solution stock II	{ Fuchsine basique à 4 p. 100 dans l'alcool méthylique pur exempt d'acétone.
Solution pour l'emploi	{ Alcool méthylique pur sans acétone 25 ml Solution stock I 15 ml Solution stock II 2 à 4 ml.

Le choix du fixateur est très important : l'alcool à 80° (un degré alcoolique supérieur, par sa propriété coagulante excessive, empêche la bonne pénétration dans le prélèvement) assure une fixation parfaite des ribonucléoprotéines dont l'affinité pour le bleu de méthylène du colorant de Sellers est très prononcée. Les autres fixateurs n'immobilisant pas aussi bien les ribonucléoprotéines ne permettent pas une coloration aussi précise. Le formol a pour but d'assurer simultanément une légère différenciation de la préparation et d'insolubiliser la fuchisine basique sur le corps de Néгри.

3° Diagnostic sur frottis.

La recherche des corps de Néгри est faite régulièrement sur un frottis de corne d'Ammon des animaux autopsiés au laboratoire et des premières souris qui meurent après le 6^e jour suivant l'inoculation. La préparation est colorée selon la méthode de Sellers avec le colorant ci-dessus.

d) Techniques histochimiques.

Nous avons utilisé les techniques histochimiques et histoenzymologiques classiques. Nous avons néanmoins modifié la méthode de Brachet pour la détection des ribonucléoprotéines. Elle consiste à effectuer un contrôle par la ribonucléase des coupes à la paraffine obtenues selon le procédé précédemment décrit à propos de l'étude précise des inclusions cellulaires. Le fixateur est donc l'alcool à 80° et la coloration de fond est faite par le colorant de Sellers au lieu du mélange vert de méthyle-pyronine.

Pour la mise en évidence des désoxyribonucléoprotéines, nous employons sur des coupes de pièces fixées au formol à 12 p. 100 l'hydrolyse pendant 5 minutes à la température du laboratoire (25°C) avec l'acide nitrique au 1/3 (ou 10 mn à 18°C) au lieu de l'hydrolyse à l'acide chlorhydrique de la technique originale de Feulgen-Rossenbeck. Les résultats obtenus sont plus réguliers et la coloration à la fuchisine de Schiff est généralement plus intense.

e) Techniques électrophorétiques.

Les sérums sanguins ont été étudiés à l'aide de l'appareil à électrorhéophorèse de Macheboeuf et Robeyrotte. Les protides totaux sont révélés au bleu de bromophénol et les glyco-

protéines par la fuchisine de Schiff après oxydation périodique selon une variante de la méthode de Hotchkiss-Mac Manus décrite par Romani (10). Cependant la coloration du polysaccharide que constitue la cellulose du papier ne peut être complètement évitée et gêne nettement la lecture, c'est pourquoi après le lavage à l'eau sulfureuse et un léger lavage à l'eau courante, nous fixons le colorant, au stade d'oxydation où il se trouve, par l'immersion pendant 5 minutes dans une solution aqueuse saturée d'alun de potassium. Un dernier lavage à l'eau courante précède le séchage à l'étuve de la bande de papier et éventuellement la surcoloration au vert malachite de la fuchisine oxydée.

La récolte du sérum sanguin s'avère délicate pendant la période chaude et humide qui suit celle des pluies en raison d'une assez forte hémolyse spontanée et rapide. Pour l'empêcher, lorsqu'il est impossible d'administrer à l'animal une forte ration de graisse alimentaire (crème fraîche de préférence) qui s'oppose à ce phénomène, le sang est recueilli dans un tube renfermant quelques gouttes de chlorure de calcium à 10 p. 100. La coagulation est retardée et la centrifugation précoce permet d'obtenir un sérum ou un plasma non hémolysé. Dans le cas présent l'hémolyse gêne considérablement la lecture des électrophorégrammes car l'hémoglobine vient se superposer aux α_2 globulines dont elle retarde le cheminement.

LESIONS

La rage revêt en Afrique occidentale une symptomatologie qui par certains côtés lui est propre. Pour en comprendre les raisons, il convient d'étudier les lésions qui conditionnent l'aspect clinique. Nous allons envisager successivement les lésions macroscopiques puis les lésions microscopiques.

a) Anatomie pathologique.

Il n'existe pas plus en Afrique occidentale qu'ailleurs de lésion macroscopique spécifique de la rage, cependant on observe assez fréquemment, surtout chez les jeunes animaux une gastrite parfois accompagnée d'ulcères hémorragiques. Chez le cobaye, les foyers congestivo-hémorragiques siègent sur le caecum. L'entérite vraie est rare et tout au plus catarrhale. Il existe

le plus souvent une hypersécrétion des glandes et non une lésion inflammatoire.

b) Histopathologie.

Alors que l'étude des lésions macroscopiques de la rage n'offre qu'un intérêt minime, celle des lésions histologiques est riche d'enseignements. En Afrique occidentale les lésions du système nerveux sont classiques dans leur ensemble mais d'intensité variable avec les localisations.

La rage se traduit par les lésions, spécifiques ou non, habituellement rencontrées dans les pays tempérés, mais on rencontre également des malades chez lesquels il est impossible de déceler la moindre lésion. Entre ces extrêmes existent tous les intermédiaires.

Les lésions histologiques de la rage siègent presque uniquement dans le système nerveux ; cependant quelques aspects fonctionnels de glandes endocrines conditionnent les perturbations macroscopiques de l'estomac. Disons, afin de n'y pas revenir, que la congestion gastrique et que les micro-hémorragies interstitielles de la surface de la muqueuse de l'estomac, pouvant entraîner des ulcérations hémorragiques vraies, sont sous la dépendance d'un facteur endocrinien et de la nature du conjonctif local qui traduit lui-même un état humoro-hormonal particulier. Le facteur endocrinien est d'origine pancréatique. La pauvreté relative ou l'absence de cellules α dans les îlots de Langerhans en permettant l'hypoglycémie est une cause favorisante de la lésion gastrique. Parfois le phénomène est inverse et l'on note une véritable hyperphasie d'îlots constitués de cellules β . L'aspect de l'îlot semble lui-même en rapport avec l'état fonctionnel de l'épiphyse (appréciable chez la plupart des espèces, principalement les bovins, par la recherche des phosphatases alcalines). En dehors de ce facteur endocrinien, l'aspect des éléments conjonctifs de la muqueuse explique la lésion vasculaire. En effet la richesse du chorion muqueux en mastocytes, par la libération locale d'héparine et d'histamine, entraîne l'apparition des troubles vasculaires dont la traduction histologique vient d'être mentionnée. Ces divers aspects ne sont que la manifestation d'une agression non spécifique sur un organisme particulier. C'est pourquoi ils ne sont pas plus cons

tants dans cette virose que dans les autres affections « stressantes ».

Parmi les glandes endocrines, en dehors du pancréas, on peut observer parfois des infiltrats cellulaires dans la médullosurrénale. Les thyroïdes présentent habituellement des signes de repos fonctionnel chez les animaux adultes surtout pendant la période chaude et humide. Il peut exister également une légère infiltration cellulaire de la périphérie de canaux excréteurs des glandules salivaires. Dans les amygdales, on rencontre assez souvent une forte infiltration de polynucléaires neutrophiles tandis que les cellules épithéliales recèlent quelques inclusions cellulaires ayant la morphologie des corps de Négri dont il va être question à propos de l'étude des inclusions cellulaires.

Les lésions du système nerveux sont plus importantes à considérer car elles peuvent être spécifiques. Il convient néanmoins de distinguer les lésions du système nerveux central de celles du système sympathique et parasymphatique.

Les lésions non spécifiques du système nerveux central consistent en une encéphalite virale très discrète au niveau de tout l'encéphale. Presque toujours absente des cornes d'Ammon, l'infiltration cellulaire se rencontre au niveau du rhinencéphale. La zone supraoptique qui lorsqu'elle est fortement lésée est responsable de l'agressivité (4) se présente généralement indemne. On connaît le retentissement de la lumière sur l'hypothalamus et la zone supraoptique. Son rôle doit être pris en considération en pays tropical. La discrétion des infiltrats périvasculaires pourrait permettre de distinguer la rage de la maladie de Carré où ils sont importants, si les deux viroses ne pouvaient coexister.

Alors que l'encéphale ne présente que des lésions discrètes, la moelle épinière, notamment dans ses renflements, et plus particulièrement dans la zone du renflement lombaire, montre quelques infiltrats périvasculaires et une réaction gliale, mais la neuronophagie est toujours discrète.

Au contraire du système nerveux central, les ganglions sympathiques et les ganglions rachidiens présentent avec une assez forte intensité des lésions caractéristiques de la rage. La neuronophagie est généralement accusée.

Parmi les lésions spécifiques de la rage, les plus importantes sont les corps de Négri. La rage naturelle les fait apparaître habituellement dans les cellules de la corne d'Ammon, moins souvent dans l'hippocampe, le bulbe et les cellules de Purkinje du cervelet. Ils sont généralement de grande taille, intracytoplasmiques, accompagnés parfois d'inclusions intranucléaires plus petites. Nous avons étudié ceux des cornes d'Ammon quant à leur composition chimique. Leur substance fondamentale protéique semble constituée d'histones et dépourvue d'acides nucléiques, tandis que les vacuoles internes renferment des éléments structurés très nets, riches en ribonucléoprotéines comme le montre la réaction appropriée. Ces derniers se présentent comme des grains ou des bâtonnets fortement colorés ou bien encore à la manière d'un petit réseau faiblement teinté simulant un noyau chromatinien interne. Il n'a pas été possible de mettre en évidence le moindre acide désoxyribonucléique.

L'identification au sein du corps de Négri de ribonucléoprotéines s'oppose aux observations de Sourander (11). On peut se demander si la substance fondamentale qui entoure la structure interne ne gêne pas la formation de l'image produite par les rayons X, si la très faible quantité de ribonucléoprotéines est suffisante pour permettre l'identification aux rayons X, ou si la fixation a suffisamment insolubilisé sur place les ribonucléoprotéines. Quoi qu'il en soit, la technique de Sellers modifiée appliquée aux coupes à paraffine de pièces fixées dans l'alcool à 80° permet de révéler très facilement ces granulations ribonucléoprotéiques.

La recherche des corps de Négri par la méthode de Mann montre assez souvent une véritable panchromie, voire une coloration bleue improprement appelée basophilie, mais lors de fixation précoce à l'alcool à 80°, la coloration est toujours rouge au Sellers modifié. Il semble qu'à la suite de fixation tardive (ou de trop gros fragments), les ribonucléoprotéines s'adsorbent sur les inclusions cellulaires.

En dehors des localisations électives précédentes, les corps de Négri sont rares dans les ganglions sympathiques, le ganglion de Gasser et les ganglions rachidiens. On assiste dans quelques cas surtout chez les jeunes animaux

(principalement le chat) à l'apparition de formations granulaires de Manouelian ou de Koch et Rissling cytoplasmiques, colorées en bleu foncé au Sellers, particulièrement visibles lorsque la chromatolyse totale fait apparaître le cytoplasme rose pâle. La teinte bleue foncée semble due à l'adsorption à la surface ou à l'intégration dans la granulation de ribonucléoprotéines. On peut les retrouver dans certains ganglions du plexus mésentérique intestinal ou stomacal mais ici elles ne coexistent jamais avec les corps de Négri. Lorsqu'elles sont de grande taille, elles montrent une vacuolisation interne.

Alors que l'existence des corps de Négri dans le système nerveux est bien connue, nous avons recherché depuis trois ans la présence éventuelle d'inclusions cytoplasmiques dans différents tissus. Nous avons pu déceler des inclusions cytoplasmiques oxyphiles dans les cellules épithéliales de l'amygdale ou du pharynx du chien et du chat, du lapin et du cobaye, dans les entérocytes principalement au-dessus des formations lymphoïdes de la valvule iléo-caecale et du caecum lisse chez le lapin et le cobaye, et même très rarement dans les cellules endothéliales des capillaires lymphatiques. Ces inclusions ont été retrouvées par Andral dans l'épithélium amygdalien de chiens vivants en Ethiopie. La recherche de ces inclusions est difficile car il existe à leur voisinage des débris oxyphiles pouvant aisément conduire à des erreurs d'interprétation. Leur explication est délicate car l'on peut toujours se demander si l'on n'a pas à faire à une lésion due à un virus latent que la rage aurait fait sortir. Dans les amygdales il semble bien, toutefois, que l'on soit en présence de véritables corps de Négri.

Ainsi en Afrique occidentale, en accord avec Miletto et Armoult (7 et 9), la rage apparaît comme une rhinencéphalite exclusive et non une encéphalite banale, mais les lésions de cette partie du système nerveux sont beaucoup plus discrètes que dans les pays tempérés. En outre, il existe une perturbation précoce des ganglions nerveux sur laquelle il n'est pas inutile d'insister pour mieux comprendre les formes cliniques de la maladie.

L'atteinte précoce du système nerveux neurovégétatif paraît primitive. En effet, lors de l'inoculation d'un virus des rues au voisinage du ganglion sympathique cervical supérieur chez de

jeunes chats, on décèle dès le 5^e jour de petits foyers d'infiltration leucocytaire dans les ganglions de Gasser où l'on peut isoler le virus. De même, l'inoculation dans les muscles ilio-spinaux entraîne la formation d'une lésion précoce des ganglions rachidiens. L'étude de la progression des lésions montre qu'après l'atteinte des ganglions rachidiens le virus pénètre rapidement dans la moelle épinière où il laisse la marque de son passage, mais il en disparaît également de bonne heure et presque toujours avant la mort si la paralysie se prolonge au-delà de 4 jours. Il paraît opportun de rappeler que la périphérie des vaisseaux est pourvue d'un riche réseau sympathique. Son atteinte produit un appel leucocytaire d'où la formation des manchons périvasculaires. Mais l'infiltration leucocytaire qui traduit le passage du virus semble également constituer une réaction de défense de l'organisme qui est capable de neutraliser l'agent infectieux assez rapidement. Cette notion de pénétration précoce du virus dans les ganglions sympathiques et rachidiens est intéressante à connaître également du point de vue du diagnostic, car si dans certains cas on ne peut déceler la moindre lésion rabique dans le système nerveux central d'animaux enragés il a été possible de retrouver dans un assez grand nombre de cas, dans au moins un ganglion, des lésions discrètes mais classiques de rage.

L'existence de rage, confirmée par passages en série et séroneutralisation qui ne s'accompagne d'aucune lésion histologique si l'on met à part la présence irrégulière de corps de Négri, paraît en rapport plutôt avec l'organisme récepteur qu'avec le virus. Les surrénales des animaux morts sont généralement très actives et l'on sait le rôle inhibiteur de la cortisone dans la formation des lésions de la rage (5). Elle inhibe à un certain degré les lésions non spécifiques. Ce facteur est à considérer dans le climat tropical où un excès de glucocorticoïdes se produit à certaines périodes et retentit même sur la thyroïde en l'inhibant. De plus l'étude du cycle d'activité des cellules montre chez les animaux vivant à l'extérieur, la disparition de la plus grande partie des phosphatases alcalines du système nerveux dans les mois qui suivent la fin des pluies. Ces facteurs conditionnent également les conditions de vie du virus dans l'organisme.

SYMPTOMATOLOGIE

Il n'est pas de notre dessein de décrire les formes de rage habituelles ; elles sont fort bien évoquées dans tous les manuels. Il est également connu, qu'en Afrique occidentale, à côté de la forme paralytique la plus fréquente, on peut observer le « chien fou ». Mais en dehors de ces aspects, il existe des formes atypiques particulièrement fréquentes et une forme de rage fruste dont les animaux guérissent et qui leur confère une immunité très solide, dont il est difficile de chiffrer la durée, mais qui s'étend certainement sur de longues années. De plus on peut observer encore la rage récurrente et les porteurs sains qui montrent le grand danger de la rage bien souvent méconnue. Heureusement, comme il sera précisé à propos des caractères de réceptivité, ce danger est tempéré grandement par les conditions climatiques qui rendent le mordeur souvent peu ou non virulent et le sujet mordu réfractaire à des inoculations d'une petite quantité de virus.

La rage en Afrique occidentale revêt essentiellement la forme paralytique même chez les espèces réputées régulièrement agressives telles le chat et le porc, mais le type de paralysie est variable selon que l'affection présente l'aspect clinique du syndrome de Landry ou qu'elle se manifeste comme la rage « mue » avec une paralysie de la langue et des masséters. Cependant un examen attentif des animaux, rarement fait par les propriétaires permet de noter les prodromes de la rage furieuse sous forme de troubles de la vie autonome (salivation excessive, légère diarrhée), de mydriase. Moins souvent on observe un éréthisme cutané qui se manifeste chez le chat par la fuite et la gêne que provoque le courant d'air (et non la crise furieuse), chez la souris par des sauts anormaux suivis parfois de crise tétaniforme, chez de nombreux cobayes par des sauts et la fuite lors du toucher de la peau principalement au niveau du point d'inoculation du virus. Souvent, chez le chien, le timbre de la voix se modifie mais d'une façon fugace, 48 heures avant l'apparition des signes paralytiques. Nous nous permettons d'insister sur ces signes malgré leur caractère transitoire et la difficulté de leur observation, car ils sont un signe de l'atteinte primitive du système nerveux de la vie autonome et ensuite du rhi-

nencéphale comme il a été précisé lors de l'étude histopathologique.

C'est au cours de cette période, souvent à la fin seulement, que se manifestent les caractères que l'on peut rapprocher de l'agressivité. Il s'agit de la tendance à attraper, à mordre ou à griffer les êtres ou les objets qui se déplacent à proximité du malade. L'agressivité vraie est assez rare et se rencontre plutôt chez le chacal. Le « signe du chien » c'est-à-dire le déclenchement d'une crise furieuse par la vue d'un chien n'est qu'atténué et inconstant. Généralement, le sujet enragé cherche seulement à mordre. L'absence d'agressivité s'explique aisément par le fait que les noyaux supraoptiques sont généralement normaux (4).

La gastrite ou la gastroentérite font leur apparition chez les carnivores avec une assez grande régularité avant que ne se manifeste le premier signe de paralysie. Il est difficile de dire s'il s'agit de l'atteinte directe du système sympathique ou de la conséquence non spécifique de l'aggression. Néanmoins des entérobactéries sont susceptibles de compliquer la scène à la manière de germes de sortie et de venir souiller les prélèvements à tel point qu'il nous a été possible d'isoler une salmonelle pathogène aussi bien du cerveau d'un chat décédé de rage que des souris inoculées et mortes en moins de deux jours.

L'incontinence urinaire est fréquente, elle est presque la règle chez la souris, où elle constitue un élément précoce de diagnostic. Par la suite, tandis que la paralysie s'installe, se produit habituellement une atonie vésicale, dont est responsable la progression des lésions des racines sacrées et des fibres afférentes.

L'évolution de la maladie à partir de l'apparition des paralysies au cours de laquelle l'amaigrissement peut être considérable se fait, chez le chien et le chat, généralement en 4 jours, comme dans les pays tempérés. L'examen attentif des caractères de la paralysie montre qu'il ne s'agit pas, au début, d'une vraie paralysie mais d'une asthénie musculaire locale. L'animal n'a plus la force de se supporter mais il est capable d'agiter ses membres, parfois violemment, lorsqu'il est excité. Cette asthénie n'est pas sous la dépendance d'une lésion du système nerveux central. Nous avons pu, dans certains stades précoces, l'interrompre par de grosses doses de vitamine B₁₂.

La description précédente s'applique, comme il a déjà été précisé, à la rage la plus couramment rencontrée, mais les formes atypiques sont assez fréquentes. Elles sont constituées soit par l'un seulement des signes cliniques (gastroentérite) suivie d'une brève paralysie précédant la mort, soit par des signes encéphaliques avec clonies simulant chez le chien la maladie de Carré, soit par la forme consomptive avec amaigrissement progressif et mort, soit enfin par l'absence totale de symptômes ou par des signes si discrets qu'ils ne sont pas observés par le propriétaire de l'animal. L'évolution d'une maladie de Carré à forme cutanée, chez le chien, ne modifie pas la forme de la rage.

En dehors de la rage atypique, il est possible de rencontrer la rage récurrente, la rage fruste et enfin les porteurs sains.

La rage récurrente peut se rencontrer en Afrique occidentale. Nous en avons observé un exemple chez le chien. Il s'agit d'un animal qui trois ans de suite, à la même époque (début de la saison des pluies) après une fugue, présente une faiblesse du train postérieur qui guérit spontanément les deux premières fois, mais qui la troisième fois a fait place à une paralysie vraie. La mort est survenue après l'évolution d'une rage paralytique classique. En dehors du chien, nous avons noté la rage récurrente quelquefois chez le rat adulte inoculé par voie intramusculaire. Nous n'avons pas encore pu déterminer si le virus était présent dans la salive au cours de la première crise rabique.

La rage fruste est certainement fréquente si l'on en juge par le peu d'extension de la maladie malgré le peu de mesures sanitaires mises en œuvre. Nous en avons observé un exemple chez le chien et plusieurs autres chez les souris, les rats et les cobayes en expérience. En raison de la rareté d'une observation complète de rage fruste chez le chien, nous nous permettons de la décrire en totalité. Il s'agit d'un chien d'un an et demi environ, de race locale, guéri de maladie de Carré et jamais vacciné. Sept jours après l'inoculation de virus des rues dans les muscles de l'épaule, on note un net changement des habitudes de l'animal. Naturellement méchant et agressif, il reste dans son coin et a tendance à fuir. Dès que la nourriture est distribuée, l'agressivité naturelle disparaît totalement. L'animal continue à aboyer et à manger.

Le lendemain apparaît une légère faiblesse du train postérieur. Le neuvième jour il présente une forte gêne des membres postérieurs lors de ses déplacements. Il lèche sa viande mais paraît ne pas pouvoir la manger. Enfin le dixième jour l'animal redevient gai et normal ; la gêne de la démarche disparaît alors totalement en deux jours. Il s'agit bien de rage car la réinoculation par voie sous-cutanée un mois plus tard de 500.000 DL 50 souris de virus des rues n'a pas déclenché de rage mais a entraîné l'apparition dans le sérum sanguin d'un taux très élevé d'anticorps spécifiques. Ce chien a résisté un an plus tard à l'inoculation dans l'espace sous occipital de 1.000.000 DL 50 souris de virus fixe. Un mois plus tard il a été impossible de retrouver ce virus dans le système nerveux, ce qui traduit la valeur exceptionnelle de l'immunité.

A plusieurs reprises, nous avons noté des signes discrets de parésie chez des chiens mordus antérieurement par un chien errant et non abattu. Nous supposons, en l'absence d'examen de laboratoire, qu'il s'agit de rage fruste. Par contre, cette forme de rage s'observe de temps en temps chez la souris, le rat adulte et le cobaye lors de l'inoculation par voie intramusculaire.

Enfin il existe des porteurs sains, tels ceux que Andral et Série (1) ont signalé en Ethiopie. Il s'agit ici de l'observation d'un chien mordeur en parfaite santé qui a transmis une rage confirmée à un autre chien. Malheureusement le propriétaire inquiet a fait abattre son chien sans qu'il soit possible de l'examiner complètement et de rechercher le virus dans le cadavre.

La symptomatologie de la rage apparaît ainsi très variée en Afrique occidentale, si bien que l'on doit penser à cette maladie bien souvent, en l'absence de signes spécifiques. De plus il est classique de dire que la rage paralytique est provoquée par un virus très virulent tandis que la rage furieuse l'est par un virus moins agressif. Or la recherche de la DL 50 chez des souris, dont l'organisme ne réagit presque pas au climat, montre que la virulence des virus habituellement rencontrés en Afrique occidentale se situe dans la plupart des cas à $10^{-3,5}$. Parfois la DL 50 atteint $10^{-4,5}$. Les degrés de virulence sont ceux que l'on observe dans les pays tempérés. Néanmoins la durée d'évolution de la rage est plus longue qu'en Europe. Les jeunes souris

meurent habituellement en 11 à 12 jours après l'inoculation du virus des rues. On peut même rencontrer des incubations de deux et même une fois de trois mois. La durée de la paralysie chez le lapin et le rat adulte peut dépasser une semaine. Ces derniers caractères sont ceux d'une faible virulence. On doit donc penser que les organismes sont particulièrement résistants ou que le virus ne rencontre qu'en faible proportion les éléments qui sont indispensables à sa reproduction.

SEROLOGIE

On sait depuis les travaux de Chabaud, Andral et Série (6) et de Andral et Série (1) en Ethiopie, que la rage produit chez l'animal une très nette augmentation des α_2 -globulines du sérum sanguin. Bien plus, ce caractère peut servir à déceler les chiens affectés de formes inapparentes de cette maladie.

Les α_2 -globulines correspondent pour une grande part à des glycoprotéines, aussi avons-nous effectué sur les bandes de papier d'électrophorèse la réaction de Hotchkiss-Mac Manus. Nous avons constaté que le glycogramme mieux que le protéinogramme permet de constater l'augmentation de ces globulines dans la rage. Mais le nombre de nos observations a été limité à un petit nombre d'animaux suspects de rage naturelle et ont porté principalement sur les animaux d'expérience.

La recherche de l'augmentation des α_2 -globulines est décevante, car si elle est pratiquement constante dans la rage en Ethiopie, elle est irrégulière dans la région de Dakar. La proportion de cette fraction sérique peut ne pas dépasser celle que produit la maladie de Carré. Elle est parfois fugace apparaissant vers le 5^e jour de la paralysie du lapin pour disparaître vers le 8^e jour. De même, dans le cas de rage canine fruste ci-dessus mentionné, la courbe électrophorétique avait repris un aspect normal deux semaines après la disparition des signes cliniques.

Sachant que les hyperthyroïdies s'accompagnent aussi d'un accroissement de la fraction des α_2 -globulines, et ayant constaté fréquemment une hypothyroïdie chez les chiens à

Dakar, nous nous sommes demandé si les irrégularités de réaction de l'organisme n'étaient pas sous la dépendance de ce facteur. Mais les contrôles effectués sur un lot de cobayes ayant subi une thyroïdectomie bilatérale ont montré que cette glande endocrine ne semble pas jouer le rôle supposé dans les variations des α_2 -globulines. Par contre, il a été observé des cas de rage fruste chez les animaux thyroïdectomisés. On peut se demander dès lors, si l'hypothyroïdie fréquemment observée en climat tropical ne conditionne pas la résistance à la rage. Ce point sera contrôlé sur un nombre plus grand d'animaux en raison de son incidence sur la conduite d'un éventuel traitement de la rage.

L'étude des électrophorogrammes si elle n'apporte pas les précisions escomptées au sujet des α_2 -globulines, montre néanmoins que la proportion des γ -globulines est toujours faible chez les animaux enrégés et notable chez ceux qui sont réfractaires. Dans le cas de rage fruste étudié, elle se situait à une moyenne assez élevée. Si l'on étudie la teneur des sérums sanguins des diverses espèces animales en γ -globulines, l'on est frappé par la concordance étroite entre cette teneur et la sensibilité à la rage. La durée normale de la période d'incubation paraît bien liée elle aussi à la proportion en γ -globulines. C'est ce qui explique l'apparente résistance à la rage du rat blanc adulte comparé à la souris, au lapin et au cobaye.

Ayant constaté au début de notre étude sur la rage, une relative résistance de notre souche de souris blanches dont les sujets âgés présentaient souvent des cataractes et parfois des lymphosarcomes et des carcinomes de Bittner, nous avons importé une nouvelle souche indemne de ces affections et nettement plus sensible à la rage. La DL 50 entre ces deux souches diffère d'un logarithme pour un même virus. La comparaison des courbes électrophorétiques des sérums sanguins des souris des deux souches montre la présence d'une plus grande quantité de γ -globulines chez les souris résistantes.

L'examen des courbes électrophorétiques des sérums sanguins d'animaux suspects de rage fait ressortir le rôle très important que jouent les γ -globulines non spécifiques dans la réceptivité animale à la rage ainsi qu'il sera discuté dans le prochain chapitre.

CONDITIONS DE RECEPTIVITE

Les observations qui viennent d'être relatées montrent que tous les animaux d'une même espèce ne présentent pas la même sensibilité à la rage. Certains feront une rage classique du type paralytique, d'autres une rage fruste. L'étude des cas de rage confirmée en Afrique occidentale fait ressortir l'influence de l'âge. Les cas ont été rassemblés en un tableau (fig. 1). Nous n'avons fait état que des animaux pour lesquels l'âge et le sexe ont été précisés de manière certaine, ce qui élimine un nombre important d'animaux. Par ailleurs pour l'année 1958 les cinq premiers mois correspondent à la période qui précède les pluies. L'influence du climat ne peut être précisée sur de telles statistiques car la totalité des animaux enrégés n'est pas examinée.

En ce qui concerne l'âge les cas de rage positive peuvent se répartir ainsi :

- 1956 : 21 cas positifs dont 16 de moins de 2 ans et 5 de plus de 2 ans.
- 1957 : 48 cas positifs dont 42 de moins de 2 ans et 6 de plus de 2 ans.
- 1958 : 27 cas positifs dont 19 de moins de 2 ans et 8 de plus de 2 ans.

Ces observations prouvent nettement les variations de la réceptivité en fonction de l'âge. En détaillant le graphique, il ressort que les chiens âgés de moins de 6 mois sont aussi sensibles que les chiens âgés de 6 mois à un an. Ensuite la réceptivité diminue légèrement. Il ne semble pas que l'on puisse accuser la faiblesse et la moins grande vivacité du jeune devant un congénère enrégé car si le chiot de moins de six mois est moins rapide dans une fuite éventuelle, un chien d'un an est capable de se comporter comme un adulte. La plus grande sensibilité des jeunes à la rage est connue chez les animaux d'expérience puisque l'on recommande d'utiliser de jeunes sujets pour effectuer les diagnostics, mais, à notre connaissance, il n'avait pas été établi une démarcation aussi nette dans l'âge de la réceptivité.

Nous avons cherché à contrôler cette réceptivité chez le rat blanc. Des lots d'animaux d'âges différents sont inoculés par voie intramusculaire avec $1/10^6$ de ml d'une suspension au $1/10^6$ de cerveau de jeune chat enrégé (la virulence du cerveau correspond à une DL 50 = $10^{-3,6}$ chez la souris par voie intracérébrale). Chaque

lot comporte 8 animaux. On ne constate aucune survie pour les animaux âgés respectivement de 17 et de 30 jours au moment de l'inoculation ; deux survivent dans le lot de sujets âgés de 50 jours, 5 dans le lot de rats âgés de 4 mois et 6 dans celui des rats d'un an et demi. Un lot supplémentaire de sujets âgés d'un an et demi a été inoculé par la même voie avec la même suspension virulente mais à la dose de 3/20^e de ml. Dans ce cas, seuls 3 animaux survivent. Les animaux qui survivent présentent dès lors

au moins en Afrique occidentale, les contrôles d'efficacité des vaccins sur des chiens âgés de plus de deux ans à moins d'avoir établi les doses de virus sûrement infectantes pour chaque âge. De plus les contrôles d'immunité sur un animal jeune vacciné risquent d'être entachés d'erreur après trois ans.

En dehors de l'âge, le sexe joue un grand rôle comme le montre le graphique de la figure 2. Une petite correction doit être apportée en ce qui concerne les chiens des Européens,

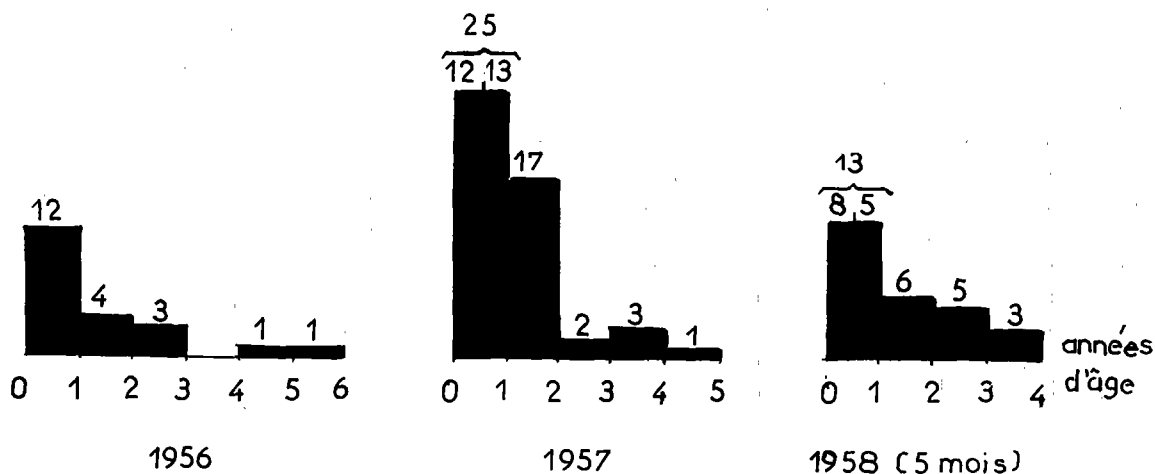


FIG. 1

RÉPARTITION DE LA RAGE CANINE EN FONCTION DE L'ÂGE

une résistance supérieure à la rage, ils sont donc vaccinés mais l'immunité n'est que très peu élevée.

La notion de dose de virus inoculée est importante à considérer. On peut admettre que le chien mordeur inoculera sensiblement la même quantité de salive virulente lors de la morsure de chiens de même pelage quel que soit leur âge. Mais cette infection entraînera la mort des plus jeunes et la vaccination des plus âgés.

La connaissance de la variation de la réceptivité des animaux en fonction de l'âge, interdit

car l'habitude de conserver de préférence les sujets mâles peut influencer légèrement les chiffres. Comme nous l'avons déjà précisé nous avons éliminé de ces statistiques tous les cas pour lesquels le sexe n'était pas rigoureusement précisé, car le terme générique « chien » désigne aussi bien le mâle que la femelle. On constate ainsi en Afrique occidentale que comparativement aux mâles les femelles sont plus réceptives après l'âge de 2 ans.

Nous avons déjà mentionné l'influence de la folliculine (13) comme facteur favorisant l'éclio-

sion de la rage. Dans l'expérience précédente faite sur les rats, les lots comportaient 4 femelles et 4 mâles. On constate que dans les lots de sujets âgés de plus de 3 mois, les femelles affectées sont plus nombreuses que les mâles et les premiers signes cliniques correspondent à la période de l'oestrus contrôlé sur frottis vaginal. Les deux femelles gestantes inoculées âgées d'un an et demi ont résisté à la plus forte dose de virus.

Nous avons à plusieurs reprises noté le déclenchement de la première crise de rage à l'occasion de l'accouplement. Mais si, chez la femelle, la décharge de folliculine pendant cette période

ment, la saison ne paraît que très peu influencer le développement de la rage. Son action sur la vie génitale ne doit pas être prise en considération car si la rage est plus fréquente au début de la saison des pluies correspondant au Sénégal à une période d'activité sexuelle, elle ne montre pas de recrudescence à la période du rut d'hiver. On peut alors penser que la plus grande teneur des tissus en diverses enzymes (notamment les phosphatases alcalines) avant l'époque des pluies constitue un facteur favorable au développement du virus. Ce point mérite d'être confirmé.

Nous venons de passer en revue un certain

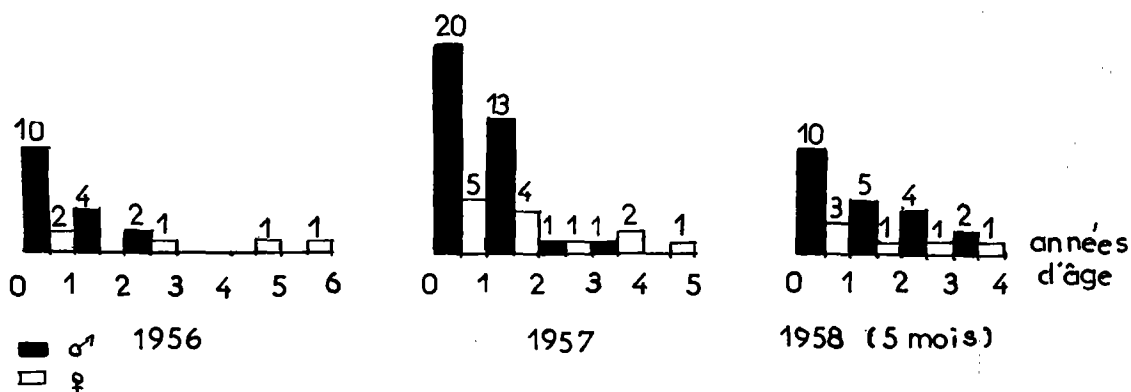


FIG. 2

RÉPARTITION DE LA RAGE CANINE EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE

peut extérioriser une rage en incubation, chez le mâle, il semble que le choc émotionnel que produit le coït puisse agir de même.

La nourriture ne paraît intervenir que d'une manière très faible. On pourrait penser que la moindre réceptivité des herbivores à la rage tient à la nature de l'alimentation. Les essais effectués sur des rats nourris exclusivement de viande nous ont montré que ce facteur n'a qu'une action incertaine. Par contre l'hypervitaminose D₂ crée un très léger degré de résistance. Des expériences sont prévues afin de préciser ce point de vue, qui pourrait avoir une importance notable dans la thérapeutique de la rage due au virus des rues.

Ainsi qu'il vient d'être mentionné précédem-

nombre de facteurs favorisant la réceptivité à la rage. Ils sont apparemment disparates, mais ils possèdent néanmoins presque tous un facteur commun. Nous avons déjà mentionné que la proportion des γ -globulines totales est en général plus faible chez l'animal réceptif au virus que chez le sujet réfractaire. Or l'étude électrophorétique du sérum des animaux nous a confirmé l'augmentation du taux des γ -globulines en fonction de l'âge (2 et 8). Bien plus, si on classe les espèces animales en fonction de la teneur du sérum en γ -globulines, on constate que plus elle est riche en cette fraction sérique, plus longue est l'incubation. Pour expliquer ce phénomène plusieurs hypothèses peuvent être évoquées :

1° Les γ -globulines non spécifiques agissent directement sur le virus rabique en le neutralisant.

2° Les γ -globulines stimulent les défenses de l'organisme.

3° La proportion élevée des γ -globulines dans le sérum traduit un état particulier de l'organisme, notamment de son système réticulo-histocytaire (SRH) qui participe à leur formation.

Nous avons cherché à déterminer quelle était la thèse valable par l'emploi de γ -globuline humaine (*). Nous nous sommes adressés à cette γ -globuline, car elle était isolée en France dans des régions indemnes de rage. Nous avons utilisé conjointement des sérums d'animaux de diverses espèces animales dont la teneur en γ -globuline était contrôlée par électrophorèse, et du sérum antirabique hyperimmun. L'expérience a été conduite sur des souris âgées de 5 semaines, en réalisant avec les divers sérums et les γ -globulines un test de séroneutralisation, en présence d'une part d'un virus fixe, d'autre part d'une souche de virus des rues.

Les résultats sont très intéressants car ils permettent de différencier le virus fixe du virus des rues, ce qui montre que les essais de traitement de l'une des deux viroses ne sont pas nécessairement applicables à l'autre. Le virus fixe conserve sa virulence dans le test de séroneutralisation en présence de γ -globulines humaines ou d'un sérum très riche en γ -globulines (sérum de mulet) ou d'un sérum qui en est pauvre (sérum de veau) et n'est inactivé que par le sérum hyperimmun. Au contraire le virus des rues utilisé est très fortement inactivé aussi bien par les γ -globulines que par le sérum de mulet mais non par le sérum de veau. Signalons l'action très choquante des γ -globulines injectées par voie intracérébrale.

Nous avons obtenu des résultats analogues lors du traitement préventif des souris avec les γ -globulines à la dose de 2/100^e de ml par jour pendant les deux jours qui précèdent et les trois jours qui suivent l'injection intracérébrale de virus. Le sérum de mulet à la dose de 1/10^e de ml pendant la même période protège de semblable manière les souris inoculées avec le virus des rues.

(*) Nous remercions vivement les Laboratoires Mérieux de nous avoir fourni gracieusement les globulines nécessaires à nos expériences.

Nous avons effectué les expériences précédentes avec un virus fixe particulier qui fera l'objet d'un travail ultérieur. Ce virus servant à la fabrication de vaccin phéniqué et passé régulièrement sur lapin a déclenché plusieurs cas de rage vaccinale chez le chien. Il peut se transmettre chez la souris par les voies intramusculaire, intrapéritonéale, intradermique, intraveineuse et sous-cutanée. Il se transmet de même au lapin de 1.500 grammes par voie sous-cutanée et intramusculaire. Lors de l'inoculation intracérébrale à la souris, après deux passages, on retrouve les lésions histologiques classiques du virus fixe, mais l'inoculation par les autres voies chez la souris ou le chien ne produit pas de lésion nucléaire. Le virus est cependant dépourvu de négrigenèse. Lorsque la suspension virulente de ce virus à la dilution 10⁻¹ en présence de γ -globulines est injectée par voie sous-cutanée, la mortalité qui est totale chez les témoins tombe à 2 sur 6 animaux. Avec le virus des rues la protection est encore meilleure.

Cette série d'observations confirme la première hypothèse en ce qui concerne le virus des rues. Il semble que le mode d'inoculation qui extériorise un cheminement particulier du virus soit responsable de l'action de la fraction γ -globuline des sérums. En effet, si le virus des rues se propage, peu après l'inoculation, par la voie lymphatique comme le soutient Krause (3) il entre en contact étroit avec certaines fractions sériques. Au contraire, le virus fixe normal, pénétrant directement dans la cellule nerveuse, ne peut être touché par les γ -globulines au contraire du virus fixe muté dont il vient d'être question.

L'étude de ce virus particulier confirme encore ce point de vue. En effet alors que par inoculation intracérébrale il tue les souris en 7 jours, par toutes les autres voies précitées il les tue en 9 ou 10 jours. Le virus ne parvient donc qu'en 2 à 3 jours dans l'encéphale. C'est également ce qui explique que le virus injecté directement dans le cerveau tue les cellules avant qu'elles aient pu réagir d'où les images de dégénérescence nucléaire, alors que si le cheminement est plus lent notamment avec un virus de rues non adapté au système nerveux central, les cellules des cornes d'Ammon résistent et se défendent en élaborant les corps de Négri. En effet, comme nous l'avons montré à propos

de la peste bovine (12), les inclusions cellulaires cytoplasmiques correspondent à une élaboration cellulaire à laquelle participent le chondriome et l'appareil de Golgi. Une preuve supplémentaire est fournie par l'étude des phosphatases alcalines qui sont normales ou plus abondantes lorsque la cellule renferme des corps de Négri. Ainsi tandis que le virus fixe est adapté à la culture directe dans le système nerveux central, le virus des rues est adapté à une fixation sur le système nerveux de la vie autonome. Il progresse ensuite vers l'encéphale qui constitue un cul-de-sac pour lui et permet une réaction de défense de la part des cellules.

Cette différence d'adaptation des deux virus correspond également à une différence de nature chimique intime puisque le virus des rues est sensible à des γ -globulines non spécifiques alors que le virus fixe ne l'est pas et ne peut être touché que par le sérum hyperimmun. La sensibilité du virus des rues aux γ -globulines est intéressante à considérer car on peut renforcer aisément les défenses de l'organisme notamment avec une source de γ -globulines animales non spécifiques d'un prix de revient réduit. L'absence d'action sur le virus fixe de cette fraction sérique permet d'injecter le même jour les γ -globulines et le vaccin.

L'étude de la deuxième hypothèse permet de se demander si dans le cas du virus fixe particulier que nous avons utilisé, la différence d'action des γ -globulines selon les voies d'introduction n'est pas sous la dépendance d'un renforcement des défenses de l'organisme. En effet, le virus n'est pas modifié par ces globulines lors de l'inoculation directe dans le cerveau alors qu'il est partiellement neutralisé lors de l'inoculation par la voie sous-cutanée. Pour confirmer ce point de vue, il sera utile d'étudier les lésions histologiques qu'il a pu créer, afin de déterminer s'il existe un accroissement du nombre des cellules inflammatoires qui assurent sa neutralisation dans le système nerveux.

En dehors de l'action directe des γ -globulines sur le virus des rues, l'état du système réticulo-histiocytaire (SRH) conditionne également la réceptivité de l'organisme au virus. C'est pourquoi la virulence dépend de la voie d'inoculation et de l'importance du SRH que le virus rencontre avant de se fixer sur le système ner-

veux. C'est le cas de l'inoculation par voie intrapéritonéale qui s'est montrée dans nos expériences bien moins sensible que la voie sous-cutanée. C'est également ce qui explique l'action de la cortisone sur l'évolution de la rage chez la souris (5). L'injection de cortisone par voie intrapéritonéale en même temps que le sérum hyperimmun en bloquant le SRH de la séreuse, empêche la neutralisation du virus.

Ainsi les diverses hypothèses qui viennent d'être proposées contiennent-elles toutes une part de vérité. Les γ -globulines non spécifiques agissent directement sur le virus des rues, mais de plus elles renforcent la défense de l'organisme. En outre l'état du SRH conditionne la réceptivité à la rage et l'inoculation du virus là où il est le plus actif entraîne sa neutralisation partielle.

Il ressort des expériences précédentes le rôle considérable que jouent les γ -globulines dans la réceptivité à la rage. Cette notion possède un rôle pratique important en Afrique occidentale où la destruction des chiens errants est presque inexistante en de nombreux endroits. Les chiens errants âgés, souvent d'aspect famélique, que l'on rencontre, ne paraissent pas constituer un gros danger d'extension de la maladie en raison de la teneur élevée de leur sérum en γ -globulines et de l'immunité que leur ont conférée des morsures peu infectantes. Au contraire les jeunes chiens abandonnés peuvent servir de réservoir de virus. Mais si le jeune chien est particulièrement sensible au virus des rues il l'est également au virus fixe surtout si celui-ci peut se transmettre par voie sous-cutanée. C'est ce qui explique les quelques accidents de rage vaccinale observés chez des chiens âgés de 4 à 6 mois. On peut se demander si la recommandation de l'Office international des épizooties, qui conseille à juste titre de vacciner les chiens avant l'âge de 3 mois ne devrait pas être complétée en préconisant, soit l'emploi de vaccin tué, soit l'utilisation d'un vaccin atténué (comme le vaccin phéniqué) associé à une sérumisation spécifique ou à des injections de γ -globulines. Il serait de même préférable d'observer une telle conduite lors du traitement antirabique des jeunes enfants.

L'incubation de la rage expérimentale est parfois longue chez la souris, aussi avons-nous cher-

ché à la raccourcir et même à extérioriser des virus très peu virulents. On sait en effet que lors de l'échec d'un traitement antirabique ou lors de traitement interrompu, les sujets ayant reçu le vaccin décèdent avant ceux qui n'ont pas été traités. Le même phénomène apparaît lors de la détermination de la DL 50 chez les souris. Des animaux ayant reçu une dilution virulente non mortelle, qui reçoivent une suspension de virus fixe tué par voie intracérébrale ou par voie sous-cutanée, meurent de rage à condition que l'injection de virus tué ait lieu assez tôt (avant la date de la mort des sujets des autres lots). Ce phénomène s'observe pour la première dilution non mortelle et si l'on a injecté une dilution suffisante de virus tué (10^{-1}). Si l'injection a lieu après la date précitée, la mort n'a plus lieu et les animaux présentent une légère immunité. Nous avons pu isoler par ce procédé un virus rabique d'un cerveau qui aurait été considéré sans cela comme autostérilisé. De plus dans un certain nombre de cas la durée d'incubation a pu être nettement raccourcie. Le pouvoir antigénique du virus vivant a été renforcé par les particules du virus tué. Ceci confirme, s'il en était besoin, le danger que représente le traitement tardif s'il n'est pas complété par l'injection de sérum hyperimmun.

La notion précédente devrait permettre de diminuer la durée de la quarantaine des carnivores importés à condition d'effectuer leur revaccination le jour de leur entrée dans le pays.

Il n'est pas inutile, en dehors des conditions de réceptivité propres au sujet infecté, de mentionner qu'en Afrique occidentale, le virus des rues présente tantôt une virulence normale, tantôt une virulence faible, plus rarement une hypervirulence. Le virus des rues perd rapidement ses caractères s'il est inoculé au laboratoire dans des conditions non naturelles. Si l'inoculation de salive virulente déclenche la rage, un tiers environ des animaux enrégés renfermeront le virus dans leurs glandes salivaires au moment de la mort. Par contre cette proportion baisse si l'on inocule la substance nerveuse et pour certaines souches de virus on ne retrouve plus la virulence des glandes salivaires dès le deuxième et parfois même le premier passage.

Il serait intéressant de déterminer, compte

tenu de la possibilité de virulence de la salive et de la réceptivité individuelle, la probabilité qu'un sujet mordu a de contracter la rage. Elle est certainement faible pour l'adulte ; c'est ce qui fait comprendre que la maladie soit si sporadique en Afrique occidentale. Cet état de chose ne devrait cependant pas faire oublier que l'application de judicieuses mesures de police sanitaire peut seule amener l'éradication de la maladie.

*
**

Ainsi la rage présente en Afrique occidentale, par rapport aux pays tempérés des caractères qui lui sont propres. Le climat joue un rôle indéniable en produisant à certaines périodes une décharge de glucocorticoïdes surrénaliens qui entraînent la diminution des réactions inflammatoires virales. De plus le cycle saisonnier de l'activité des cellules conditionne lui aussi pour une part les possibilités de vie du virus dans l'organisme. C'est pourquoi le film de l'évolution de la rage dans ces pays présente souvent au ralenti des phénomènes que l'évolution brutale de la maladie en zone tempérée ne permet pas de suivre.

Parmi les facteurs de la réceptivité à la rage, nous avons insisté sur l'influence de l'âge qui conditionne la teneur du sang en γ -globulines. Cette notion dépasse le cadre de la rage puisqu'elle a déjà été reconnue pour un certain nombre de virus. On peut dès lors se demander si l'on doit multiplier les vaccinations contre les viroses ou au contraire orienter les recherches vers l'étude des organismes, de façon à déterminer puis à créer les conditions qui le rendent réfractaire à la plupart pour ne pas dire à tous les virus pathogènes.

*Laboratoire Central de l'Élevage
Georges Curasson, Dakar.
Directeur : P. MORNET.*

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRAL (L.) et SERIE (Ch.). — **Études expérimentales sur la rage en Ethiopie.** *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, **93**, 475-88.
2. BARRAL (Ph.), GENEVOIS (P.) et BOU-TET (L.). — **Recharge de l'organisme hu-**

- main en globuline immunisante (fraction B) d'origine animale. Bases expérimentales et conditions biologiques. *Rev. Path. gén.*, séance du 14-1-58 (à paraître).
3. BOECKER (E.) et KRAUSE (W.W.). — Nouvelles données concernant la pathogénie de la rage et leurs conséquences dans le titrage des vaccins. 1^{er} Congrès intern. Path. infect., Lyon 24-26 mai 1956. Edit. Minerva Medica, Tunis.
 4. BONVALLET (M.), DELLE (P.) et STUTINSKY (F.). — Lésions hypothalamiques et comportement émotionnel chez le chien. *C.R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 80-3.
 5. BRYGOO (E.R.) et DODIN (A.). — Action de la cortisone sur l'évolution de la rage chez la souris. *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, **92**, 282-5.
 6. CHABAUD (M.A.), SERIE (Ch.) et ANDRAL (L.). — Electrophorèse et diagnostic de la rage. *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, **88**, 420-34.
 7. GASTAUT (M.) et MILETTO (G.). — Interprétation physiopathologique des symptômes cliniques et électroencéphalographiques de la rage furieuse. *Rev. neurol.*, 1955, **92**, 5-25.
 8. GIROUX (J.). — Contribution à l'étude électrophorétique du sérum de chien. Thèse vétérinaire Toulouse 1957.
 9. MILETTO (G.) et ARMOULT (H.). — La rage. *Med. trop.*, 1956, **16**, 472-86.
 10. ROMANI (J.D.). — La recherche et l'évaluation des glycoprotéines du sérum à l'aide de l'électrophorèse sur papier. *Presse méd.*, 1954, **62**, 1578-9.
 11. SOURANDER (P.). — Cytochemical Studies on Rabies Inclusions (Negri bodies). *J. Path. and Bact.*, 1956, **72**, 257-65.
 12. THIERY (G.). — Hématologie, histopathologie et histochimie de la peste bovine. *Rev. Elevage et Méd. vét. Pays trop.*, 1956, **9**, 117-40.
 13. THIERY (G.). — Premiers résultats de l'étude de l'action de diverses hormones et du nucléinate de sodium sur le virus rabique. *C.R. Acad. Sciences*, 1956, **242**, 945-7.

SUMMARY

Rabies in West Africa. Its particular properties and contagiousity

In order to explain the conditions necessary for receptivity of rabies virus in tropical countries and the reasons for its low extension properties, the author studied certain particular features of this infection. After explaining his techniques, the author has studied the lesions and the symptoms which appear to be due to a tropical climate. Rabies appears to be exclusively a rhinoencephalitis with much more discreet lesions than in temperate countries. There is an early functional disturbance of the sympathetic and spinal ganglia. Non-classical atypical forms of the disease exist including mild forms where the animals recover and present a solid immunity; there exist also recurrent forms and healthy carriers. Climate has the effect of causing at certain times a discharge of suprarenal glucocorticoides which reduce the inflammatory reaction to the virus. This seasonal cycle of activity influences the viability of the virus in the body. Age is a factor upon which receptivity depends, since age determines the quantity of γ -globulins in the blood. Upon this level depends the action of the virus and the reticulo-histiocytic system.

RESUMEN

La rabia en Africa Occidental. Sus particularidades, su contagiosidad

Con el fin de explicar las condiciones de la receptividad de la rabia, en los países tropicales, y las razones de su poca extensión el autor estudia ciertas particularidades de esta afección. Después de haber expuesto las técnicas empleadas en su experimentación, el estudia las lesiones y los síntomas ajustándose particularmente a lo que parece propio al clima tropical. La rabia aparece como una rinocefalitis exclusiva con lesiones más discretas que en los países cálidos, existe una perturbación precoz de los ganglios nerviosos simpáticos y raquídeos. Se observan al lado de los aspectos clásicos de la enfermedad formas atípicas frecuentes y una forma benigna de la cual los animales curan conservando una inmunidad sólida; existe una forma de rabia recurrente y portadores sanos. El clima juega un papel produciendo en ciertos períodos una descarga de glucocorticoides suprarrenales produciendo la disminución de las reacciones inflamatorias virales. El ciclo según las estaciones de la actividad de las células condiciona también las posibilidades de vida del virus en el organismo. Entre los factores de la receptividad, la edad tiene una particular importancia condicionando el contenido de la sangre en globulinas que obran a la vez sobre el virus y sobre el sistema reticulohistiocitario.