COTT
N° 658

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON
Année scolaire 1927-1928 — N° 138

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
de la
VACCINATION ANTIRABIQUE
des
ANIMAUX DOMESTIQUES
EMPLOI DU VIRUS-ÉTHER

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE LYON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 JUIN 1928

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jacques BAILLY
Chef de service à l'Institut Pasteur du Maroc
Né le 29 Juillet 1890 à LYON (Rhône)

LYON
Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

1928

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la VACCINATION ANTIRABIQUE des ANIMAUX DOMESTIQUES
EMPLOI DU VIRUS-ÉTHER

ECOLE NATIONALE VÉTERINAIRE DE LYON
Année scolaire 1927-1928 — N° 138

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE de la VACCINATION ANTIRABIQUE des ANIMAUX DOMESTIQUES

EMPLOI DU VIRUS-ÉTHER

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 JUIN 1928

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jacques BAILLY

Chef de service à l'Institut Pasteur du Maroc

Né le 29 Juillet 1890 à LYON (Rhône)

LYON
Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

1928

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur..... M. Ch. PORCHER.
Directeur honoraire. M. F.-X. LESBRE.
Professeur honoraire M. Alfred FAURE, ancien Directeur.

PROFESSEURS

Physique et chimie médicale, Pharmacie, Toxicologie..	MM. PORCHER
Botanique médicale et fourragère, Zoologie médicale, Parasitologie et Maladies parasitaires.....	MAROTEL
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Tératologie, Extérieur	N...
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale	JUNG
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des denrées alimentaires et des établissements classés soumis au contrôle vétérinaire...	BALL
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Clinique, Sémiologie et Propédeutique, Jurisprudence vétérinaire	CADEAC
Pathologie chirurgicale des Equidés et des Carnassiers, Clinique, Anatomie chirurgicale, Médecine opératoire	DOUVILLE
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire. Clinique, Médecine opératoire, Obstétrique.....	CUNY
Pathologie générale et Microbiologie, Maladies microbiennes et police sanitaire, Clinique.....	BASSET
Hygiène et Agronomie, Zootechnie et Economie rurale.	LETARD

CHEFS DE TRAVAUX

MM. AUGER. MM. TAPERNOUX.
LOMBARD. TAGAND.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. le Dr ARLOING, Professeur à la Faculté de Médecine, Chevalier de la Légion d'Honneur.

Assesseurs : M. J. BASSET, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

M. CADÉAC, Professeur à l'Ecole Vetérinaire, Officier de la Légion d'honneur.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

Avant-propos

La vaccination des animaux contre la rage est un problème déjà ancien. Il fut posé, dès 1881, par Pasteur, Chamberland et Roux: « ... Si la rage pouvait être attribuée à la présence d'un organisme microscopique, il ne serait peut-être pas au-dessus des ressources actuelles de la science de trouver le moyen d'atténuer l'action de la terrifiante maladie, pour le faire servir et en préserver les chiens, et par suite l'homme, qui jamais ne contracte ce mal affreux que par les caresses ou la morsure d'un chien enragé. » Ces propositions, extraites de la première communication de Pasteur à l'Académie des Sciences concernant les découvertes sur la rage, établissent le principe scientifique de l'éradication de la maladie. Vacciner le chien c'est préserver l'homme, puisque celui-ci ne contracte jamais la rage qu'à la suite d'une morsure ou d'une caresse dont le virus provient directement ou indirectement du chien. Or, quels que soient les progrès accomplis dans la connaissance de la rage, la prophylaxie rationnelle basée sur le principe énoncé à l'Académie des Sciences le 24 janvier 1881 est à peine entré en application. Notre action reste presque toujours limitée au traitement des

personnes mordues. La vaccination du chien, en effet, est un de ces problèmes dont la biologie nous offre de nombreux exemples, qui permettent de mesurer l'abîme qui sépare quelquefois la découverte scientifique et son application pratique. Scientifiquement la question est close: la possibilité d'immuniser solidement le chien, démontrée par Pasteur, confirmée ensuite par de nombreux expérimentateurs, ne fait plus aucun doute; pratiquement, son application soulève de si graves objections et se heurte à de si nombreuses difficultts qu'il est permis de penser que, contrairement au vœu de Pasteur, elle ne saurait devenir le fondement de la prophylaxie antirabique. La base de celle-ci relèvera longtemps encore de la police sanitaire. Nous voudrions cependant montrer que la vaccination mérite de lui être associée.

Après trois ans de pratique à l'Institut Pasteur du Maroc, nous avons pu, en effet, nous convaincre de la possibilité de faire de la prophylaxie antirabique avec des moyens exclusivement médicaux. Pour cela, nous avons poursuivi un double but: la vaccination préventive du chien et l'immunisation après morsure à l'aide du virus fixe étherisé.

Les circonstances locales nous ont favorisé dans l'exécution de ce programme. Il n'existe, en effet, dans la zone de Tanger, aucune loi ni aucun règlement concernant les maladies contagieuses des animaux domestiques. C'est ainsi que nous avons pu nous livrer en toute liberté à la vaccination de divers animaux mordus par des chiens enragés. Les résultats que nous avons obtenus sont susceptibles de montrer que cette vacci-

nation est efficace et sans danger. Ils peuvent, croyons-nous, être présentés en faveur de la réforme de certaines prescriptions de la police sanitaire de la rage actuellement en vigueur.

Nous remercions profondément notre Maître, M. le Docteur Remlinger, Directeur de l'Institut Pasteur du Maroc, d'avoir bien voulu nous livrer l'idée de la vaccination des animaux par le virus étherisé, idée qu'il professe depuis 1919, date de sa découverte de l'atténuation du virus rabique par l'éther. Qu'il nous permette aussi de lui exprimer toute notre gratitude pour l'intérêt qu'il n'a cessé de nous témoigner.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la VACCINATION ANTIRABIQUE des ANIMAUX DOMESTIQUES
EMPLOI DU VIRUS-ÉTHER

CHAPITRE PREMIER

Diverses méthodes de vaccination du chien

Avant d'exposer en détails les résultats que nous avons obtenus chez le chien par la méthode de Remlinger, nous pensons qu'il est bon d'envisager d'abord les divers procédés qui ont été successivement employés pour vacciner les animaux. En fait, ils sont extrêmement nombreux, mais quelques-uns seulement ont été utilisés dans la pratique.

A. — Vaccination des Animaux par divers procédés de Laboratoire

1° Méthodes usitées chez l'homme. — Les nombreuses méthodes de vaccination antirabique employées chez l'homme ont d'abord fait leur preuve au laboratoire chez les animaux, le chien notamment. Il en est

ainsi, par exemple, de la méthode française (atténuation du virus rabique par la dessiccation). Depuis Pasteur qui, le premier, a vacciné des chiens par inoculation de la série des moelles desséchées de virulence croissante, la méthode n'a été employée dans la pratique que dans quelques cas isolés. Elle nécessite un trop grand nombre d'interventions, elle n'est pas non plus sans danger chez le chien. Le chien paraît infiniment plus sensible que l'homme aux paralysies du traitement antirabique. La première de ces raisons suffit à expliquer pourquoi la méthode française de vaccination de l'homme n'a eu aucune extension en médecine vétérinaire.

La méthode hongroise (atténuation par la dilution) a donné d'excellents résultats à Högyes lui-même qui, ayant vacciné avec plein succès 70 chiens, a repris dès 1892 une idée ancienne de Bouley au sujet de la vaccination obligatoire des chiens. La méthode d'Högyes a été employée dans la pratique vétérinaire en 1900 par Aujesky et Kurty, qui ont vacciné un grand nombre d'animaux contaminés (chevaux, bovidés, porcs, chiens). Quelques-uns ont contracté la rage (1,33 %) et parmi ceux-ci se trouvaient deux chiens. Selon Aujesky, le traitement des animaux nécessite 6 inoculations réparties sur 3 jours consécutifs: une le matin et une le soir.

Méthode de Semple

La Méthode de Semple (1) est basée sur la découverte faite par Fermi des propriétés atténuantes de l'acide

(1) Sur le traitement de la rage. *The British Medical Journal*, 13 sept. 1919.

phénique à l'égard du virus rabique. On additionne de 1 % d'acide phénique une émulsion de virus fixe à 8 %. On laisse séjourner 24 heures à 39° et on étend le mélange de son volume d'eau immédiatement avant l'emploi, de manière à injecter une émulsion de virus à 4 % phénolée à 0,5 %.

Szymanowski e Scienczewski (2) ont inoculé 13 chiens avec ce vaccin à raison de 5 cc. par jour durant 20 jours. Les animaux ont ensuite été éprouvés en même temps que des témoins. Les résultats ont été beaucoup plus mauvais chez les vaccinés (4 morts) que chez les non vaccinés (1 mort). La méthode de Semple de vaccination antirabique de l'homme ne convient pas à la prévention du chien.

2° Inoculation du virus fixe.— A la suite d'un grand nombre de passages de lapin à lapin, le virus rabique s'est transformé en « virus fixe ». La stricte adaptation à l'organisme du lapin et un neurotropisme hautement accusé caractérisent ses qualités acquises, d'où résulte une innocuité très grande pour les autres espèces animales et pour le tissu cellulaire. De nombreux auteurs (Pasteur, Helman, Kraioutchkine, Högyes, Greiner, Schnürer, Remlinger, Aujesky, etc.) ont mis à profit ces propriétés et ont réussi à conférer au chien une immunité solide en lui injectant du virus fixe sous la peau. La plupart des animaux ainsi traités résistent aux épreuves les plus sévères parfois même à l'inoculation subdurale.

(2) Szymanowski et Sienczewski. Contribution à l'étude de l'immunisation des chiens contre la rage. *Soc. Polon. de Biol. in C. R. Soc. de Biol.*, 1924, t. XC, p. 697.

Greiner (1) s'est plus particulièrement attaché à la fixation des conditions pratiques d'application de la méthode. Il conseille l'inoculation de 0 cc. 5 à 1 cc. d'émulsion de virus fixe ou 1/10 en une ou deux fois.

Malheureusement le virus fixe peut exceptionnellement donner la rage au chien. Sur 14 chiens inoculés sous la peau par Remlinger (2) l'un d'eux a pris la rage et sur 5 chiens injectés dans les muscles de la nuque la rage a éclaté une fois. On a fait remarquer qu'en évitant avec soin les filets nerveux on se met à l'abri des accidents. Or, on n'est jamais sûr de ne pas intéresser quelque terminaison nerveuse au cours d'une injection sous-cutanée. Il convient donc de ne pas exagérer l'innocuité du virus fixe pour le chien, d'où il résulte que le procédé de vaccination à l'aide d'injections pleinement virulentes tout en présentant un très vif intérêt au point de vue doctrinal, n'offre pas une sécurité suffisante pour pouvoir passer dans la pratique vétérinaire.

3° Vaccination par la voie digestive. — Babès a montré qu'on pouvait vacciner le chien en lui faisant ingérer quotidiennement durant 15 jours, 2 cerveaux de lapins morts de la rage. Il ressort d'autre part des expériences de Fermi (1) chez la souris que l'immunité conférée par ingestion du virus fixe est très solide.

(1) Greiner A. Tierarzl Zbl., Bd. 34.
(2) Remlinger. Contribution à l'étude du virus rabique fixe. Son innocuité relative pour le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, p. 414.
L'adaptation du virus fixe à l'organisme du lapin. *Journ. de Physiol. et de Pathologie générale*, mars 1905.
(1) Fermi. Possono i muridi contrarre la rabbia ingerendo del material rabido. *Giornale della Reale Societa Italiana d'Igiena*, 1906.

Remlinger (2) opérant sur le lapin a montré qu'il était facile de le vacciner par voie rectale. Les émulsions de virus fixe sont injectées dans le rectum; l'opération est répétée durant 5 ou 6 semaines.

Au point de vue pratique, il n'y a évidemment rien à tirer de ces procédés de vaccination par le tube digestif.

4° Vaccination par voie péritonéale. — Marx (3) a montré que l'injection de 5 cc. d'une émulsion de virus fixe frais dans le péritoine du chien et du lapin confère à ces animaux une solide et durable immunité. Pfeiler (4) a expérimenté le procédé sur 30 chiens; il leur a injecté 4 à 8 grammes de virus fixe dans le péritoine, 14 jours plus tard les animaux ont résisté à l'inoculation subdurale d'épreuve ou à la morsure de chiens enragés. Ils étaient encore réfractaires à la rage plusieurs mois après la vaccination. Cependant, Pfeiler a eu deux échecs. Schnürer (5) à Vienne a appliqué, non sans succès, la même méthode à un grand nombre de chiens.

Sans parler des inconvénients qui résultent d'une inoculation intrapéritonéale, laquelle doit être effectuée avec une asepsie rigoureuse toujours difficile à réaliser dans les conditions de la pratique, on ne peut ériger en méthode de vaccination du chien un procédé qui n'est pas d'une innocuité absolue.

(2) Remlinger. Vaccination antirabique par voie rectale. *Soc. Biol.*, 27 avril 1907.
(3) Marx. Beitrage zur Lyssaimmunitat. *Deutsche Mediz. Wochenschrift*, 1899, p. 761.
(4) Pfeiler. Neue Immunisierungsversuche bei Tollwut. *Berl. Tierarztl. Woch.*, 3 et 10 avril 1913, p. 249 et 269.
(5) Schnürer. Vaccination des chiens contre la rage. *Wiener Tierarztzliche Monatschrift*, janv.-fév. 1925, p. 15 et 65.

5° Vaccination par voie vasculaire. — Galtier, le premier, a vacciné des moutons et des chèvres en leur injectant dans la jugulaire de la bave ou de la moelle épinière de chien enragé. Roux et Nocard ont confirmé ces résultats en employant de l'encéphale de lapin rabique. Nocard et Leclainche, partant de ces découvertes, ont conseillé de vacciner les herbivores par injection intra-vasculaire de substance nerveuse d'un animal mort de la rage. Mais ce qui est possible chez les herbivores ne l'est malheureusement pas chez le chien: Remlinger (1) a inoculé 20 chiens dans la jugulaire avec une émulsion de virus de rue: 9 avaient acquis une immunité solide leur permettant de triompher de l'épreuve dans la chambre antérieure de l'œil, mais 11 ont succombé à la rage consécutive à l'introduction de virus rabique dans le torrent circulatoire.

Chez le chien la méthode de vaccination intra-vasculaire est trop dangereuse pour passer dans la pratique.

6° Sero-Vaccination. — Babès en 1891 a obtenu un sérum antirabique capable de neutraliser le pouvoir pathogène du virus des rues et du virus fixe par simple contact. Mais certains sérums très efficaces *in vitro* ne le sont pas *in vivo,* aussi la sérothérapie antirabique n'a-t-elle eu aucune application pratique. Marie a montré que l'inoculation du mélange de virus et de sérum, de « virus sensibilisé » pour employer l'expression de M. Besredka consacrée par l'usage, confère l'immunité

(1) Remlinger. Les effets de l'inoculation intraveineuse de virus rabique sont-ils différents chez les herbivores et les carnivores ? *Arch. de l'Inst. Past. de l'Afrique du Nord,* t. 1, fasc. 1, mars 1921, p. 40.

aux animaux. Un mélange renfermant un léger excès de virus est particulièrement favorable à la création de l'état réfractaire. Pratiquement on inocule au chien dans le tissu cellulaire une émulsion de 5 gr. de virus fixe traité 24 heures par le sérum antirabique; 10 à 15 jours plus tard, on renforce l'immunité en injectant à l'animal 5 gr. de virus fixe en émulsion dans de l'eau physiologique (1). Cependant, il ressort des recherches de Remlinger (2) que les mélanges virus+sérum dans lesquels le virus n'a pas été exactement neutralisé sont capables de déterminer — par exception il est vrai — l'apparition de la rage. De plus, l'expérience de Vallée et Rinjard effectuée en 1921 sur 36 chiens préalablement inoculés avec du virus de rue n'a pas donné de résultats favorables. La mortalité a été de 17 % chez les chiens séro-vaccinés; de 41 % chez les témoins. La méthode du virus-sérum n'offre donc pas, chez le chien, une sécurité ni une efficacité suffisantes pour être recommandée.

7° Vaccins dextrinés et vaccins formolés. — L'action de la dextrine a été étudiée par E. Plantureux à Alger (3). Le virus fixe est émulsionné dans de l'eau dextrinée légèrement phéniquée; 7 chiens injectés avec ce mélange ont résisté à une inoculation donnant la rage à 1 témoin sur 2. Après infection les résultats sont cependant moins satisfaisants: sur 19 chiens préalablement infectés puis traités avec le vaccin dextriné

(1) Vallée et Rinjard. Recherches sur la prévention de la rage du chien après morsure. *Revue Générale de Méd. Vétér.,* 1923, p. 165.

(2) Remlinger. *Comptes rendus de la Soc. de Biol.,* 16 déc. 1905, et *C. R. de la Soc. de Biol.,* 25 mai 1907.

(3) Ed. Plantureux. Recherches sur la rage. *Arch. de l'Inst. Past. d'Algérie,* 1926, t. IV, p. 528.

4 contractent la rage. Le procédé nécessite donc encore d'autres recherches avant de pouvoir être mis en pratique.

Il semble d'ailleurs en être de même d'un vaccin formolé étudié par le même auteur. Une émulsion de cerveau virus fixe au 1/10 dans de l'eau physiologiformolée à 1 pour 4.000 est soumise à la température de 15° durant une semaine. La partie solide, recueillie par centrifugation, diluée au 1/10 constitue le vaccin. Ce dernier est inoffensif pour le chien; plus exactement il est incapable de donner la rage au chien car il est dépourvu de toute virulence, mais son action protectrice n'est pas absolue. Sur 11 chiens expérimentalement infectés par le virus de rue puis vaccinés dès le troisième jour, l'un d'eux a contracté la rage. Enfin, il paraît ressortir de certaines expériences de Plantureux (1) que si le formol est capable de tuer le virus fixe il n'atténue nullement son aptitude à déterminer des paralysies chez le chien. Il y a donc là, ce semble, un sérieux inconvénient à l'adoption d'un vaccin formolé.

B. — Vaccination par des procédés ayant reçu la sanction de la pratique

Il nous reste maintenant à envisager les méthodes de prévention du chien qui ont franchi les limites du laboratoire et affronté l'épreuve de la pratique. De très

(1) Ed. Plantureux. Traitement antirabique des animaux par un vaccin formolé. *Revue Générale de Méd. Vétér.*, 1926, p. 619.

nombreux efforts ont été effectués, principalement depuis la fin de la guerre.

1° Méthode de Fermi (1). — C'est Fermi qui, dès 1906 (2), a réalisé à Sassari un moyen efficace de vaccination applicable aux animaux. C'est à lui, sans conteste, que revient la découverte de l'action atténuante de l'acide phénique sur le virus rabique et un grand nombre de procédés de vaccination du chien portant divers noms d'auteurs sont basés sur cette propriété fondamentale. Ils ne sont, en réalité, que des dérivés de la méthode primitive du savant rabiologue italien. On emploie un mélange de virus fixe et de sérum antirabique, le tout phéniqué. Une émulsion de virus fixe à 5 % est mélangée au sérum et phéniquée à 1 %. On laisse au contact durant 1 heure à la glacière. Grâce à l'action du phénol, le virus est tué mais son pouvoir immunisant lui survit durant 1 mois environ. Le vaccin est absolument stérile, il est stable, il jouit chez les animaux d'une efficacité certaine avant et après morsure, il peut être facilement expédié. Il est délivré par l'Institut de Sassari sous le nom d' « antilyssine ». Le traitement comporte 2 injections par jour durant 15 jours. L'unique inconvénient de cette méthode réside dans le nombre de 30 interventions nécessaires à la vaccination. Le prix de revient est assez élevé. D'après Puntoni (1) il atteindrait 600 lires pour un cheval.

2° Méthode de Puntoni. — Elle est inspirée des tra-

(1) C. Fermi. Sulle vaccinazioni profilattiche e curative degli animali contro la rabia. *Clinica Veterinaria*, avr.-mai, 1924.
(2) C. Fermi. *Giornale della R. Soc. Ital. d'Igiene*, 1906.
(1) Puntoni. L'autovaccinazione antirabica. *Clinica Veterinaria*, 1924, n° 8.

vaux de ce savant sur la pluralité des virus rabiques et la nécessité qui résulte de cette conception d'employer des auto-vaccins. Le cerveau du chien mordeur est réduit en bouillie, additionnée d'eau phéniquée à 1 %. On conserve une partie de celle-ci à 37° durant 24 heures, une autre à la température ambiante durant quelques jours. Le virus est tué en 6 jours à 15-18°; en 24 heures à 37°. Il en résulte que dès le lendemain de la confection de l'émulsion on dispose d'un vaccin avirulent inoculable aux animaux mordus. Le vaccin est parfaitement résorbé, on l'injecte à raison de 75 à 100 cc. d'émulsion, soit 7 gr. 50 à 10 gr. de substance nerveuse. La durée de la cure est de 15 jours.

En ce qui concerne la vaccination préventive avant morsure, Puntoni emploie le vaccin japonais phénolé-glycériné, mais il fait 3 inoculations, à intervalle de 5 à 7 jours, une seule injection s'étant révélée insuffisante.

L'inconvénient de la méthode curative, de l'auto-vaccination, réside dans la nécessité dangereuse de manipuler de la substance nerveuse de chien enragé (virus de rue). De plus, comme l'a fait remarquer Fermi, dans certaines enzooties de rage, au cours desquelles un grand nombre d'animaux ont été contaminés, le cerveau du mordeur est insuffisant pour la préparation de la quantité de vaccin nécessaire.

3° Méthode japonaise. — Un essai extrêmement intéressant de prophylaxie antirabique par le moyen de la vaccination a été poursuivi au Japon sous le contrôle de l'Etat. Les détails de la méthode adoptée ont

été arrêtés par Umeno et Doi (1). Il s'agit d'un virus phéniqué différant des vaccins italiens par la présence d'une quantité élevée de glycérine. Roux et Calmette ont montré le pouvoir conservateur de la glycérine sur le virus rabique, même atténué. En introduisant ce corps dans leur vaccin, les savants japonais ont atteint un double but: d'une part le vaccin se conserve assez longtemps pour être expédié et manié avec aisance ; d'autre part, le virus atténué par l'acide phénique garde sa vitalité sous l'action de la glycérine. Cette dernière qualité lui assure une haute efficacité sous un faible volume.

Une certaine quantité de virus fixe (cerveaux de lapins) est émulsionnée dans 4 parties du mélange suivant: glycérine 60, solution d'acide phénique à 1,25 % ...40. Le mélange est soumis durant 15 jours environ à la température ambiante ou 4 à 5 semaines à celle de la glacière. On injecte 3 à 6 cc. de vaccin par chien. On ne fait qu'une seule inoculation sous-cutanée.

S. Kondo (2) va plus loin, il emploie pour la fabrication du vaccin l'encéphale de chiens morts de la rage à virus fixe. L'émulsion est faite toujours dans l'eau phéniquée glycérinée, mais conservée 3 jours à 37°. Cette technique paraît peu fidèle à Puntoni qui a démontré qu'à 37° la glycérine devient un agent de destruction au lieu de conservation du virus rabique (1).

(1) Umeno e Doi. A study on the anti-rabic inoculation of dogs and the results of its practical application. *Kitasato Arch. Experim. Med.*, t. IV, 1921, p. 89-108.
(2) S. Kondo. *Journ. of the Jap. Soc. of Vet. Sc.*, bd. 1, 1922.
(1) Puntoni. Effetti della glicerina e del freddo sulla sopravivenza e sul periodo d'incubazione del virus rabico. *Bull. della R. Accad. Med. di Roma*, aprile 1924.

Hata (2) a publié les résultats suivants obtenus par la méthode d'Umeno et Doi: dans la province de Tokio 70.098 chiens ont subi la vaccination, 31 cas de rage ont été observés parmi eux. Parmi les non vaccinés, 1.323 cas de rage éclataient pendant la même période.

Dans le cercle de Yokohama 30.469 chiens ont été vaccinés. Parmi eux on a observé 10 cas de rage alors que 15.000 chiens non vaccinés, considérés par Hata comme des témoins, fournissaient 376 cas de rage.

S.-L. Symonds et M.-R. Mac Gregor ont employé la méthode en Malaisie dans la région de Selangar. Les essais ont d'abord été faits avec un vaccin importé du Japon, puis, plus tard, avec du vaccin fabriqué à l'Institut de recherches médicales de Kuala Lumpour (Neave Kingsbury). Quand le cerveau de lapin faisait défaut on employait de l'encéphale de mouton mort du virus fixe. 1.000 chiens ont été vaccinés. Il ne s'est produit qu'un seul cas de rage parmi eux.

Finzi de Turin applique actuellement la méthode japonaise dans diverses villes italiennes. Elle est également en voie de propagation rapide en Autriche.

En Amérique, Eichhorn et B.-M. Lyon ont appliqué la méthode japonaise avec plein succès. D'après les dernières communications d'Eichhorn, plus de 2 millions de chiens auraient été prémunis au cours des deux dernières années, sans qu'un seul cas de rage ait été constaté.

Il semble bien, cependant, qu'une discrimination soigneuse doive être établie entre les résultats des statistiques japonaises ou malaises et ceux des statistiques américaines. Les premières, en effet, ressortent d'observations effectuées sous le contrôle de l'Etat et concernent un vaccin obtenu dans les laboratoires officiels présentant toutes les garanties scientifiques désirables. Il en est autrement aux Etats-Unis où la fabrication des vaccins antirabiques est abandonnée à l'industrie et où l'application n'est l'objet d'aucun contrôle officiel. S'il faut donc s'incliner devant les résultats obtenus en Extrême-Orient, il semble qu'on doive accepter avec réserve les chiffres énormes venus d'Amérique et les succès brillants enregistrés sans contre-partie.

(2) Hata. *Journ. of Immunology*, 1924.

Les résultats japonais, eux-mêmes, soulèvent d'ailleurs quelques objections. Fermi a fait remarquer que le nombre élevé de chiens soumis à la vaccination n'est pas la preuve de l'efficacité de celle-ci; que les 31.000 chiens, par exemple, vaccinés dans la province de Tokio ne représentent que le dixième de la population canine, que ces animaux privilégiés sont des chiens déclarés, vivant sous la surveillance de leur maître enfermés dans les cours selon la coutume japonaise ou conduits en laisse sur la voie publique. Les non vaccinés, au contraire, considérés comme témoins sont précisément les plus exposés aux morsures des chiens errants ou des autres animaux domestiques. Si quelques auteurs comme Schlingmann (1), Puntoni, Schnurer, Kraus, se montrent partisans de la méthode japonaise, d'autres savants comme Fermi, Schoening, Miessner,

(1) Schlingmann. Vaccination du chien contre la rage par une seule injection de vaccin. *Journ. of the American Veterinary Medical Association*, déc. 1925, p. 299.

Busson, Neufeld, etc., gardent une attitude réservée à son égard.

L'expérimentation entreprise en divers laboratoires a, en effet, été peu favorable à la méthode. La bibliographie concernant ce sujet est déjà considérable, nous ne citerons que quelques exemples:

H. Schoening [2] vaccine 52 chiens selon la technique japonaise; il les éprouve ensuite en même temps que 29 témoins. 29 vaccinés sur 52 prennent la rage (55 %), alors que chez les témoins la mortalité est de 14 sur 29, soit 46 %. Velu, Bigot et Eyraud [3] ont, au Maroc, appliqué la méthode Umeno et Doi à 36 chiens qui sont éprouvés en même temps que des témoins les uns 30 jours, les autres 3 mois et 6 mois après la vaccination. Un mois après la vaccination les deux tiers des chiens résistent à l'épreuve; au delà de ce temps, l'immunité disparaît presque totalement.

Giese [4] traite 43 chiens, parmi eux 4 prennent la rage: 3 la rage mue, 1 la rage furieuse. Parmi les survivants éprouvés pendant le cours des 11 mois, qui suivent le traitement, 6 ne manifestent aucune immunité.

Il résulte donc de ces recherches que la méthode Umeno et Doi, expérimentée en des lieux les plus divers très éloignés du Japon ne donne pas les mêmes

(2) H. Schoening. Etude sur la méthode de l'injection unique dans la vaccination contre la rage du chien. *Journ. of Agricultural Research*, mars 1925, p. 431.

(3) Velu, Bigot, Eyraud. Essai de vaccination préventive contre la rage par intervention unique. *C. R. Soc. Biol.*, 17 avril 1926, t. XCIV, p. 967.

(4) Giese. Reichsgesundheitsamt, Bd. 57, p. 410, cité par Lubinski et Prausnitz in *Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitatsforschung und experimentellen therapie*, Band VIII, p. 130.

succès qu'en ce dernier pays. Elle mérite donc de nouvelles recherches et une plus longue épreuve avant de pouvoir être généralisée.

4° Vaccins desséchés pulvérisés. — Le plus connu des vaccins desséchés est la « Lyssin » du Professeur Miessner de l'Ecole Supérieur de Médecine Vétérinaire de Hanovre. Les recherches originales concernant cette préparation datent de 1911. De nouvelles expériences [1] ont définitivement fixé son mode de préparation et d'emploi. Une émulsion de virus fixe est soumise à une évaporation rapide dans une étuve à dessiccation à la température de 30°. On ajoute de la craie à la poudre obtenue. Ce dernier corps lui conserve la forme pulvérulente et la rend facile à émulsionner avant l'emploi. La « Lyssin » est virulente pour le lapin environ 60 jours après sa fabrication; elle conserve son pouvoir immunisant pour le chien durant ce même laps de temps. On l'emploie en injection sous-cutanée unique après dilution. Expérimentalement, elle protège le chien contre l'inoculation intramusculaire de virus de rue. L'immunité dure un an.

L'apparition de la rage sous l'influence d'une dose vaccinante, soit 0 gr. 33 de « Lyssin » qui répond à 0 gr. 9 de virus frais n'est pas à redouter.

Selon la remarque de Miessner lui-même, seule la pratique est capable maintenant de fixer la valeur de la « Lyssin ».

Jasiorowsky, à l'Institut Pasteur Polonais de Lwof, emploie pour le chien un vaccin phéniqué desséché.

(1) H. Miessmer et G. Baars. Immunisierung gegen Lyssa der Hunde mit « Lyssin ». *Centrbl. F. Bkt. Orig.*, 1926, 101 Band, p. 79.

Le cerveau et la moelle de lapins morts du virus fixe sont pesés, réduits en bouillie et émulsionnés dans une solution d'acide phénique à 1 % (4 cc. pour 1 gr. de substance nerveuse). On conserve le mélange à l'étuve à 37° durant 24 heures, puis à la glacière pendant 30 jours. On évapore, on dessèche. On dilue dans une solution phénolée à 0,5 % et salée à 1,70 %. Sans égards pour la race, le poids, ni l'âge du chien on lui fait une injection unique sous-cutanée de 5 cc. de vaccin. 10.000 chiens auraient ainsi été vaccinés par Reichel avec plein succès.

C. — Remarques sur les résultats acquis

Le praticien appelé à vacciner des chiens contre la rage et qui s'est livré, comme nous avons essayé de le faire, à la revue des principaux résultats obtenus jusqu'ici, doit se trouver en proie à une grande perplexité. Il constate d'abord la multiplicité des procédés successivement préconisés, ce qui, tout naturellement, le porte à croire qu'aucun d'eux n'a pu s'imposer. Il remarque ensuite que de nombreuses méthodes qui avaient donné d'excellents résultats entre les mains de leurs inventeurs, n'ont pas résisté à la critique expérimentale entreprise dans des laboratoires étrangers.

Il en est des méthodes de vaccination du chien comme de celles de l'homme. Il n'est pas douteux que divers rabiologues ont versé dans le travers qui consiste à vouloir attacher son nom à un procédé nouveau qui n'a souvent d'inédit que de faibles détails de préparation ou d'application. Cette tendance a contribué beaucoup à augmenter le nombre des méthodes. L'inconvénient paraît d'ailleurs de peu d'importance, car l'unification des techniques n'est pas plus désirable qu'elle ne serait réalisable. Toute méthode a la valeur de celui qui la met en œuvre et la multiplicité des recherches est en faveur du progrès.

Quant aux résultats expérimentaux contradictoires observés à la suite de l'application d'un même procédé de vaccination dans des laboratoires différents on doit, croyons-nous, rechercher leur étiologie dans la variabilité du virus fixe. Bien rares sont les expérimentateurs qui, voulant se livrer au contrôle de résultats obtenus dans les instituts antirabiques étrangers ont pris soin de s'adresser à ces derniers afin de se procurer le virus fixe qui a servi aux recherches originales. Or, le virus fixe est très différent d'un Institut à un autre. Le virus parisien a conservé sa résistance primitive à la dessiccation et à l'action de la glycérine; il est toujours pathogène pour la chambre antérieure de l'œil du lapin. Le virus de Tanger, au contraire, a perdu presque tout pouvoir pathogène dans ces conditions et résiste peu à la dessiccation et à la glycérine. Le virus d'Alger paraît jouir de qualités intermédiaires à celles de ces deux termes extrêmes : bien que faiblement résistant à la dessiccation et à la glycérine, il conserve son activité pour la chambre antérieure de l'œil. Le virus de Koritschoner (1) tue le lapin en 5 jours; celui du Caire en 8 ou 9 jours, on a même observé un brusque fléchisse-

(1) Koritschoner. Cité par Kraus Gerlach et Schweinburg. *Lyssa bei Mensch und Tier, Vienne*, 1926, p. 49.

ment de la virulence de ce dernier. Les animaux ne mourant plus que le douzième ou le treizième jour. (S.-G. Moftah Bey.) Le virus de Buenos-Ayres provient de deux sources différentes : l'une humaine, l'autre canine. Le virus de Sassari est adapté à l'organisme des muridés. Le virus de Bucarest provient du cerveau d'un loup enragé. L'Institut Pasteur de Tunis entretient un virus fixe « restauré » par une soixantaine de passages en série par l'encéphale du chien. On pourrait multiplier les exemples. C'est un fait universellement admis que celui de la variabilité des virus fixes entretenus dans la centaine d'Instituts antirabiques répandus actuellement dans le monde.

Les caractères différentiels de ces virus peuvent, sans exagération téméraire, être considérés comme de véritables « mutations ». On peut, semble-t-il, leur attribuer la valeur des qualités qui, dans une même espèce vivante, permettent de distinguer les variétés, et dans celles-ci les individus. Ils sont amplement suffisants pour nous expliquer les résultats contradictoires obtenus dans divers laboratoires à propos d'une même méthode de vaccination du chien.

En résumé, le nombre élevé de méthodes, pas plus que divers résultats contradictoires obtenus au cours d'expériences de contrôle, ne paraissent justifier un certain scepticisme concernant la prévention antirabique du chien. Est-ce à dire que, après avoir longtemps envisagé ce problème comme étant au-dessus des ressources actuelles de la science, on puisse désormais, tombant dans l'excès inverse, choisir la méthode la plus simple, la moins coûteuse, une de celles qui per-

met de vacciner à l'aide d'une intervention unique par une faible et anodine injection sous-cutanée ?

La vaccination du chien doit être à la fois hautement efficace et inoffensive. Nous pensons que ces conditions sont réalisées par l'emploi d'un virus atténué, mais non d'un virus mort. Nous allons exposer les résultats obtenus avec le virus atténué par l'éther.

CHAPITRE II

Bases scientifiques de la méthode du virus-éther

M. Remlinger a étudié, en 1919, l'action de l'éther sur le virus rabique (1). Il a démontré que dans des cerveaux de lapins ayant succombé au virus fixe immergé dans l'éther sulfurique, la virulence disparaît de la périphérie vers le centre dans un délai de 60 à 125 heures. Il a prouvé, en outre, que le virus atténué par l'éther jouit de propriétés immunisantes hautement accusées. Les expériences ont porté sur le lapin, le cobaye et la chèvre. Elles ont été confirmées en 1922 par Alivisatos (2) chez le mouton, et en 1925 par Andréa Masini (3) chez le chien.

(1) Remlinger. Action de l'éther sur le virus rabique. *Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1919, t. XXXIII, n° 9.

(2) G.-P. Alivisatos. Die Schutzimpfung gegen Lyssa durch das mit Aether behandelte virus fixe. *Deutsch. Medizinisch. Wochenschrift*, n° 9, 1922.

(3) Andrea Masini. La vaccinazione antirabica dei cani col vaccino « virus-fisso-etere ». *Critica zootecnica e Sanitaria*, août 1925, p. 227.

Expériences portant sur le lapin. — 35 lapins ont reçu sous la peau des émulsions à 1/50 ou 1/100 de cerveaux rabiques ayant baigné dans l'éther pendant 24 ou 48 heures. On les éprouve en leur inoculant sous la dure-mère après trépanation une émulsion de virus fixe à 1/50 . 8 lapins résistent à plusieurs trépanations successives (de 2 à 8) et sont encore vivants plus de 2 ans après la première épreuve. 3 succombent à des maladies autres que la rage après avoir triomphé de plusieurs trépanations. Deux autres résistent à une première trépanation et succombent à la deuxième; deux autres prennent la rage à la suite de la trépanation, mais après avoir résisté à une inoculation de virus fixe dans la chambre antérieure de l'œil. Enfin, 20 lapins prennent la rage dès la première trépanation, mais avec un retard de 1 à 7 jours sur les témoins non vaccinés.

Une deuxième expérience est pratiquée sur 12 lapins traités par du cerveau virus fixe ayant macéré dans l'éther durant 96 heures. Les résultats sont analogues aux précédents : 2 lapins résistent à toutes les trépanations, 2 autres sucombent à des maladies intercurrentes après avoir triomphé de plusieurs inoculations sous-durales de virus fixe; un lapin résiste à une première trépanation et succombe à la même épreuve renouvelée, mais avec un retard de 10 jours sur le témoin; 3 résistent à l'inoculation de virus fixe dans l'œil et meurent après la trépanation; enfin, 4 lapins prennent la rage après la première trépanation, mais meurent avec des retards considérables par rapport aux lapins témoins.

Considérant d'une part l'extrême sensibilité du système nerveux du lapin au virus fixe et la difficulté bien connue de protéger ces animaux contre l'inoculation intracérébrale; d'autre part le nombre total de 17 lapins sur 49 vaccinés, soit 34 %, qui, dans ces expériences, ont résisté au moins une fois à ce mode sévère de contamination, on peut conclure que les émulsions de cerveaux rabiques éthérisés jouissent d'un pouvoir immunisant hautement accusé.

Expériences portant sur le cobaye. — Les expériences analogues aux précédentes ont été effectuées sur le cobaye, dont on connaît la sensibilité à la rage :

1° 36 cobayes sont traités par des injections de virus fixe éthérisé durant 96 heures; chacun d'eux reçoit au total de 60 à 100 cc. d'émulsion à 1 pour 50. Après 15 jours, les animaux sont éprouvés par injection de virus fixe dans les muscles de la nuque. Aucun des 36 cobayes vaccinés ne succombe alors que 9 témoins sur 12 prennent la rage.

2° 24 cobayes sont traités par des quantités plus faibles (20 à 40 cc.) d'émulsion de virus fixe éthérisé pendant 96 heures, puis éprouvés après 15 jours en même temps que 12 témoins. 16 cobayes vaccinés survivent et 8 prennent la rage, alors que chez les témoins le nombre des morts est de 5 et celui des survivants de 7.

3° Une troisième expérience entreprise dans des conditions un peu différentes a fourni des résultats comparables aux précédentes. 24 cobayes sont inoculés dans la nuque avec du virus fixe. 12 sont conservés comme témoins; les 12 autres sont traités dès le len-

demain par des injections sous-cutanées de virus fixe éthérisé durant 72 heures. Les 12 témoins comptent 7 morts et 5 survivants. Les vaccinés donnent 1 mort et 11 survies.

Expériences portant sur la chèvre. — 4 chèvres sont infectées par injection dans les muscles de la nuque de 10 cc. d'une émulsion de virus de rue tuant le lapin en 14 jours. Deux chèvres sont conservées comme témoins. Les deux autres sont vaccinées : elles reçoivent sous la peau dès le lendemain de l'inoculation infectante chacune un cerveau de lapin virus fixe éthérisé durant 72 heures; le jour suivant, un demi-cerveau éthérisé 64 heures et enfin le quatrième jour un cerveau entier éthérisé durant 48 heures. Les deux animaux survivent. Quant aux témoins, l'un d'eux prend la rage, l'autre survit.

La survie d'un des témoins tendant à montrer le peu de sévérité de l'infection, l'expérience est répétée de la façon suivante : 8 chèvres sont inoculées dans les muscles de la nuque avec 20 centimètres cubes d'une émulsion de virus de rue à 1 pour 50. Elles sont divisées en deux lots : 4 témoins et 4 chèvres vaccinées. Ces dernières sont traitées par injection sous-cutanée chacune de 2 cerveaux de lapins virus fixe éthérisés durant 72 heures. Les chèvres vaccinées sont demeurées bien portantes tandis que les 4 témoins ont succombé à la rage (passages par le lapin positifs).

Expériences portant sur le mouton. — 1° 7 moutons sont inoculés avec 20 centimètres cubes d'une émulsion à 1/25e de virus de rue. L'un d'eux est conservé comme témoin. Trois moutons sont vaccinés dès le troisième jour après l'injection virulente par inoculation sous-cutanée chacun d'une dose totale de 8 gr. 50 de virus fixe éthérisé durant 72 à 77 heures. La durée du traitement est de 7 jours. Les trois autres moutons sont vaccinés dès le quatrième jour après l'inoculation virulente par injection sous-cutanée chacun d'une dose totale de 8 gr. 25 de virus fixe éthérisé durant 72 à 77 heures. Les six moutons traités par le virus-éther sont demeurés bien portants. Le témoin a succombé à la rage le vingt-deuxième jour. Les passages de son cerveau par le lapin ont été positifs.

2° 4 moutons sont infectés par inoculation de 20 centimètres cubes d'une émulsion de virus de rue. L'un d'eux est conservé comme témoin. Deux autres sont vaccinés par injections de faibles doses (0 gr. 50) de virus fixe éthérisé, puis de doses de plus en plus fortes (1 gr. 50) de ce même vaccin. On injecte au total 8 gr. 50 de virus éther à chaque mouton en 12 jours. Le quatrième mouton est traité avec des doses d'abord faibles de virus éther (0 gr. 50), puis avec des doses de plus en plus fortes (1 et 2 gr.). On lui injecte ainsi 8 gr. 50 en 24 jours.

Le témoin meurt de la rage (passages positifs). Le mouton traité lentement en 24 jours prend également la rage. Les deux autres, vaccinés en 12 jours, sont demeurés vivants et bien portants.

Ainsi, dans cette série d'expériences effectuées par Alivisatos à Nisch, sur 9 moutons préalablement inoculés avec du virus rabique de rue, 8 ont été efficacement protégés contre la rage par la vaccination au

moyen du virus-éther. Un seul mouton a succombé à la rage, mais la vaccination n'avait été entreprise que le sixième jour après l'injection de virus de rue; de plus, elle avait été conduite très lentement : sa durée n'avait pas été de moins de 24 jours; on avait débuté par des doses de vaccin-éther très faibles et très longtemps prolongées. On ne saurait donc, sans réserves, porter cet échec au passif de la méthode.

Expériences portant sur le chien. — Andréa Masini a expérimenté sur 9 chiens. 3 cerveaux de lapins morts de la rage (virus fixe) étaient coupés chacun en 4 ou 6 morceaux et immergés durant 12 heures dans l'éther. Ils étaient ensuite émulsionnés dans 4 parties d'eau glycérinée à 1 pour 9. La solution-mère ainsi obtenue était diluée dans 2 volumes d'eau distillée stérile. On injectait 5 centimètres cubes de vaccin ainsi préparé, soit 0 gr. 33 de virus fixe par 15 kilos de poids vif. 3 chiens ont reçu une seule injection sous-cutanée; 3 autres deux injections à 12 heures d'intervalle; 3 autres enfin ont subi trois injections en 24 heures (une toutes les 12 heures). La quantité minima injectée a été de 3 cc., la quantité maxima de 19 cc. 5. Les injections étaient faites à la face interne des cuisses. Les réactions locales étaient nulles ou peu importantes. Parmi les 9 chiens traités, 2 sont morts avant l'épreuve, les passages des bulbes par le cerveau du cobaye ont été négatifs. Les 7 chiens restant ont été soumis aux épreuves suivantes :

1° Le dix-neuvième jour après la fin de la vaccination, 2 chiens reçoivent du virus de rue dans la chambre antérieure de l'œil.

2° Le soixante-huitième jour, deux chiens ont l'oreille et la lèvre supérieure scarifiées et les plaies sont badigeonnées avec une émulsion de virus de rue.

3° Le soixante-huitième jour, un chien est mordu par un de ses congénères et la blessure est souillée artificiellement avec du virus de rue.

4° Le soixante-dix-huitième jour, 3 chiens sont soumis à des morsures graves des membres du nez et des lèvres par un de leurs congénères atteint de rage furieuse.

Aucun des animaux ainsi éprouvés n'a contracté la rage. Ces expériences montrent que le virus éther confère au chien une immunité assez solide pour lui permettre de triompher d'inoculations virulentes sévères ou des morsures de chiens enragés. Il est à remarquer que ce résultat a pu être obtenu avec des doses relativement faibles de virus, même avec une inoculation unique.

CHAPITRE III

Préparation et utilisation du vaccin

La méthode comporte l'emploi de trois cerveaux de lapins ayant succombé au virus fixe. Au sortir de la cavité cranienne, ou de la glycérine conservatrice, chaque cerveau est plongé dans l'éther sulfurique contenu dans un flacon pot-ban de 30 cc. dont le fond a été pourvu de plusieurs épaisseurs de papier buvard ou de mousseline. Grâce à ces supports perméables on empêche le cerveau de baigner dans une couche graisseuse et lipoïdique qui se forme au fond du récipient peu de temps après l'immersion. Sans cette précaution on s'exposerait à soustraire certaines parties de l'encéphale à l'action de l'éther et à leur conserver leur virulence. La durée du séjour dans le bain atténuant est de 25 heures pour le premier vaccin, 20 heures pour le second et 15 heures pour le troisième. Après le bain d'éther, les caractères organoleptiques des cerveaux sont profondément modifiés : leur volume est diminué en même temps que leur consistance est augmentée. La

couleur rose pâle du tissu cérébral frais s'est transformée en une teinte gris foncé; le sang des vaisseaux a viré au brun. Ces phénomènes sont dus à l'extraction d'une quantité considérable de matières grasses qui se rassemblent en une couche liquide plus dense que l'éther au fond du flacon. La substance nerveuse ainsi modifiée, non seulement a conservé son pouvoir immunisant, mais encore est devenue friable et miscible à l'eau. Ces deux propriétés permettent d'obtenir facilement des émulsions. Celles-ci, plus fines que celles que l'on prépare avec la substance nerveuse fraîche, sont absorbées plus aisément et plus rapidement quand on les injecte sous la peau. Elles sont préparées de la manière suivante : saisir le cerveau au sein de l'éther avec une pince flambée; l'égoutter rapidement et le déposer au fond d'un verre, le réduire en une fine pulpe par des mouvements de pilonnage et de trituration. Cette opération est très importante. D'elle dépend la réussite de l'émulsion. Elle doit être prolongée sans aucune addition d'eau jusqu'à ce que le cerveau soit transformé en une masse pâteuse à peu près homogène. Ce résultat est d'ailleurs très rapidement et très facilement obtenu. Ajouter quelques gouttes de sérum physiologique et les incorporer entièrement à la crème, puis, par addition fractionnée de liquide en quantités d'abord faibles, puis de plus en plus fortes, émulsionner le cerveau entier dans la totalité des 40 cc. de sérum physiologique nécessaire. Afin de retenir les fragments de tissu conjonctif provenant de la toile choroïdienne susceptibles d'obstruer l'aiguille, on filtre sur deux épaisseurs de gaze.

L'inoculation se fait par deux injections de 20 cc. chacune. Les trois cerveaux sont ainsi inoculés en trois séances, à 24 heures d'intervalle. Il est à peine besoin d'ajouter que la manipulation des cerveaux, la confection et l'injection des émulsions, doivent être effectuées avec une asepsie aussi rigoureuse que possible. C'est donc dire que la verrerie et la gaze nécessaires sont stérilisées au four à flamber à 160°, l'eau physiologique à l'autoclave à 120° et la seringue à la bouilloire.

Les émulsions vaccinantes sont d'ailleurs susceptibles d'être préparées au laboratoire en vue d'une conservation de quelques jours. Dans ce cas, le sérum physiologique est simplement remplacé par de l'eau glycérinée à 50 %, soit par de l'eau salée formolée à 1 pour 1.800. La durée de conservation est de six à sept jours en plein été. Le vaccin peut donc voyager et être expédié prêt à l'emploi par le praticien. Celui-ci, dès réception des émulsions, aspire le premier vaccin dans une seringue stérilisée par ébullition et l'injecte sous la peau des animaux. Les deuxième et troisième vaccins sont inoculés de même le lendemain et le surlendemain. Ces opérations nécessitent l'emploi de la solide seringue de 20 cc. à embout métallique et des aiguilles de calibre moyen d'un usage courant.

L'injection de chacun des trois vaccins, soit 40 cc. de liquide, se fait en un point quelconque du tissu conjonctif sous-cutané, après avoir coupé les poils aux ciseaux et appliqué une goutte de teinture d'iode. Chez le chien, la face interne des cuisses, la région périombilicale, la région costale offrent des aires à tissu cellulaire lâche recouvertes d'un tégument fin et mobile où

les inoculations sont peu douloureuses et facilement résorbées. Chez les solipèdes, les faces latérales de l'encolure et la partie déclive du poitrail sont plus particulièrement accessibles.

CHAPITRE IV

Résultats observés au cours de l'application de la méthode

Actuellement, nos observations concernant 77 chiens, 2 chats, 4 chevaux et 2 mulets. Nous envisagerons séparément les résultats obtenus dans chaque espèce.

Chien

Nous avons effectué l'immunisation préinfectieuse du chien, ainsi que la vaccination après morsure soit par des animaux enragés, soit par des animaux inconnus.

Traitement après morsure par des animaux enragés

Douze chiens mordus par des animaux dont l'état rabique a été diagnostiqué avec certitude soit par l'exa-

men clinique, soit par les passages, ont été traités. Voici leurs observations sommairement rapportées :

Un jeune braque âgé de 4 mois est présenté le 1er juin 1926 à l'Institut Pasteur en pleine crise de rage furieuse. Il est immédiatement abattu et des passages de son bulbe sont effectués par le cerveau de 2 cobayes. Ces derniers succombent l'un le onzième jour, l'autre le douzième après avoir présenté les symptômes de la rage furieuse. Au cours des crises, le chien a mordu diverses personnes et 3 chiennes. Ces dernières sont soumises au traitement par le virus-éther.

Observation 39. — Chienne braque, 7 ans, pesant 11 kgs; elle présente des morsures à vif au niveau des lèvres et des lobes des oreilles. Le traitement est commencé le troisième jour.

Observation 40. — Chienne métisse braque, pie foie, 1 an, poids 17 kgs. Elle présente des plaies pénétrantes par morsures au cou et aux cuisses. Elle est soumise au traitement dès le troisième jour.

Observation 41. — Chienne métisse braque, pie mouchetée noire, 4 mois, 10 kgs. Est atteinte de morsures sur le nez et au cou. Le traitement est commencé dès le troisième jour.

Les trois chiennes précédentes appartiennent au même propriétaire. Elles sont traitées chacune de la manière suivante : 3 juin, inoculation à la face interne des cuisses d'un cerveau de lapin virus-fixe éthérisé durant 25 heures; 6 juin, inoculation sous la peau des côtes, d'un cerveau de lapin virus-fixe éthérisé durant 20 heures ; 12 juin, inoculation sous la peau de la face interne des cuisses d'un cerveau de lapin virus-fixe éthérisé durant 15 heures. La résorption s'effectue sans incident. Revus un an après la morsure, les animaux étaient parfaitement portants.

Observation 42. — « Spica », chienne kabyle, âgée de 2 ans. Poids 12 kgs 500. A été mordue le 9 juin 1926, au niveau des côtes par un chien atteint de rage furieuse, abattu

sur la voie publique après avoir également mordu diverses personnes. Deux cobayes inoculés dans le cerveau avec une émulsion du bulbe de ce chien ont succombé à la rage l'un le douzième, l'autre le seizième jour.

Le premier vaccin est inoculé le 6 juin; le deuxième le 15 et le troisième le 16 juin, soit le neuvième, le dixième et le onzième jour après la morsure. Les injections sont toutes faites sous la peau de la face interne des cuisses et sont résorbées sans incident. La chienne est demeurée vivante et bien portante.

Observation 50.— Loulou roux, âgé de 4 ans, poid 7 kgs 500. A sailli une chienne et a été mordu aux lèvres par elle le 15 juin 1926. Cette chienne est morte à la fourrière de l'Institut le 3 juillet après avoir présenté les symptômes de la rage. Le traitement est commencé le 4 juillet, 9 jours après la morsure. Il est poursuivi les 5 et 6 juillet. Les inoculations ont été faites sous la peau de la face interne des cuisses. Le chien est encore vivant et bien portant, plus de 20 mois après la morsure.

Observation 53. — « Collin of Alva », terrier écossais fauve, âgé de 3 ans 1/2, à M. C. Mordu le 15 août 1926 par un chien-loup d'Alsace appartenant au même propriétaire et mort le 16 à la fourrière de l'Institut après avoir présenté les signes de la rage furieuse. Les 3 vaccins sont inoculés les 18, 19 et 20 août à la face interne des cuisses. 18 mois plus tard le chien est encore en parfaite santé.

Observation 56. — Chienne fox-terrier, âgée de 2 ans, à Miss G., a été en contact, a joué et a été mordue le 15 août 1926 par un chien atteint de rage tranquille, hospitalisé ensuite à la fourrière de l'Institut où il a succombé à une forme furieuse de la maladie. Les 3 vaccins sont injectés successivement les 26, 27 et 28 août sous la peau de la face interne des cuisses. Plus d'un an et demi après la morsure, la chienne est encore vivante et bien portante.

Observation 67. — Chien « roquet », âgé de 5 ans ; poids 6 kgs. appartenant au Docteur D.; a été empoigné par le dos le 13 mai 1927 par un chien enragé. Les plaies par morsure sont à vif et pénétrantes. Les 3 vaccins sont inoculés les 20, 21 et2 2mai. 9 mois après la morsure, l'animal est encore en parfaite santé.

Observation 76. — « Rip », braque, 9 mois, à M. D... A été mordu le 20 septembre au niveau de la région parotidienne par un chien qui a succombé à la fourrière après avoir présenté les symptômes de la rage furieuse. La morsure est à vif. Les 3 vaccins sont injectés les 27, 28 et 29 septembre.

Observation 77. — « Mirza », chienne braque, 9 mois, pie froment, appartenant a umême propriétaire que le chien précédent. Mordue par le même chien enragé. Elle est soumise au même traitement. 5 mois après la morsure, cette chienne et le chien précédent sont encore vivants.

Un chien parcourt la ville d'Arcila (Maroc espagnol), le 22 novembre, et mord un grand nombre de ses congénères. Il est abattu. La tête est envoyée au « Laboratorio Espanol de analisis », qui conclut à la rage. Les autorités locales prescrivent l'abatage des mordus. Deux propriétaires obtiennent l'autorisation de soumettre leurs chiens à la vaccination à l'Institut de Tanger :

Observation 80. — « Dick », pointer foie, 18 mois, immatriculé sous le n° 31 Arcila. Mordu au chanfrein par le chien précédent. Les blessures sont profondes. Les 3 vaccins sont injectés les 25, 26, 27 novembre. En raison de la situation des morsures, l'immunisation est encore renforcée par inoculation le 28 novembre d'un quatrième cerveau de lapin virus-fixe atténué par action de l'éther durant 15 heures.

Observation 81. — « Regalado », berger allemand gris, âgé de 1 an, à Don J. E. Mordu le 22 novembre par le même chien enragé que le précédent. Il porte 3 blessures pénétrantes sur le chanfrein. Il subit le même traitement que le chien qui fait l'objet de l'observation 80, c'est-à-dire qu'il reçoit 4 cerveaux

de lapins virus-fixe éthérisés respectivement durant 25, 20, 15 et 15 heures. Les inoculations sont faites les 30 novembre, 1er, 2 et 3 décembre. Le chien est observé depuis 5 mois. Il a jusqu'ici échappé à la rage en dépit de la gravité et du siège des morsures.

Vaccination préventive

Soixante-cinq autres chiens ont été soumis à l'immunisation par le virus-éther. Parmi eux, dix ont été traités à l'occasion de morsures par des chiens inconnus; les autres ont été vaccinés préventivement. Il ne paraît pas intéressant de rapporter en détail l'histoire de tous ces animaux. Il suffira de signaler les particularités qu'il a été possible d'observer :

1° Tous les chiens, quelle que soit leur taille, ont parfaitement toléré les doses massives qui leur ont été injectées : 20 à 25 grammes de substance nerveuse. Aucune réaction générale, aucun amaigrissement n'a été observé.

2° Le virus-éther s'est montré sans action sur l'évolution de la gestation et sur l'accouchement comme en témoigne l'observation suivante :

Observation 17. — « Vendée », chienne braque porcelaine, 8 mois, à M. M. En état de gestation très avancée. Elle reçoit les 3 vaccins, les 15, 11, 17 juillet 1926. Le 19 juillet, deux jours après la dernière inoculation, la chienne accouche normalement de 6 chiots parfaitement constitués et bien portants.

Le traitement n'a eu, de même, aucune influence fâcheuse chez un chien atteint d'ictère catarrhal infectieux. La vaccination a été entreprise malgré cette affection et le chien a parfaitement guéri, les injections se sont bien résorbées.

3° Enfin, une jeune chienne atteinte de paraplégie consécutive à une myélite de la maladie du jeune âge, a été soumise au traitement par le virus-éther :

Observation 18. — Chienne berger allemand, 6 mois, à Mme R. ; a été atteinte d'une localisation médullaire de la forme nerveuse de la maladie du jeune âge. L'affection date de 8 jours. L'animal est incapable de se tenir debout en raison de la paralysie de l'arrière-train. L'état général est satisfaisant.

La chienne reçoit les 3 vaccins éthérisés les 16, 17 et 18 juillet. A partir du 25 juillet, on observe une régression de la paraplégie, laquelle a complètement disparu le 15 août. A cette date, la chienne se tient debout et marche sans aucune difficulté.

Nous nous garderons de tirer une conclusion de cette observation demeurée isolée, nous réservant, à l'occasion, d'étudier l'action du virus-éther comme traitement paraspécifique des formes nerveuses de la maladie du jeune âge.

4° Au cours des 77 vaccinations effectuées, il n'a été tenu compte ni de la taille, ni de la race, ni de l'âge : des griffons, pointers, épagneuls, cockers, braques, bergers allemands, fox, grœnendaël, métis divers; adultes de 1 à 8 ans ou jeunes chiens de 4 à 12 mois, tous ont subi un traitement uniforme et reçu sous la peau les trois cerveaux de lapins virus fixe atténués par l'éther. Est-ce à dire cependant que la méthode ne soit pas susceptible de se prêter à une graduation basée sur le poids et sur l'âge ? Nous ne le pensons pas. Mais l'inoculation au chien de substance nerveuse de lapin éthérisée s'étant montrée inoffensive, il n'a pas semblé qu'une quantité excessive puisse présenter d'autre inconvénient que celui d'une vaine dépense de vaccin. Comme en matière de vaccination antirabique du chien on ne saurait pécher par excès, la graduation de la méthode suivant les individus paraît actuellement inopportune. Elle nécessite d'ailleurs de nouvelles recherches sur lesquelles nous nous proposons de revenir.

Chat

Deux chats ont été vaccinés avec le virus-éther. L'un d'eux avait été mordu par un chien enragé. Voici son observation :

Observation 48. — Chatte tricolore de race espagnole, à Abdesselam B.; a été mordue le 1er juillet 1926 par une chienne qui a succombé le 3 à la fourrière de l'Institut Pasteur, après avoir présenté les symptômes de la rage furieuse.

Les 3 vaccins sont inoculés les 6, 7 et 8 juillet. Chaque cerveau de lapin est, comme pour le chien, émulsionné dans 40 cc. de sérum physiologique. Les injections sont faites sous la peau de la région costale et se résorbent parfaitement. La chatte n'a présenté aucune réaction et a échappé à la maladie. Elle est encore actuellement vivante et bien portante.

Solipèdes

Quatre chevaux et deux mulets ont été traités avec succès après morsure par des animaux enragés. Voici, résumées, leurs observations :

Le 13 avril, un poney est amené à grand peine à l'Institut Pasteur. Deux conducteurs le maintiennent difficilement, à

l'aide de bâtons fixés aux anneaux de la bride. D'un caractère habituellement très doux, ce cheval est devenu subitement agressif. Le regard incendiaire, la bave à la bouche, la physionomie exprimant la férocité, il se jette sur les hommes et les animaux qui passent à sa portée. A l'arrêt, il gratte convulsivement le sol, et, malgré une muselière, ingère de la terre et des corps inertes à pleine bouche. Il porte des traces d'auto-mutilation : toute la partie inférieure du poitrail est à vif à la suite des morsures qu'il s'est infligées, principalement autour d'une blessure ancienne en voie de cicatrisation avancée. Cette dernière a été causée par un chien de passage, disparu depuis longtemps. La rage furieuse à la période d'état ne faisant aucun doute, l'animal est abattu; les passages par le lapin sont jugés inutiles tant le diagnostic clinique est évident. Au cours des crises furieuses, l'animal a mordu diverses personnes, des chiens, deux chevaux et deux mulets :

Observation 1. — Un cheval Barbe, âgé de 10 ans, voisin d'écurie du poney précédent présente de nombreuses traces de morsures sur les côtes, à gauche, à la pointe de l'épaule et à l'aile du nez du même côté. Les blessures sont à vif et profondes ; celle de la région des naseaux intéresse toute l'épaisseur de la peau dont un lambeau a été arraché sur une étendue de plusieurs centimètres. Le 14 avril, on inocule le premier vaccin dans le tissu cellulaire du poitrail, et, le 15 avril, le deuxième vaccin dans la même région. Le 22 avril, un œdème dur, chaud, sensible, a envahi cette dernière, si bien que le troisième vaccin doit être injecté sous la peau de l'encolure, à gauche. Enfin, l'animal ayant été mordu à la face, l'immunisation est renforcée par une quatrième injection à l'encolure à droite, d'un cerveau de lapin traité par l'éther durant 15 heures. Les deux dernières inoculations ont été suivies, de même que les premières, de la production d'œdèmes chauds et douloureux, mais de dimensions moindres ne dépassant pas l'étendue de la main. Revu le 4 mai (20e jour), l'animal est parfaitement portant. Les œdèmes se sont résorbés sans incident; on n'a observé aucune réaction générale. Le service du

cheval, quoique très pénible, n'a pas été interrompu pendant le traitement.

Observation 2. — Poney bai de race Corse, âgé de 6 ans, voisin d'écurie du cheval enragé. Il présente de nombreuses plaies par morsures au niveau de la face, à droite, de l'encolure et du garrot. Le traitement suivant est appliqué : le 14 avril, inoculation du premier vaccin sous la peau du poitrail; 15 avril, inoculation du deuxième vaccin dans la même région; 22 avril, inoculation du troisième vaccin sous la peau de l'encolure. Comme chez le cheval précédent, des réactions œdémateuses se sont développées autour des points d'inoculation. Le 4 mai (20e jour), l'animal est en parfaite santé. Son service n'a jamais dû être interrompu.

Observation 3. — Mulet hors d'âge ; a été mordu par le poney enragé. Il porte sur tout le corps de nombreuses blessures à vif ; les plus graves siègent au bord supérieur de l'encolure et au chanfrein. Le traitement suivant est appliqué : le 14 avril, injection du premier vaccin au poitrail ; 15 avril, injection du deuxième vaccin dans la même région. Du 15 au 22 avril, le traitement est suspendu en raison de l'évolution d'un œdème volumineux occupant toute l'étendue du poitrail. Le 22, le troisième vaccin est injecté à l'encolure (côté gauche) et l'immunisation est corsée, le 23, par l'inoculation d'une nouvelle dose du troisième vaccin à l'encolure (côté droit). Les deux dernières inoculations déterminent, ainsi que les premières des œdèmes réactionnels qui se terminent sans incident. Le mulet, employé à la traction d'une tonne d'arrosage, a continué son pénible service pedant toute la durée du traitement.

Observation 4. — Une mule baie, hors d'âge, logée dans la même écurie que les précédents, a été mordue par le poney enragé, au niveau des faces de l'encolure et de la partie antéro-externe des avant-bras. Les blessures sont récentes et à vif. Le 14 avril, injection du premier vaccin ; le 15, injection du deuxième vaccin; le 22, injection du troisième vaccin. Les deux premières inoculations ont été faites au poitrail, la der-

nière à l'encolure. Elles ont toutes déterminé des réactions œdémateuses locales suivies de résorption sans incident. Le 4 mai, l'animal est en parfaite santé. Il n'a eu aucune indisponibilité.

Observation 5. — Un cheval de selle de race Barbe, âgé de 8 ans, a été mordu le 15 août aux boulets et aux tendons postérieurs par un chien de berger allemand mort subitement à la fourrière de l'Institut Pasteur, après avoir présenté des symptômes typiques de rage furieuse. Le 18 août, le premier vaccin est injecté sous la peau du poitrail. Le 19, la même opération est faite avec le deuxième vaccin. Enfin, le 20, le troisième vaccin est injecté sous la peau de l'encolure. On observe l'apparition d'œdèmes locaux réactionnels qui évoluent et se terminent sans incident en 5-6 jours.

Observation 6. — Cheval entier bai, demi-sang, de selle, âgé de 9 ans. A été mordu, les 14 et 15 août, aux deux jarrets et aux tendons, par le chien qui a contaminé le cheval précédent. Il reçoit les 3 vaccins les 22, 23 et 25 août. Les deux premières injections sont faites au poitrail, la dernière à l'encolure. Toutes sont suivies de l'apparition d'œdèmes qui se terminent en 4-5 jours par la résorption complète.

Ainsi, quatre chevaux et deux mulets mordus par des animaux enragés et traités par le virus-éther ont échappé à la maladie. Les inoculations de vaccin n'ont comme chez le chien, déterminé aucune réaction générale, aucun amaigrissement, aucune paralysie. Les réactions œdémateuses qu'elles ont déterminé paraissent particulières aux solipèdes. Elles ne s'observent ni chez le lapin, ni chez le cobaye, ni chez le chien, ni chez le chat, ni chez la chèvre, ni chez le mouton. Elles n'ont pas été signalées chez les bovidés. Parfois assez intense, leur évolution est rapide et des plus bénignes. Elles ne semblent pas entraver l'établissement de

l'immunité. Il est bon d'être prévenu de l'existence de ces phénomènes pour ne pas être tenté de les imputer à des accidents infectieux.

En résumé, nous rapportons dans ce qui précède les observations de 12 chiens, de 4 chevaux, de 2 mulets et d'un chat mordus par des animaux enragés et vaccinés avec succès par le virus-éther. Nous signalons, en outre, les particularités notées au cours de l'immunisation préinfectieuse de 65 autres chiens. De ces données ressortent l'efficacité de l'innocuité du virus fixe éthérisé pour les Carnivores et les Solipèdes. Dans son application immédiate, la méthode ne présente aucune difficulté, le nombre de trois interventions est parfaitement adapté aux conditions de la pratique et ne soulève aucune objection de la part des propriétaires d'animaux. Les observations qui précèdent montrent, en outre, qu'il n'existe aucune contre-indication concernant la gestation, la lactation, l'âge.

CHAPITRE V

Inconvénients et dangers des vaccinations antirabiques des animaux

Si les animaux domestiques ont si peu profité des travaux de Pasteur sur la Rage, c'est que la vaccination antirabique, à côté de ses immenses bienfaits, présente aussi quelques inconvénients. Tout procédé d'immunisation active ne confère l'état réfractaire qu'au prix d'une réaction de l'organisme. La vaccination contre la rage ne fait pas exception à cette loi : elle peut être capable de déterminer certains accidents. Ces derniers sont excessivement rares, mais en présence du danger qu'ils font courir aux sujets traités ou à leur entourage, nous devons les étudier dans tous leurs détails et établir pour chacun d'eux le degré de nocivité ou d'inocuité du virus-éther.

On peut envisager :

1° La rage à virus fixe ou « rage de laboratoire » ;

2° Les paralysies vaccinales ;

3° La présence du virus rabique dans le névraxe et son élimination par la salive;

4° Les intoxications par la substance nerveuse de lapin support du virus vaccin;

5° La mort subite au cours des inoculations sous-cutanées de substance nerveuse.

1° Rage a virus fixe

La méthode de M. Remlinger met en œuvre un virus atténué, mais vivant. On peut donc se demander si sous certaines influences ou à la faveur de diverses prédispositions le virus atténué n'est pas capable de vaincre la résistance naturelle du chien et de lui conférer la rage.

Remarquons d'abord que le vaccin est préparé avec du virus fixe; or Pasteur a émis l'opinion que « plus on s'éloigne du virus du début et du virus des premiers passages, moins l'inoculation hypodermique est susceptible de déterminer la rage ». Le virus fixe actuel, étroitement adapté au système nerveux du lapin, peut être tenu pour inoffensif pour le tissu cellulaire de l'homme et du chien. Prœscher, après bien d'autres expérimentateurs, s'est inoculé sous la peau la totalité d'un cerveau de lapin mort de la rage à virus fixe; il n'a pas éprouvé le moindre trouble morbide. M. Remlinger, opérant sur le chien [1], a constaté non seulement que l'inoculation sous-cutanée demeure sans effet, mais encore que les inoculations musculaires, veineu-

(1) P. Remlinger. Contribution à l'étude du virus rabique fixe. Son innocuité relative pour le chien. *Comptes rendus Soc. Biol.*, 1904, t. LVI, p. 414.

ses, oculaires, fournissent un chiffre d'insuccès considérable.

Enfin, Pasteur a signalé que chez le chien, plus la quantité de virus fixe introduite sous la peau est considérable et moins l'inoculation est susceptible de déterminer la rage.

De la considération de tous ces faits, il résulte que l'innocuité du virus fixe éthérisé pour le tissu cellulaire sous-cutané du chien est complète. Le danger de la « rage de laboratoire » doit être écarté des accidents possibles de la vaccination.

2° Paralysies postvaccinales

L'écueil le plus important de la vaccination du chien contre la rage est, selon nous, la sensibilité de cet animal aux paralysies, sensibilité sur laquelle nous avons, avec M. Remlinger, récemment attiré l'attention [1].

On sait que chez l'homme, des accidents paralytiques sont, à titre exceptionnel (un cas environ sur 2.000 ou 5.000 mordus), susceptibles de se manifester au cours du traitement antirabique. Ces accidents paralytiques sont infiniment moins rares chez le chien que chez l'homme. C'est ainsi que sur trois chiens vaccinés par la méthode pasteurienne des moelles desséchées, Girard [2] a observé, à Tananarive, un cas de paralysie. 8 chiens vaccinés par Plantureux (Alger) à l'aide

(1) P. Remlinger et J. Bailly. Paralysies au cours du traitement antirabique chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 19 mars 1927.

(2) Girard. Paralysie mortelle observée chez un chien au cours du traitement antirabique. *Soc. Path. exotique*, 10 octobre 1923, t. XVI, p. 599.

d'un vaccin formolé ont fourni 4 accidents paralytiques. Les cerveaux n'étaient pas virulents pour le lapin. Pour Patterson, les cas de paralysie postvaccinale seraient fréquents à la suite de l'application de la méthode Umeno et Doï (3). Puscariu, à Jassy, en a observé plusieurs au cours de l'emploi d'un vaccin chauffé. De nombreuses paralysies du chien ont été également observées à Bucarest. Ramon C. Aranguren, de Buenos-Ayres, a soumis un chien à un traitement intensif par les moelles desséchées; l'animal s'est paralysé, puis a guéri. De même Bujwid, à Cracovie, a traité un Saint-Bernard par le même procédé et a observé une paralysie suivie de guérison. Enfin, les communications de l'U.R.S.S. à la Conférence de la Rage de 1927, mentionnent plusieurs cas de paralysie du chien à Léningrad, à Tomsk et à Sinferol. Aux faits qui précèdent, nous pouvons joindre les suivants, observés récemment à Tanger chez des chiens vaccinés par méthodes différentes :

Observation 1. — Du 28 janvier au 8 février, 5 chiens sont soumis au traitement par les moelles desséchées en usage pour l'homme à l'Institut. Chez 4 d'entre eux, le traitement s'est poursuivi sans incident. Le dernier jour de la cure, le cinquième chien a été atteint de paralysie. Il a été sacrifié le lendemain entièrement paralysé. Une parcelle de son bulbe a été inoculée dans le cerveau d'un lapin qui est demeuré vivant et bien portant.

Observation 2. — Du 28 janvier au 16 février, 5 chiens ont été vaccinés par la méthode Philipps, modifiée par Bœcker, telle qu'elle est employée pour le traitement humain à l'Institut antirabique de Berlin. Chez quatre d'entre eux, le traitement a été poursuivi sans incident. Mais le 8 février, une vieille chienne jusque-là très gaie est triste, elle présente de l'incertitude de la démarche ; le lendemain, elle est paralysée et succombe le surlendemain. Passages du bulbe par le cerveau du lapin et du cobaye négatifs.

Du 14 au 29 juin, 4 chiens sont vaccinés par injection sous-cutanée des moelles rabiques desséchées de la méthode Pasteurienne, mais on inocule chaque jour 4 cm. de moelle au lieu de 2, soit une dose double de la normale. Chez deux des chiens, la vaccination s'est poursuivie et terminée sans incident. Les deux autres ont été atteints de paralysies :

Observation 3. — Chienne de garde adulte, blanche, en bon état d'embonpoint. Le 2 juillet, 3 jours après la fin du traitement, elle est trouvée étendue entièrement paralysée, alors que la veille elle était parfaitement portante, mangeait et buvait. Elle meurt le soir à 16 heures. L'autopsie est banale, les organes et appareils ne présentent aucune lésion. La recherche des corps de Negri dans la Corne d'Ammon ne donne aucun résultat. Les passages du bulbe par le cerveau du cobaye et du lapin sont demeurés négatifs.

Observation 4. — Chien épagneul pie noir, adulte. Le 2 juillet, 3 jours après la fin du traitement, est atteint de paralysie localisée aux muscles extenseurs des membres antérieurs. L'appui se fait sur la face antérieure des doigts. Les autres muscles de l'économie, notamment ceux des membres postérieurs, sont parésiés. L'animal reste couché. Si on l'oblige à se lever, il conserve quelques instants l'attitude assise, puis se recouche dès qu'il a la liberté de le faire. Il refuse la nourriture. L'état reste stationnaire les 3 et 4 juillet. Le 5 juillet, l'appétit reparaît, la parésie est toujours très accusée, le chien n'arrive à se tenir debout qu'en prenant point d'appui contre les grilles de sa cage. Les jours suivants, on assiste à la régression progressive de la parésie et à la restauration de la contractilité musculaire. Le 13 juil-

(3) H. Vallée. Rapport préliminaire à la Conférence de la rage. *Editions de la Section d'Hygiène de la Soc. des Nations*, Genève, 1927, p. 96.

let, soit 11 jours après le début de la maladie, la guérison est assurée.

Ainsi, sur 14 chiens soumis à diverses méthodes de traitement antirabique, nous avons observé 4 paralysies, dont 3 mortelles.

La maladie a une évolution rapide. Le début est brusque, sans prodromes : c'est tantôt une paralysie généralisée, tantôt une paralysie localisée à un bipède, tantôt une parésie sans localisation. Les troubles de la locomotion et de l'équilibre dominent le tableau. La station debout est, le plus souvent, très pénible; les chutes ne sont évitées qu'aux prix de grands efforts : l'animal reste campé, les membres écartés, sans oser bouger. L'attitude est assez caractéristique. La démarche, lorsqu'elle est possible, est ébrieuse, le jeu des membres est irrégulier. On n'observe pas de troubles psychiques, aucune crise furieuse notamment, les animaux répondent parfaitement aux appels et paraissent conserver leurs facultés intellectuelles. La mort survient en deux ou trois jours, le système nerveux ne renferme pas de virus rabique. La guérison peut s'observer. La cause de ces paralysies est entièrement inconnue. Ce problème a donné lieu à de nombreuses hypothèses. On les a considérées tour à tour, chez l'homme, comme une rage d'origine canine atténuée par la vaccination, comme des phénomènes pithiatiques, comme le résultat d'un microbe d'infection secondaire, d'une toxine rabique, d'un ferment de défense, de poisons de la substance nerveuse du lapin, etc... La rareté de ces accidents chez l'homme, leur éclosion dramatique, l'émoi qu'ils jettent dans un service

antirabique retardent l'étude de leur étiologie. Mais le fait qu'ils s'observent aussi chez le chien est, au contraire, favorable à la solution de ce problème si discuté.

En résumé, il ressort de nombreuses observations que les paralysies dues à la vaccination antirabique peuvent s'observer chez les chiens traités par les méthodes les plus diverses. Nos propres recherches tendent à montrer qu'elles sont beaucoup plus fréquentes chez le chien que chez l'homme, au moins avec la méthode pastorienne des moelles desséchées et avec la méthode de Philipps-Bœcker. Elles constituent un risque accidentel non négligeable au cours de la vaccination antirabique des animaux. Le cas échéant, le diagnostic doit être établi avec la rage paralytique, à l'aide de l'inoculation d'une émulsion de parcelle de bulbe dans le cerveau du lapin. Ajoutons qu'au cours de l'application pratique du virus-éther sur 85 animaux : chevaux, ânes, mulets, chiens, chats, nous n'avons pas observé un seul accident paralytique. Il en est de même de diverses expériences pratiquées sur le chien et l'âne au cours desquelles nous avons inoculé les doses énormes de 6 à 8 cerveaux de lapins rabiques éthérisés durant 25 à 15 heures. Autant donc qu'il soit permis de conclure de faits négatifs limités en nombre, il semble que le virus fixe éthérisé soit peu favorable à la détermination des paralysies chez les animaux. Là encore, les risques paraissent infiniment faibles.

3° Présence du virus rabique dans le névraxe et élimination par la salive

Si les faits observés par Quast à l'Institut Antirabique de Breslau (1) étaient confirmés, la vaccination antirabique des animaux domestiques, celle des canivores en particulier, deviendrait passible des objections les plus graves. Un homme succombe à une méningite tuberculeuse au cours de la cure antirabique. Un fragment du bulbe inoculé à des lapins confère la rage classique à virus fixe à ces animaux (mort en 7 jours). On conçoit l'importance de ces faits : il ne serait pas indifférent que des animaux vaccinés contre la rage soient susceptibles d'héberger le virus rabique dans le système nerveux. L'élimination par la salive serait toujours possible; de plus, la transformation de l'état rabique occulte en rage clinique sous certaines influences serait toujours à redouter. Pour ces raisons, nous avons, avec M. Remlinger, repris la question par la méthode expérimentale (1). Divers lots de cobayes, de lapins, de chiens et de chats ont été vaccinés contre la rage. Ils ont été sacrifiés respectivement 2, 3, 5 et 10 jours après la fin du traitement. Chaque fois, une parcelle du bulbe rachidien émulsionnée dans l'eau physiologique a été injectée dans le cerveau de lapins. 15 lapins ainsi inoculés sont demeurés vivants et bien portants. De la constatation de ces faits, il résulte que

(1) Quast. Cité par Kraus, Gerlach et Schweinburg. *Lyssa bei Mensch und Thier*, Berlin, 1926, p. 384-386.

(1) P. Remlinger et J. Bailly. Le virus passe-t-il dans le système nerveux central au cours du traitement ? *C. R. Soc. de Biol.*, 11 mars 1927, p. 683.

le chien, le chat, le lapin, le cobaye vaccinés contre la rage, n'ont pas de virus rabique décelable par les passages par le lapin dans leur système nerveux central après la fin du traitement.

Quelle que soit l'innocuité du virus fixe pour l'homme, on peut admettre que son élimination par la salive des chiens vaccinés puisse constituer un danger pour les personnes de l'entourage.

En poussant les choses au pire, on peut, en effet, concevoir qu'après un passage par l'organisme du chien, le virus fixe puisse avoir recouvré une partie de sa virulence originelle. D'ailleurs, on sait que le virus contenu dans la salive est incomparablement plus agressif que celui des centres nerveux. Nous nous sommes donc efforcé de déceler le virus rabique dans la salive des chiens inoculés avec le virus éther. Pour cela, nous avons injecté dans les muscles de la nuque du cobaye — animal dont on connaît la sensibilité à la rage — de grandes quantités de salive recueillie par écouvillonnage de la bouche avec des tampons d'ouate stérilisée. Toutes les recherches entreprises sont demeurées vaines, si bien que la relation détaillée de ces expériences, toutes négatives, serait de peu d'intérêt.

4° Intoxications dues a la substance nerveuse, support obligé du virus vaccin

La toxicité des divers vaccins antirabiques actuellement employés a été étudiée par V. Puntoni (1). Des

(1) V. Puntoni. La Tossicità dei vaccini antirabici. *Annali d'Igiene*, XXXI, fasc. 4, 1921.

recherches de cet auteur, il résulte que la substance nerveuse normale de lapin est dangereuse pour le chien, même lorsque cette matière a été traitée par divers antiseptiques tels que l'acide phénique, par exemple. Des mêmes recherches ressort également la perte du pouvoir toxique de la matière nerveuse du lapin après le traitement par l'éther. Ainsi, expérimentalement, le virus-éther est totalement atoxique. Novi a démontré que les propriétés nocives des antigènes cérébraux résidaient dans les lipoïdes du tissu nerveux. Or, l'éther extrait en grande partie ces substances grasses qui se rassemblent au fond des vases en une couche plus dense que le dissolvant.

Après l'expérimentation, la pratique a établi la parfaite innocuité du virus fixe éthérisé : aucun, parmi les 85 animaux que nous avons vaccinés, n'a présenté le moindre signe d'intoxication. En dépit des doses énormes d'antigène inoculé, nous n'avons observé ni amaigrissement, ni paralysie. Il en a été de même au cours de nombreuses expériences au cours desquelles nous avons injecté des doses massives de 6 à 8 cerveaux éthérisés à des chiens.

5° Mort subite

Ce phénomène a été découvert par M. Remlinger [1]. Si on traite une série de lapins par des injections sous-cutanées de substance nerveuse normale homologue aux doses de 2 à 3 gr. répétées à quelques jours d'in-

(1) P. Remlinger. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, t. XXXIX, p. 1098 et *Ann. Inst. Past.*, septembre 1920, t. XXXIV, p. 650-668.

tervalle, on peut observer, au cours d'une des injections qui suivent la première ou immédiatement après, la mort subite de quelques-uns d'entre eux. Ce phénomène singulier se déroule en quelques secondes après une courte, mais violente phase d'agitation, ou après une symptomatologie extrêmement fruste. L'autopsie montre parfois une coagulation massive du sang veineux. Ce phénomène est très différent de l'anaphylaxie. Il s'en distingue par la durée qui sépare les injections préparantes de l'injection déchaînante (celle-ci peut se réduire à 2 jours dans le phénomène de Remlinger). De plus, l'injection intracérébrale est inopérante alors que chez les animaux anaphylactisés, ce manuel opératoire est éminemment favorable au choc. Nous avons eu l'occasion d'observer le phénomène de Remlinger chez des lapins traités par le virus éther [1]. Nous n'en rapporterons qu'un seul exemple.

Observation. — Un lapin a reçu sous la peau les quantités suivantes de virus-éther :

6 octobre : 73 cg. de virus fixe traité par l'éther durant 26 heures.

9 octobre : 59 cg. de virus fixe traité par l'éther durant 20 heures.

12 octobre : 50 cg. de virus fixe traité par l'éther durant 20 heures.

Le 16 octobre, il reçoit, toujours sous la peau de l'abdomen, 55 cg. de virus traité par l'éther durant 20 heures. On ne constate d'abord aucune particularité, mais 30 secondes environ après l'inoculation, on voit le lapin effectuer trois bonds en avant, et tomber sur le côté, respirer profondément trois ou quatre fois, puis mourir la bouche entr'ou-

(1) J. Bailly. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p 111.

verte. L'autopsie immédiatement pratiquée permet les constatations suivantes : le cœur est encore animé de mouvements systoliques. Les cavités gauches sont vides, le ventricule droit est plein de sang normal. L'oreillette droite est occupée par un volumineux caillot qui en épouse les anfractuosités. Il se prolonge sur une longueur de 12 cm. à l'intérieur de la veine cave postérieure. La veine cave antérieure et la jugulaire, au contraire, renferment du sang liquide. Les viscères abdominaux ont leur lacis veineux énergiquement accusé. Les plus petites veinules du mésentère sont injectées. Tous ces vaisseaux renferment du sang liquide. En résumé, l'autopsie montre une coagulation massive du sang de l'oreillette droite et de la veine cave postérieure.

Nous pourrions multiplier les exemples : au cours de la vaccination de 46 lapins par le virus-éther, nous avons observé 5 cas de mort subite. C'est dire que le phénomène n'est pas très rare. Ainsi l'action de l'éther n'enlève pas à la substance cérébrale de lapin la propriété de provoquer parfois la mort subite au cours d'une série d'inoculations sous-cutanées. Quoique le phénomène n'ait, jusqu'ici, été reproduit expérimentalement que chez le lapin, il y a lieu de le tenir pour possible chez les autres espèces. C'est ainsi que M. Remlinger a observé, il y a une vingtaine d'années, plusieurs cas de mort subite chez des moutons qui, dans le but d'obtenir un sérum antirabique, recevaient sous la peau et à intervalles rapprochés de très fortes doses de cerveaux rabiques [1]. Au cours des vaccinations de 77 chiens, nous n'avons pas eu à déplorer une seule fois cet accident. De même, après une série d'expériences sur le chien au cours desquelles nous n'avons pas inoculé moins de 50 animaux avec des doses parfois énormes et fréquemment répétées de substance nerveuse fraîche ou éthérisée.

(1) P. Remlinger. Mort subite du lapin au cours d'inoculations sous-cutanées de substance nerveuse homologue. *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. XXXIV, septembre 1920, p. 662.

La mort subite des animaux au cours du traitement par le virus-éther doit donc être tenue pour un accident dont la possibilté peut être envisagée comme un risque négligeable dans la pratique.

CHAPITRE VI

Vaccination antirabique et législation sanitaire

Il est absolument incontestable que les mesures légales temporaires ou permanentes sont capables non seulement d'éteindre les foyers sporadiques de rage animale, mais encore d'amener la disparition complète de la maladie, pour peu que les conditions géographiques se prêtent à leur application. C'est également un fait qu'en France, la police sanitaire de la rage n'est appliquée que d'une manière peu uniforme et, le plus souvent intermittente. Certes, les grandes cités, dotées d'administrations municipales puissantes et, dans une certaine mesure, indépendantes des vicissitudes changeantes des temps, sont capables de prendre les mesures édictées par la loi en dépit des vives et multiples récriminations du public. Mais, combien de petites villes, de communes rurales sont encore réfractaires ? Combien de maires sont résolus à vaincre les résistan-

ces actives ou la force d'inertie des propriétaires de chiens et de chats en ce qui concerne la saisie des animaux errants en tout temps et la mise à mort sans rémission des suspects en temps d'enzooties. Les conséquences de cet état de choses sont des plus fâcheuses. D'une part, on favorise la perpétuation de la rage, la culture du virus *in vivo,* et, d'autre part, on assiste à une sorte d'affaissement du respect du public pour la loi. Ce sont les prescriptions de cette dernière visant les animaux *suspects* qui soulèvent le plus de résistances. Le décret du 6 octobre 1904 portant règlement d'administration publique pour l'exécution de la loi sur le Code rural définit la suspicion des carnivores en matière de rage. Sont réputés *suspects* « ...les chiens et les chats mordus ou roulés par un animal enragé, ou ayant été en contact avec lui ». La circulaire du 1er octobre 1904 étend encore l'acception de la suspicion. Les carnivores suspects sont ceux « ...qui, ayant été en contact avec un chien enragé, ont pu être mordus par lui, et pour lesquels il est impossible d'établir qu'ils n'ont pas reçu de morsure ». En pratique, ce sont tous les chiens qui ont erré en liberté sur la voie publique au moment du passage d'un chien enragé dans une localité qui sont visés par cette définition. Ils sont tous suspects, car il est presque toujours impossible d'établir qu'ils n'ont pas reçu de morsure. Ils doivent être immédiatement abattus. (Art. 38, loi du 21 juin 1898).

Les infractions à cette disposition sont réprimées par l'application des articles 30 et 31 de la loi sur le Code rural. Les peines sont de 6 jours à 2 mois de prison et de 16 à 400 fr. d'amende, ou de deux à six mois de

prison et de 100 à 1.000 fr. d'amende, suivant les circonstances.

En dépit des prescriptions formelles et des peines encourues, les propriétaires de chiens et de chats « suspects » se soumettent avec les plus grandes difficultés à la police sanitaire. Ils essayent souvent, et non sans succès, tous les moyens pour y échapper. Ils tentent de conserver leurs animaux en les maintenant séquestrés à l'intérieur d'un local. Ils ne répondent pas aux injonctions du maire ou de la police municipale, ils expédient l'animal condamné et prétendent qu'il s'est évadé ou qu'il a été abattu. On pourrait citer de nombreux exemples concrets. Les innombrables défaillances de l'autorité, en ce qui concerne l'application de la loi aux carnivores portent à croire que celle-ci n'est plus en harmonie avec la mentalité actuelle. Elles sont la preuve que la prophylaxie, chez le chien en particulier, ne se limite pas à une objective question de police, mais qu'il s'y mêle des considérations affectives qui méritent de n'être point systématiquement négligées comme on a eu tendance à le faire jusqu'ici. Autant la mise à mort immédiate du chien et du chat pris de rage est comprise et admise par tous, autant la condamnation des animaux roulés et mordus paraît injuste et barbare. Le public n'ignore plus ce qu'il y a d'essentiel dans les grandes conquêtes scientifiques. Il sait que l'homme inoculé de la rage par morsure peut être efficacement protégé contre l'éclosion de la maladie, il ne comprend pas les raisons pour lesquelles certains animaux domestiques sont écartés systématiquement par la loi des bienfaits de la vaccination.

En résumé, le temps paraît proche où la France, suivant en cela des exemples venus de l'étranger, devra faire une part aux moyens médicaux dans la prophylaxie antirabique, conformément aux résolutions adoptées par la Conférence Internationale de la Rage de 1927 : Chapitre III, paragraphe 6. On conçoit parfaitement que les modifications de la législation ne soient faites qu'avec une extrême prudence, cependant des adoucissements aux prescriptions actuelles sont indispensables. Selon nous, la réglementation devrait admettre :

1° La vaccination préventive du chien;

2° La vaccination après morsure des solipèdes et des ruminants — pratique d'ailleurs autorisée par la loi sanitaire;

3° La revaccination des chiens « suspects » vaccinés depuis moins d'un an. Tout chien vacciné préventivement, qui serait mordu ou roulé dans le cours de l'année qui suit la vaccination, ne serait plus abattu, mais conservé par son propriétaire, à condition d'être soumis par ses soins à une nouvelle vaccination et d'être tenu par lui en observation pendant une période de six mois. Telle serait la seule circonstance où la loi envisagerait — pour le moment — la vaccination du chien après morsure.

Quant au chat, on peut admettre qu'il ne soit l'objet d'aucune vaccination, soit préventive, soit curative.

CHAPITRE VII

Conclusions

I. — Jusqu'ici, les animaux domestiques ont peu profité des travaux de Pasteur sur la Rage. Une des obligations les plus humiliantes de la pratique vétérinaire est celle d'abattre, au lieu de les soigner, les chiens mordus ou roulés par des animaux enragés.

II. — Scientifiquement, la question est close. La possibilité d'immuniser solidement les animaux, le chien en particulier, est démontrée depuis longtemps. Parmi les nombreuses méthodes connues, les unes d'un intérêt purement doctrinal, n'ont pas franchi les limites du laboratoire; les autres, peu nombreuses, ont affronté les épreuves de la pratique.

III. — La pratique, après l'expérimentation, a établi à la fois la haute efficacité et l'innocuité du virus-éther. L'état réfractaire conféré est extrêmement accusé. Cette propriété résulte de deux facteurs qui, selon nous, doivent nécessairement être associés dans la vaccination

des animaux : d'une part le vaccin mis en œuvre est vivant; d'autre part, il est administré à des doses extrêmement élevées, massives pour ainsi dire.

IV. — La vaccination antirabique des animaux, comme toutes les immunisations actives s'établit au prix d'une réaction de l'organisme. Cette réaction comporte certains risques. La pratique a démontré que ces derniers sont, avec le virus-éther réduits à des proportions telles qu'ils ne sauraient un seul instant être mis en balance avec les bienfaits de la vaccination. Le virus-éther, en effet, s'est montré incapable de faire éclore la « rage de laboratoire » ; les paralysies, les phénomènes d'intoxication dus à la substance nerveuse hétérogène n'ont jamais été constatés. L'action de l'éther rend le vaccin atoxique; les résultats de la pratique confirment à cet égard les conclusions expérimentales de Puntoni.

V. — La méthode est peu onéreuse. En effet, elle utilise les cerveaux de lapins ayant succombé au virus-fixe. Or, ces organes sont habituellement détruits avec les cadavres des lapins de passage dans la plupart des Instituts Antirabiques, lesquels ne prélèvent que les moelles pour le traitement de l'homme. Il est donc possible d'obtenir économiquement le virus-éther vétérinaire et de le livrer à bon compte au praticien. Préparé avec de l'eau glycérinée à 50 % ou formolée à 1 pour 1.800, le vaccin est susceptible d'une conservation de 6 à 7 jours. Il peut donc voyager et être expédié en ampoules prêt pour l'emploi. Il répond aux principales nécessités de la pratique vétérinaire.

VI. — Toutes les fois que les mesures sanitaires visant les chiens mordus ou roulés par des animaux enragés peuvent êtr appliquées, on assiste à l'extinction des endémies de rage animale. Cependant, lorsque ces dispositions ne sont pas respectées dans leur rigueur, la vaccination antirabique peut concourir efficacement avec les mesures sanitaires à l'extinction des foyers de rage. Dans ces dernières années, des progrès ont été réalisés qu'a sanctionnés la Conférence Internationale de la Rage tenue à Paris du 26 au 30 avril 1927. Le moment paraît venu de retoucher la législation sanitaire de manière à faire profiter — avec toute la prudence désirable — le pays de ces découvertes.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire de Lyon,*
CH. PORCHER.

Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire,
J. BASSET.

Pour le Doyen,
L'Assesseur,
Dr ETIENNE ROLLET.

Le Président de la Thèse,
Dr F. ARLOING.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 19 Avril 1928.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
GHEUSI.

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos 5

Chapitre Premier. — Diverses méthodes de vaccination du chien 9

Chapitre II. — Bases scientifiques de la méthode du virus-éther 29

Chapitre III. — Préparation et utilisation du vaccin 37

Chapitre IV. — Résultats observés au cours de l'application de la méthode 41

Chapitre V. — Inconvénients et dangers des vaccinations antirabiques des animaux . 53

Chapitre VI. — Vaccination antirabique et législation sanitaire 67

Chapitre VII. — Conclusions 71

IMP. BOSC FRÈRES & RIOU
42, QUAI GAILLETON
LYON