

ZVao 1982

INSTITUT D'ÉLEVAGE ET DE MÉDECINE
VÉTÉRINAIRE DES PAYS TROPICAUX

REVUE D'ÉLEVAGE

ET DE

MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

DES PAYS TROPICAUX

**Histopathologie de la rage
chez diverses espèces animales
de l'ouest africain**

Incidences cliniques et pathogéniques

par G. THIERY

Tome XIII (nouvelle série)

N° 4 — 1960

===== VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS =====
23, rue de l'École-de-Médecine, PARIS-VI"

Histopathologie de la rage chez diverses espèces animales de l'ouest africain

Incidences cliniques et pathogéniques

par G. THIERY

Selon les classiques, le virus rabique est unique ainsi que la maladie qu'il provoque. Cependant certaines particularités cliniques sur lesquelles nous avons déjà insisté (1-2-3) de même que des anomalies histopathologiques observées sur les ganglions de Gasser utilisés pour le diagnostic de la rage, nous ont conduit à reconsidérer le problème. Des notions bien établies nous sont apparues n'être l'apanage que de quelques espèces animales, aussi le comportement du virus rabique diffère-t-il selon l'organisme auquel il s'attaque. Le but du présent travail est de mettre en évidence les variations lésionnelles que produit ce virus et ainsi d'expliquer les faits cliniques, certaines incidences pathogéniques et l'impasse dans laquelle semble s'engager la thérapeutique.

* * *

Avant de passer en revue les lésions engendrées, par le virus rabique dans le système nerveux des divers mammifères, nous allons rappeler et, le cas échéant, préciser l'ensemble des modifications qu'il est susceptible de provoquer. Ensuite seulement seront envisagées leur présence éventuelle et leur intensité en fonction de l'espèce animale.

Avant d'aborder cette étude, il convient de souligner que les faits rapportés ont été étudiés dans l'ouest africain et plus particulièrement à Dakar. Il n'est pas certain qu'ils soient valables pour le reste du monde. Par ailleurs, cette étude est limitée à un certain nombre d'espèces ; il

serait souhaitable qu'elle soit poursuivie sur celles que l'on rencontre en d'autres points du globe.

I. — HISTOPATHOLOGIE GÉNÉRALE DE LA RAGE

1° La méningo-encéphalomyélite aiguë non purulente de la rage

Elle comporte une méningite accompagnée d'une congestion, d'une périvasculite d'intensité variable, d'une infiltration cellulaire tissulaire, d'une réaction gliale, d'une formation d'inclusions cellulaires et d'une dégénérescence cellulaire. La méningite rabique d'intensité variable est lymphocytaire. Elle s'observe essentiellement dans les plis du cervelet et à la base du cerveau, mais aussi dans les sillons de l'encéphale et de la moelle.

La congestion et l'oedème périvasculaire sont le plus souvent très discrets. Exceptionnellement ils sont compliqués de microhémorragie dans l'encéphale et surtout la moelle épinière. Si l'animal est saigné au cours de l'agonie, la congestion n'est pas visible. La périvasculite est beaucoup plus importante à considérer. Elle ne peut se produire qu'au niveau des petits vaisseaux, habituellement artérioles, pourvus d'une gaine lymphatique. La lésion est ébauchée par une margination des leucocytes, principalement des lymphocytes. Ces derniers apparaissent ensuite dans les espaces lymphatiques de VIRCHOW-ROBIN et ne dépassent pas la membrane névroglie limitante : ils constituent les manchons périvasculaires. A un stade plus avancé,

il y a rupture de cette membrane et irruption des cellules qui forment les infiltrats périvasculaires. A partir de ceux-ci, les leucocytes peuvent essaimer dans le tissu avoisinant et constituer, les infiltrats cellulaires. Les cellules trouvées dans cette lésion sont principalement des lymphocytes auxquels s'adjoignent quelques histiocytes dérivant de la paroi lymphatique. Ils constituent exclusivement l'infiltration périvasculaire chez le cheval. Chez les carnivores, il s'y ajoute habituellement quelques polynucléaires neutrophiles, tandis que chez certains muridés des polynucléaires éosinophiles y sont adjoints. La zone de prédilection de cette lésion est généralement la base du cerveau. Mais à côté de cette infiltration à point de départ périvasculaire, on peut rencontrer dans tout l'encéphale, et même dans la moelle épinière, une infiltration diffuse toujours modérée où les polynucléaires neutrophiles sont assez abondants. Nous devons encore signaler une localisation de la périvascularite qui n'a, à notre connaissance, jamais été relevée, c'est celle que l'on peut rencontrer dans le tissu adipeux entourant la moelle épinière, notamment chez les bovidés.

La réaction gliale qui touche essentiellement la microglie, consiste principalement en une multiplication et une mobilisation constituant les foyers de prolifération gliale. Les cellules s'accumulent autour des cellules nerveuses (pseudo-neuronophagie) et prennent leur place lorsqu'elles dégénèrent (neuronophagie vraie). Elles figurent alors les nodules de Babès. De même que FIELD (4), nous n'avons retrouvé l'aspect « lamellaire » des cellules de la microglie décrit par LOLLADO, puis HORTEGA, que chez le lapin infecté par le virus fixe.

Les inclusions cellulaires ou corps de Négri peuvent se rencontrer dans les cellules nerveuses des cornes d'Ammon, du cervelet (cellules de Purkinje) et de tout le système cérébrospinal. On peut noter de même une pycnose cellulaire avec dégénérescence tigroïde, notamment dans la corne d'Ammon. En outre, les techniques appropriées mettent en évidence une lésion constante, précoce et spécifique d'après RAMON Y CAJAL et GARCIA IZCARA : l'hypertrophie des neurofibrilles des cellules nerveuses et la désagrégation avec dispersion dans le nucléoplasme des sphérules chromatiques du noyau. Nous avons retrouvé cette lésion chez le chien et le

chat, mais nous ne l'avons pas recherché chez les autres animaux.

2° La ganglio-névrite

Cette lésion s'observe au niveau des ganglions nerveux et des nerfs tant cérébrospinaux que sympathiques. Elle consiste en une infiltration cellulaire, une satellitose, équivalente de la réaction gliale, une formation d'inclusions cellulaires et une névrite.

L'infiltration cellulaire est de même nature que celle de l'encéphale. Elle débute très nettement au niveau des petits vaisseaux sanguins. Dans les ganglions sympathiques, elle affecte souvent exclusivement la disposition périvasculaire à la manière des infiltrats périvasculaires du cerveau.

La satellitose consiste au début en une hypertrophie et une multiplication des cellules satellites des neurones. A un stade plus avancé correspond la neuronophagie dont le stade extrême est le nodule de Van Gehuchten et Nelis.

Les inclusions cellulaires représentent généralement des corps de Négri, parfois des granulations de Koch et Rissling ou de Manouelian. Leur importance varie avec les phénomènes inflammatoires et les espèces animales. Signalement, afin de n'y pas revenir, que la présence chez certains animaux (cobaye, muridés divers, hérisson) de cellules binucléées dans les ganglions sympathiques, et plus particulièrement dans les ganglions stellaires, ne modifie en rien la répartition des corps de Négri dans ces cellules.

La névrite, lorsqu'elle est perceptible, est toujours très faible chez les muridés et les hérissons. Nous avons noté la présence d'une nette infiltration dans les gaines externes des nerfs, sous forme d'une véritable périnévrite tant nerveuse que ganglionnaire (fig. 1).

3° Lésions particulières du système nerveux de la vie autonome

A ce système, on peut rattacher la médullosurrénale où il est possible d'observer une infiltration lymphocytaire analogue à celle du système nerveux central. Des corps de Négri, en nombre considérable parfois, ont été notés chez certaines espèces animales.

Le plexus myentérique gastro-intestinal est le siège, dans certains cas, d'une discrète infiltra-

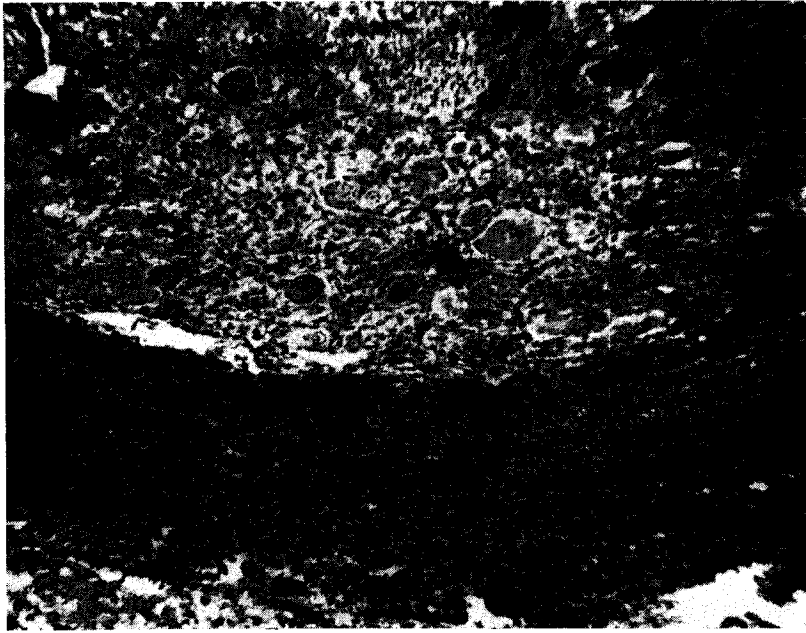


Fig. 1. — Ganglion rachidien d'un rat de Gambie : la périphérie du ganglion situé au bas de la photo est formée par une accumulation importante de cellules inflammatoires. (Rage des rues ; hématoxyline-éosine ; X 80).

tion cellulaire ou d'une réaction gliale. Des corps de Négri peuvent être décelés dans les neurones. Il nous a été même donné de rencontrer une infiltration lymphoïde et des corps de Négri dans le *glomus consticus*.

4^o Lésions des glandes salivaires

Dans les diverses glandes salivaires, même dans les plus petits glandules de la base de la langue, le virus rabique des rues produit une infiltration cellulaire lymphoïde dont le point de départ est encore la périphérie de petites artérioles accompagnant les canaux salivaires.

En résumé, on peut trouver, dans tout le système nerveux et dans les glandes salivaires, des lésions inflammatoires ayant un point commun : l'atteinte du réseau lymphatique périvasculaire se manifestant par une infiltration de lymphocytes et, occasionnellement, de polynucléaires. Ceci explique le rôle du réseau lymphatique dans la plupart des viroses neurotropes en général et la rage en particulier. La rage apparaît, au début, comme une lymphangite nerveuse avec atteinte des neurones et de la névroglie.

Il va sans dire que toutes les lésions précédentes peuvent se rencontrer chez un même animal, tels les muridés et le chien, mais elles ne montreront pas la même intensité chez toutes les espèces ; bien plus, certaines peuvent manquer. Aussi allons-nous les passer en revue chez les divers mammifères enragés naturellement ou expérimentalement que nous avons pu examiner.

II. — HISTOPATHOLOGIE COMPARÉE DE LA RAGE

Nous avons étudié la rage chez les animaux suivants : chien, chacal, chat, cheval, vache, bouc, porc, lapin, cobaye, rat blanc, rat à capuchon, rat gris sauvage, rat de gambie, rat palmiste, souris blanche, souris grise, hérisson. En dehors du chien, du chat et du chacal dont la rage naturelle a servi de base à l'étude, chez toutes les espèces il a été procédé à l'inoculation avec de la salive virulente pour le virus des rues par voie sous-cutanée ou intra-musculaire et avec une suspension de cortex cérébral par voie intracérébrale ou sous-occipitale (chez les grands animaux) pour le virus fixe. Il sera pré-

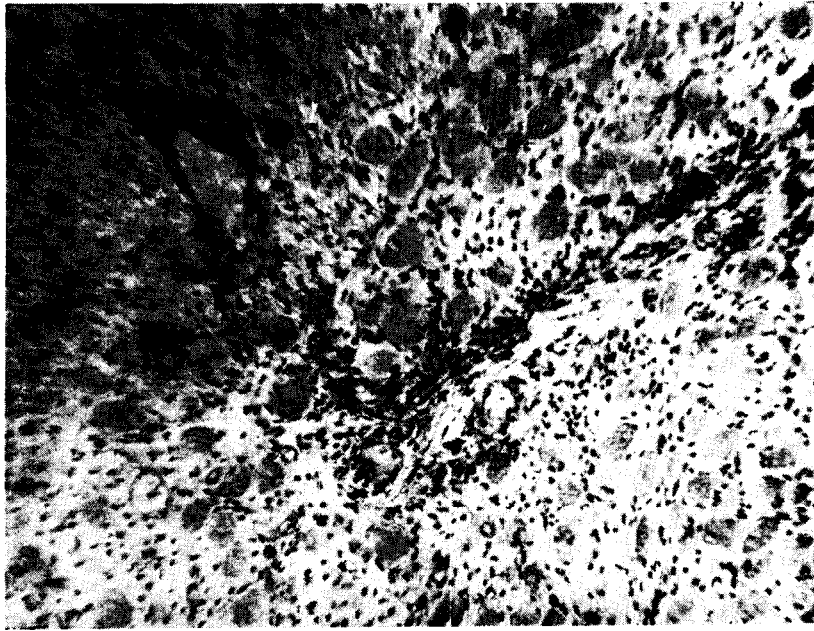


Fig. 2. — Ganglion cervical supérieur d'un chien : l'infiltration par les cellules inflammatoires est localisée à la périphérie des petits vaisseaux (Rage des rues ; hématoxyne-éosine ; X 120).

cisé à propos des diverses espèces animales le nombre d'animaux d'expérience.

Pour chaque observation, les prélèvements suivants ont été pratiqués : cortex cérébral frontal, cortex cérébral occipital, base du cerveau au niveau des tubercules quadrijumeaux, cornes d'Ammon, bulbe, cervelet et protubérance, moelle épinière au niveau des renflements cervical et lombaire et des zones cervicale et dorsale, ganglions nerveux sensitifs, ganglions de Gasset, ganglions plexiformes lorsqu'ils existent, ganglions rachidiens à divers étages, ganglions sympathiques (stellaires, cervicaux supérieurs et inférieurs), paroi de l'estomac et de l'intestin (pour observation du plexus myentérique), surrénales, glandes salivaires sous-maxillaires et parfois parotides. Exceptionnellement le glomus caroticus a été l'objet d'examens.

1° La rage du chien

Nous avons étudié le système nerveux complet de 14 chiens affectés de rage naturelle, de 16 chiens enrégés expérimentalement avec le virus des rues par diverses voies, de 8 chiens inoculés avec le virus fixe (souche de l'Institut

Pasteur de Dakar et souche de l'Institut Pasteur de Paris) par voie sous-occipitale ou par voie sous-cutanée. Dans ce dernier cas, il s'agissait de chiens âgés de 3 à 6 mois et de 15 chiens témoins normaux ou affectés de maladie de Carré, d'eczéma, etc.. Malheureusement la seule observation de toxoplasmose canine confirmée que nous ayons faite à Dakar n'a été diagnostiquée qu'à l'issue d'examens histologiques, alors que le système nerveux avait déjà été détruit.

La rage naturelle à *virus des rues* produit une méningite faible chez les jeunes chiens, une périvascularité faible localisée, lorsqu'elle existe, à la base du cerveau et dans la moelle épinière, une légère réaction gliale chez les jeunes chiens accompagnée de nodules de Babès. L'infiltration cellulaire lympho-histiocytaire avec quelques polynucléaires neutrophiles est constante et généralement accusée dans les ganglions sensitifs, elle est très fréquente, mais plus modérée, dans les ganglions sympathiques avec une disposition habituellement périvasculaire (fig. 2). Les nodules de Van Gehuchten sont constants et toujours en assez grand nombre. Parfois plus de deux tiers des cellules ont disparu des ganglions sensitifs, mais ils sont beaucoup moins abondants dans

les ganglions sympathiques. On peut les déceler dans le ganglion sympathique de la glande sous-maxillaire. L'infiltration lymphoïde de la médullo-surrénale est habituelle, celle des glandes salivaires ne se rencontre que dans un tiers des cas, mais elle peut affecter même les plus petits glandules salivaires de la base de la langue. Les corps de Négri sont très fréquemment observés en grande abondance (80 p. 100 des cas) dans les cornes d'Ammon, moins souvent dans la base du cerveau, du cervelet (cellules de Purkinje). Ils sont plus rares dans le reste de l'encéphale, et exceptionnels dans la moelle épinière. On en trouve quelquefois, mais très peu, dans les ganglions de Gasser-, les ganglions sympathiques et le plexus myentérique. Nous en avons observé une fois dans le glomus caroticus.

La rage expérimentale à virus des rues produit des lésions identiques, mais lors de l'inoculation intracérébrale ou sous-occipitale, la méningite est plus accusée. En outre, par passage par voie intra-cérébrale de virus des rues, la périvascularite et l'infiltration leucocytaire s'accroissent.

A côté de ces observations où l'histopathologie est caractéristique, il en est où toutes les lésions du système nerveux central peuvent faire défaut, mais alors persistent toujours celles des divers ganglions nerveux.

Soulignons enfin que nous avons étudié conjointement pour le diagnostic de la rage plus de 50 ganglions de Gasser de chiens enragés. Jamais en cas de rage positive, n'ont manqué l'infiltration, la neuronophagie et la présence de nodules de Van Gehuchten. L'absence de ces lésions semble autoriser, sinon à conclure d'une manière formelle à l'absence de rage, ce qui est vraisemblable, du moins à observer des mesures plus clémentes vis-à-vis des contaminés.

La rage à virus fixe s'accompagne de signes inflammatoires plus marqués : méningite de la base du cerveau, des gros plis du cerveau et des sillons du cervelet, périvascularite accusée cérébro-spinale et forte réaction gliale. L'infiltration cellulaire des ganglions sensitifs est plus faible, elle affecte rarement les ganglions sympathiques. Les nodules de Van Gehuchten sont nombreux dans les ganglions sensitifs et très rares dans les ganglions sympathiques.

2° La rage du chacal

Nous ne possédons qu'une observation complète de rage des rues du chacal. Elle se présentait identique à la rage canine classique.

3° La rage du chat

La rage naturelle n'a été constatée que chez trois animaux, mais nous avons infecté expérimentalement 12 chats en général très jeunes avec le virus des rues et 6 chats avec le virus fixe. Le mode d'infection consistant à faire plusieurs morsures au travers des poils, sur l'animal anesthésié, à l'aide d'une pince trempée dans la salive virulente, n'aboutit que très rarement à l'infection des sujets réceptifs,

Le virus des rues n'engendre qu'une faible inflammation du système nerveux central sous forme d'une discrète méningite cérébelleuse, d'une légère périvascularite de la base du cerveau, seulement ébauchée dans la moelle. La réaction gliale de la base du cerveau, du cervelet et de la moelle est faible, mais il existe quelques nodules de Babès. L'infiltration lymphocytaire avec de rares polynucléaires neutrophiles est très modérée ou faible dans les ganglions sensitifs et plus réduite encore lorsqu'elle existe dans le système sympathique. Il n'y a que très peu de nodules de Van Gehuchten. L'infiltration leucocytaire de la médullo-surrénale est peu fréquente, elle est rare dans les glandes salivaires même lorsque la salive est virulente. Les corps de Négri sont très abondants surtout chez les jeunes dans les cornes d'Ammon, la base du cerveau, les cellules de Purkinje du cervelet, les ganglions de Gasser et les autres ganglions sensitifs. Ils sont exceptionnels dans le cervelet de chats adultes et âgés.

Il convient ici encore de signaler l'existence de rage féline sans la moindre inflammation du système nerveux central. Comme elle est discrète dans les ganglions nerveux, le diagnostic histologique ne peut être posé ou même confirmé par leur observation.

Le virus fixe produit une méningite plus ou moins marquée de tout l'encéphale. Elle est surtout prononcée à la base du cerveau et dans les sillons du cervelet. La périvascularite est accusée dans tout le système cérébro-spinal, elle accompagne une forte réaction gliale avec nodules de Babès. Dans les ganglions sensitifs, l'infil-



Fig. 3. — Corne d'Ammon d'un cheval l'infiltration lymphocytaire de la gaine de Virchow-Robin des artérioles est particulièrement bien visible (Virus fixe ; hématoéine-éosine ; X 20).



Fig. 4. — Tissu adipeux entourant la moelle épinière du bœuf : noter l'existence de nombreux et volumineux manchons d'infiltration péri-vasculaire (Rage à virus fixe ; hématoéine-éosine ; X 20).

tration lymphocytaire est assez modérée et son origine périvasculaire est nettement perceptible. Il existe une légère satellitose avec quelques nodules de Van Gehuchten. Les ganglions sympathiques sont normaux en général ; quelquefois on note une légère périvascularite à lymphocytes dans les ganglions cervicaux supérieurs.

4^o La rage du cheval

Nous n'avons pu étudier qu'un seul cheval hors d'âge inoculé par voie sous-occipitale avec le virus fixe. Toutefois nous avons relevé par deux fois la présence de corps de Négri dans les cornes d'Ammon d'un cheval et d'un âne atteints de rage naturelle.

Le virus fixe entraîne chez le cheval une inflammation très prononcée avec une infiltration exclusive de lymphocytes. La méningite est très nette, la périvascularite est intense tant pour le cerveau (fig. 3) que pour la moelle épinière. Il existe une légère infiltration lymphocytaire et une forte réaction gliale avec nodules de Babès. L'infiltration des ganglions sensitifs est intense ; elle est réduite et seulement périvasculaire dans les ganglions sympathiques. Les nodules de Van Gehuchten sont très peu abondants et rares dans les ganglions sympathiques. Les surrénales sont normales. Il n'a pas été possible de déceler la dégénérescence cellulaire qu'engendre le virus fixe chez le lapin.

5^o La rage de la vache

Nous n'avons inoculé qu'une seule vache avec le virus fixe, mais nous avons néanmoins examiné plusieurs cornes d'Ammon de vaches enrégées naturellement. Elles renfermaient des corps de Négri.

Chez la vache inoculée, le virus fixe n'a produit qu'une inflammation assez modérée : la méningite est absente, la périvascularite est faible dans tout le système cérébro-spinal, l'infiltration cellulaire existe en petits foyers de lymphocytes avec de rares polynucléaires neutrophiles, tandis que l'infiltration diffuse est très discrète. Les nodules de Babès sont rares, la réaction gliale est peu marquée. Les cornes d'Ammon sont normales.

Les ganglions nerveux sensitifs sont infiltrés à la fois de petits foyers de lymphocytes avec quelques polynucléaires neutrophiles et d'une

manière diffuse mais peu intense. La satellitose se manifeste par l'hypertrophie des cellules satellites des neurones. Il existe une légère neuronophagie débutante, mais pas de nodules de Van Gehuchten.

Dans les ganglions sympathiques et plus particulièrement dans le ganglion stellaire, existe une périvascularite à lymphocytes assez accusée, de même la surrénale montre une légère infiltration lymphocytaire.

Chez cet animal, nous avons observé une grande quantité d'infiltrats périvasculaires dans le tissu adipeux entourant la moelle épinière et quelques nerfs (fig. 4).

6^o La rage du bouc

Deux jeunes animaux ont été inoculés l'un par voie intramusculaire avec le virus des rues, l'autre par voie sous-occipitale avec le virus fixe. Quatre sujets âgés ont été inoculés par voie intramusculaire avec une forte dose de virus des rues sans provoquer le moindre trouble après plus de 6 mois d'observation chez trois animaux ; le quatrième est mort de cachexie après 4 mois, malgré une alimentation identique et un parasitisme intestinal très réduit. Il n'a pas été décelé de lésion du système nerveux.

Le virus des rues n'engendre qu'une inflammation relativement discrète sous forme de méningite très faible localisée au fond de quelques sillons du cervelet et de périvascularite très réduite ; son maximum d'intensité se situe dans le bulbe et la moelle épinière lombaire. La réaction gliale est faible, l'infiltration cellulaire lymphomonocytaire diffuse est peu marquée et en foyers ; elle est strictement localisée au niveau du bulbe. Les corps de Négri n'ont pas été retrouvés dans les cornes d'Ammon ; ils sont rares dans les cellules de Purkinje du cervelet. Sur deux cornes d'Ammon de bouc et une de gazelle envoyées pour diagnostic, nous avons décelé d'assez nombreux Corps de Négri.

Les ganglions sensitifs présentent tous une légère infiltration lymphocytaire et une forte satellitose avec de nombreux nodules de Van Gehuchten ; les corps de Négri n'ont été vus que dans quelques ganglions rachidiens.

Les ganglions sympathiques ne présentent qu'une légère infiltration lymphocytaire localisée au ganglion stellaire. La médullo-surrénale est

atteinte par une légère infiltration lymphocytaire.

Dans les glandes sous-maxillaires, rares et petits foyers de périvascularite lymphocytaire autour de quelques canaux excréteurs.

La rage à *virus* fixe présente, par rapport à la rage des rues, des signes d'inflammation plus marquée : méningite légère de la base du cerveau et du cervelet, périvascularite très accusée de la base du cerveau et du cortex cérébral, mais discrète dans la moelle et localisée seulement au niveau du renflement cervical et de la zone dorsale. Les cornes d'Ammon sont normales,

Dans les ganglions sensitifs, on note une périvascularite nette et une infiltration lymphocytaire diffuse bien visible dans les ganglions rachidiens et plexiformes, mais presque inexistante pour les ganglions de Gasset. La satellitose est assez accusée, la neuronophagie est modérée et il n'y a que de rares nodules de Van Gehuchten et Nélis. Les divers ganglions sympathiques et la médullo-surrénale sont normaux,

7° La rage du porc

Nous avons inoculé deux porcelets âgés d'environ 3 mois, l'un avec le virus des rues par voie intramusculaire, l'autre avec le virus fixe.

Le virus des rues produit une inflammation prononcée de tout le système cérébrospinal, sous forme de périvascularite accusée associée à une intense réaction gliale avec nodules de Babès et légère infiltration lymphocytaire. Parmi les ganglions nerveux sensitifs, les ganglions rachidiens sont fortement infiltrés de lymphocytes et de quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, alors que cette infiltration est faible pour tous les autres, de même que pour les ganglions sympathiques. Il existe une légère satellitose, mais les nodules de Van Gehuchten et Nélis sont rares dans les divers ganglions, sauf dans les ganglions rachidiens où ils sont cependant peu fréquents. On enregistre aussi une infiltration de la médullo-surrénale. Les corps de Négri sont absents des cornes d'Ammon et rares dans le bulbe. Nous en avons néanmoins observé d'assez nombreux dans une corne d'Ammon de porc affecté de rage naturelle.

Le *virus fixe* est responsable d'une inflammation de même nature, mais beaucoup plus discrète, puisqu'elle ne siège que dans les hémis-

phères cérébraux. Les cornes d'Ammon en dehors de la périvascularite sont normales.

L'infiltration cellulaire diffuse des ganglions sensitifs est discrète, de même que la satellitose, mais les ganglions sympathiques et les surrénales sont normaux. En outre une légère périvascularite lymphocytaire se manifeste.

8° La rage du lapin

Nous avons utilisé 8 lapins pour étudier le virus des rues par inoculation par voie sous-cutanée et intramusculaire et 12 lapins pour le virus fixe.

La rage à *virus* des rues chez le lapin ne se traduit que par une inflammation relativement discrète de tout le système cérébrospinal. La périvascularite est faible dans l'encéphale, mais marquée dans la moelle ; l'infiltration cellulaire de lymphocytes et de quelques polynucléaires n'est que très discrète, de même que la réaction gliale ; les nodules de Babès sont rares. Les corps de Négri sont habituellement en nombre modéré et ne se rencontrent guère que dans les cornes d'Ammon ; ils peuvent manquer totalement. Dans les ganglions sensitifs, l'infiltration lymphocytaire est accusée, la satellitose et les nodules de Van Gehuchten et Nélis sont peu abondants ; les corps de Négri y sont exceptionnels. Dans les ganglions sympathiques aussi bien cervicaux supérieurs que stellaires, la périvascularite est nette, mais les corps de Négri manquent. Nous n'avons observé qu'une fois une infiltration des ganglions du plexus myentérique intestinal.

La rage à *virus fixe*, si elle entraîne habituellement des phénomènes inflammatoires accusés (périvascularite de tout l'encéphale et de la moelle, infiltration lymphocytaire avec quelques polynucléaires neutrophiles), peut intervenir sur un système nerveux où ces lésions sont difficiles à mettre en évidence. La réaction gliale est souvent nette ainsi que les nodules de Babès. Mais on ne rencontre que rarement la dégénérescence nucléaire particulière au virus fixe dans la couche externe des cornes d'Ammon. Elle se présente généralement sur les animaux infectés pendant les mois de mai et juin. Ce point particulier fera l'objet de la discussion sur les particularités de la rage. Dans les ganglions sensitifs, l'infiltration par les lymphocytes et quelques poly-

nucléaires neutrophiles est prononcée, la satellitose bien visible, mais les nodules de Van Gehuchten et Nélis peu abondants. Le système sympathique et la médullo-surrénale sont normaux.

9° La rage du cobaye

Nous avons utilisé 12 cobayes, la moitié pour l'étude du virus des rues et la moitié pour celle du virus fixe.

Le virus des **rues** ne produit qu'une discrète inflammation cérébrospinale. La périvascularite, lorsqu'elle existe, est tout juste ébauchée, l'infiltration de lymphocytes et de quelques polynucléaires neutrophiles est faible dans l'encéphale et encore moins prononcée dans la moelle épinière. Le plus souvent, seul le renflement cervical est atteint et le reste est normal ou très faiblement lésé. La méningite s'observe de temps en temps au niveau du cervelet et même de la base du cerveau. Par contre, les corps de Négri se rencontrent habituellement en grande abondance dans les cornes d'Ammon et l'hippocampe. On les retrouve dans le cortex cérébral, dans les cellules de Purkinje du cervelet et plus rares dans le bulbe et la moelle épinière. Ils sont généralement plus abondants chez l'adulte que chez le jeune.

Les ganglions sensitifs sont infiltrés de lymphocytes et de quelques polynucléaires neutrophiles, mais toujours faiblement, ce qui permet l'apparition d'assez nombreux corps de Négri. La satellitose est à peine apparente et les nodules de Van Gehuchten et Nélis sont rares. Les ganglions sympathiques cervicaux sont généralement affectés tandis que les ganglions sympathiques lombaires le sont à un degré plus faible. En outre les corps de Négri y sont parfois abondants. La médullo-surrénale est infiltrée de lymphocytes et les ganglions myentériques sont parfois le siège d'une infiltration de même nature ou de corps de Négri. Les glandes salivaires montrent la périvascularite à lymphocytes autour de quelques canaux salivaires.

Le **virus fixe** est à l'origine généralement d'une intense périvascularite et infiltration leucocytaire. La méningite cérébelleuse est très marquée, elle s'étend souvent jusqu'à la base du cerveau. La réaction gliale est notable. Les ganglions sensitifs sont faiblement atteints ou normaux,

notamment les ganglions de Gasser et la plupart des ganglions rachidiens. L'infiltration cellulaire se trouve à la jonction du ganglion et du nerf. Le système sympathique, les médullosurrénales et les glandes salivaires sont normaux.

10° La rage du rat (genre *Rattus*)

Nous avons utilisé à des fins histopathologiques 12 rats blancs, 12 rats à capuchon et 12 rats gris sauvages (*Rattus rattus*). La moitié des animaux a servi à l'étude du virus fixe et l'autre moitié à celle du virus des rues. Les résultats étant sensiblement identiques, malgré une forme clinique légèrement différente (les rats gris affectés par le virus des rues font une rage souvent agressive, au contraire des rats blancs et des rats à capuchon), nous avons groupé les observations.

La rage à virus des rues ne provoque qu'une discrète inflammation de tout l'encéphale (périvascularite et infiltration de lymphocytes et polynucléaires) localisée à la base du cerveau et au niveau du bulbe ; par contre, celle-ci est bien visible dans toute la moelle épinière ; une méningite cérébelleuse assez accusée est presque toujours notée. Les corps de Négri sont la plupart du temps très abondants dans les cornes d'Ammon et dans tout le cerveau, là où il n'y a pas de phénomènes inflammatoires. De nombreuses cellules nerveuses dégénérées sont pourvues d'un noyau pycnotique. Les ganglions sensitifs sont à peine lésés ou normaux. Ils ne renferment que quelques lymphocytes et polynucléaires neutrophiles, les corps de Négri sont rares. Au contraire, les ganglions sympathiques présentent une infiltration notable de polynucléaires neutrophiles et de quelques lymphocytes et les corps de Négri sont abondants lorsque l'infiltration est faible. La médullo-surrénale est parfois infiltrée de lymphocytes de même que la périphérie de canaux salivaires. Principalement chez le rat gris, les ganglions du plexus myentérique peuvent renfermer des corps de Négri. Assez souvent une périnévrite est mise en évidence.

La rage à virus fixe est caractérisée par une assez importante infiltration cellulaire de polynucléaires neutrophiles accompagnés de quelques lymphocytes et une périvascularite, principalement dans les cornes d'Ammon, la base de l'encéphale et le cortex cérébral, alors qu'elle est faible dans la moelle épinière. La méningite

cérébelleuse est accusée plus particulièrement chez le rat gris ; elle peut s'étendre à la base du cerveau et à la zone occipitale du cortex cérébral. La méningite médullaire est rare. De nombreuses cellules pyramidales sont pycnotiques et en voie de dégénérescence. Les ganglions sensitifs présentent une infiltration de polynucléaires et de quelques lymphocytes, une légère satellitose et quelques nodules de Van Gehuchten et Nélis. Par ordre d'intensité décroissante, ces lésions se rencontrent dans les ganglions plexiformes, les ganglions de Gasser et les ganglions rachidiens. Le système sympathique est intéressant à considérer car s'il est parfois normal, le plus souvent il présente une infiltration cellulaire de même type que celle des ganglions sensitifs. Elle est plus particulièrement marquée au voisinage des artéριοles et s'observe avec prédilection dans les ganglions cervicaux supérieurs et avec une moindre fréquence dans les ganglions stellaires ; on rencontre même parfois de petits corps de Négri. Les ganglions du plexus myentérique, la médullo-surrénale et les glandes salivaires sont normaux. La périnévrise est assez rare.

11° La rage du rat de Gambie ou Kantchioulis (*Cricetamys gambianus*)

Nous avons inoculé 6 animaux par voie sous-cutanée avec le virus des rues et 6 autres avec le virus fixe.

Le virus des rues n'est responsable que d'une inflammation très modérée de l'encéphale et légère de la moelle épinière à ses divers étages, sous forme de périvascularite et d'infiltration de lymphocytes avec de rares polynucléaires. Les corps de Négri sont le plus souvent abondants tant dans les cornes d'Ammon que dans le reste de l'encéphale et le cervelet ; ils sont rares dans la moelle épinière ; toutefois, ils peuvent manquer totalement. Les ganglions nerveux sensitifs sont habituellement le siège d'une infiltration cellulaire de lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et de quelques polynucléaires éosinophiles. Les corps de Négri sont nombreux dans les zones non infiltrées. La neuronophagie est rare. Les ganglions sympathiques présentent la même infiltration cellulaire que les ganglions sensitifs, mais ils sont plus riches en corps de Négri. On note aussi bien à la périphérie des nerfs et des ganglions sensitifs ou sym-

pathiques une infiltration de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Il nous a été possible d'observer à plusieurs reprises, soit une infiltration légère, soit la présence de corps de Négri dans les ganglions des plexus myentériques intestinaux ou gastriques. Bien plus, les cellules entéro-chromo-argentaffines de Kultschitzky peuvent contenir des corps de Négri. Ces derniers peuvent également se rencontrer dans le glomus caroticus. La médullo-surrénale est habituellement le siège d'infiltrats lymphocytaires ; elle peut receler de nombreux corps de Négri (fig. 5). Les glandes salivaires sont généralement infiltrées de lymphocytes aux zones habituelles.

Le virus fixe produit une méningite intense du cervelet souvent étendue à tout l'encéphale et même à une partie de la moelle, et une périvascularite généralement notable dans tout l'encéphale et discrète dans la moelle épinière. L'infiltration de lymphocytes et de polynucléaires est surtout localisée au bulbe. On ne trouve pas de dégénérescence cellulaire du type virus fixe. Les ganglions sensitifs sont le siège d'une infiltration de lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles généralement assez marquée, mais plus faible pour les ganglions rachidiens et de Gasser que pour les ganglions plexiformes. La neuronophagie est toujours discrète. Les ganglions sympathiques sont fréquemment normaux, mais une légère infiltration cellulaire de même type que pour les ganglions sensitifs peut s'observer dans les ganglions cervicaux supérieurs, et avec une fréquence moindre dans le ganglion stellaire. La médullo-surrénale, les ganglions du plexus myentérique intestinal et les glandes salivaires sont normaux.

12° La rage de l'écureuil fouisseur ou rat palmiste (*Euxerus erythropus*)

Nous n'avons étudié que quatre sujets infectés avec deux virus des rues très négrigènes.

Le virus des rues ne produit qu'une légère méningite de la base du cerveau, une discrète périvascularite de cette même zone, ainsi que du bulbe et, dans un cas, de la moelle épinière. L'infiltration lymphocytaire se rencontre dans la moelle, les nodules de Babès y sont peu fréquents. Les corps de Négri, par contre, sont extrêmement abondants dans les cornes d'Am-

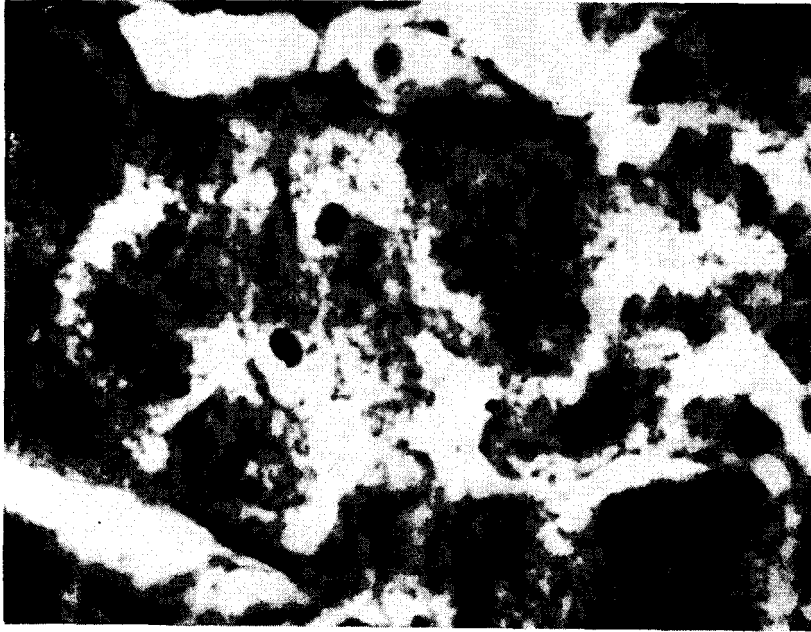


Fig. 5. — Médullo-surrénale du rat de Gambie : Présence de nombreux corps de Négri cytoplasmiques (Rage à virus des rues Seilers ; X 1.000).

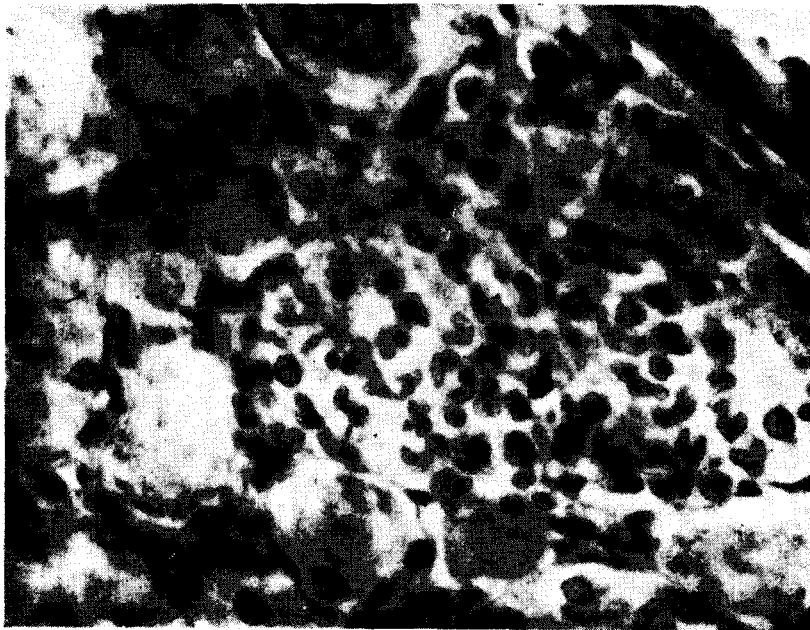


Fig. 6. — Ganglion rachidien d'une souris : les cellules inflammatoires qui infiltrent le tissu nerveux et constituent les nodules de Van Gehuchfen et Nelis sont essentiellement des polynucléaires neutrophiles (Virus de la rage des rues ; hématoxyline-éosine X 800).



Fig. 7. — Ganglion du plexus myentérique de l'intestin grêle d'une souris. Noter quatre corps de Négri dans une cellule (Virus de la rage des rues ; Sellers après fixation à l'alcool à 80°, x 800.)

mon et très nombreux dans le reste de l'encéphale et le cervelet ; ils sont rares dans le bulbe et la moelle épinière. L'infiltration lymphocytaire et de polynucléaires est discrète dans les ganglions nerveux tant sensitifs que sympathiques ; par contre, les corps de Négri sont d'une rare fréquence dans tous ces ganglions. La médullo-surrénale présente des foyers de lymphocytes et de rares corps de Négri. On retrouve ceux-ci dans les cellules du plexus myentérique intestinal. Dans les glandes salivaires, l'infiltration lymphocytaire autour des canaux excréteurs est discrète et présente dans deux cas seulement.

13° La rage de la souris

Nous avons inoculé des souris blanches et des souris grises. Les résultats sont identiques chez les deux types d'animaux. Nous avons examiné 12 souris blanches et 6 souris grises inoculées par voie sous-cutanée avec diverses souches de virus des rues et 18 souris blanches inoculées par voie intracérébrale avec le virus fixe.

Le virus des rues, selon les souches, produit : soit une inflammation modérée et de très nombreux corps de Négri dans les cornes d'Ammon,

et également dans le reste du cerveau et quelquefois le cervelet, (ils sont rares dans les neurones médullaires) ; soit une inflammation marquée s'accompagnant d'un nombre réduit de corps de Négri. L'inflammation consiste en une légère périvascularite, une infiltration de lymphocytes avec quelques polynucléaires, une réaction gliale et dans la moelle épinière parfois une épendymite. La méningite est généralement très discrète lorsqu'elle existe, même au niveau du cervelet. Dans les ganglions sensitifs, l'infiltration de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles (fig. 6) et éosinophiles est discrète et parfois absente, principalement au niveau des ganglions de Gasser ; les corps de Négri sont rares et s'observent plutôt dans les ganglions rachidiens. Les ganglions sympathiques ne sont que peu infiltrés, mais les corps de Négri s'y rencontrent d'une manière non exceptionnelle. La périnévrite est modérée, mais assez fréquente. De même, on peut déceler des corps de Négri dans les ganglions du plexus myentérique intestinal. L'infiltration lymphocytaire des surrénales est exceptionnelle. Les glandes salivaires sont de temps en temps infiltrées de lymphocytes. Il convient encore de signaler que l'infiltration

cellulaire, aussi bien dans l'encéphale que dans les ganglions nerveux, offre une particularité : un certain nombre de leucocytes ont subi la dégénérescence avec pycnose nucléaire ou caryorrhexis.

Le virus fixe du lapin produit chez la souris, lors des premiers passages, une méningite plus marquée au niveau du cervelet qu'au niveau de l'encéphale avec une périvascularite et une infiltration de lymphocytes et polynucléaires modérées. Après le cinquième passage sur souris, la méningite diminue d'intensité pour disparaître le plus souvent vers le 10^e passage, tandis que les autres lésions inflammatoires augmentent. Dans les cornes d'Ammon, on rencontre environ 2 fois sur 5 en moyenne, des lésions nucléaires de même nature que celles que produit le virus fixe chez le lapin, mais elles ne sont nombreuses qu'aux mois de mai et juin. Les ganglions sensitifs sont habituellement légèrement infiltrés de quelques polynucléaires et lymphocytes, la satellitose est discrète, mais la neuronophagie est rare ainsi que l'infiltration leucocytaire des ganglions sympathiques. Les surrénales et les glandes salivaires sont normales.

14^e La rage du hérisson

Nous avons inoculé deux hérissons avec deux souches de virus des rues et trois avec le virus fixe.

Le virus des rues, dans un cas, n'a produit comme seule lésion qu'une discrète infiltration des ganglions sensitifs, du glomus caroticus et l'apparition de quelques corps de Négri dans ceux-ci aussi bien que dans les ganglions sympathiques. Dans l'autre cas, l'inflammation très discrète de tout le système nerveux sous forme d'une ébauche de périvascularite et d'infiltration cellulaire de la base du cerveau et de la moelle épinière s'accompagne de la formation d'un nombre considérable de corps de Négri dans les cornes d'Ammon, mais également dans tout le reste du système nerveux central. Si les ganglions plexiformes et de Gasser sont légèrement infiltrés de quelques polynucléaires, les ganglions rachidiens et les ganglions sympathiques ne le sont pas. Mais tous ces ganglions recèlent de nombreux corps de Négri. La neuronophagie est très discrète. Les ganglions du plexus myentérique intestinal renferment des corps de

Négri de même que quelques cellules entérochromo-argentaffines. La médullo-surrénale n'est pas infiltrée mais renferme quelques corps de Négri. Nous avons omis d'examiner les glandes salivaires, ce qui est regrettable en raison de leurs particularités histologiques (présence d'îlots de cellules avec des noyaux géants apparemment polyploïdes).

Le virus fixe enfin ne produit qu'une inflammation discrète tant de l'encéphale et de la moelle que des divers ganglions nerveux et même du glomus caroticus. Elle se manifeste par une ébauche de périvascularite et une discrète infiltration lymphocytaire. Contrairement à ce qui se passe chez les autres espèces animales examinées, on relève la présence de quelques corps de Négri tant dans les cornes d'Ammon que dans l'encéphale et, dans deux observations, dans les divers ganglions nerveux. Une fois, la médullo-surrénale était légèrement infiltrée de lymphocytes.

III. — CONCLUSIONS HISTOPATHOLOGIQUES

L'étude des lésions qui viennent d'être passées en revue appelle quelques commentaires concernant leurs particularités en fonction de l'espèce animale et du virus responsable. Les caractères propres à chaque espèce permettront alors de préciser les relations de l'histopathologie et de la clinique.

Lorsque l'on compare l'histopathologie de la rage à virus *fixe* à celle de la rage à virus des rues, l'on est frappé, quelle que soit l'espèce animale, par l'intensité plus grande des phénomènes inflammatoires que provoque le virus fixe. Elle se manifeste principalement par la méningite et la périvascularite du système nerveux central. En revanche, l'atteinte du système sympathique par ce virus est réduite ou absente. Elle est réduite lorsque le virus des rues affecte fortement le système sympathique ; elle est absente lorsqu'il n'est que faiblement intéressé. Cette notion appelle néanmoins une réserve. Est-ce bien le virus qui produit cette différence, ou bien est-ce le mode d'introduction différent qui en est la cause ? Pour tenter de résoudre cette question, nous avons inoculé de jeunes animaux avec le virus fixe par voie périphérique et le virus des rues par voie intracérébrale ou sous-occipitale,

Les jeunes animaux sont en effet très sensibles au virus fixe (souche de l'Institut Pasteur de Dakar ou souche de l'Institut Pasteur de Paris) inoculé tant par voie intramusculaire que sous-cutanée, intradermique, intrapéritonéale ou intra-veineuse (5). Il est apparu que le virus fixe inoculé par voie périphérique produit des lésions moins intenses de tout le cerveau notamment la méningite, alors que l'inflammation méningée reste accusée. De même, le virus des rues injecté par voie intracérébrale ou sous-occipitale produit une plus grande inflammation méningée et éventuellement de la base du cerveau. Il s'agit apparemment de l'action d'une forte dose de virus directement placé au contact du système nerveux central. Cependant malgré ce rectificatif, le virus fixe produit une plus forte inflammation nerveuse que le virus des rues.

Il existe également une relation entre la virulence et l'inflammation. Plus le titre du virus est élevé et plus les phénomènes inflammatoires (périvasculite et infiltration leucocytaire) seront importants. On peut le contrôler aisément avec le virus fixe du lapin passé en série chez la souris.

On doit encore tenir compte dans l'intensité de l'inflammation de la période de l'année et de l'âge du sujet. Les phénomènes inflammatoires sont plus marqués vers les mois de décembre, janvier et février que dans le reste de l'année ; ils le sont également chez le jeune par rapport au vieux, mais ici il existe de nombreuses exceptions. De même les lésions nucléaires de type virus fixe, caractéristiques chez le lapin, ne se rencontrent qu'aux mois de mai et juin. C'est d'ailleurs à cette époque que le titre de virulence du virus est le plus élevé. Il en est de même chez la souris. Ceci montre la difficulté d'identification de ce virus à certaines périodes de l'année. On doit rapprocher ces notions des variations tissulaires que produit le climat de la région de Dakar (6).

Si l'on examine l'histopathologie propre au virus des rues, on remarque une opposition entre la formation des corps de Négri et les phénomènes inflammatoires, c'est-à-dire que les corps de Négri ne sont abondants que lorsque l'inflammation est modérée. Cette notion est déjà bien sensible chez le chien, mais elle apparaît encore plus nette dans la pathologie comparée. En effet, les ganglions nerveux des rats de Gambie, des

rats palmistes et des hérissons, où l'infiltration cellulaire est à peine perceptible sont particulièrement riches en corps de Négri volumineux ; chez le chat, il n'y en a que relativement peu en regard d'une infiltration lymphocytaire très modérée ; chez le chien, ils sont rares alors que l'inflammation est accusée. Bien plus, dans un même ganglion nerveux, des corps de Négri siègeront dans les cellules éloignées des zones d'infiltration leucocytaire.

L'étude histochemique montre que l'élaboration des corps de Négri entraîne une légère consommation des phosphatases alcalines par la cellule ainsi qu'une perte d'acide ribonucléique. L'inflammation trouble la circulation et vicie le métabolisme cellulaire d'où disparition de cette véritable réaction de défense. Il s'agit bien ici de défense, car l'on comprendrait mal que des cellules telles les cellules nerveuses des ganglions sympathiques du hérisson, puisse élaborer plus d'une vingtaine de corps de Négri, avec un noyau parfaitement normal en apparence, si elle était dégénérée. La dégénérescence ne s'accompagnerait que de la formation de rares corps de Négri et le noyau cellulaire montrerait des signes de souffrance, ce qui n'est pas. Toutefois la cellule qui renferme de nombreux corps de Négri n'a plus un métabolisme normal (ses réserves en ribonucléoprotéines sont épuisées) et l'on verra l'importance clinique de ce fait.

Si nous avons insisté sur l'opposition de la formation des corps de Négri et des phénomènes inflammatoires, c'est en raison de l'importance diagnostique de cette constatation. L'étude des ganglions de Gasser a été recommandée pour le diagnostic histologique de la rage. On doit, selon les animaux, en tirer des renseignements de valeur différente. Chez le chien, la recherche des corps de Négri n'a que peu d'intérêt ; au contraire, la présence d'une forte infiltration leucocytaire associée à la présence de nodules de Van Gehuchten et Nélis assez nombreux, confirme la rage même en l'absence de corps de Négri, dans les cornes d'Ammon. Tout au plus, peut-on pêcher par excès si l'on tient compte de la discrète infiltration lymphoïde et de la très faible neuronophagie que peut produire la maladie de Carré. Dans ces cas, il convient de conclure à la suspicion. Il ne faudrait pas tenir un semblable raisonnement pour le chat, chez qui l'inflammation est toujours discrète ; ici la recherche des

corps de Négri s'impose et joue le rôle majeur pour le diagnostic. Ne possédant pas suffisamment d'observations pour les autres espèces, nous n'osons donner des indications certaines ; toutefois chez les rongeurs et le hérisson, la recherche des corps de Négri doit fournir plus de renseignements que l'étude des cornes d'Ammon. Il apparaît ainsi très souhaitable que le diagnostic histologique de la rage soit basé sur l'étude simultanée des cornes d'Ammon et des ganglions de Gasser dont le prélèvement n'offre aucune difficulté.

On vient de voir que les lésions inflammatoires non spécifiques produites par le virus rabique varient en fonction de l'espèce animale. Il s'agit là d'un caractère propre à chaque espèce, quel que soit le virus neurotrope en cause. En effet, on retrouve dans chaque espèce animale, à l'intensité près, les mêmes lésions aux mêmes endroits, quel que soit le virus neurotrope utilisé. Par exemple, chez le porc, dans la rage comme dans la maladie de Teschen et même la peste porcine africaine, des lésions médullaires identiques dominant, mais en outre les ganglions rachidiens eux aussi sont lésés de la même manière. On pourrait à loisir multiplier les exemples. Cette notion est très importante, car elle permet de comprendre la résistance naturelle des animaux à la rage et réciproquement à d'autres viroses. Cette conception a fait l'objet d'un récent travail (7). Rappelons simplement, pour le cas du chien, qu'un sujet guéri de maladie de Carré conserve des séquelles au niveau des cellules nerveuses que le virus rabique serait susceptible d'atteindre. Dès lors l'animal est réfractaire à l'infection, même par une grosse dose de virus. Et pourtant tous les essais d'immunisation croisée avec le virus de Carré, nous ont montré l'absence de parenté entre ces deux virus. La résistance ne correspond pas à une immunité au sens propre du mot, mais à une modification des cellules et de la substance fondamentale qui leur sert d'intermédiaire de métabolisme. Nous ne voulons pas parler de carence en une substance nécessaire au virus, car si l'animal résiste par inoculation par voie périphérique, il peut parfois contracter la rage par voie intracérébrale avec le virus des rues et, plus encore, avec le virus fixe qui permet l'injection d'une plus grande quantité de virus.

Cette résistance, alliée à une plus grande ri-

chesse en γ -globulines non spécifiques, permet de concevoir la raison de la résistance à la rage des chiens âgés de plus de 2 ans, comme le montre les statistiques que nous avons publiées antérieurement (1-2-3).

Ajoutons également que des affections autres que les viroses sont susceptibles de produire les lésions inflammatoires des ganglions nerveux. Après guérison, elles donnent une résistance naturelle à la rage. C'est le cas de nombreuses rickettsioses, des trypanosomiasés. Ceci permet de comprendre pourquoi les 4 boucs âgés que nous avons inoculés avec une grosse dose de virus des rues, ont résisté à la rage. En effet, leur sérum agglutinait, comme l'a constaté GIROUD, plusieurs espèces de rickettsies.

L'histopathologie comparée apporte encore une notion capitale pour envisager un traitement de la rage déclarée. Si l'on compare, en effet, les lésions que produit le virus des rues chez le hérisson, le rat de Gambie et le rat palmiste, on constate une grande parenté histopathologique. Or la température interne de ces animaux est très différente ; elle varie de 33° C chez le hérisson à 36° C chez le rat de Gambie et 37° à 38° C chez le rat palmiste. La température interne ne semble pas avoir beaucoup modifié l'intensité des lésions.

Nous avons inoculé deux jeunes chiens de la même portée. Chez l'un la rage a évolué normalement ; chez l'autre, une hibernation a maintenu la température interne aux environs de 34° C. La maladie a duré 36 heures de plus. Malheureusement les lésions étaient plus accusées chez l'hiberné. A quoi donc a servi l'hibernation qui permet une survie prolongée et une autostérilisation, puisque les lésions seront si accusées que l'organisme ne sera plus viable dans les conditions naturelles ?

Il ne semble pas que l'on doive guérir la rage naturelle en cherchant à produire l'autostérilisation de l'organisme. Nous avons en effet noté une relation étroite entre le degré de virulence des tissus et l'intensité des phénomènes inflammatoires. C'est pourquoi nous nous sommes demandé si les leucocytes n'auraient pas une action destructive directe vis-à-vis du virus rabique. Pour contrôler ce point de vue, nous avons mis en incubation à l'étuve à 37° C un broyat de ganglion lymphatique de bœuf avec soit de la salive virulente, soit une émulsion de

tissu nerveux. Les témoins étaient formés avec du sérum physiologique ou avec un broyat cellulaire tué par congélations et décongélations répétées. Il n'a pas été possible de noter la moindre action neutralisante de la suspension de lymphocytes. Il est donc probable ou que l'infiltration lymphocytaire agit conjointement avec la réaction gliale, ou que cette infiltration n'est que le témoin du phénomène.

Avant d'en terminer avec l'histopathologie, rappelons que les virus en général produisent dans les cellules les modifications suivantes : dégénérescence particulière, formation d'inclusions cellulaires et formation de plasmodes. Le virus rabique lui aussi engendre ces transformations. Les plasmodes sont rares et généralement difficiles à observer, mais nous en avons identifiés avec certitude dans les ganglions rachidiens, notamment chez la souris.

Nous avons antérieurement (1-2-3) signalé la présence d'inclusions cellulaires cytoplasmiques dans l'épithélium amygdalien de chiens enrégés. A la suite des nouvelles observations qui sont rapportées ci-dessus, nous pensons qu'il s'agit d'inclusions dues à un virus associé comme le virus de la rhino-amygdalite contagieuse du chien, car nous ne les avons pas retrouvés chez d'autres espèces animales.

IV. — RELATIONS DE L'HISTOPATHOLOGIE ET DE LA SYMPTOMATOLOGIE

Nous avons antérieurement (1-2-3) décrit les caractères de la rage canine et insisté sur la nature de la pseudoparalysie qui n'est, en réalité, qu'une apraxie. Les présentes observations confirment ce point de vue et permettent de préciser le lien qui unit le signe clinique et la lésion. En effet, tant que les ganglions rachidiens sont simplement infiltrés de leucocytes, il n'y a aucun signe clinique ou, tout au plus, une légère faiblesse des membres. Au contraire, dès que la neuronophagie s'installe, l'apraxie apparaît et son intensité correspond au nombres de nodules de Van Gehuchten. Il s'agit bien d'une apraxie, car l'animal couché ne peut se porter sur ses membres, mais il est capable de les agiter même violemment. Lors de l'autopsie de l'animal abattu en période agonique, le pincement des nerfs sciatiques produit la contraction des muscles correspondants. La paralysie des mâchoires et du

pharynx appelle une mention particulière, car si l'apraxie existe, due à la neuronophagie des ganglions de Gasser et plexiformes, elle n'est pas toujours seule en cause. En effet, l'animal peut fort bien ne plus manger, non par apraxie, mais parce que la sensation de faim a disparu. C'est ici le trouble du système sympathique qui est en cause, notamment au niveau des ganglions stellaires et éventuellement du plexus myentérique gastro-intestinal. Nous avons, en effet, observé à plusieurs reprises, notamment dans un cas extrême, un chien qui n'avait pas mangé depuis quatre jours et dont l'estomac renfermait son dernier repas non digéré, mais non putréfié en raison du pH très acide qui avait persisté. Il semble que le syndrome gastro-intestinal soit sous la dépendance lui aussi des lésions du système sympathique.

L'observation suivante illustre d'une manière particulièrement nette les relations de la clinique et de l'histopathologie. Nous avons inoculé, par voie sous-occipitale, un chien âgé avec le virus des rues. Aucun signe clinique n'apparaît. L'étude histologique du système nerveux de cet animal, abattu après un mois et demi sans qu'il ait manifesté le moindre trouble, révèle la présence d'une périvasculite accusée de tout l'encéphale et modérée de la moelle épinière, ainsi que des corps de Negri dans les cornes d'Ammon. Par contre, tous les ganglions nerveux sensitifs et sympathiques étaient normaux. Cette observation, si elle permet de confirmer les raisons de la résistance du chien à la rage (7), montre également que les signes cliniques sont bien sous la dépendance de l'atteinte ganglionnaire. Ce chien, dont le système nerveux était virulent, constituait un porteur sain dont Andral et Sérié (8) a déjà montré l'existence.

Chez le chat, on observe au contraire, et surtout chez le jeune chat, un syndrome cérébelleux vrai dû à la méningite cérébelleuse et parfois à une dégénérescence vraie très nette des cellules de Purkinje. Elle se traduit par l'hypotonie musculaire ou l'asthénie. On peut aisément reconnaître l'ataxie et même le tremblement au moment de la contraction musculaire. L'apraxie se rencontre très nette lorsque l'animal veut manger, mais ne sait plus. Elle s'observe bien aux stades de début. Elle est due, comme chez le chien, aux lésions des ganglions de Gasser et plexiformes. Les lésions du système de la vie de relation se

traduisent par de la mydriase lors de l'infection par le virus des rues, alors que le système sympathique non lésé pendant l'infection par le virus fixe n'entraîne pas ce trouble visuel.

Quant à l'agressivité chez les carnivores, elle ne se manifeste que lorsque les lésions de la base du cerveau et, plus particulièrement, de la zone supra-optique sont marquées mais presque exclusives. La méningite de la base du cerveau paraît jouer un rôle notable à ce moment, apparemment par la compression locale qu'elle provoque. L'hypertension du liquide céphalo-rachidien cérébral paraît entraîner l'agressivité par le même mécanisme.

Il convient, ici, d'ouvrir une parenthèse. En effet, nous avons constaté que l'inoculation expérimentale ne produit que des troubles de type paralytique, tandis que la maladie naturelle peut entraîner une agressivité généralement transitoire et fugace. Cette agressivité n'apparaît pratiquement jamais lors d'injection intracérébrale de virus des rues. Cependant, nous avons pu la déterminer avec des doses particulièrement faibles de virus. Tout se passe comme si l'envahissement rapide du système nerveux par le virus rabique, entraînant la formation de lésions précoces généralisées des ganglions nerveux, empêchait l'extériorisation de l'agressivité ; au contraire, une dose faible, surtout si elle suit la voie périphérique, produit d'abord la multiplication locale du virus responsable de ces troubles. Rappelons à ce sujet qu'à la suite de l'injection intracérébrale d'une dose infime d'un colorant on constate sa dissémination par le liquide céphalo-rachidien jusqu'au bout de la moelle en une dizaine de minutes, ainsi que nous l'avons constaté à maintes reprises. L'injection intracérébrale aboutit à l'inondation quasi-instantanée de tout le système cérébro-spinal.

S'il a été possible, chez les carnivores, de rattacher les lésions que nous venons de mentionner, aux symptômes, nous n'avons pu trouver un lien à la variation de certaines lésions médullaires. En effet, surtout chez le chat, mais également chez le chien, l'intensité de la périvascularité et de la réaction gliale varie selon les sections. Il existe des foyers inflammatoires répartis tout au long de la moelle épinière. Ils ne paraissent pas correspondre à une localisation périphérique de troubles nerveux. La liaison du symptôme et de la lésion se fait au niveau des ganglions

nerveux et non de la moelle. L'atteinte de deux ganglions homologues peut être d'intensité différente, mais cette faible variation ne se traduit pas cliniquement avant la mort.

Mentionnons encore que, chez le chien affecté de rage naturelle tué dans les premiers stades de la maladie, les ganglions de Gasser sont plus lésés que les ganglions plexiformes et cervicaux supérieurs, ce qui paraît indiquer la précocité de leur affection et correspond à l'apparition, en général précoce, des symptômes bucco-pharyngés.

Les considérations précédentes s'appliquent aux quelques observations que nous avons pu faire chez le cheval, la vache, le bouc et le porc. Nous avons relevé une véritable apraxie de tout le système musculaire sans le moindre signe de paralysie vraie ou d'agressivité.

Au contraire, chez certains rongeurs, rat blanc et souris blanche, on trouve une paralysie effective. Elle est sous la dépendance d'une véritable myélite, alors que les ganglions rachidiens ne sont que peu lésés et surtout ne renferment que de rares images de neuronophagie. Ces animaux, dont les ganglions de Gasser sont normaux, ou à peine infiltrés, n'ont aucune paralysie du pharynx. Ils mangent jusqu'à l'extrême limite.

Chez le lapin, au contraire des rats et souris, les signes cliniques sont sous la dépendance simultanée de l'atteinte des ganglions rachidiens (apraxie) et du cervelet (ataxie, asthénie accusée).

Chez le rat de Gambie et le rat palmiste, les symptômes sont très discrets. Les animaux sont agités, hyperesthésiés, perdent le sommeil et cessent de manger ; puis se manifeste une faiblesse du train postérieur. Parmi ces symptômes, on peut rattacher la perte de l'appétit aux troubles gastriques sous la dépendance de l'atteinte du système sympathique. La faiblesse des membres peut traduire l'asthénie d'un syndrome cérébelleux, mais aussi l'insuffisance fonctionnelle de cellules particulièrement riches en corps de Négri.

Chez le hérisson, le même problème se pose. En dehors de l'arrêt de la nutrition, l'animal manifeste exclusivement de l'agitation, la perte du sommeil, la suppression fréquente du réflexe de « mise en boule » lors du toucher. L'asthénie et les troubles de la marche ne s'observent que dans les stades ultimes de la maladie. Dans ces

conditions, il est difficile de rattacher les symptômes aux lésions, Notons néanmoins que le hérisson, dont tout le système nerveux central était histologiquement normal, est mort sans avoir présenté d'autre trouble qu'une disparition du sommeil et tardivement de l'appétit.

On arrive ainsi naturellement à se poser une question importante, bien que non encore résolue : quelle est la cause dernière de la mort dans la rage ? Nous mettons à part les circonstances accidentelles telles que la mort par broncho-pneumonie gangréneuse de fausse déglutition, au cours d'une crise d'épilepsie, etc. . En effet, des animaux dont le système nerveux central est normal meurent de rage ; de même chez les hérissons comme chez les rats palmistes et les rats de Gambie, l'inflammation est très discrète et la présence de corps de Négri dans les cellules diminue simplement leur fonctionnement bien plus, lors de rage à virus fixe, ils n'existent pas et la mort est pratiquement inéluctable. Doit-on parler comme certains de toxine rabique (9) ? Il ne le semble pas. La dénutrition joue-t-elle un rôle, puisque l'animal enragé ne mange plus et n'est plus capable de digérer dans la plupart des cas ? Ceci d'autant plus que la rage consomptive ne s'accompagne souvent d'aucune lésion histologiquement décelable en dehors de la dégénérescence de quelques cellules de l'encéphale.

V. — INCIDENCES SUR LA PATHOGÉNIE DE LA RAGE

Il a été admis pendant longtemps que le virus gagne le système nerveux central par le cheminement dans les cylindraxes des nerfs. Récemment BOECKER et KRAUSE (10) ont montré chez la souris le rôle du système lymphatique des nerfs, Nous avons insisté ci-dessus sur l'atteinte du système lymphatique nerveux. La lésion du réseau lymphatique est manifeste en général chez les carnivores, les équidés, suidés, ruminants, lapins, etc.. . mais elle est à peine ébauchée chez le rat de Gambie, le rat palmiste et le hérisson. Chez ces derniers animaux, l'affection du système sympathique paraît dominer la scène. Faut-il donc admettre un transport différent du virus chez eux ? En ce qui concerne le virus des rues, nous avons effectivement noté des variations dans la durée d'incubation et

d'évolution de la rage qui plaide en faveur de cette conception.

Disons, dès à présent, que le rat de Gambie s'est révélé plus sensible à la rage des rues que la souris, par voie sous-cutanée. A dose proportionnelle équivalente mais faible de virus, le rat de Gambie adulte contracte la rage alors que la souris blanche adulte résiste. En outre, lors d'inoculation simultanée avec le même virus des rues de rats palmistes et de rats de Gambie de même âge approximatif, par voie intracérébrale et sous-cutanée, on constate l'évolution et la mort dans un délai analogue. Par contre, l'injection intramusculaire produit une évolution plus précoce alors qu'elle est retardée lors d'injection intradermique. Ces anomalies paraissent s'expliquer par l'atteinte primitive du système sympathique comme le laissait prévoir l'histopathologie. Le virus injecté dans les muscles de la gouttière vertébrale parvient plus vite aux ganglions stellaires proches que le virus injecté par voie intracérébrale. Ce dernier a un plus long trajet à faire pour atteindre l'un quelconque des ganglions sympathiques, même en tenant compte de la rapide dispersion du virus dans tout le liquide céphalo-rachidien. Ces différences ne s'expliquent pas si l'on fait appel uniquement à la diffusion par le système lymphatique et le sang. D'ailleurs les observations de BOECKER et KRAUSE sont critiquables en ce que la dose de virus inoculée est énorme par rapport à celle de l'infection naturelle. La dilution du virus par le cheminement lymphatique, puis sanguin, permet-elle dans ces conditions l'infection du système nerveux ?

Dès lors, se trouve naturellement expliquée la modification du virus par passage sur des espèces différentes. Le tropisme du virus pour le système sympathique acquis après quelques passages sur le hérisson, par exemple, apportera un retard à l'évolution normale de la rage chez le cobaye ou la souris. Il semble que l'on doive de même rechercher à l'aide de l'histopathologie le tropisme particulier du virus rabique chez la chauve-souris.

L'histopathologie fait de même ressortir la différence de comportement du virus fixe par rapport au virus des rues. Le virus des rues affecte plus ou moins intensément le système sympathique, alors que le virus fixe ne le lèse pratiquement pas et lorsque ce fait se produit, c'est

assez tardivement. Les passages par voie intracérébrale ont modifié le tropisme du virus chez le lapin, mais que l'on passe le virus fixe chez la souris et son comportement se trouve transformé ; il reprend une grande virulence par voie périphérique. Notons toutefois que le virus rabique fixe tue normalement les souris dans une notable proportion par toutes les voies périphériques même les voies intradermique, intracérébrale et intrapéritonéale. Ce même virus tue le lapin déjà partiellement immunisé par voie sous-cutanée. Le fait de passer le virus fixe du lapin par le cerveau du chien suffit à accentuer chez la souris les caractères de la dégénérescence nucléaire dits de « type virus fixe ». Tout ceci montre bien, comme l'a si justement souligné encore récemment RAMON (11), que le virus est susceptible de modifier ses caractères. Il semble que le tropisme pour une partie ou l'autre du système nerveux joue un grand rôle dans ces variations.

Que peut enfin apporter l'histopathologie au problème de la rage latente (12) ? L'étude en est très délicate, car il est difficile de dire a priori si un animal fera une rage latente ; c'est-à-dire si l'incubation sera particulièrement longue. Néanmoins l'emploi de très faible dose de virus ou l'emploi du virus fixe par voie périphérique permet d'apporter quelques précisions. Avant d'aborder l'étude histologique, rappelons en quoi consiste cette variété d'infection. Chez le chien et le chat, une inoculation sous-cutanée de virus fixe vivant n'entraîne aucun trouble chez certains sujets, alors que les autres meurent. La réinoculation par cette voie, ou par une autre, entraîne, en général dans les 48 heures, un syndrome rabique vrai mortel. C'est de cette manière que se sont produits à plusieurs reprises les accidents de vaccination de chiens particulièrement jeunes avec un vaccin tout juste atténué. L'étude du système nerveux montre les lésions classiques du virus fixe. Or sans la dernière inoculation l'animal aurait vécu normalement sans faire de rage comme le montre un nombre suffisant d'observations. Le contrôle du cerveau de nombreuses souris ayant résisté à la rage à virus fixe inoculé par voie sous-cutanée ne montre aucune lésion, alors que la réinfection produit chez quelques-unes dans les 48 heures des lésions typiques. On peut admettre que, dans de semblables observations, les lésions

se sont constituées en 48 heures, alors que le virus était présent dans le système nerveux au moment de l'injection déchaînant. Son titre était très faible, car habituellement on ne peut le mettre en évidence par passage sur souris. L'histopathologie classique ne permet pas de préciser sous quelle forme le virus se trouve dans la rage latente, mais on doit rapprocher ces observations de celles de la résistance naturelle à la rage. Le virus paraît se trouver dans la substance fondamentale péricellulaire, c'est ce que fait supposer le rôle d'une agression quelle qu'elle soit (1). En effet, au cours des agressions, il y a excrétion de corticostéroïdes et dépolymérisation de la substance fondamentale, d'où suppression de la barrière au virus rabique, comme nous l'avons mis en évidence (7). Toutefois chez un certain nombre de sujets, le virus est détruit par l'organisme avant que ces conditions de réceptivité ne se produisent. C'est ce qui explique le rôle de la cortisone, lorsqu'on l'emploie chez des sujets âgés, alors qu'utilisant de très jeunes souris, son rôle ne peut être mis en évidence ; de même, la folliculine agit sur la substance fondamentale et nous avons signalé son action (13) il y a plusieurs années sans en comprendre, à l'époque, le mécanisme. REMLINGER (14) insistait encore récemment sur les causes susceptibles de rompre l'équilibre de l'organisme dans les mois qui suivent la vaccination. Dans tous les cas, il s'agit d'une véritable agression.

Le cas du porteur sain de rage, que nous avons relaté ci-dessus à propos des relations de l'histopathologie et de la symptomatologie, éclaire sous un jour nouveau la pathogénie de la rage. En effet, le virus peut vivre dans le système nerveux central et créer les lésions importantes, mais l'absence d'atteinte des ganglions nerveux ne permet pas à la forme clinique de se manifester. S'il y a virémie, le virus pourra être excrété par la salive même en l'absence de rage clinique. Il semble que l'on doive rattacher les observations d'ANDRAL (8) à ce type d'infection inapparente, une agression pourra un jour ou l'autre faire sortir le virus sous forme de maladie clinique.

CONCLUSION

L'histopathologie comparée de la rage montre que, bien qu'un seul virus soit en cause, les formes cliniques différentes sont sous la dépendance

de lésions particulières à chaque espèce animale. Toutefois on ne doit pas perdre de vue que certaines lésions du système nerveux central (la périvasculite notamment) ne produisent pas de signes cliniques, au moins chez le chien, mais également chez le porc si l'on compare l'atteinte du système nerveux chez cet animal, identique lors de rage et de peste porcine africaine ; cette dernière n'entraîne habituellement aucun trouble nerveux.

Nous avons souligné le peu d'intérêt de la thérapeutique actuellement préconisée pour la **rage** déclarée et qui consiste à prolonger la survie du malade afin de créer l'autostérilisation. Cette dernière s'accompagne dans la plupart des cas, de lésions telles que l'organisme ne sera plus viable. Nous avons, pour notre part, commencé une série d'expériences pleines de promesses sur le traitement de la rage déclarée, mais basée sur un principe totalement différent. Il s'agit, puisque le virus ne peut être neutralisé par un sérum actif lorsqu'il est à l'intérieur des cellules nerveuses, de l'obliger à sortir à l'aide de crises d'épilepsie artificielles. L'organisme imprégné de sérum antirabique peut dès lors neutraliser le virus. Malheureusement ce traitement ne peut être mis en œuvre que lorsque le diagnostic clinique de la maladie est fait, c'est-à-dire à une époque où déjà un nombre notable de cellules nerveuses est lésé irrémédiablement. Nos premiers animaux guéris de rage, c'est-à-dire stérilisés quant à ce virus, finissent par mourir des séquelles nerveuses ou de rechutes.

Il est à souhaiter que des améliorations de la technique que nous utilisons actuellement soient un jour capables de vaincre cette terrible maladie.

Laboratoire Central de l'Elevage
« G. CURASSON »
Directeur : P. MORNE T.

BIBLIOGRAPHIE

1. THIERY (G.). — Quelques particularités de la rage en A. O. F. Conditions de réceptivité. *Symposium international de virologie*, Lyon, 27-29 juin 1958.
2. THIERY (G.). — La rage en Afrique Occidentale, Ses particularités, sa contagiosité. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1959, **12**, 27-42.
3. THIERY (G.). — Particularités de la rage dans l'Ouest Africain. *Bull. Epiz. Dis. Afr.*, 1959, **7**, 265-86.
4. FIELD (E. J.). — Microglial reaction in rabid infection of the mouse and rabbit. *J. comp. Path.*, 1954, **64**, 273-6.
5. LEPINE (P.) et ATANASIU (P.). — Sur la virulence par voie sous-cutanée du virus fixe (Souche Pasteur) chez la souris, le hamster, le cobaye et le lapin. *Soc. Fr. Microbiol.*, 1951, **8**, 1, 213-7, et *Rev. méd.*, 1951, **59**, 1070-3.
6. THIERY (G.). — Etude des variations tissulaires saisonnières de quelques espèces animales vivant dans la région de Dakar. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1959, **12**, 273-92.
7. THIERY (G.). — Nature de la résistance naturelle à la rage. Sous presse.
8. ANDRAL (L.) et SERIE (CH.). — Etudes expérimentales sur la rage en Ethiopie. *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, **93**, 475-88.
9. NIKOLITSCH (M.). — Die Tollwutkrankheit des Menschen ist eine hohe Intoxikation des vegetativen Nervensystem. *Arch. Hyg. Bakteriol. Dtsch.*, 1958, **142**, 198-205.
10. BOECKER (E.) et KRAUSE (W. W.). — Nouvelles données concernant la pathogénie de la rage et leurs conséquences dans le titrage des vaccins. *1^{er} Congrès intern. Path. infect.* Lyon, 24-26 mai 1956, Edition Minerva Medica (Torino).
11. RAMON (G.). — Considérations sur le mode d'action du virus-vaccin pastorien contre la rage et sur le mécanisme de l'immunité antirabique. *Off. intern. Epiz.*, 1954, **41**, 971-90.
12. PLACIDI (L.). — Note sur l'incubation prolongée ou latence du virus rabique. Cas de la souche Flury. Observation et discussion. *Ann. Inst. Pasteur*, 1959, **97**, 265-7.
13. THIERY (G.). — Premiers résultats de l'étude de l'action de diverses hormones et du nucléinate de sodium sur le virus rabique. *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 945-7.
14. REMLINGER (P.). — Principaux problèmes de la vaccination antirabique. *Office intern. Epiz.*, 1954, **41**, 1055, 74.

SUMMARY

Histopathology of rabies in various animal hosts in West Africa. Clinical and pathogenic observations,

The author recalls and where necessary details the variables of rabies virus and then passes in review on the nervous system lesions which can occur in 14 different mammalian species. In whichever species is involved however, fixed virus provokes more intensive inflammatory phenomena than street virus and a reduced involvement of the sympathetic nervous system. With street virus it is noted that there is direct opposition between the formation of Negri bodies and the signs of inflammation. The route of administration of virus, its virulence, the period of the year, the age and species of the animal, are all factors which may determine the inflammatory reaction of nervous tissue. The author has tried to correlate the lesions noted with the observed symptoms.

Referring to pathogenesis, studies have been made on the progression of the virus in the body and the difference in behaviour between fixed and street virus and the problem of latent rabies.

RESUMEN

Histopatología de la rabia sobre diversas especies animales del oeste africano. Incidencias clínicas y patológicas.

El autor llama la atención sobre el conjunto de modificaciones que el virus de la rabia es capaz de provocar.

Nos muestra luego las lesiones que ocasiona en el sistema nervioso de catorce especies de mamíferos. Cualquiera que sea la especie considerada, el virus fijo provoca unos fenómenos inflamatorios mas intensos (meningitis, focos perivasculares en cerebro) que el virus de calle. Con el virus de calle se observa una oposición entre la formación de corpúsculos de Negri y los fenómenos inflamatorios.

La vía de inoculación, la virulencia, la edad y la especie del animal influyen sobre inflamación nerviosa. El autor ensaya relacionar las lesiones observadas con los síntomas presentados.

Desde el punto de vista de la patogenia, estudia el camino del virus en el organismo, el diferente comportamiento del virus fijo con relacion al de calle y el problema de la rabia latente.