

**LA RAGE A MADAGASCAR
VINGT ANS D'UTILISATION
D'UN VACCIN ANTIRABIQUE PHÉNIQUÉ
TYPE FERMI AVEC VIRULENCE RÉSIDUELLE**

par

P. COULANGES (*), P.-J. RAKOTONIRINA-RANDRIAMBELOMA (**)
et E.-R. BRYGOO (***)

Collaboration technique : R. RABESOA et M. RAKOTO

I. PRÉSENTATION DE LA RAGE A MADAGASCAR

La rage à Madagascar est connue depuis fort longtemps. A. THIROUX, dans le rapport annuel de 1901 pouvait écrire : « Chez les Malgaches, il n'est pas rare de rencontrer quelqu'un qui nous raconte qu'un des siens est mort après avoir été mordu ».

Avant la création du Service antirabique de l'Institut vaccino-gène de Madagascar (devenu ensuite Institut Pasteur de Madagascar) les personnes mordues devaient partir en France pour se faire traiter — et les lenteurs de la voie maritime ne leur donnaient guère la possibilité d'arriver à temps pour recevoir un traitement efficace. La mort en 1896 du fils de l'administrateur BESSON, par l'émotion qu'elle souleva, amena la création du Service antirabique, qui fut complètement installé le 6 janvier 1901. Il fut en effet très difficile d'amener dans l'île une souche de virus fixe. Après plusieurs tentatives infructueuses avec des cerveaux de lapins conservés dans la glycérine, « il a fallu pour se procurer du virus fixe à Tananarive apporter des cerveaux dans la glacière du paquebot et inoculer des animaux à Tamatave. Ces animaux ont été ensuite emmenés à Tananarive. » A. THIROUX (2).

(*) Médecin 1^{re} classe, Service de Santé des Armées.

(**) Chef de laboratoire Institut Pasteur.

(***) Médecin général, Service de Santé des Armées.

Depuis cette date l'Institut Pasteur va assurer la fabrication du vaccin antirabique, le traitement des sujets mordus (très longtemps limité à Tananarive, puis décentralisé peu à peu à partir de 1939) et le diagnostic de la rage.

II. LE DIAGNOSTIC DE LA RAGE

Le diagnostic de la rage est assuré par l'Institut Pasteur depuis sa création. Il continue à le faire et cela semble être, à l'usage, une excellente chose que le diagnostic, la fabrication du vaccin, le contrôle des traitements soit assuré par un seul organisme dont l'efficacité est ainsi accrue.

II. A. Méthodes

Ce diagnostic est réalisé sur le cerveau des différentes espèces considérées, sur les glandes salivaires (chiens et chats).

A l'heure actuelle le processus est le suivant :

1^o *Réalisation d'empreintes sur lesquelles sont effectuées :*

— une coloration de Sellers ;

— la recherche des Corps de Negri en Immunofluorescence depuis 1968 (P. COULANGES. Rapport IPM 1968).

Du fait des transports souvent longs, de conditions de prélèvements parfois défectueuses (necropsie, liquide de conservation et de transport inadéquat) les Cornes d'Ammon et les bulbes nous parviennent parfois très altérés. Cela a pour conséquence de rendre difficile ou impossible la lecture des Sellers, de créer une immunofluorescence non spécifique très importante, non atténuée par les contre-colorations.

2^o *Examen histologique systématique des Cornes d'Ammon.*

Il arrive que les examens précédents ne soient pas interprétables que les liquides conservateurs ne soient pas bons (exemple : prélèvement de cerveau de chien déterré et mis dans du formol). Cet examen, indispensable donnera alors seul le diagnostic. Mais il demande que la lecture des coupes soit minutieuse et effectuée par un personnel expérimenté, et même ainsi il peut être en défaut.

Depuis *un an* (septembre 73-septembre 74) sur 120 cerveaux de chiens examinés nous avons obtenu les résultats suivants (tableau I).

TABLEAU I

Corps de Negri (Corne d'Ammon des chiens)	Inoculation à la souris	Nombre de cas
+	+	49
-	+	21
+	-	3
-	-	47
	TOTAL	120

Donc à peu près 1 fois sur 3 la recherche des Corps de Negri est un échec alors que l'inoculation à la souris est positive, mais cette dernière épreuve peut aussi être prise en défaut (moins de 1 fois sur 20) par suite de l'utilisation de liquides de conservation non adaptés. Il n'existe pas de méthode pouvant permettre, au moins dans les conditions d'exercice en pays en voie de développement, d'éliminer formellement le diagnostic de rage pour un animal examiné, il faut utiliser plusieurs méthodes à la fois, la plus sensible étant l'inoculation à la souris (94,2 p. 100 de résultats positifs).

3° Inoculation à l'animal.

Dans le temps furent utilisés comme animaux révélateurs le rat, la souris, depuis 1954 la souris blanche a été utilisée systématiquement, 6 souris sont inoculées (voie IC : 0,03 ml d'une suspension au 1/10) avec le bulbe, et 6 souris avec un broyat de glandes salivaires des animaux suspects. Elles sont observées pendant 20 jours minimum. Toutes les inoculations positives sont contrôlées sur le plan histologique. Cette pratique nous a permis de mettre en évidence un virus [64-35 R] du Lémurien, hautement pathogène pour cet animal [P. SUREAU. — 15] et aussi de mettre en évidence le parasitisme latent de notre élevage par *Encephalitozoon* sp. Toutes les coupes histologiques sont colorées par l'hématéine-éosine qui met parfaitement en évidence les Corps de Negri.

4^o En 1968-1970. Un travail de recherche (4) a été mené, pour apprécier la valeur de l'immunodiffusion dans le diagnostic de la rage. Cette méthode a permis alors de porter le diagnostic de rage pour 30 chiens sur 36 reconnus enragés, 2 hommes sur 2 et 4 bovins sur 4.

II. B. Résultats

De 1954 à 1973 le laboratoire a reçu 1672 prélèvements d'espèces diverses pour diagnostic de la rage, dont 1 313 provenant de chiens (78,5 p. 100). Le tableau II résume les résultats obtenus avec les différents animaux examinés.

TABLEAU II

	Espèce animale		Positifs	
	Nombre	P. 100 du total	Nombre	Pourcentage
Chiens.....	1 313	78,5	557	91,15
Chats.....	230	13,7	26	4,25
Bovins.....	40	2,3	18	2,94
Lémuriens.....	33	1,9	-	-
Rats.....	21	1,3	-	-
Lapins.....	6	0,3	-	-
Porcs.....	5	0,3	-	-
Divers*	14	-	-	-
Homme.....	10	-	10	1,63
TOTAL.....	1 672		611	

(*) Divers : Ane (1) *Cryptoprocta ferax* (1) Singe (1) Furet (1) *Galidia elegans* (1) Cheval (2) Hérisson (1) Cobaye (1) Mouton (2) Musaraigne (1) Tigre (1) Oie (1).

II.B.1. Le chien

Le chien est donc le principal réservoir de virus (91 p. 100), il est suivi par le chat (4,25 p. 100) le bovin (2,94). [En réalité il est arrivé plusieurs fois que de petits troupeaux de bovins soient décimés par la rage, ce qui a même eu, à un moment, des répercussions économiques en freinant l'exportation d'animaux de boucherie].

En ce qui concerne le diagnostic de la rage chez le chien on remarque que pour 318 doubles prélèvements positifs de cerveaux

et glandes salivaires, l'inoculation à la souris a donné les résultats suivants :

cerveau + glandes + = 249
 cerveau + glandes - = 66
 cerveau - glandes + = 3

- Donc 66 fois, soit à peu près une fois sur 5, c'est le bulbe seul qui a donné un résultat positif, les glandes salivaires restant négatives, alors que l'inverse (glandes salivaires +, cerveau -) s'est produit 3 fois seulement. La conclusion pratique de cette constatation est que 4 chiens sur 5 excrétaient du virus dans leur salive au moment du prélèvement.
- Répartition saisonnière : en étudiant les pourcentages d'isolements positifs par rapport au total des prélèvements reçus chaque mois on obtient pour les années 1958 à 1973 les résultats suivants (tableau III).

TABLEAU III

	Total prélèvements reçus	Prélèvements positifs	Pourcentage positifs
Janvier	86	30	34,8 p. 100
Février	91	33	36,2 p. 100
Mars	84	42	50 p. 100
Avril	78	37	47,4 p. 100
Mai	85	37	43,5 p. 100
Juin	94	41	42,7 p. 100
Juillet	81	41	50,6 p. 100
Août	77	39	50,6 p. 100
Septembre	84	35	41,6 p. 100
Octobre	97	36	37,1 p. 100
Novembre	100	32	32,0 p. 100
Décembre	78	37	47,4 p. 100
TOTAL	1 035	440	42,5 p. 100

L'analyse des mêmes données, pour la période 1954-1958 et pour 142 résultats positifs sur 338 examens, avaient permis à E.-R. BRYGOO et P. SUREAU (2) de trouver un seul chiffre mensuel significatif correspondant au mois d'août. En ce qui nous concerne l'analyse statistique des données ci-dessus a permis d'arriver à la

conclusion (Dr F. CHABAUD)* « qu'on ne peut affirmer que les pourcentages des réponses positives diffèrent significativement selon les mois ».

En 1932, H. POISSON signalait, l'ancienneté de l'existence des chiens « marrons » dans l'île, en 1974 le phénomène persiste toujours, il a même augmenté très sensiblement dans la capitale, où à la suite des événements de 1972, d'une part un grand nombre de chiens se sont retrouvés sans maîtres (départ des troupes européennes), d'autre part l'abattage au fusil a été sous employé (160-180 chiens abattus par mois si on l'utilise) dans le but d'éviter les coups de feu, mais aussi par suite de pénuries itératives de cartouches.

En dehors du chien, nous pouvons étudier le comportement des autres espèces vis-à-vis de la rage, d'après les chiffres du tableau que nous avons donné au chapitre diagnostic.

II.B.2. *Autres espèces animales*

1° *Les chats.* Ils nous ont donné 26 isolements pour 230 prélèvements (4,25 p. 100 des résultats positifs). En moyenne donc 1 chat sur 9 est reconnu enragé. Ce pourcentage semble assez constant puisqu'en 1958 E.-R. BRYGOO et P. SUREAU trouvaient que les chats représentaient (de 1898 à 1958) 4,12 p. 100 des résultats positifs mais avec 31 isolements (15,55 p. 100) pour 199 prélèvements, moins d'un chat sur 7 était positif. La rage du chat reste peu importante quantitativement mais peut être en légère progression.

2° *Les lémuuriens.* Alors que nous avons reçu 33 prélèvements de lémuuriens (1,9 p. 100 du total) aucun n'a été reconnu enragé.

Ceci est important à préciser car pour la période 1898-1958 il avait été trouvé 7 positifs pour 45 inoculations. Il est probable que au moins 6 sur 7 de ces diagnostics, faits par un seul observateur (P. SALVAT) entre 1910 et 1913, étaient erronés ou mal interprétés.

Il est au fond assez normal de ne pas retrouver de lémuuriens enragés, même si on a pu démontrer expérimentalement la sensibilité de ces animaux au virus rabique. En effet dans la

(*) Volontaire Service national. Institut Pasteur Madagascar. DEA. Génétique.

nature les lémuriens ont un mode de vie qui ne les amène pas à entrer en contact habituellement avec les chiens, même les chiens errants. De plus leur agilité doit leur permettre assez facilement d'esquiver les attaques d'un chien enragé. Souvent les lémuriens sont maintenus en captivité comme animaux familiers, ils sont alors en cage ou au moins très protégés, très surveillés. Les morsures sont, dans ce cas, provoquées le plus souvent par l'ignorance de leurs propriétaires concernant les mœurs de ces primates très difficilement apprivoisables.

Il est donc très improbable d'avoir affaire à un lémurien enragé, cette notion peut permettre de calmer des angoisses bien naturelles, mais elle ne devra pas faire négliger pour autant les précautions prophylactiques habituelles, s'il existe un risque quelconque.

3° *La rage bovine.* Elle se signale par 18 isollements sur 40 prélèvements. Ses répercussions sont essentiellement d'ordre économique car nous n'avons pas eu à nous occuper du traitement de sujets susceptibles d'être contaminés par des bovins. Il nous est même arrivé, à plusieurs reprises, d'avoir connaissance de la consommation de bœufs morts de rage des rues, sans suites fâcheuses pour les intéressés (*).

4° *Autres espèces animales.*

— Il s'agit d'animaux pour lesquels nous avons reçu des prélèvements mais pour lesquels aucun cas de rage n'a été diagnostiqué.

— Les rats (21 prélèvements) sont souvent l'objet de prélèvements, et les sujets mordus de traitement, alors que, à ce jour, aucune souche n'a été isolée de cet animal.

— Le lapin (0 sur 6) le porc (0 sur 5) n'ont jamais été reconnus enrégés pendant ces vingt ans.

— Dans cette longue liste nous ne retrouvons que 3 carnivores endémiques, un « fosa » (*Cryptoprocta ferox*), un *Galidia elegans* et un « furet », tous négatifs. On retrouve ici, la pauvreté de l'île en carnivores sauvages.

(*) On peut signaler à ce propos que depuis des dizaines d'années, le personnel de l'Institut a l'habitude de consommer la chair des moutons inoculés par voie IC avec le virus fixe après que les cerveaux aient été prélevés. Les Malgaches ont l'habitude de consommer la viande bouillie.

III. LA RAGE HUMAINE

● Depuis 1898, on retrouve la trace dans les Archives de l'Institut de 85 cas de rage humaine, confirmés au laboratoire ou bien pour lesquels nous disposons de renseignements cliniques suffisamment précis. Ces chiffres sont certainement très inférieurs à une réalité qu'il est difficile de délimiter avec précision compte tenu des conditions propres aux pays en voie de développement. Pour la période étudiée nous avons eu 20 cas (2 par an). D'après les données d'une étude faite avec A.-M. MAYOUX en 1968 (8), portant sur 79 cas (complétée par les 6 cas vus postérieurement) nous avons pu dégager les points suivants :

● La preuve expérimentale de l'infection rabique n'a pu être apportée que dans 44 p. 100 des cas = le prélèvement nécropsique est rarement accepté, quant au chien mordeur il est le plus souvent errant et insaisissable.

● Toutes les provinces de l'île sont touchées (*) = Tananarive 31 cas, Majunga 13 cas, Tamatave 9 cas, Fianarantsoa 6 cas, Diégo-Suarez 6 cas, Tuléar 5 cas. La prépondérance de Tananarive s'explique par la plus grande densité des populations humaines et canines, mais aussi, bien que cela paraisse paradoxal à première vue, par une infrastructure médicale dense, une meilleure éducation sanitaire ; les provinces les plus éloignées comptent le moins de cas...

● L'étude de la répartition dans le temps porte sur des chiffres trop faibles pour en tirer des conclusions définitives. Toutefois en quarante ans de 1898 à 1938 il y avait eu 62 cas, depuis 1939, soit en trente-cinq ans, nous n'avons compté que 24 cas. La situation semble donc s'améliorer.

● Sont morts de rage 77 Malgaches, 5 Européens et 3 divers (Indien, Somali, métis). La surreprésentation des Européens, par rapport à l'importance de leur population est probablement due seulement à l'ignorance des cas malgaches et peut être à une certaine cynophilie plus accusée pour les Européens.

● Les hommes sont les plus touchés (51 pour 26 femmes) surtout chez les moins de 15 ans (30 garçons pour 11 filles), ce qui est un fait retrouvé par de nombreux auteurs.

(*) Chiffres de 1973.

● Le classement par âge montre essentiellement que plus de la moitié des décès par rage sont constatés chez des enfants de moins de 15 ans (43 cas sur 79*).

● Le chien reste l'agent contaminateur principal. Sur 73 cas pour lesquels une morsure est donnée à l'origine du décès, le chien est intervenu pratiquement seul, excepté 1 cas en 1973 de morsure d'un enfant par un « animal sauvage » non identifié. Il s'agissait le plus souvent de morsures graves et multiples (de gravité 4 suivant les définitions du Comité d'experts de la rage de l'Organisation mondiale de la Santé). Mais cette étude rapportait également un certain nombre de cas pour lesquels il n'y avait pas eu de morsures = contamination par la bave d'un chien enragé ; par la dégustation par un facteur trop gourmand de la glycérine d'un colis brisé contenant un bulbe de chien enragé, un troisième sujet n'avait jamais été mordu.

● Nous connaissons, pour les 2 périodes étudiées, la répartition des chiens mordeurs suivant leur origine : errants, de propriétaires malgaches ou européens. Le tableau IV rassemble ces chiffres.

TABLEAU IV

Chiens	Période 1953-1958			Période 1958-1973			Total		
	Examinés	Positifs	p. 100 de positifs	Examinés	Positifs	p. 100 de positifs	Examinés	Positifs	p. 100 de positifs
Errants	116	55	47,4	286	166	58,0	402	221	55,2
De « propriétaire » dont :	273	114	41,7	805	307	38,2	1 078	421	39,0
1. De « propriétaire malgache ».	86	47	54,6	457	211	46,1	543	258	47,5
2. De « propriétaire européen ».	187	67	35,8	348	96	27,6	535	163	30,4
TOTAL	389	169	43,4	1 091	473	43,3	1 480	642	43,3

Les chiens errants représentent à peu près 1/3 des prélèvements positifs pour les 2 périodes examinées, mais ils sont plus souvent trouvés porteurs de virus rabique au cours de la 2^e période (58 p. 100 contre 47,4 p. 100).

(*) Chiffres de 1973.

La part des chiens de propriétaires malgaches est passée de 22,1 p. 100 des prélèvements, avec 27,8 p. 100 des positifs, à 41,8 p. 100 et 44,6 p. 100 ; mais le pourcentage des chiens trouvés positifs a diminué par suite de l'augmentation du nombre des animaux examinés.

Les chiens des propriétaires européens qui représentaient 48 p. 100 des prélèvements et 39,6 p. 100 des positifs ont vu leur part s'abaisser à 31,8 p. 100 et 20,3 p. 100 mais aussi de moins en moins de prélèvements sont positifs : 27,6 p. 100 contre 35,83 p. 100.

IV. LA RAGE ANIMALE

« A Madagascar la rage est essentiellement une maladie du chien et du chien seul, à la fois réservoir de virus et principale victime. » E.-R. BRYGOO et P. SUREAU (2). Ce fait est dû à la pauvreté de la faune malgache en mammifères.

— En effet nous pouvons voir que pour la période étudiée 1954-1973, le chien représente pour le diagnostic de la rage 78 p. 100 des prélèvements et 91,13 p. 100 (557/611) des résultats positifs. Ce dernier chiffre est pratiquement le même que celui que E.-R. BRYGOO et P. SUREAU trouvaient pour 1296 encéphales de chiens examinés de 1901 à 1958.

De 1958 à 1973 pour 607 chiens mordeurs 361 étaient positifs (soit 57,6 p. 100) ; et pour l'ensemble des chiens, qu'ils aient mordu ou non, les résultats étaient les suivants (tableau V).

TABLEAU V

	Positifs	Examinés	P. 100 de positifs
De chiens errants	166	286	58 p. 100
De chiens de propriétaires.....	307	495	38,2 p. 100
De chiens de propriétaires malgaches.....	211	457	46,1 p. 100
De chiens de propriétaires européens.....	96	348	27,6 p. 100

● Le fait que le pourcentage des chiens des Européens soit inférieur peut s'expliquer de différentes manières : ces chiens divaguent moins la nuit, ils restent habituellement dans des enceintes clôturées ; leurs propriétaires mieux avertis demanderont plus facilement une autopsie pour éliminer le risque de

rage, ce qui augmente le total des examens. Enfin ces chiens sont souvent vaccinés. Mais si la vaccination des chiens reste une mesure précieuse pour la protection de la collectivité, elle ne l'est pas à tous coups pour celle des individus, puisque en vingt ans, pour 531 prélèvements positifs nous avons trouvé au moins 22 chiens soit 4,1 p. 100 vaccinés par le vaccin Flury [LEP, 67^e passage en 1968, souche importée d'Afrique du Sud], le vaccin Fermi ayant été abandonné en 1956. Pour 110 prélèvements de cerveaux de chiens vaccinés examinés entre 1958 et 1973, 22 étaient positifs (1/4). Les délais entre la vaccination et la constatation de la rage ont été dans 17 cas :

- 4 fois de un à trois mois ;
- 2 fois de trois à six mois ;
- 3 fois de six mois à un an ;
- 4 fois de un à deux ans ;
- 4 fois de deux ans.

Ceci n'a rien de surprenant puisqu'un travail expérimental mené à Alger par M. RIBEIRO (11) sur l'immunité antirabique des chiens vaccinés avec le vaccin Flury HEP a montré que seulement 90 p. 100 des chiens étaient vaccinés par le vaccin Flury (HEP) et résistaient à une inoculation d'épreuve par le virus des rues. RIBEIRO a pu montrer de plus que le taux des anticorps neutralisants baissait assez rapidement à partir du 6^e mois et il rapporte le cas d'un chien vacciné qui bien que porteur d'anticorps neutralisants à un taux de 1/56 est mort de rage des rues expérimentale.

Ceci devait être souligné, car nombreux sont les propriétaires de chiens qui pensent que la vaccination est une protection efficace à 100 p. 100 et pendant trois ans. Alors que, à notre avis, lorsque la vaccination des chiens, qui est avant tout une mesure de prophylaxie collective, est appliquée à un pourcentage infime d'animaux, elle ne peut créer qu'une fausse sécurité.

L'OMS nous dit : « Le meilleur moyen de faire disparaître la rage canine, endémique ou épidémique, d'une région est de mener une campagne de vaccination systématique rapide, en même temps que l'on procède à l'élimination des chiens errants. *Au moins 70 p. 100 de la population canine doit être immunisée dans les plus brefs délais (5)* ». (C'est là le genre de mesure satisfaisante pour l'esprit, et totalement irréalisable dans la

pratique de pays en voie de développement, qu'il est de bon ton de proposer dans les réunions internationales).

● La rage canine existe dans toute l'île, dans toutes les provinces. Nous trouvons ainsi, pour la période 1954-1973, les chiffres suivants (tableau VI).

TABLEAU VI

	Cerveaux examinés	Positifs	P. 100
Province de Tananarive.....	589	236	40 p. 100
Province de Tamatave.....	112	250	44,8 p. 100
Province de Majunga.....	76	212	35,8 p. 100
Province de Diégo-Suarez.....	70	148	47,3 p. 100
Province de Tuléar.....	26	104	25,0 p. 100
Province de Fianarantsoa.....	11	66	16,66 p. 100

Il existe d'importantes variations dans le temps puisque, par exemple, pour les vingt ans étudiés, le quart des cas (28/112) de la province de Tamatave est fourni par une année (1960). De même pour la ville de Tananarive nous trouvons les chiffres suivants (tableau VII).

TABLEAU VII
(Rage canine)

Année	Tananarive			Total Madagascar		
	Cerveaux examinés	Positifs	P. 100	Examinés	Positifs	P. 100
1957.....	19	6	31,5	-	-	-
1958.....	28	9	35,7	60	28	46,6
1959.....	22	6	27,2	68	34	50,0
1960.....	30	4	13,3	104	46	44,4
1961.....	9	-	-	50	21	42
1962.....	13	1	7,6	76	36	47,3
1963.....	13	1	7,6	69	27	39,1
1964.....	36	16	44,4	109	58	53,2
1965.....	40	20	50,0	98	40	40,8
1966.....	26	2	7,6	53	11	22,6
1967.....	13	-	-	45	10	22,2
1968.....	22	1	4,5	59	28	47,4
1969.....	14	1	7,1	39	9	23,0
1970.....	16	-	-	33	12	36,3
1971.....	14	-	-	38	10	26,3
1972.....	27	11	40,7	74	42	58,4
1973.....	19	-	-	60	31	51,6

De telles variations existent depuis la création de l'Institut. Toutefois pour la période 1954-1973 on peut dire :

— que dans la province de Tananarive les villes les plus touchées ont été Tsiroanomandidy (48/69), Miarinarivo (24/28) et Tananarive avec sa banlieue (100/378). Il semble même que la rage soit régulièrement importée dans la capitale à partir du foyer de Tsiroanomandidy, zone d'élevage avec de nombreux chiens de troupeaux ; on retrouve en effet de nombreux cas tout le long de la route qui unit cette ville à la capitale (Miarinarivo, Arivonimamo, banlieue de Tananarive).

— dans les autres provinces il semble exister quelques foyers tels que Ambatondrazaka (Tamatave) : touché 11 fois en seize ans (pour lesquels nous avons eu des prélèvements), Marovoay (Majunga) 11 fois en quatorze ans, Diégo-Suarez : 8 fois en seize ans.

● Nous avons vu au chapitre diagnostic l'absence de variations saisonnières :

— On a souvent parlé d'une périodicité, d'un cycle de la rage canine. On constate, effectivement, au niveau de la province de Tananarive 3 pics correspondant à des recrudescences de la rage canine en 1957-1958, 1964-1965, 1971-1972 entre ces pics il existe une période de cinq ans pendant laquelle la rage diminue. A l'échelon de l'île ce phénomène ne se retrouve pas, peut-être parce qu'il s'agit alors de la somme des mouvements de prolifération — diminution des populations canines ; cette fluctuation s'exprimera plus facilement au niveau d'une ville sur une population canine isolée, sans interférences.

Ceci traduit encore l'importance de la rage canine et de la destruction des chiens dans la prophylaxie de cette virose — Destruction toujours souhaitée mais rarement menée avec rigueur et persévérance pendant un temps suffisamment long.

IV. ACTIVITÉ DU SERVICE ANTIRABIQUE 1954-1974

Nous allons étudier la préparation du vaccin antirabique, les consultations, les personnes traitées, les résultats des traitements.

IV. A. Les souches vaccinales

Les anciennes souches de virus fixe (Tananarive 1898 et Pasteur V et VI-1935) conservées à l'Institut ne sont plus utilisées.

Depuis 1954 on a seulement utilisé pour la fabrication du vaccin Fermi les souches Paris 1954; Paris 1955, 1938^e passage; Paris 1961, 2015^e passage (avec 5 passages locaux) et Paris 1973, 2 060^e passage (non utilisée dans le cadre de cette étude).

IV. B. Le vaccin

IV. B.1. *Historique*

De la fondation de l'Institut à 1938, seule fut employée la technique pastorienne utilisant des moëlles de lapin de virulence variable. On peut remarquer que, dès 1905, Ch. NEIRET à Madagascar, à l'exemple de BABES, utilisait des moëlles virulentes au cours du traitement. Cette pratique fut abandonnée au cours des années, mais en 1926 à la suite d'insuccès, GIRARD dut revenir à l'inoculation de moëlle 0.

« Le vaccin phéniqué, réservé tout d'abord (août 1938) aux mordus graves, a peu à peu été substitué au vaccin habituel. Il est seul employé dans la colonie depuis le 1^{er} juillet 1939 » (G. GIRARD et M. MILLIAU) (6). En fait on revint partiellement à la méthode pasteurienne classique, réservant le vaccin phéniqué aux centres secondaires et aux cas considérés comme peu graves. La méthode pastorienne ne fut complètement abandonnée qu'en 1954. Depuis 1954 seul le vaccin type Fermi a été utilisé.

IV. B. 2. *Conditions de préparation*

Le vaccin Fermi utilisé à Madagascar est du type classique à 5 p. 100 de substance cérébrale, il est phéniqué à 1 p. 100.

Le vaccin est fabriqué à partir de jeunes moutons, de provenance locale, mis en observation à l'Institut avant leur utilisation. Ils sont inoculés par trépanation. Les cerveaux sont prélevés aseptiquement, contrôlés bactériologiquement, conservés au congélateur à — 30°C. Lors de leur utilisation les cerveaux sont décongelés, rincés dans l'eau physiologique, broyés en mixer réfrigéré. Le broyat obtenu en tampon PBS est additionné

de la quantité nécessaire d'eau phéniquée ; puis filtré à l'abri de l'air sur filtre type Simoneton. Le broyat est conservé à la température du laboratoire (vingt-quatre heures jusqu'en 1965, quarante-huit heures à partir de 1966).

Les lots de vaccin sont constitués habituellement par 3 cerveaux avec un rendement proche de 1 600 ml par cerveau.

IV. B.3. Contrôles

Les contrôles bactériologiques habituels sont effectués sur les cerveaux de mouton et sur le vaccin terminé.

« Depuis 1953, ayant constaté de grandes variations dans le taux d'acide phénique des vaccins préparés avec une solution mère à 5 p. 100 en poids (certains vaccins ne contenaient en fait que 0,67 p. 100 d'acide phénique) après quelques tâtonnements il nous a semblé que la méthode la plus sûre consistait à faire titrer avant chaque préparation la solution mère d'acide phénique et de procéder aux dilutions en fonction du taux réel obtenu » (14). De plus le titre de phénol du vaccin préparé est systématiquement contrôlé pour chaque lot, il varie entre 0,93 et 1,05 p. 100.

L'innocuité du vaccin est vérifié par inoculation sous cutané au cobaye ou au lapin.

La virulence de la suspension de substance cérébrale destinée à la préparation du vaccin, ainsi que la virulence résiduelle du vaccin lui-même sont titrées sur souris (voie IC, 6 souris par dilution). Entre 1963 et 1973 nous avons obtenu les résultats suivants :

- Virulence initiale : 161 lots testés (1963-1973). La DL 50 varie entre les chiffres extrêmes de 10-4,9 et 10-7,0 avec une moyenne de 10-5,80.

- Virulence résiduelle pour 163 lots testés (1963-1973) la DL 50 varie entre les chiffres extrêmes de 10-1,7 à 10-4,5. La moyenne des virulences résiduelles est de 10-3,01 pour les années 63-64-65 (47 lots) et de 2,28 pour les années 66 à 73. Cette différence s'explique par le fait que à partir de 1966, la suspension de substance cérébrale vaccinale a été conservée 48 heures au lieu de 24 heures à la température du laboratoire.

Le pouvoir protecteur n'a pu être que très irrégulièrement déterminé, à l'aide du test de Habel, par suite des problèmes posés par l'élevage de souris de l'IP. Les résultats obtenus bien que satisfaisants ne sont pas en nombre suffisant pour être exploités.

IV. B.4. Les quantités préparées

Nous ne tiendrons compte ici que des quantités de vaccin destiné à l'usage humain. L'Institut a, en effet, préparé en 1954-1955 et 1956 de grandes quantités destinées à l'usage vétérinaire (1954 : 53 545 ml, 1955 : 62 690 ml, 1956 : 304 677 ml).

Par année la répartition de la production de vaccin destiné à l'usage humain est la suivante : (tableau VIII), soit en moyenne 62 086 millilitres par an. Ces chiffres correspondent à la préparation (*) pour la période étudiée de 12 417 traitements de 20 injections de 5 millilitres.

TABLEAU VIII

	ml		ml
1954	44 220	1964	103 680
1955	32 830	1965	80 700
1956	20 038	1966	67 160
1957	40 240	1967	73 580
1958	40 120	1968	65 040
1959	36 780	1969	78 560
1960	55 955	1970	81 170
1961	54 595	1971	77 450
1962	53 845	1972	86 090
1963	64 390	1973	85 280
		TOTAL.....	1 241 723

IV. B.5. Répartition par centres

En 1939 un essai de décentralisation fut mis en place par G. GIRARD et M. MILLIAU (6). Le premier centre ouvert fut celui de Diégo-Suarez pour le traitement de 20 mordus. Le 1^{er} octobre 1939 un second centre était créé à Fianarantsoa. En 1951 il existe cinq centres (Fianarantsoa, Tuléar, Majunga, Diégo-Suarez, Tamatave) en 1958, 12 centres, en 1968, 26 centres,

(*) Et à l'utilisation de quelques 776 moutons.

en 1973, 35 centres (*voir* tableau IX). La création de ces centres est décidée sur demande du chef du Service provincial de la Santé publique par le ministère des Affaires sociales après avis de l'Institut Pasteur et sur des critères simples : possession d'un réfrigérateur, liaison aérienne facile (ou routière rapide) avec Tananarive. Sur commande télégraphique des intéressés le vaccin est acheminé par voie aérienne en caissettes isothermes. Mais chaque centre doit avoir comme stock de prévoyance 20 ampoules de vaccin, à renouveler tous les 3 mois pour péremption et 2 ampoules de 10 millilitres de sérum antirabique. Un centre secondaire doit donc consommer par an, même sans traitement antirabique effectué, un minimum de 400 millilitres de vaccin. Enfin chaque centre de traitement

TABLEAU IX

*Liste des centres de traitement antirabique
à Madagascar en 1974*

Provinces	Centres de traitement	Provinces	Centres de traitement
<i>Tananarive</i>	Institut Pasteur. Hôpital Antsirabe. Hôpital Miarinarivo. Hôpital Arivonimamo. Hôpital Tsiroanomandidy	<i>Fianarantsoa</i> ...	Hôpital Fianarantsoa. Hôpital Mananjary. Hôpital Ambositra. Hôpital Farafangara. Hôpital Manakara. Hôpital Ihosy.
<i>Tamatave</i>	Hôpital Tamatave. Hôpital Ambatomdrazaka. Hôpital Vatomandry. Hôpital Mahanoro. Hôpital Fénérive-Est. Hôpital Maroantsetra. Hôpital Mananara-Nord.	<i>Majunga</i>	Hôpital Majunga. Hôpital Mandritsara. Hôpital Analalava. Hôpital Maintirano. Centre médical Morafenobe. Hôpital Port-Bergé.
<i>Tuléar</i>	Hôpital Tuléar	<i>Diégo-Suarez</i> ...	Hôpital Diégo-Suarez. Hôpital Antalaha. Hôpital Nossi-Be. Hôpital Vohémar. Hôpital Ambilobe.

Remarques :

- Les centres nouvellement créés le sont compte tenu des suggestions des Prosanés et des possibilités de liaison aérienne ou de liaison routière rapide (liaison Institut Pasteur — centre secondaire de traitement.)
- Chaque centre doit avoir comme stock de prévoyance :
 - 20 ampoules de vaccin (gratuit) à renouveler tous les 3 mois en période calme ;
 - 2 ampoules de 10 ml de sérum antirabique (délivré par l'Institut Pasteur à titre onéreux).

rend compte à l'Institut Pasteur des traitements effectués en lui renvoyant des fiches donnant tous les renseignements concernant le sujet mordu, l'animal mordeur, la réalisation du traitement (*).

L'activité des divers centres de 1954 à 1973 pourra être appréciée par le tableau ci-dessous (tableau X), pour lequel nous avons essayé de déterminer le nombre de traitements manquants, c'est-à-dire, après déduction éventuelle des 400 millilitres de péremption, la différence entre les quantités expédiées et celles correspondant aux fiches reçues, ce qui donne pour des traitements standards de 100 millilitres (20 injections de 5 millilitres) 2 182 traitements manquants.

TABLEAU X

Centre de traitement	Quantités de vaccins expédiés. en ml	Nombre de traitements avec fiches	Nombre de traitements manquants
Tananarive	268 810	2 882	-
Antsirabe	34 465	160	130
BDPA-Babetville	9 520	38	27
Tamatave	125 655	891	376
Ambatondrazaka	44 710	259	144
Fénérive	19 845	53	99
Mahanoro	8 450	43	7
Maroantsetra	1 200	-	-
Vatomandry	8 405	29	17
Diégo-Suarez	223 373	1 339	342
Antalaha	56 890	353	188
Nosy-Be	5 950	14	24
Fianarantsoa	40 480	217	143
Ambositra	7 570	57	1
Farafangana	2 930	8	-
Manakara	2 550	-	6
Mananjary	9 380	50	11
Tuléar	25 890	124	68
Ambovombe	2 400	9	-
Fort-Dauphin	19 985	61	79
Morondava	15 540	19	88
Majunga	162 160	1 265	321
Analalava	9 870	47	34
Maintirano	17 490	94	58
Mandritsara	26 300	220	19
TOTAL	1 149 818	8 732(*)	2 182

(*) Total des fiches reçues 8966.

(*) Tous renseignements mis sur cartes perforées depuis 1954.

Ce tableau montre que les quantités de vaccins fabriquées ont permis d'obtenir des renseignements précis sur 8 732 traitements (dont 2 882, soit 33 p. 100 effectués par le centre de Tananarive). Par ailleurs nous avons estimé à 2 182 traitements de 20 injections, le nombre total de ceux pour lesquels nous n'avons pas reçu de fiches. Pendant la période de vingt ans envisagée il a donc été effectué au minimum 10 914 traitements antirabiques.

IV. C. Les consultants

Pour le seul centre de Tananarive il est possible de comparer le chiffre des consultants et celui des sujets pris en traitement. En vingt ans, ce centre a reçu 10 534 consultants et a pris en traitements, complets ou non, 2 282 personnes soit plus d'une sur quatre (27,35 p. 100). Le tableau XI donne le détail des activités de ce centre.

TABLEAU XI

	Consultants	Pris en traitement	Pourcentage de traités
1954	637	262	41
1955	387	147	38
1956	397	116	29
1957	367	135	37
1958	461	162	35
1959	415	130	31
1960	438	155	35
1961	402	93	23
1962	434	121	28
1963	482	122	25
1964	608	228	37
1965	548	158	28
1966	439	110	25
1967	462	119	25
1968	518	86	16,5
1969	544	89	18,2
1970	570	87	15,2
1971	652	115	17,6
1972	847	238	28
1973	926	209	22,5
TOTAL.....	10 534	2 282	27,35

NB : Le centre voit les malades, prescrit ou non un traitement en fonction des indications OMS, délivre les réquisitions nécessaires pour la mise en fourrière des chiens mordeurs, se tient en liaison avec la fourrière et le laboratoire de diagnostic de la rage.

Il existe donc d'importantes variations dans les pourcentages des sujets pris en traitements (de 41 p. 100 à 15,2 p. 100). Pour les dernières années on peut dire que les faibles pourcentages à partir de 1968 et jusqu'en 1971 compris sont liés à la quasi disparition de la rage canine dans l'agglomération, ceux plus élevés de 1972 et 1973 à sa réapparition — Phénomène qui va s'accroître en 1974 avec une augmentation parallèle de plus de 30 p. 100 des consultants.

IV. D. Les personnes traitées (*)

De 1901 à 1973 il a été effectué au minimum 15 793 traitements dont 8 966 pour la seule période 1954-1973.

Si nous regardons la répartition des traitements effectués par décennie, ceci nous donne :

1904-1913 :	1 140.
1914-1926 :	chiffres incomplets.
1924-1933 :	1 152.
1934-1943 :	1 193.
1944-1953 :	2 002.
1954-1963 :	4 050.
1964-1973 :	4 916.

On voit que l'augmentation des traitements se dessine à partir de 1944 avec les débuts de la décentralisation, puis elle double à partir de 1954 avec la création de centres secondaires plus nombreux, facteur qui n'est certainement pas le seul à jouer. Il faudrait faire intervenir également l'expansion démographique, le développement du pays lui-même.

IV. D.1. Répartition en fonction de l'âge, du sexe, de la race

Pour 8 957 traitements la répartition des sujets en fonction de la race, du sexe et de l'âge est la suivante :

Malgaches	6 185	69,05 p. 100	Hommes	5 741	64,09 p. 100
Européens	2 382	26,59 p. 100	Femmes	3 216	35,90 p. 100
Divers	390			8 957	
TOTAL	8 957				
	Moins de 5 ans	962	10,74 p. 100		
	5 à 15 ans	2 959	33,03 p. 100		
	Plus de 15 ans	5 036	56,22 p. 100		
		8 957			

(*) Le total des cas étudiés peut varier suivant les rubriques en fonction des renseignements en notre possession.

On remarque surtout une sur-représentation des Européens qui avec quelques 5 p. 100 de la population représentent 26,59 p. 100 des traitements, et aussi le fait que près de 2 fois sur 3 il s'agit d'un homme, près d'une fois sur 2 d'un enfant de moins de 15 ans.

IV. D.2. Répartition en fonction des catégories A, B, C, D, E

Nous pouvons étudier, à Tananarive et en province, la répartition suivant les différentes catégories A, B, C, D, E (*) des sujets traités, mordus ou en contact seulement (tableau XII).

TABLEAU XII

	A		B		C		D + 6		Total
	Mordus	Contacts	Mordus	Contacts	Mordus	Contacts	Mordus	Contacts	
Tananarive	183	370	-	6	1 514	114	502	193	2 882
Centres secondaires	222	223	6	21	4 274	280	846	280	6 152
TOTAL	405	998	6	27	5 788	394	1 348	473	9 034

Le traitement antirabique a été appliqué à 1892 sujets contacts (20,94 p. 100 du total), qui suivant les normes habituelles n'auraient pas dû le recevoir — Mais plus d'une fois sur deux (particulièrement à Tananarive) il s'agissait de sujets en contact avec un animal sûrement enragé, ce qui permet de mieux comprendre les raisons de ces abus.

Pour les sujets mordus, il a été pratiqué 405 traitements (5,36 p. 100 du total), la rage ayant été identifiée expérimentalement et 6 après diagnostic clinique. Enfin la majorité soit 5 788 entre dans la catégorie animal mordeur suspect ou enfui. Au total dans 68 p. 100 des cas le risque de rage était certain

- (*) A. Rage confirmée au laboratoire.
 B. Diagnostic clinique, pas de prélèvement.
 C. Animal mordeur suspect mais inconnu ou enfui.
 D. Pas de rage — Diagnostic expérimental négatif.
 E. Pas de rage — Animal vivant en fin d'observation.

ou très probable (ces chiffres sont en effet à rapprocher des résultats signalés au chapitre diagnostic : Pour 627 chiens ayant mordu 361 étaient positifs — 57,6 p. 100 — entre 1958 et 1973).

IV. D.3. *L'animal mordeur.*

L'animal responsable chez les sujets mis en traitements était un chien 6 420 fois sur 7 148 soit 89,81 p. 100 (90,4 p. 100 dans 5 791 traitements pour E.-R. BRYGOO et P. SUREAU entre 1901 et 1958). Ces chiens étant reconnus expérimentalement ou cliniquement enragés (catégorie A + B) dans 947 cas (14,75 p. 100) — 5 473 chiens appartenaient à la catégorie C.

IV. D.4. *Modalités du traitement*

Les indications du traitement et sa réalisation ont toujours suivi les normes proposées par l'OMS.

Avant 1972 un traitement complet comprenait 20 injections de 5 millilitres, depuis 1972 il est limité à 14 injections, sauf dans des cas particuliers (morsures graves, long délai morsure — traitement). Des rappels sont effectués, dans les cas de morsures graves dix jours, un mois et trois mois après la fin du traitement, et dans les autres cas un mois et trois mois après. On utilise pour ces rappels soit du vaccin lyophilisé (*) dans les centres secondaires, soit du vaccin Fermi à l'Institut Pasteur (0,25 ml — ID). Les rappels ont été introduits dans le schéma de conduite du traitement depuis 1964-1965.

Les traitements effectués étaient complets, c'est-à-dire, comportaient au moins 14 injections, ou incomplets.

Pour 8 752 traitements connus nous avons obtenu les détails suivants :

- Traitements incomplets : 1 959 (dont 1 351 de 11 à 14 injections — 68 p. 100).
- Traitements complets : 6 793 (77,61 p. 100) :
 - pour catégorie A = 908 (13,36) pour catégorie C = 4 852 (71,42).
 - pour catégorie B = 27 (0,39) pour catégorie D + E = 1 006 (14,80).

(*) 1 volume de vaccin Fermi + 1 volume d'une solution de : saccharose cristallisé 45 grammes, gélatine poudre 5 grammes, PBS normal 500 millilitres — Le vaccin lyophilisé est réparti en ampoules sous un volume de 0,25 ml.

IV. E. La sérothérapie

Ch. NEIRET, en 1903, fut un véritable précurseur de la sérothérapie, mais celle-ci ne fut régulièrement introduite à Madagascar qu'à partir de 1956. Seul le sérum préparé par l'Institut Pasteur de Paris a été utilisé.

Depuis 1956 il a été effectué 416 sérothérapies dont 44 pour des catégories A, 1 pour catégorie B, 262 pour catégorie C et 109 pour des catégories D ou E.

Au cours de cette période 2 des malades ayant reçu du sérum sont morts de rage.

1^{er} cas : Enfant de 4 ans et demi (région d'Arivonimamo) mordu gravement à la face. Il reçoit du sérum mais n'est pas mis en traitement vaccinal, le chien mis à la fourrière étant bien portant pendant les quinze jours d'observation. L'animal reste ainsi en bonne santé pendant un mois, il est alors abattu par son propriétaire qui déménageait dans un logement exigü. Cet enfant mourra de rage clinique deux-cent-quatre-vingt-cinq jours après la morsure.

2^e cas : Femme de 58 ans, originaire de Majunga, mordue à la face par un chien errant. Elle se présente au traitement après un laps de temps inconnu et reçoit alors 20 millilitres de sérum et 20 injections de 5 millilitres de vaccin. Elle meurt de rage confirmée dix jours après la fin du traitement.

A notre avis il n'est pas possible de tirer de conclusions de ces 2 cas, car trop de données cliniques ou biologiques nous font défaut.

IV. F. Les résultats du traitement

IV. F.1. Innocuité

Les accidents de la vaccination antirabique comprennent essentiellement :

● Les « chocs phéniqués » — ceux-ci disparurent à l'IP de Madagascar à la suite du remplacement du cerveau de lapin par celui de mouton.

- Les complications neurologiques que l'on peut classer en :
 - formes périphériques : névrites ou poly-radiculo-névrites ;
 - formes myélitiques : avec possibilité de syndrome ascendant de Landry ;
 - formes centrales : avec signes d'hypertension intracrânienne ;
 - réaction méningée clinique.

On considère que ce type d'accident se produit en moyenne 1 fois pour 5 000 traitements (Ed. BERTRAND) (1). Ces complications neuroparalytiques existent même avec les vaccins modernes (type cerveau de souris à la mamelle) avec peut être une fréquence moindre : 1/20 000 en Amérique latine, mais 50 cas pour 100 218 vaccinations aux USA (16).

● Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer les accidents = rage atténuée par le vaccin (mais ceci a été démenti en partie par les cas où l'animal mordeur s'est révélé indemne de rage) ; rage transmise par le virus vaccin lui-même ; rôle de virus de « sortie », existant à l'état latent dans l'organisme vacciné et activé par la vaccination, ou de virus de « rencontre ». Toutes les manifestations décrites peuvent être tout aussi bien attribuées à des entérovirus par exemple, tels que les Cocksackies virus — souvent largement répandus dans la nature, particulièrement en pays tropical. De tels virus pourraient devenir dangereux pour l'individu vacciné, par suite de modifications de ses défenses immunitaires. Il faut penser également que de telles viroses peuvent avoir une expression clinique dont l'incidence dans la population est proche de celle des complications de la vaccination. Il est alors d'autant plus difficile de faire la part entre les différentes étiologies possibles que l'on trouve rarement d'études virologiques et immunologiques des complications de la vaccination antirabique. A l'heure actuelle on soutient souvent l'origine immunologique de ces accidents, avec à l'appui un certain nombre d'arguments expérimentaux. En réalité aucune hypothèse pathogénique n'est assurée et rien ne s'oppose à ce qu'il y ait plusieurs facteurs responsables agissant simultanément et découverts ou non.

Nous avons vu plus haut que en vingt ans il a été effectué avec le même type de vaccin au minimum 10 914 traitements anti

rabiques, dont 8 732 pour lesquels nous possédons les fiches de traitement. Nous n'avons eu connaissance d'aucun accident de la vaccination en dehors de quelques réactions urticariennes. On pourrait invoquer pour expliquer cette absence d'accidents une moins grande sensibilité aux facteurs déclenchants des populations locales, mais on doit remarquer alors que près du 1/4 des traitements a été effectué chez des Européens. Ce nombre élevé d'Européens est particulièrement intéressant car on peut estimer qu'ils auraient plus facilement que les Malgaches signalé d'éventuels accidents retardés.

Cette absence de complications est d'autant plus importante à souligner que ce vaccin est simplement atténué et non inactivé et que, en tant que tel il a toujours comporté une virulence résiduelle. Celle-ci était même très élevée au début de son utilisation, puisque nous trouvons des chiffres de DL50 supérieurs ou égaux à 10.4. Contrairement à certaines opinions le risque présenté par cette virulence résiduelle nous semble nul (*), au moins négligeable, dans nos conditions d'utilisation. Par ailleurs nous pensons que des vaccins inactivés, par des agents alcoylants connus comme cancérogènes (9), ayant une action sur la synthèse du DNA tel que la bêta-propiolactone, comporte également une part de risque, au moins théorique.

IV. F.2. *Efficacité*

Pendant la période étudiée nous avons eu connaissance de 20 cas de rage humaine. Sur ce total 13 n'avaient pas reçu de traitement, 7 en avaient subi un, plus ou moins complet.

1^{er} cas (1960) : Européenne de 40 ans habitant Tananarive, mordue au bras par un chien inconnu. Elle se présente au traitement un jour après, mais l'interrompt après 2 injections, prétendant avoir reconnu le chien, elle refuse la poursuite de la vaccination. Elle meurt de rage confirmée vingt-trois jours après la morsure dans un coma hyperthermique. Ce cas n'est donc pas un échec du traitement.

(*) Nous devons toutefois préciser que début 1974, nous avons eu chez un enfant un syndrome de GUILLAIN-BARRÉ, curable, résolutif, survenu lors d'un 2^e rappel, quarante jours après le début de la vaccination, dans un contexte infectieux particulièrement net (Rhino-pharyngite, polynucléose, température à 40°, cédant au chloramphérol).

2^e cas (1959) : Enfant malgache de 7 ans, mordu à la fesse par un chien reconnu enragé, à Diégo-Suarez. Venu se faire traiter cinq jours après la morsure, il meurt de rage vérifiée dix-neuf jours après la morsure, en cours de traitement, à la quinzième injection.

3^e cas (1962) : Enfant malgache de la région du lac Alaotra, âgé de 6 ans, mordu à la face par un chien, venu se faire traiter deux jours et demi après, il meurt de rage clinique dix-sept jours après la morsure, lors de la quinzième injection, en cours de traitement. Cet enfant avait déjà été mordu par un chien, trois mois avant.

4^e cas (1967) : Femme malgache de 58 ans habitant Majunga, mordue à la face. Elle se présente au traitement après un laps de temps inconnu. Elle reçoit 20 millilitres de sérum et 20 injections de vaccin. Elle meurt de rage confirmée dix jours après la fin du traitement. Le délai morsure-décès est ici inconnu.

5^e cas (1954) : Il s'agit d'un homme européen de 32 ans mordu à Diégo-Suarez, à la main, par un chien furieux. Les lésions sont superficielles. Le blessé est mis en traitement lendemain, il reçoit 20 injections vaccinales. Il meurt trente-trois jours après la morsure, la rage est diagnostiquée cliniquement par le médecin traitant mais non confirmée.

6^e cas (1964) : Homme malgache de 56 ans habitant la région de Miandrivazo. Mordu sévèrement à la main il est mis en traitement deux jours après et décède le vingt-neuvième jour après la morsure, sept jours après la fin du traitement de 20 injections. La rage est confirmée expérimentalement. Une femme mordue à la face, et traitée en même temps que lui, a survécu.

7^e cas (1960) : Homme malgache de 30 ans mordu au mollet par un chien à Mampikomy. Il vient se faire traiter trois jours après. Il reçoit 20 injections mais meurt de rage confirmée trente et un jours après la morsure et huit jours après la fin du traitement.

Le premier de ces cas ne peut être retenu comme échec de la vaccination puisqu'il n'y a eu que 2 injections. Le 2^e cas, mort dix-neuf jours après la morsure concerne une rage à incubation courte et ne peut être retenu également.

Le 3^e cas aussi puisque ou bien il s'agit d'une rage à incubation courte (dix-sept jours) ou bien la morsure contaminante avait eu lieu trois mois avant.

Avec le 4^e cas le problème est plus complexe. Cette femme avait subi une morsure grave, le délai morsure-mise en traitement était inconnu. Le médecin traitant a fait 20 millilitres de sérum ce qui n'était peut-être pas indiqué. Compte tenu surtout de l'ignorance où nous nous trouvons du délai écoulé avant le début de la vaccination, ce cas ne peut être considéré au plus que comme suspect.

Les cas 5, 6 et 7 traités dans des délais corrects, et ayant subi une vaccination complète peuvent être pris en compte comme échecs. Les seules réserves que l'on puisse faire est que le cas 5 correspond au début de l'utilisation du Fermi et surtout de sa décentralisation ; que le cas 7 correspond à un malade de province lointaine. On peut donc pour ces 2 cas envisager la possibilité d'une mauvaise conservation éventuelle du vaccin. Quant au cas n° 6 il peut paraître surprenant que le malade n'ait mis que deux jours pour venir de Miandrivazo à Tananarive.

Or pendant la même période :

— 405 traitements ont été effectués chez des personnes pour lesquelles la rage de l'animal mordeur avait été reconnue expérimentalement.

Les 3 ou 4 échecs constatés représenteraient donc moins de 1 p. 100 de ce total.

Mais pour la même période nous trouvons des renseignements.

Sur 935 traitements complets effectués pour des catégories A ou B.

Sur 4 852 traitements effectués pour des catégories C.

— Dans le premier cas nous avons 3 à 4 échecs pour 935 traitements chez des sujets contaminés par un animal enragé, soit 0,32 à 0,42 p. 100.

— Et pour le total des traitements complets des catégories A, B, C, soit 5 787, les 3 ou 4 échecs, donnent des pourcentages de 0,52 à 0,69 p. 1 000.

— Ces derniers chiffres sont probablement très supérieurs à la réalité puisque nous avons vu que nous n'avions pas de

renseignements sur plus de 2 000 traitements (ce qui est en faveur d'un heureux effet de la vaccination) et aussi parce que nous avons accepté comme échecs des cas plus ou moins discutables. En effet d'une part les observations comportent des éléments de doute et d'autre part, si avec C. FERMI et la plupart des auteurs, ne sont considérés comme de véritables échecs du traitement que les cas décédés après la deuxième quinzaine suivant la fin des injections, aucun des 4 cas suspects ne rentrent dans cette catégorie puisque les intervalles fin du traitement — décès sont respectivement de dix jours, onze jours, sept jours, huit jours.

Le tableau XIII nous donne une idée de la gravité des morsures et de leur classement en fonction des catégories A, B, C, D, E.

TABLEAU XIII

Catégories

Morsures	A	B	C	D	E	Total
Tête	31	1	303	16	192	543
Membres supérieurs	177	2	1 640	176	203	2 196
Multiplés :						
● a. 2 lésions	114	3	1 769	77	347	2 310
● b. plus de 2 lésions	159	1	2 251	73	383	2 867
TOTAL a + b	273	4	4 020	150	730	5 177
Profondes	146	-	1 434	73	283	1 932

Nous disions déjà en 1969 (8) : pour tout malade décédé après avoir reçu une série complète d'injections prophylactiques se pose le problème des échecs du traitement. Ce problème est très difficile à résoudre a posteriori et aucun critère ne fixe les limites à partir desquelles on peut parler d'échec véritable. Trop de facteurs entrent en jeu que nous ne connaissons que fort peu et qui sont susceptibles soit d'augmenter la gravité de la morsure, soit de retarder l'acquisition de l'immunité — outre le type de la morsure, le temps de latence avant tout traitement, le type de traitement ; peuvent aussi jouer un rôle — la réactivité personnelle du sujet, l'existence de souches plus ou moins virulentes, l'aptitude du mordu à fabriquer des anticorps (*).

(*) Dans le cas de rage à virus fixe, chez un laborantin contaminé par un aérosol, rapporté par W.-G. WINCKLER (18) il semble bien qu'il existait un déficit de l'immunité humorale.

— Il est bien difficile de juger avec certitude de l'efficacité d'un vaccin antirabique. En effet le test de Habel (ou ses dérivés) comportent des conditions expérimentales véritablement très éloignées tant de celles de l'évolution de la rage chez l'homme après morsure que des modalités de sa prévention vaccinale (14). Les renseignements que l'on peut en déduire reposent, à notre avis, sur un trop grand nombre d'extrapolation.

— La présence d'anticorps neutralisant ne peut être considérée comme une garantie absolue de l'efficacité d'un vaccin. C'est là un phénomène général en vaccinothérapie. « On a pu vérifier que des chiens même vaccinés depuis dix-huit mois ne présentant pas d'anticorps spécifiques dans leur sérum résistent bien à l'inoculation d'épreuve », alors que dans la même étude un chien vacciné meurt, après l'épreuve, alors qu'il a des anticorps (RIBEIRO). De plus de tels anticorps existent quelquefois en dehors de toute vaccination.

Il est donc très intéressant de pouvoir étudier des séries importantes de vaccinations, pratiquées en pays de haute endémicité rabique. C'est ce que nous avons voulu faire et nous pensons avoir démontré en pays d'enzootie rabique l'efficacité de notre vaccin.

RÉSUMÉ

Les auteurs présentent les résultats de vingt ans de vaccination antirabique (1954-1973) à Madagascar effectuée avec un vaccin Fermi, préparé sur cerveaux de mouton et comportant une virulence résiduelle. Après avoir présenté le problème de la rage à Madagascar (rage humaine, animale, diagnostic au laboratoire) les auteurs étudient les indications du traitement. Ils montrent l'innocuité de ce vaccin à virulence résiduelle. Ils confirment son efficacité puisque pour 5 787 traitements pour lesquels il y a des renseignements (935 catégories A + B, 4 857 catégories C) il n'y a eu que 3 décès, dont on peut discuter d'ailleurs les conditions soit un taux d'échec certainement inférieur à 0,52 pour mille.

Les auteurs tiennent à souligner ces bons résultats à une époque où le passage à des types de vaccins nouveaux (sur animaux nouveau-nés, totalement inactivés par la bêta-propiolactone, lyophilisés) pose des problèmes pratiques importants aux pays en voie de développement.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERTRAND (E.), DUPLISSIS (M.), DIANE (M.) 1965. — Les complications neurologiques de la vaccination antirabique. *Med. trop.*, **25**, 3, 309-315.
2. BRYGOO (E.-R.) et SUREAU (P.) 1960. — La Rage à Madagascar de 1901 à 1958. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, **28**, 1, 61-96.
3. CAROUGEAU (J.) 1908. — Note sur la rage expérimentale des Lémuriens (*Lemur mongoz*). *Bull. Mém. Soc. Sci. vét.*, 67-68.
4. COULANGES (P.) et MAYOUX (A.) 1970. — L'apport des méthodes d'immunodiffusion au diagnostic pratique de la rage : leur intérêt, leurs limites. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, **39**, 1, 77-85.
5. Chronique OMS — 1974, **28**, 1, 17-26.
6. GIRARD (G.), MILLIAU (M.) 1950. — Décentralisation du traitement antirabique et vaccins phéniqués. *Bull. Soc. Path. exot.*, **33** et **34**, 137-139.
7. GRIBENCHA (S.-W.) et SELIMOV (M.-A.) 1974. — Non fatal rabies in white mice. *Ann. Microbiol.*, **125** A, 227-233.
8. MAYOUX (A.-M.) et COULANGES (P.) 1969. — La rage humaine à Madagascar. A propos de 79 observations de 1899 à 1968. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, **38**, 125-145.
9. MOREAU (J.) et DAUDEL (P.) 1972. — Action de la bêta-propiolactone et de dérivés voisins sur la synthèse *in vitro* de DNA ou de RNA. *Bull. Cancer*, **59**, 3, 331-338.
10. NEIRET (Ch.) 1906. — Le traitement préventif de la rage à Tananarive. *Arch. Hop. mar. col.*, **9**, 428-439.
11. RIBEIRO (M.) 1970. — Sur l'immunité antirabique des chiens vaccinés avec le vaccin Flury HEP, préparé sur embryon de poulet. *Arch. Inst. Past. Algérie*, **48**, 139-149.
12. SUREAU (P.) 1962. — Sur l'existence et la persistance du virus rabique vivant dans le vaccin antirabique phéniqué type Fermi. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, **30**, 137-144.
13. SUREAU (P.) 1962. — Lyophilisation d'un vaccin antirabique phéniqué. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1962, **30**, 145-150.
14. SUREAU (P.) BRYGOO (E.-R.), RAMANOLOSON (H.), RABESOA (R.) 1962 — Préparation d'un vaccin antirabique phéniqué lyophilisé. *Ann. Inst. Pasteur* **102**, 123-126.
15. SUREAU (P.) et RAMIARAMANANA (L.) 1963. — Etude de l'évaporation du phénol au cours de la lyophilisation d'un vaccin antirabique phéniqué. Note préliminaire. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, **31**, 113-123.

16. SUREAU (P.) 1965. — Isolement, à partir du cerveau d'un Lémurien, d'un virus en cours de détermination. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, **33**, 1, 67-79.
17. The Use of Suckling Mouse Brain Vaccin in Latin America. Veterinary Public Health Note, juin 1973, US Center for Disease Control.
18. WINKLER (W.-G.). — Airborne rabies transmission in a laboratory worker. *J.A.M.A.*, 1973, **226**, 10, 1219-1221.
19. *Rapports Institut Pasteur Madagascar*, 1953-1973.