

**LA RAGE**  
**ETAT ACTUEL DE LA QUESTION \***

par  
M. Baltazard

La rage est, avec la peste, le sujet qui a le plus contribué à donner à notre Institut Pasteur sa place sur le plan international. La rage, vieux sujet, aussi usé semblait-il que celui de la peste; sujet où l'on pouvait croire que tout avait été fait, tout avait été dit; sujet cher cependant entre tous aux "pastoriens", en mémoire de celui dont l'immortelle découverte a donné naissance à tous les Instituts Pasteur dans le monde.

Pourquoi et comment notre Institut a-t-il été amené à entreprendre le travail qui a entraîné dans le monde entier la réforme récente du traitement antirabique?

\*\*\*

Tout vient du courage tranquille et de la profonde honnêteté scientifique de notre ami M. Ghodssi. Peu après mon arrivée en Iran, reprenant avec notre maître le Professeur R. Legroux, la question du traitement antirabique à l'Institut Pasteur de l'Iran à l'occasion de la mise en route de la préparation du vaccin sur le mouton, M. Legroux demandait à M. Ghodssi pour les Annales de l'Institut Pasteur (de Paris) un rapport sur les dix années antérieures d'activité du service antirabique de l'Institut Pasteur de l'Iran. Alors que, grâce au jeu de la "rectification statistique" adoptée depuis Monsieur Pasteur à Paris et confirmée par la Conférence internationale de la Rage (Paris 1927), tous les Instituts antirabiques dans les pays où existaient encore de nombreux cas de morsure par loups enragés publiaient des résultats satisfaisants, M. Ghodssi, lui, n'hésitait pas à inscrire sous le titre "Insuccès du traitement" les 36 décès observés par lui en dix ans chez des mordus par loups.

---

\* (Congrès de Ramsar. Octobre 1960)  
(Paru en persan dans les Comptes-rendus du Congrès).

Ce chiffre venait à la connaissance de la Section des études épidémiologiques de l'OMS et en avril 1950 le premier Comité d'Experts de la Rage réuni par cette organisation demandait à l'Institut Pasteur de l'Iran de prendre en charge l'étude de la question des morsures de loups enragés.

\* \* \*

En effet, aux USA où la rage reste un très grave problème, particulièrement dans les états du Sud, l'équipe de recherches scientifiques d'une des maisons commerciales les plus réputées des USA venait de mettre au point la production encore expérimentale à l'époque, d'un sérum antirabique à haute concentration d'anticorps. L'OMS souhaitait que la valeur de ce sérum fût expertisée dans des conditions indiscutables et la forte mortalité chez les mordus par loups enragés relatée par M. Ghodssi offrait précisément ces conditions.

Ce n'était pas que le sérum antirabique fût chose nouvelle: du temps même de Monsieur Pasteur, Babès en Roumanie, où précisément la rage du loup présentait un problème grave, Marie à l'Institut Pasteur de Paris, avaient préparé sur le cheval un sérum pour la prévention de la rage. Certains savants parmi les plus grands restaient convaincus de l'efficacité d'un tel sérum et Fermi en Italie en faisait poursuivre la préparation par les Instituts sérothérapeutiques de Milan et Sienna. Mais la difficulté qui restait à obtenir une production de qualité régulière, la faible concentration en anticorps de ces sérums, avaient pratiquement fait abandonner leur utilisation. Ce sont les méthodes modernes de concentration et de fractionnement qui permettaient aux chercheurs américains la production d'un sérum très supérieur auquel ils donnaient le nom de "sérum hyperimmun".

En 1953, traitant la question devant le Sixième Congrès international de Microbiologie à Rome, nous apportions, M. Ghodssi et moi, de nouveaux chiffres et des précisions encore plus inquiétantes sur les échecs du traitement classique dans la prévention de la rage par morsures de loup. Le nombre des mordus par loups en Iran avait entretemps atteint un total de 325, dont 60 étaient morts de la rage. En tenant compte du mode de rectification statistique habituel, le pourcentage des échecs vrais du traitement atteignait 18,5%. Chiffre déjà considérable, mais nous nous montrions plus sévères encore parce que plus inquiets: éliminant les mordus

attaqués par des loups vraisemblablement non enragés et ne conservant que ceux pour qui la preuve de la contamination rabique avait été faite soit par l'isolement du virus du cerveau du loup mordeur, soit par la mort d'un blessé mordu par le même loup, nous arrivions au chiffre de mortalité de 28% et chez les mordus gravement blessés à la tête au chiffre de 42%.

Ces chiffres cadraient avec ceux que venait de publier M. Nicolich, le rabiologue bien connu, directeur de l'Institut Pasteur de Novi Sad en Yougoslavie. Nicolich reprenait les éléments historiques et actuels sur les résultats du traitement chez les mordus par loups enragés; son travail, appuyé sur une documentation obtenue de plusieurs pays, ne conservant que les résultats absolument sûrs, c'est à dire les séries de mordus pour lesquelles existait la preuve de rage, était d'une rigueur semblable à la nôtre et montrait le maximum de sévérité critique à l'égard du traitement. Analysant les documents ayant une valeur scientifique suffisante publiés antérieurement à la découverte de Pasteur, Nicolich arrivait à un taux de mortalité de 61% (103 morts sur 169 mordus). Depuis l'application du traitement antirabique au contraire, sur 256 mordus par loups authentiquement enragés, 69 seulement étaient morts, soit 27%. Comparant ces deux chiffres: 61% avant la découverte du traitement antirabique, 27% après, Nicolich concluait à l'efficacité de ce traitement, capable d'abaisser la mortalité de plus de moitié, malgré la gravité des morsures faites par les loups.

\* \* \*

Cependant le chiffre de 61% tiré par Nicolich des documents antérieurs au traitement pastorien, était, comme il le reconnaissait lui-même, sujet à caution; les documents de cette époque n'étaient en effet que des relations, la plupart par oui-dire, puisque en ce temps les mordus restaient dans leurs villages, le plus souvent sans observation médicale.

Si nous nous montrions moins optimistes que Nicolich, c'est qu'un fait nouveau venait de se produire en Iran qui permettait cette fois une comparaison sûre entre les chiffres de mortalité chez les traités et chez les non-traités. Dans le sud du pays un loup enragé avait attaqué une tribu en transhumance et mordu 32 personnes avant que les nomades aient pu l'abattre. Histoire tragique et malheureusement fréquente en Iran où périodiquement nous voyons arriver à l'Institut Pasteur de telles énormes

séries de paysans gravement blessés. La tribu gagnait en hâte le dispensaire de Susanguerd où les accueillait le Dr. L. Gremliza. Celui-ci, après avoir soigné et pansé leurs blessures, s'efforçait de les acheminer le plus vite possible vers Téhéran; mais ces gens primitifs et ombrageux échappaient au contrôle des autorités et six d'entre eux seulement arrivaient à l'Institut Pasteur avec un retard considérable, onze jours après la morsure, c'est à dire trop tard pour pouvoir bénéficier du traitement. Alerté par nous, le Dr. Gremliza se mettait aussitôt à la recherche des fugitifs, mais il ne pouvait les retrouver que trop tard et enregistrer l'observation des morts de rage. Or de ces 32 personnes non traitées, 15 seulement mouraient de la rage, bien que toutes montrassent des blessures très graves: le chiffre de mortalité était de 47%.

Chiffre beaucoup plus bas que celui de 61% admis par Nicolic. Ainsi ce n'était même pas la moitié des mordus que sauvait le traitement antirabique classique. Plus les morsures étaient graves, plus le traitement se montrait insuffisant: chez les mordus à la tête dans la série de Gremliza la mortalité avait été de 54,5%, supérieure d'un cinquième seulement à celle de 42% que nous avons observés en treize ans chez des mordus de même gravité ayant reçu le traitement classique. Il fallait bien se rendre à l'évidence. Le traitement antirabique restait parfaitement valable pour les cas de morsures "ordinaires" telles que celles faites par les chiens (où nous n'avons que neuf échecs en treize ans sur plus de trois mille traités), voire celles faites par les loups au tronc ou aux membres inférieurs (pas d'échecs sur 65 traités) ou même aux membres supérieurs (sept échecs seulement sur 74 traités). Mais il se montrait manifestement insuffisant dans les cas de morsures graves, touchant les centres nerveux, telles que les morsures de la face où l'incubation extrêmement courte ne laissait pas au traitement le temps d'agir.

\* \* \*

Nos amis Bahmanyar et Sabeti vous diront comment, au mois d'août 1954, l'occasion attendue depuis quatre ans se présentait enfin et comment nous parvenions à tirer de la chance exceptionnelle qui nous était offerte, la démonstration la plus complète et la plus convaincante de la valeur du sérum à haute concentration d'anticorps.

Ce que mes collaborateurs ne pourront pas vous dire, car il n'est pas d'usage de vanter son propre travail, c'est le remarquable esprit d'ordre et de méthode avec lequel il a été exécuté, alors que tout était désordre dans cette affaire.

Imaginez ce que peut être un beau matin l'arrivée de vingt-sept personnes, épouvantablement blessées pour la plupart (un enfant, le crâne défoncé par les dents du loup, était dans le coma), gémissant et pleurant de douleur et plus encore de l'épouvante toute fraîche de l'attaque nocturne du loup enragé et de l'arrachement à leurs familles. Vingt-sept personnes qu'il fallait rassurer, soigner, panser, mais aussi à qui il fallait avant toutes choses injecter le sérum d'urgence, prendre du sang pour les études sur leur réaction au traitement; le fichage des blessés, l'étiquetage des tubes, les injections de sérum, puis ensuite pendant vingt-cinq jours les injections de vaccin, devaient se dérouler dans un ordre parfait.

C'est grâce à cet ordre que les 780 échantillons de sérum séparés du sang prélevé aux blessés tout au long de leur traitement (et pour ceux qui succombaient, jusqu'au jour même de leur mort) pouvaient être expédiés rapidement sous congélation aux National Institutes of Health à Bethesda, qui, comme il avait été convenu dès 1950, prenaient en charge le titrage de ces sérums.

\* \* \*

Les résultats de cette expérience, sans précédent dans son importance et sa précision, paraissent l'année suivante dans le Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé. Sans même que je m'en sois rendu compte en le rédigeant, parce que nous étions nous-mêmes trop familiarisés avec ce genre d'histoires, le récit de cette terrifiante affaire dégageait un étonnant parfum de légende pour le lecteur des pays où le loup n'existe plus mais règne encore dans tous les contes enfantins et les récits historiques et folkloriques. Aussi le retentissement de ce travail allait-il dépasser le monde scientifique et des amis nous envoyaient d'Amérique, de France, d'Angleterre, de Suisse, etc. des coupures du Time, du Daily Herald, de l'Evening Chronicle, de France-Soir, du Journal de Genève, etc. portant les titres les plus emphatiques "The wolf of Sahneh", "Text-book Neatness", "The night of the wolf", "The new serum", "The night the wolf came", "Golden opportunity", "La nuit dramatique de Sahané", "Progrès immense du traitement préventif", "Incontestable supériorité du sérum", "Au loup . . . au loup!" et même, comble de gêne pour nous: "Pasteur revit à Téhéran".

Mais après cette gloire un peu trop bruyante pour notre goût, allait venir le vrai travail, sans gloire celui-là, interminable et fastidieux, mais indispensable. La travail de nos amis américains Habel et Koprowski sur les sérums de nos vingt-neuf mordus, publié en même temps que le nôtre, montrait une discordance entre les résultats du laboratoire et la réalité, discordance qui posait nombre de questions.

Nous discutons ces questions avec plusieurs membres du Groupe

d'Experts de l'OMS et finalement huit laboratoires (\*) se groupaient pour un plan de travail de longue haleine dans le but de résoudre ces questions et de préparer, pour le prochain Comité d'Experts de la Rage, les recommandations précises pour l'utilisation du sérum.

La première partie de ce travail international paraissait dans le Bulletin de l'OMS en 1956: on comprendra pourquoi il avait fallu le répartir entre huit laboratoires lorsqu'on saura qu'il portait sur 692 échantillons de sérum prélevés à intervalles réguliers pendant le traitement soit avec le sérum soit avec le vaccin, soit avec les deux combinés, selon des schémas différents. Le troisième Comité d'Experts, réuni à Paris à la fin de cette même année 1956, examinait ces résultats et chargeait ces mêmes huit laboratoires de continuer ce travail. A nouveau, 711 échantillons de sérum étaient prélevés et examinés: le total de cette gigantesque expérimentation collective nécessitant l'utilisation de plus de cent mille souris blanches.

Cette seconde partie du travail paraissait dans le Bulletin de l'OMS l'année suivante 1957: les résultats en étaient parfaitement clairs et permettaient d'établir la standardisation internationale du traitement antirabique.

\*\*\*

Depuis cette date, les preuves de l'efficacité du traitement mixte par le sérum puis le vaccin se sont accumulées et le sérum est de plus en plus utilisé dans tous les pays, même pour les cas de morsures légères. En Iran, l'Institut Razi, grâce à son excellente organisation, a pu entreprendre la difficile production de ce sérum et y a obtenu des résultats remarquables en utilisant non plus le cheval comme animal donneur, mais le mulet. Les résultats du brillant travail poursuivi patiemment par nos amis d'Hessarek ont été communiqués au quatrième Comité d'Experts de la Rage de l'OMS en 1959: il est hors de doute que l'Institut Razi produit à l'heure actuelle le meilleur sérum antirabique existant dans le monde.

Il nous reste à souhaiter que les réserves de l'Institut Razi et les crédits de notre Ministère de l'Hygiène permettent aussitôt que possible la décentralisation de ce sérum. Trop de mordus continuent à ne pouvoir bénéficier de cette prophylaxie d'urgence, puisque le sérum n'est actif que dans les 72 heures qui suivent la morsure.

(\*) Institut Pasteur de l'Iran-Institut Pasteur de Paris-Department of tropical Medicine and public Health, Tulane University, USA-Government Virus Laboratory, Haifa, Israël-Lederle Laboratories, Pearl River, USA-National Institutes of Health, Bethesda, USA-Escuela nacional de Sanidad, Madrid, Espagne-Communicable Disease Center, Montgomery, USA.

### Résumé

Exposé de l'ensemble des travaux de l'Institut Pasteur de l'Iran sur la rage. Efficacité insuffisante du traitement antirabique classique dans les cas de morsures très graves, en particulier de morsures à la tête par loups enragés: preuves épidémiologiques et statistiques. Efficacité du traitement par les nouveaux sérums antirabiques concentrés, conjugué avec le traitement classique: preuves épidémiologiques. Mise au point des modalités de ce traitement conjugué: preuves expérimentales.

### Summary

This is an account of the whole work of the Institut Pasteur de l'Iran on rabies: insufficient efficacy of standard method of treatment in the cases of severe bites, particularly of head bites done by rabid wolves: epidemiological and statistical evidences. Efficacy of the treatment with the new concentrated antirabies sera, combined with the standard treatment: epidemiological evidences. Definition of the modalities of this combined treatment: experimental evidences.