

Des altérations de la glande sous-maxillaire au cours de la rage / W.-W. Podwyssotzki.

Contributors

Podvysotskiĭ, Vladimir Valerianovich, 1857-1913.
Bulloch, William, 1868-1941
Royal College of Surgeons of England

Publication/Creation

[St Petersburg] : Impr. de l'Académie impériale des sciences, 1908.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/bzm5tvn6>

Provider

Royal College of Surgeons

License and attribution

This material has been provided by This material has been provided by The Royal College of Surgeons of England. The original may be consulted at The Royal College of Surgeons of England. where the originals may be consulted. Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>

P. 6
11

W.-W. Podwyssotzki.

*Des altérations de la glande sous-maxil-
laire au cours de la rage.*

11





Digitized by the Internet Archive
in 2016

<https://archive.org/details/b2241910x>

à M. le Professeur W. Bullock
honneur de l'autographe
Podwyssotzki



Des altérations de la glande sous-maxillaire au cours de la rage.

Par **W.-W. Podwyssotzki.**

(Laboratoire de Pathologie Générale à l'Institut Impérial de médecine expérimentale).

Avec deux planches.

I.

La morphologie de l'agent pathogène de la rage étant encore complètement obscure, toute l'attention des savants doit porter sur l'étude des moindres lésions des organes les plus touchés, ainsi que de ceux que l'on présume être le siège du microbe certain, mais encore inconnu à cause de ses faibles dimensions. Beaucoup de travaux ont été consacrés à l'étude des altérations les plus fines du système nerveux central, lequel est l'organe le plus touché dans la rage et celui qui contient de préférence le virus rabique; le nombre de ces travaux a surtout augmenté ces temps derniers, lorsque, après la découverte de Negri (1903), on eut l'espoir de découvrir le microbe de la rage. Par contre, la morphologie pathologique des autres organes, fut beaucoup moins étudiée; il y en a même qui n'ont presque pas été objet d'un examen sérieux.

Cette lacune vient d'être comblée dans notre laboratoire par le travail de A. N. Adamoff ¹⁾ qui étudia sous ce rapport le muscle cardiaque, le pancréas et d'autres glandes.

Je me proposai d'utiliser le matériel du service antirabique de l'Institut et d'étudier les altérations que subit un des organes importants, celui qui renferme le virus rabique et qui est la glande salivaire. Parmi les trois grosses glandes qui sécrètent la salive, j'ai choisi la glande sous-maxillaire, car vu son type de glande muqueuse, toutes les altérations pathologi-

ques qui s'accomplissent dans la structure de ses cellules, doivent ressortir d'une façon plus nette que dans les glandes séreuses.

Les anciens auteurs (Virchow, Heschl, Bollinger, Roudneff et d'autres) signalent tous une hyperémie plus ou moins prononcée de ces glandes. Quant aux altérations plus intimes, c'est-à-dire, quant à l'histologie pathologique des glandes salivaires, nous la voyons décrite pour la première fois en 1872—1873. Ainsi, en 1872, Nepveu ²⁾ constata dans les glandes salivaires d'un homme mort de rage, en plus d'une très forte hyperémie, un développement inflammatoire du tissu interstitiel entre les lobules; un an plus tard, Lange ³⁾ a décrit dans la glande sous-maxillaire des chiens enrégés des altérations profondes qui avaient passé inaperçues des observateurs antérieurs; cet auteur signale non seulement un état granuleux et trouble de beaucoup de cellules glandulaires (vu la technique de l'époque on ne saurait pas y attacher une grande importance), mais il constate encore un fait qui pouvait être mis en évidence avec les moyens de fixation et de coloration dont on disposait. Lange a trouvé notamment que dans certaines vésicules de la glande il y a, parmi les cellules épithéliales restées intactes, des cellules désagrégées au milieu d'une masse de fines granulations de nature albumineuse; quelques-unes de ces vésicules étaient exclusivement remplies d'une masse granuleuse. Le même tableau fut décrit en 1875 par Pokatiloff ⁴⁾ dans les glandes salivaires de deux cadavres humains morts de rage.

En 1881 A. Elsenberg ⁵⁾ fit dans les laboratoires de Ranvier à Paris et de Brodowsky à Varsovie, une étude histologique des glandes salivaires au cours de la rage (chez les chiens). Ce travail a été fait avec beaucoup de soin; on est seulement surpris de ne pas y voir cité le travail de Lange, fait sept ans auparavant et ayant abouti aux mêmes constatations. Elsenberg a trouvé des altérations aussi bien dans le tissu interstitiel que dans le parenchyme lui-même; le premier présente une infiltration inflammatoire; le dernier rappelle en partie une glande à la période de fonctionnement exalté; par places il est dégénéré. Dans nombre de vésicules glandulaires les cellules, d'après la description d'Elsenberg, perdent leur caractère muqueux, acquièrent l'aspect protoplasmique et se décolle de la *membrana propria*; on rencontre parfois des alvéoles remplies de débris soit de granulations albumineuses, soit graisseuses.

Les altérations inflammatoires dans le tissu interstitiel sont, d'après Elsenberg, consécutives à la dégénérescence des cellules glandulaires; les globules blancs qui sortent des vaisseaux, pénètrent assez souvent à l'intérieur des vésicules glandulaires altérées. L'auteur envisage l'ensemble des

altérations des glandes salivaires comme caractéristique pour la rage, et cela d'autant plus que l'inflammation des glandes salivaires chez les animaux s'observe très rarement, et si l'on en voit c'est que l'on a affaire à des phénomènes de nature traumatique, ou bien l'inflammation a pour point de départ les tissus environnants et se résout dans ce cas en un abcès ou en une fistule.

G. Kossiakoff⁶⁾ (dans le laboratoire de A. A. Rajewski) fit remarquer en 1883 dans sa thèse que l'attention a été peu portée sur l'examen microscopique des glandes salivaires au cours de la rage. En se basant sur les lésions qu'il a trouvées dans les glandes salivaires des chiens, il arriva non seulement à confirmer les observations de Lange et Elsenberg, mais il conclut que «le phénomène le plus constant et le plus typique dans la rage est l'altération des glandes salivaires, notamment de la glande sous-maxillaire»; au lieu d'être transparentes, muqueuses et gonflées comme elles le sont à l'état normal, les cellules glandulaires sont petites, comprimées, troubles et granuleuses. Il examina les causes de ces profondes altérations des glandes salivaires dans la rage, puis il les compara avec celles qui ont lieu dans la glande sous-maxillaire en suractivité; de ce rapprochement il conclut que «la cause des altérations des glandes salivaires dans la rage est d'ordre nerveux, et comme le centre de la sécrétion salivaire est situé dans la moelle allongée, les nerfs des glandes salivaires se trouvent touchés et agissent à leur tour sur les glandes salivaires».

Les recherches de Lange et surtout celles d'Elsenberg et Kossiakoff ont donc établi, il y a déjà plus de 20 ans, d'une manière incontestable, que dans la rage les glandes salivaires et surtout les sous-maxillaires, subissent une forte modification; cependant, ces faits ont passé inaperçus, et pendant les vingt ans qui s'écoulèrent depuis la publication de ces recherches, il n'a presque pas été question des altérations histologiques des sous-maxillaires dans la rage, ou bien on signalait toujours ce fait connu depuis longtemps qui est l'hyperémie intense de la glande. Ainsi, bien que le travail d'Elsenberg ait paru en 1881—82 non seulement en russe, mais encore en allemand dans les *Virchow's Archiv*, nous voyons apparaître cinq ans plus tard le traité de pathologie de Klebs, où l'auteur ne parle dans le chapitre de la rage que de l'hyperémie des glandes salivaires [«von anatomischen Veränderungen ist wenig bekannt, nur eine stärkere Röthung der Speicheldrüsen» (p. 485; t. I)]; dix ans plus tard, en 1897, Högyes, dans sa vaste monographie consacrée à la rage des chiens, n'écrit que ces quatre lignes sur la pathologie des glandes salivaires: «nach dem Nervensystem betreffen die stärksten Veränderungen die Speicheldrüsen,

vornehmlich die submaxillaren und sublingualen Drüsen; an denselben bemerkt man sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch die Erscheinungen der acuten Entzündung» (p. 58). Si l'on en juge par ces lignes, il faut admettre que dans la glande sous-maxillaire des animaux morts de rage, il n'y a que des phénomènes d'inflammation aiguë avec émigration leucocytaire, etc. Nous allons voir plus bas que cela ne répond pas à la réalité.

Enfin, en 1906 Ménétrier⁹⁾ en traitant des maladies communes à l'homme et aux animaux, consacre à l'anatomie pathologique du système nerveux dans la rage quatre pages, mais se borne à ces quelques mots quant aux altérations des glandes salivaires: «Les glandes salivaires sont très congestionnées, surtout les sous-maxillaires et les sublinguales, qui apparaissent parfois presque noires par la replétion extrême de leur réseau sanguin. Au microscope on trouve des diapedèses leucocytiques diffuses et des altérations des épithélioms. Les glandes salivaires nous ont montré les traces d'un hyperfonctionnement des culs de sac sécréteurs».

Si la morphologie pathologique des glandes salivaires dans la rage a été si négligée et l'est encore aujourd'hui, cela tient évidemment à ce que, à la suite de célèbres recherches de Pasteur sur la rage, presque toute l'attention des savants a été attirée soit sur sa méthode d'injections préventives, soit sur l'étude des lésions du système nerveux central, siège principal de la maladie. En effet, l'énorme quantité de travaux publiés depuis les deux dernières décades du siècle dernier sont presque exclusivement consacrés à l'étude du système nerveux et à la recherche de différents signes histolytiques de la maladie à ce niveau; dans ces quatre dernières années, après la découverte de Negri, l'attention des travailleurs fut portée aussi exclusivement sur les corpuscules qu'il a trouvés, également, dans le système nerveux et qui sont, très probablement, des parasites spécifiques.

Cependant, il est certain que non seulement le virus est éliminé avec la salive, mais que celui-ci existe dans les glandes salivaires. Presque dans la totalité des cas de rage des rues, c'est par la salive que le virus est transmis de chien à chien, et de chien à l'homme. Certes, la question de la présence du virus dans la salive ne peut pas encore être considérée comme résolue par la voie expérimentale; les opinions à ce sujet sont encore contradictoires [Galtier¹⁰⁾, Bardach¹¹⁾, P. Bert, Nocard et Roux¹²⁾, Bertarelli et Volpino, Remlinger et d'autres]. Certains expérimentateurs en inoculant de la glande sous-maxillaire broyée, ont pu y mettre en évidence le virus spécifique; ainsi, Poor¹³⁾ a pu déterminer la maladie dans 12 cas sur 16, en injectant du tissu sous-maxillaire; par contre, d'autres observateurs, comme Fermi¹⁴⁾, par exemple, arrivent à

une conclusion tout à fait opposée; chez les animaux morts non seulement du virus fixe, mais même de la rage des rues, ces auteurs ont trouvé la salive dépourvue de toute virulence. Ces résultats négatifs sont en contradiction avec le fait observé journellement de transmission de la rage par les morsures et la salive. Dans les expériences de laboratoire on n'arrive pas évidemment à reproduire toutes les conditions qui ont lieu lors de l'infection naturelle.

II.

Mes recherches ont porté sur la glande sous-maxillaire des chiens morts de rage (virus des rues) et de lapins inoculés avec du virus fixe. De très petits fragments de tissu ont été fixés dans de l'alcool, de la formaline et du liquide de Flemming ordinaire ou modifié par moi (solution des acides osmique et chromique dans du sublimé); je colorais les coupes, suivant les cas, avec de l'hématoxyline, avec safranine et picro-indigocarmin, bleu de méthylène, etc. J'ai examiné, en plus, au microscope, de petits morceaux des glandes fraîchement excisées, en les dissociant dans la solution de NaCl.

Commençons par les chiens chez lesquels les altérations sont très caractéristiques.

On a dit, et cela pouvait se soutenir en effet, que les altérations que l'on observe dans les glandes salivaires, ne sont pas dues à l'action du virus lui-même sur les cellules glandulaires, mais à l'hyperfonctionnement de la glande et à son excitation venant du côté du système nerveux central, lequel est atteint au cours de la rage. J'ai cru donc utile d'étudier comparativement, au microscope, la glande sous-maxillaire des chiens enragés, ainsi que la même glande normale, mais se trouvant à différents degrés d'activité jusqu'à son épuisement fonctionnel extrême. Je dois ce matériel à W. N. Boldireff que je prie d'accepter mes meilleurs remerciements. Il a provoqué le fonctionnement des glandes salivaires (dans le laboratoire de I. P. Pawlow) tantôt par des injections répétées de pilocarpine et l'excitation de la corde du tympan, du sympathique et d'autres nerfs, tantôt en faisant travailler longtemps la glande, ce qu'il obtenait en donnant longtemps à manger ou en versant dans la bouche de l'acide chlorhydrique à un chien ayant subi l'opération de Pawlow (fistule gastrique, section de l'oesophage au cou, alimentation ininterrompue pendant un temps long).

Lorsqu'on examine à un faible grossissement les altérations microscopiques produites dans une glande sous-maxillaire saine en état d'hyperfonctionnement, d'une part, et une glande de chien ayant succombé à la rage

d'autre part, on a l'impression qu'il s'agit de lésions semblables; il n'est pas donc surprenant que nombre d'observateurs aient rattaché les lésions trouvées dans la rage à l'épuisement fonctionnel de la glande et à son hyperexcitation à point de départ nerveux; en effet, les lobules glandulaires, au lieu d'être transparents et muqueux, sont dans les deux cas granuleux et troubles; de purement muqueuse la glande devient mixte séro-muqueuse; ainsi, quand on compare les deux fig. 2 et 3 (planche I), pour peu qu'on les examine un peu superficiellement à un faible grossissement (40 — 60 fois), on a d'abord l'impression que l'on a affaire à deux préparations provenant du même cas; or, la fig. 2 représente une glande d'un chien normal, chez lequel l'hyperfonctionnement de l'organe fut provoqué par une fausse alimentation prolongée (opération de Pawlow); la fig. 3 représente une glande d'un chien enragé.

Du reste, il suffit d'examiner les préparations avec un peu plus d'attention, mais avec un faible grossissement, pour s'assurer que la ressemblance n'est qu'apparente. En effet, dans un cas on voit les lobules transparents et granuleux répartis plus ou moins régulièrement sur toute la préparation; tel est le cas sur la fig. 2 et surtout fig. 4 qui représentent une glande d'un animal sain en hyperfonctionnement; dans l'autre cas, on est frappé par la disposition en amas de ces lobules granuleux et non transparents; c'est la glande de chien enragé, représentée sur la fig. 3. De plus, on voit dans la glande de l'animal enragé qu'une infiltration cellulaire s'étend des amas en question dans les espaces interlobulaires. Enfin, dans la glande de l'animal sain (fig. 2,4) en hyperfonctionnement, il manque presque complètement des lobules muqueux (transparents), et toute la glande offre un aspect granuleux d'une manière homogène, trouble, tandis que dans la glande du chien enragé on voit ressortir parmi les lobules troubles, remplis de noyaux cellulaires, finement granuleux, d'autres normaux, limpides et muqueux (fig. 3).

Cette différence devient encore plus manifeste lorsqu'on examine les préparations à un plus fort grossissement; on voit alors tout de suite que l'on a affaire à deux processus complètement différents. Dans la glande saine, qui a été en état d'hyperfonctionnement et de forte excitation (fig. 6 — 7; planche I), les lobules ont perdu, dans la plupart des cas, leur caractère muqueux et ressemblent à ceux d'une glande purement séreuse, comme le sont les glandes parotidienne et pancréatique; ce n'est que rarement que l'on rencontre au milieu de ces lobules ayant conservé un peu de mucus et, par conséquent, transparents. Les croissants de Gianuzzi (fig. 5) qui sont caractéristiques dans la glande sous-maxillaire normale, non épuisée par le travail, font ici à peu près complètement défaut; ce n'est que par places que

l'on trouve encore un lobule avec cellules muqueuses conservées et avec croissant de Gianuzzi, qui leur adhère (fig. 6 en bas). Quant à la glande de l'animal réduit à l'épuisement extrême (lorsque l'organe refuse déjà de fonctionner et que la salivation très intense, au début, diminue peu à peu et d'une façon ininterrompue, malgré l'excitation artificielle de la glande *),

*) Voici les détails concernant le chien de W. N. Boldireff, chez lequel il a été pris la glande sous-maxillaire; le chien a été préalablement soumis à une série d'excitations ayant provoqué une salivation très abondante et un épuisement de la glande.

« Un chien pesant 19 kilogr., est placé le 30 novembre à 1 h. de l'après-midi, dans une pièce qui a été chauffée fortement pendant la nuit par un fourneau et deux brûleurs à gaz. La température de la pièce s'est maintenue à 27° jusqu'à 5 heures du soir, puis à 30° jusqu'à 11 h. du soir. A partir de 6 h. du matin la température a été amenée à 31° et elle s'est maintenue à ce niveau jusqu'à midi, c'est-à-dire jusqu'au moment où le chien fut retiré de la pièce. Le chien est donc resté près de 24 h. à une température élevée; il a respiré tout le temps très fortement en tirant la langue. A 7 h. du matin il lui a été injecté sous la peau 0,01 gr. de pilocarpine, après quoi on vit se former près de lui une grande mare de salive dont s'est détaché un ruisseau long de 2 sazchènes (près de 4,5 mètres). Malheureusement, il fut impossible d'évaluer même approximativement la quantité de salive écoulée, mais certainement il y en avait au moins 200—300 c. c. A 10 h. du matin il a été injecté de nouveau la même dose de pilocarpine et aussitôt après il se forme de nouveau dans la gueule du chien une mare, mais de dimensions plus faibles. Vers midi le chien fut retiré de la pièce chauffée, et on lui injecta pour la troisième fois 0,01 gr. de pilocarpine. On lui a introduit ensuite, après l'avoir endormi à la morphine, du côté gauche, une canule dans le conduit de la glande sous-maxillaire; la corde du tympan fut sectionnée de ce côté et son extrémité périphérique fut liée. A partir de ce moment on a pu évaluer d'une façon très précise la sécrétion de salive:

Pendant 5 min.	2,3 c. c. de salive
» 5 »	2,0 » »

La corde du tympan fut excitée par un fort courant inductif:

Pendant 5 min.	2,0 c. c. de salive
» 5 »	2,3 » »
» 5 »	1,5 » »

L'excitation par le courant est terminée; il lui a été injecté encore 0,02 gr. de pilocarpine sous la peau:

Pendant 5 min.	1,1 c. c. de salive
» 5 »	1,3 » »

On verse dans la bouche de la solution à 0,5% de HCl, d'une façon ininterrompue, pendant 5 min. (il en a été introduit plus de 100 c. c.).

Pendant 5 min.	0,8 c. c. de salive
------------------------	---------------------

Excitation de la corde du tympan par le courant:

Pendant 5 min.	0,8 c. c. de salive
» 5 »	1,0 » »

L'excitation par le courant est terminée:

Pendant 5 min.	0,6 c. c. de salive
» 5 »	0,5 » »

Comme on peut juger par la quantité de salive sécrétée dans chaque intervalle de cinq minutes, la salivation diminuait tout le temps pendant la dernière heure, malgré les excitants aussi intenses que l'irritation de la corde du tympan au moyen d'un courant, l'introduction dans la bouche de HCl concentré et l'injection de pilocarpine sous la peau. Il est certain que la glande fut complètement épuisée par ce travail long et très intense. La glande fut alors excisée et soumise à l'examen».

les lobules transparents avec cellules muqueuses font complètement défaut, tous les lobules se ratatinent, en général, leurs dimensions diminuent, les noyaux de cellules ressortent avec beaucoup de netteté, et toute la glande dans toutes les portions acquiert le caractère d'une glande purement séreuse ou albumineuse (fig. 4, 6, 7, pl. I).

Au point de vue morphologique, l'hyperfonctionnement de l'organe, qui est voisin d'un état pathologique (surtout lors de l'injection de pilocarpine dans le sang), se traduit par la présence dans la lumière des lobules, et surtout dans celle des conduits efférents, d'une grande quantité de granulations, tantôt petites, tantôt réunies en véritables sphères; au milieu de ces granulations ayant une grande affinité pour les couleurs d'aniline, on rencontre des débris des noyaux; lorsque la salivation est déterminée par la pilocarpine, on peut voir ici aussi des leucocytes polymorphes isolés. Nombre de conduits de cette glande ainsi épuisée et hyperexcitée, sont bourrés de bouchons de sécrétion épaisse, renfermant des particules dont il vient d'être question. Toutes ces altérations ont été déjà décrites en détail par Mislawsky et Smirnoff¹⁵⁾, Maziarski¹⁶⁾ et surtout par A. Maximow¹⁷⁾. Je dois y ajouter que j'ai trouvé dans une glande en hyperfonctionnement, dans certaines cellules nerveuses ganglionnaires, une vacuolisation assez marquée du noyau de la cellule nerveuse (fig. 10), ainsi qu'un grand nombre de très fines granulations graisseuses dans le protoplasma de l'épithélium des lobules et de l'épithélium des canaux conducteurs (fig. 6, 7). De plus, les cellules plasmatiques qui sont disséminées entre les lobules, paraissent ici un peu hypertrophiées et elles ressortent plus nettement que dans la glande normale. On ne saurait trouver aucun indice anatomique en faveur des rapports fonctionnels quelconques entre ces cellules et les cellules épithéliales sécrétrices à proprement parler du lobule glandulaire [Maximoff, Dontchakoff¹⁸⁾].

En résumant tout ce que nous savons sur la glande en état d'hyperfonctionnement allant jusqu'au maximum d'épuisement, nous devons reconnaître que cet hyperfonctionnement ne suffit pas à lui seul pour déterminer les altérations pathologiques profondes que l'on voit dans la rage; il s'ensuit donc que ces lésions sont indépendantes de l'excitation très intense que présentent les glandes salivaires chez l'animal enragé. Ces lésions ne peuvent tenir qu'à l'action toxique que le virus rabique exerce directement sur le tissu glandulaire.

III.

Lorsqu'on examine la glande sous-maxillaire d'un chien mort de virus des rues, on constate des altérations pathologiques très accusées, aussi bien au niveau des lobules glandulaires et des conduits efférents que des interstices conjonctifs interlobulaires et des nodules nerveux.

Au niveau *des lobules et des espaces interstitiels*, le processus ne s'étend pas à toute la glande, mais se localise en différents points isolés; cela est surtout très net lorsqu'on examine les préparations avec des faibles grossissements (fig. 3 et 12), surtout lorsque celles-là avaient été fixées dans le liquide de Flemming: à côté de lobules normaux ayant des cellules muqueuses, transparentes, on rencontre des groupes de lobules qui sont remplis entièrement de noyaux tantôt entiers, tantôt à divers stades de division karyolytique. Les cellules qui se trouvent dans des lobules ainsi altérés, renferment un grand nombre de très fines granulations graisseuses, ce qui ressort, même à un faible grossissement, sur des préparations fixées avec de l'acide osmique, grâce à la couleur noire de ces granulations (fig. 12). Il suffit de jeter un coup d'oeil sur la préparation de la glande, lors de grossissements de 150—200 fois, pour acquérir la conviction que des lobules ainsi altérés et remplis de cellules, sont le centre où se localise et d'où s'étend l'infiltration cellulaire interlobulaire.

On saisit la nature du processus pathologique qui frappe les différents groupes de lobules, en examinant à un fort grossissement les préparations fixées dans le liquide de Flemming, puis colorées avec de la safranine et le picro-indigo-carmin. Les détails de ce processus se retrouvent sur les fig. 11, 13, 15, 16 dessinées avec l'objectif à immersion (grossissement de 900 fois).

Dans les lobules le moins touchés (fig. 11, 13, 16), les noyaux de l'épithélium glandulaire se colorent bien dans la majorité des cas; ils présentent un contour rond, parfois semi-lunaire et ils ont un aspect plus ou moins normal; il n'y a qu'un petit nombre de noyaux qui se montrent recroquilés et pycnotiques. Le protoplasma des cellules glandulaires a un caractère albumineux et renferme une quantité de très fines granulations graisseuses. Dans certaines cellules on est frappé par la présence d'inclusions sphériques, situées dans la cellule le plus souvent du côté de la lumière du lobule; ces inclusions sont de dimensions variables: il y en a de très petites, de 3—4 μ , et d'autres ayant presque les dimensions du noyau. La présence de petites inclusions à l'intérieur de la cellule glandulaire n'exerce pas

d'influence sur la forme de son noyau (voir les fig. 13, 16); tout au contraire, les inclusions les plus grandes exercent une pression sur un côté du noyau, le plus souvent du côté de la lumière du lobule; le noyau s'aplatit à ce niveau et acquiert une forme plus ou moins semilunaire (fig. 11, 13). Les inclusions sont composées d'un amas albumineux sphérique renfermant une quantité de granulations ou d'amas en forme de gouttelettes de différentes dimensions, se colorant en rouge brique par la safranine; à côté de ces granulations on voit de vraies granulations graisseuses. Pour certaines de ces inclusions on peut, en s'aidant de formes intermédiaires, établir, d'une façon certaine, leur provenance de leucocytes polymorphes; ceux-ci s'insinuent évidemment dans les lobules touchés par la maladie, pénètrent dans différentes cellules glandulaires et y subissent une désagrégation karyolytique, une dégénérescence graisseuse. Sur les fig. 11 et 15 on voit dans les lobules altérés un certain nombre de ces formes intermédiaires entre les leucocytes polymorphes et les inclusions sphériques. Il est cependant peu probable que toutes ces inclusions soient d'origine leucocytaire; certaines d'entre elles sont très petites et prennent évidemment naissance dans le protoplasma de la cellule glandulaire elle-même; elles doivent être évidemment envisagées comme un résultat d'une dégénérescence partielle et d'une nécrobiose d'une portion de protoplasma de la cellule glandulaire. Une telle portion nécrotique de protoplasma avec les granulations zymogènes qu'elle contient, s'arrondit; devenue corps étranger, elle se détache de la portion encore vivante de la cellule et se transforme ainsi en une inclusion (fig. 13, 16). On obtient alors le phénomène si caractéristique d'autophagisme et d'autolyse, que j'ai décrit dans les tumeurs¹⁹⁾. Il est très probable que cette nécrobiose partielle de l'épithélium glandulaire est déterminée par un parasite qui provoque la maladie ou bien par ses toxines; de tableaux analogues ont été observés dans la glande pancréatique [Adamoff].

Faute de réactif microchimique permettant de mettre en évidence l'agent de la rage et vu ses très faibles dimensions, on ne saurait pas affirmer avec certitude que cet agent se trouve à l'intérieur des inclusions. De plus, les glandes salivaires avec leur grand nombre de fines granulations sécrétoires dans le protoplasma, les interstices lymphatiques et les conduits, se prêtent très mal à la mise en évidence de l'agent pathogène de la rage, qui doit appartenir aux plus petits parasites connus*).

*) Je ne comprends donc pas comment m-me Elise Stefanescu²⁰⁾ a pu récemment (1907) distinguer dans le protoplasma des cellules glandulaires et dans la lumière des lobules, parotidiens, des corpuscules de Negri et de les différencier de granulations sécrétoires. Il faut croire que ces dernières ont été prises par l'auteur pour des corpuscules de Negri.

Dans les lobules qui sont plus touchés, c'est-à-dire, là où le processus pathologique est notablement plus avancé, on voit non seulement des leucocytes et des portions de cellules glandulaires subir la nécrobiose, mais encore des cellules épithéliales entières; celles-ci revêtent peu à peu la forme sphérique avec amas de chromatine et granulations de graisse. Les lobules qui sont fortement touchés, sont entièrement remplis de ces amas et de débris de nature nucléino-graisseuse, au milieu desquels on ne rencontre que deux ou trois noyaux sains ou à moitié sains (fig. 15). Il va sans dire que les lobules qui sont altérés à tel point, n'excrètent pas leur sécrétion muqueuse, à la façon ordinaire, mais un produit albumineux de désagrégation de cellules, mélangé avec une quantité de débris de noyaux. Il n'est pas dès lors étonnant que la plupart des canaux du chien mort de rage, soient bourrés de ces amas, lesquels sont encore plus entassés que ce n'est le cas dans la glande du chien épuisé à la suite de l'hyperfonctionnement.

Comme je l'ai indiqué déjà plus haut et comme cela a été déjà vu à un faible grossissement, *l'infiltration cellulaire des interstices interlobulaires* est principalement localisé au voisinage des lobules qui sont touchés par le processus pathologique; elle est très prononcée ici et s'étend peu à peu progressivement vers la périphérie. Cette infiltration (dans les phases terminales que l'animal présente à l'autopsie) est principalement composée de cellules avec un seul gros noyau; ce n'est que très rarement que l'on rencontre ici des leucocytes polymorphes. D'après la disposition de la chromatine dans le noyau et d'après leurs contours, certaines de ces cellules se rapprochent beaucoup des cellules dites «plasmatiques» que l'on trouve disséminées, à l'état normal aussi, en très petit nombre dans les interstices interlobulaires. Sous l'influence de l'agent pathogène il survient, évidemment, une hypertrophie et une multiplication de ces cellules, du périthélium vasculaire et, en général, de toutes les autres cellules conjonctives qui passent inaperçues, à l'état normal, dans le tissu interstitiel interlobulaire. La division des noyaux s'accomplit de préférence par la voie amyotique, et on peut voir sur n'importe quelle préparation les différentes phases de cette division directe (fig. 18); ce n'est que rarement que l'on voit ici aussi la division mytotique du noyau (fig. 17). L'accroissement considérable du nombre des cellules jeunes donne lieu, dans les régions les plus atteintes de la glande, à des petits amas qui correspondent aux «*nodules rabiques*» qui se développent dans les ganglions nerveux et dans d'autres organes au cours de la rage. Ces amas cellulaires peuvent s'étendre peu à peu sur des lobules malades (fig. 15) et les remplir d'après le même type qui s'observe lors-

que le parenchyme qui est sur le point de s'atrophier et de périr, est substitué par du mésoderme en voie de développement. Comme la maladie évolue vite, ces nodules nouvellement formés n'ont pas le temps de s'organiser, c'est-à-dire de donner des cicatrices, et les fibroblastes ne se développent guère; quant au nodule, il est composé de cellules épithélioïdes grasses, et c'est à cette phase que survient la mort de l'animal. Dans les premiers jours de la maladie, lorsque le virus commence à agir sur le tissu glandulaire, les leucocytes émigrent des vaisseaux en petit nombre et pénètrent dans les lobules le plus touchés; mais les leucocytes qui y sont vite arrivés périssent, et leurs noyaux subissent les phénomènes de karyorexie et de karyolyse. En tout cas, autant que l'on peut juger par les débris leucocytaires qui restent vers la fin de la maladie (au commencement de la maladie on n'a pas l'occasion de faire l'autopsie des chiens), l'émigration des leucocytes n'est pas bien prononcée. Tout au contraire, les cellules du tissu conjonctif interlobulaire réagissent très fortement vis-à-vis du virus en circulation, d'où il résulte l'infiltration cellulaire décrite plus haut. L'endothélium des capillaires sanguins et des veines de cette région ne réagissent que très peu; la plus grande partie de nouvelles cellules est formée aux dépens de l'hypertrophie et de la multiplication des cellules périthéliales, de l'endothélium des interstices lymphatiques et des cellules plasmatiques (fig. 18).

Quant aux *conduits efférents* de la glande, ils sont aussi considérablement altérés. Ces altérations sont dues, en partie, à l'hyperfonctionnement de l'organe et à l'excrétion, à travers les conduits salivaires, d'un liquide épais, riche en substances albuminoïdes. En effet, les conduits efférents du chien enragé ressemblent beaucoup à ceux du chien normal chez lequel la glande était soumise à une très forte excitation ou à un fonctionnement intense. Dans les deux cas la lumière du conduit est remplie d'une masse albumineuse dans laquelle on trouve beaucoup de débris nucléaires, à côté de granulations de zymogène et d'amas (comparer les conduits sur les fig. 6 et 15); en tout cas, dans le conduit du chien enragé ces débris sont beaucoup plus abondants; de plus, on y observe une autre particularité que l'on ne voit ni dans la glande normale en hyperfonctionnement, ni en général, dans les glandes salivaires atteintes de processus inflammatoires, au cours d'autres maladies. Cette particularité est plus prononcée dans certains cas de rage que dans d'autres; elle fut observée, en tout cas, chez tous les animaux enragés que j'ai eu l'occasion d'examiner. Elle consiste dans une répartition tout à fait étrange de très fines granulations graisseuses, lesquelles se présentent sous forme d'amas dans la partie de la cellule, située entre le noyau et la lumière du conduit. Déjà à un faible grossissement on est

frappé par la présence de ces amas de granulations graisseuses, devenues noires par l'acide osmique (fig. 12); sur des préparations un peu épaisses ces amas ressortent avec beaucoup de netteté. A un fort grossissement (fig. 15), on voit que ces amas de très fines granulations noires sont disposés en forme de chapeau au-dessus d'un des pôles du noyau qui est dirigé vers la lumière. Alors que dans l'épithélium des conduits d'une glande saine en hyperfonctionnement, les granulations graisseuses sont disséminées en petit nombre plus ou moins régulièrement dans tout le protoplasma, chez l'animal rabique toutes les granulations se réunissent exclusivement entre le noyau et la lumière; on a l'impression que quelque chose a attiré toutes ces granulations vers le même point. Sur des coupes très fines, on voit que chaque granulation est située dans une vacuole protoplasmique. Il ne faut pas oublier que ces granulations ne peuvent être mises en évidence qu'au moyen d'acide osmique ou lors de la coloration de la graisse par une couleur appropriée.

En plus de ce groupement particulier des granulations graisseuses, on constate dans l'épithélium des conduits encore une autre altération qui fait défaut dans la glande saine: l'épithélium qui tapisse les conduits, n'adhère pas à la *membrana propria* dont le bord basal paraît comme arraché; c'est pourquoi il se forme des espaces vides entre la partie basale de protoplasma de cet épithélium et la *membrana propria*. Dans ces espaces on trouve une quantité considérable de granulations sécrétoires (voir le conduit sur la fig. 15).

Il est évident que ces granulations se réunissent à ce niveau par suite de la sécrétion anormale des conduits et de la désagrégation de la périphérie de la portion basale de leur épithélium; il est fort possible que cet entassement de granulations graisseuses tienne aussi en partie à l'encombrement dû aux groupes de granulation graisseuses dans la portion de l'épithélium dirigée vers la lumière.

Pour en finir avec les altérations de la glande sous-maxillaire du chien, je dois dire quelques mots des *ganglions sympathiques*, si nombreux dans le tissu conjonctif le long de gros conduits efférents et des vaisseaux (fig. 19). On y voit des altérations semblables à celles décrites déjà plus d'une fois dans d'autres ganglions par différents auteurs (Nepveu²), Benedikt²¹), Kolesnikoff²²), Babes²³) Wassilieff²⁴) Wikhreff²⁵) Nelis et van Gehuchten²⁶), Marinesco²⁷), Kryzchanowski²⁸), Otte²⁷), Hein³⁰), Manouélian³¹). Les altérations vues sur la fig. 19 consistent en ceci: les cellules nerveuses en train de dégénérer et de périr, sont remplacées par des macrophages qui les mangent; ces macrophages proviennent principalement de l'endothélium

péricellulaire qui se multiplie jusqu'à la formation, au niveau du ganglion, d'un vrai «*nodule*» ou «*tubercule rabique*» des auteurs. En me basant sur mes préparations je suis porté à croire que le remplacement de la cellule nerveuse dégénérée se fait surtout aux dépens de l'endothélium des espaces péricellulaires et, d'une façon générale, aux dépens des cellules conjonctives fixes, nouvellement formées, situées dans la capsule du nodule nerveux; quant aux leucocytes polynucléaires, ils ne prennent presque aucune part à ce processus, et cela surtout au stade avancé du développement du nodule, lorsque l'animal périt et arrive, généralement, sur la table d'autopsie. Il suffit d'examiner, à un fort grossissement, un nodule bien fixé et coloré pour voir que les macrophages adhèrent intimement à la cellule nerveuse et ont l'air de la ronger et cela, évidemment, au moyen des ferments sécrétés par leur protoplasma. Les contours de la cellule nerveuse qui est en train de périr, sont rongés par places; ils deviennent très irréguliers et finement dentelés. Certaines cellules nerveuses ont complètement disparu et elles sont remplacées par des cellules mononucléaires jeunes, ovales et grasses; par-ci par-là on trouve dans le noyau de ces cellules diverses phases de la division directe; quant aux mitoses, elles sont extrêmement rares. Dans les interstices lymphatiques adhérant au ganglion, on observe assez souvent, en plus grand nombre qu'à l'état normal, des cellules plasmatiques (fig. 19, à droite une rangée de quatre de ces cellules) qui se multiplient également par la division directe du noyau.

Cette action destructrice des cellules nerveuses par les macrophages et leur remplacement par les cellules mésodermiques jeunes se trouvent en rapport direct avec les processus atrophiques ayant lieu dans la cellule nerveuse elle-même et elle est due évidemment à l'action du virus rabique. Les processus regressifs consistent, d'une part, en ce que, d'un côté, toute la cellule se ratatine, et d'autre côté, en ce que différentes parties de la cellule fondent partiellement en donnant naissance, à l'intérieur de la cellule, à des cavités remplies de ces débris cellulaires. Ces cavités peuvent se fusionner en une seule grande qui repousse le noyau, lequel n'avait plus déjà sa forme sphérique et était déjà fortement altéré (fig. 19). Les altérations du noyau de la cellule nerveuse sont en général très marquées; le noyau est très diminué de volume, il est ratatiné, se colore d'une manière diffuse, présente souvent une forme en croissant; dans les cellules les plus atteintes il disparaît complètement et devient méconnaissable. Entre la destruction des cellules nerveuses par les macrophages et le processus dégénératif de ces derniers il y a des rapports intimes; cela résulte du fait que dans les ganglions où la dégénérescence des cellules nerveuses est peu marquée, l'ac-

croissement de l'endothélium péricellulaire est aussi faible. Dans les ganglions sains que l'on trouve parfois chez les animaux rabiques, ce développement des macrophages fait complètement défaut; d'une façon générale, autour de la cellule nerveuse saine, ainsi qu'autour de toute cellule ectodermique normale, on n'observe jamais de multiplication des éléments mésodermiques, ni d'afflux de leucocytes. Tout au contraire, chaque fois que la cellule parenchymateuse, et en particulier, la cellule nerveuse, faiblit dans sa vitalité, on voit apparaître une réaction du côté du mésoderme voisin. Il est évident que le mésoderme se met à s'accroître sous l'influence de substances exerçant une chimiotaxie positive, formées à l'intérieur de la cellule qui est en voie de s'atrophier; j'ai émis cette idée déjà plus d'une fois³²⁾; quant à la signification de cette réaction, elle se réduit à ce que les éléments mésodermiques utilisent les produits nutritifs contenus dans la cellule morte. Il est clair dès maintenant que dans tout ce processus de remplacement de cellules nerveuses par des éléments mésodermiques jeunes, le phénomène initial est la mort des cellules nerveuses. L'agent pathogène qui peut supprimer la vie de la cellule nerveuse délicate, très différenciée et incapable de lutter contre les influences nuisibles, peut ne pas suffire pour supprimer la vie de la cellule endothéliale ou mésodermique, qui n'est pas différenciée du tout, qui est résistante et adaptée à la lutte. Ce n'est pas tout; l'agent pathogène peut même exciter les éléments conjonctifs et inciter leurs noyaux à la multiplication, comme c'est le cas dans la syphilis, la rage et dans d'autres maladies infectieuses.

Qu'est ce qui détermine la dégénérescence dans le protoplasma des cellules nerveuses, en d'autres termes, nous ne saurions pas dire avec précision, quels en sont les rapports avec l'agent présumé de la rage, car dans les cellules ganglionnaires de la glande sous-maxillaire il n'y a même pas de corpuscules de Negri, auxquels on rattache une signification spécifique dans la rage. Quant aux très fines granulations que nous avons rencontrées dans le protoplasma des cellules nerveuses et qui ressemblent à celles que Babes³³⁾ envisage comme des parasites, je n'ose pas me prononcer d'une façon catégorique quant à leur nature, du moins tant qu'il s'agit des cellules nerveuses des glandes salivaires; dans ces dernières on rencontre partout une telle quantité de très fines granulations sécrétoires basophiles, qu'il est impossible d'en distinguer des granulations de nature, peut-être, parasitaire.

Pour élucider le rôle des corpuscules de Negri dans l'étiologie de la rage et pour comprendre, en général, le mode d'action d'un agent pathogène encore inconnu, il y a lieu de noter ce fait que la présence de corps de

Negri, même en grand nombre, dans les cellules nerveuses ne paraît pas les gêner. On sait, en effet, que les cellules bourrées de ces corpuscules, ne présentent aucune altération pathologique; or, les cellules ganglionnaires de divers organes, complètement dépourvus de corpuscules de Negri, se montrent extrêmement touchées. Comment concilier ces deux faits? Il ne peut exister qu'une interprétation, c'est celle qui a en été donnée l'année dernière par Babes³⁰⁾ et à laquelle je me rallie entièrement: si les corpuscules de Negri sont des formes parasitaires, spécifiques pour la rage, on ne saurait pas, en tout cas, les considérer comme le vrai agent de la maladie; ce dernier doit être un microbe invisible susceptible de passer à travers les bougies Chamberland et Berkefeld, comme cela ressort des recherches récentes de Remlinger, Schüder, Babes et d'autres. Les corpuscules de Negri sont évidemment des parasites encapsulés, peut-être, déjà morts et comme emmurés dans les cellules qui avaient opposé le maximum de résistance à l'agent pathogène, lorsque celui-ci avait pénétré dans ces cellules et s'y était multiplié. La capsule protectrice qui s'est formée entre la colonie de microbes et le protoplasma de cellules nerveuses, fait que le microbe ou la colonie toute entière ont augmenté de volume; cette capsule protégerait le protoplasma contre l'action nocive du parasite, comme le fait la capsule autour de la balle lorsque celle-ci pénètre dans les tissus. Si les corpuscules de Negri ne se forment que dans certaines cellules nerveuses et notamment dans celles du corne d'Ammon et du cervelet, cela tient évidemment à ce que ces cellules sont les plus résistantes; par contre, les cellules où il n'y a pas du tout de corpuscules de Negri, sont celles qui sont les plus sensibles à l'action du microbe et de ses toxines. Les cellules nerveuses ganglionnaires des ganglions intervertébraux, des ganglions du coeur, des glandes salivaires, ainsi que les cellules du bulbe appartiennent évidemment à cette catégorie de cellules sensibles; le microbe qui y pénètre le long de la fibre nerveuse ou avec le courant lymphatique, s'il ne rencontre aucune résistance, exerce bientôt une action délétère sur le protoplasma de la cellule, y provoque des phénomènes de dégénérescence et en même temps il peut exciter les cellules mésodermiques voisines en provoquant leur multiplication réactionnelle.

Dans les ganglions nerveux des glandes salivaires nous voyons donc le même processus que dans le parenchyme des glandes salivaires, ainsi que dans les reins, le muscle cardiaque, les capsules surrénales, etc. [Sélinoff³⁴⁾, Pironé³⁵⁾, Adamoff].

Quant à l'intensité de ce processus, il faut placer en premier lieu l'appareil ganglionnaire, puis les glandes sous-maxillaires. Comme les altéra-

tions pathologiques dans tout processus infectieux sont les plus accusées dans les organes qui sont le siège de prédilection du microbe ou des produits toxiques sécrétés par lui, il faut admettre que le microbe de la rage qui échappe à notre vision, doit se trouver principalement dans certaines régions du système nerveux, ainsi que dans les glandes salivaires et surtout dans la glande sous-maxillaire. Cette conclusion qui est tirée des données de morphologie pathologique, est en plein accord avec ce fait que certaines régions du système nerveux, de même que les glandes salivaires sont les parties de l'organisme les plus infectieuses dans la rage; pour ce qui concerne le bulbe, cela fut déjà démontré il y a longtemps par Pasteur, et depuis 40 ans ce fait trouve journellement la confirmation dans la pratique des stations où l'on fait des injections antirabiques par la méthode pastorienne. Quant aux glandes salivaires, notamment la glande sous-maxillaire, ce fait est déjà démontré par les anciennes expériences de Galtier, Bardach et les expériences récentes de Poor¹³).

Comme il ressort de l'exposé qui précède, les altérations de la glande sous-maxillaires sont très caractéristiques chez le chien, c'est-à-dire dans la rage des rues; or, on ne peut pas en dire autant pour le virus fixe chez le lapin. Ici aussi on constate des altérations en foyers, disséminées dans toute la glande, mais elles sont loin d'être aussi marquées que chez le chien. Chez le lapin on n'observe pas ce processus de destruction dans les cellules glandulaires que nous avons décrit dans la glande du chien; aussi le tissu interstitiel interlobulaire n'est il pas dans le même état d'irritation et d'hyperplasie; le tissu ici est complètement calme, on n'y observe presque pas de division des cellules plasmatiques, ni des cellules conjonctives. De même, les ganglions nerveux que l'on rencontre dans le tissu conjonctif interlobulaire le long de gros conduits et de vaisseaux, ne sont pas altérés chez le lapin. Le protoplasma des cellules nerveuses et leurs noyaux sont tout à fait normaux; on ne voit ici non plus ni cette multiplication si caractéristique pour le chien de l'endothélium péricellulaire, ni la destruction des cellules nerveuses par les cellules mésodermiques.

Les altérations des cellules glandulaires portent principalement sur la morphologie des granulations sécrétoires ou mucinogènes. Déjà à un faible grossissement on remarque au milieu des lobules limpides ordinaires (resp. muqueux) des ilots composés tantôt de lobules entiers, tantôt de cellules

isolées, avec un protoplasma qui paraît comme couvert d'une poussière de fines granulations; sur des préparations colorées par la safranine et l'indigo-carmin, ces granulations présentent une nuance rougeâtre; c'est pourquoi les cellules qui renferment ces granulations, se dessinent nettement sur le fond général qui est vert bleuâtre. A un fort grossissement, le tableau est plus net: à côté des cellules bourrées de granulations aussi fines que la poussière et également réparties partout, on rencontre des cellules remplis d'énormes grains sécrétoires, ayant de 2 à 4 μ et même plus *) (fig. 9, 9^a, 14). En examinant de près les grains les plus gros, on ne tarde pas à s'apercevoir que leurs dimensions si considérables sont dues à ce qu'à la granulation initiale sont venues s'ajouter d'autres granulations extrêmement petites. Certes, déjà dans la glande sous-maxillaire normale du lapin, fixée dans le liquide de Flemming et colorée par la safranine, on peut distinguer, à l'immersion, tantôt dans les cellules elles mêmes, tantôt dans la lumière du lobule, des granulations extrêmement fines, colorées par la safranine; à côté on trouve des granulations plus volumineuses (fig. 8), mais jamais on ne trouve dans la cellule glandulaire normale du lapin de grains aussi volumineux. Il est difficile de suivre ici l'histoire de développement de gros grains aux dépens de très petits. Par contre, dans la glande du lapin mort de rage, le mécanisme de formation de gros globules est plus net. On voit, en effet, comment un gros grain est couvert à la périphérie d'une quantité de petits points ou d'excroissances; ce sont là différents stades de la fusion de très petits grains avec le grain maternel (fig. 9, 14).

L'étude comparative du noyau dans les cellules renfermant un amas de gros grains sécrétoires mucinogènes, d'une part, et d'autre part, du noyau des cellules où ces grains sont en petit nombre, montre que la substance du noyau participe quelque peu à la formation de ces grains. Dans les cellules où il y a un nombre particulièrement élevé de grains, le noyau est très ratatiné, picnotique et pauvre en chromatine; de plus, on rencontre des cellules dans lesquelles on peut distinguer comment la substance nucléaire passe dans le cytoplasme environnant et dans les grains sécrétoires s'y trouvant; il est évident que l'accroissement si extraordinaire du nombre et des dimensions des globules se fait aux dépens de la destruction des noyaux. Les altérations que nous venons de décrire, indiquent que la fonction sécré-

*) Ces globules qui n'atteignent jamais d'aussi énormes dimensions chez le lapin, ne peuvent être comparés, au point de vue de leur volume, qu'avec les globules que l'on observe dans les glandes salivaires des mollusques [«Speichelkugeln» de Barfurth³⁷⁾] et dont l'histogénèse a été récemment décrit avec détails par Lange³⁸⁾ chez les gastropodes et par Pacaut et Vigier³²⁾ chez le limaçon.

toire de la glande sous-maxillaire est devenue normale vu son hypersécrétion pathologique *).

On peut se demander pourquoi ce processus au lieu de s'étendre d'une façon plus ou moins uniforme à tous les lobules, ne frappe que certaines parties en forme d'îlot. Sur deux lobules voisins, on peut voir toutes les cellules bourrées d'énormes globules, tandis que dans l'autre on peut ne pas trouver de grains du tout; ces derniers se sont tantôt éliminés dans le conduit, tantôt se sont transformés, après fusion, en mucus; on peut encore admettre que ces grains ne s'y sont jamais formés. La cause de cette inégalité est peut-être la même que chez les chiens; chez ces animaux aussi on voit certains lobules pris, tandis que d'autres sont tout à fait intacts: dans les deux cas le virus rabique se localise dans certains lobules (peut-être les plus épuisés), en laissant intacts les autres; chez le chien, grâce à cette localisation fortuite et inégale, le virus qui est fort, détermine d'emblée une dégénérescence et une nécrobiose d'un certain groupe de cellules et de lobules, tandis que chez le lapin le virus fixe qui n'est pas aussi fort, ne provoque que des troubles de sécrétion, qui frisent l'état pathologique.

Peut-être, si la vie du lapin rabique avait duré plusieurs jours de plus, ces cellules remplies d'énormes grains sécrétoires, de noyaux à peu près fondus, auraient-elles aussi subi une dégénérescence. Que le virus rabique engendre dans la glande sous-maxillaire des lésions en foyers, j'ai pu m'en assurer en étudiant des rats blancs auxquels j'ai introduit dans la profondeur des muscles broyés des fragments de glande sous-maxillaire, d'un chien enragé. Sur 4 rats ainsi inoculés trois sont morts après 8, 12 et 22 jours. L'examen des glandes sous-maxillaires a révélé des lésions en foyers; ces lésions étaient tantôt de nature sécrétoire comme chez les lapins, tantôt de nature dégénérative et nécrobiotique, comme chez le chien. Quant aux altérations des glandes salivaires chez les rats rabiques, j'y reviendrai avec plus de détails dans un prochain travail; ici je voudrais seulement attirer l'attention sur le caractère principal de ces lésions, qui est en foyers, ainsi que sur l'analogie qui existe à cet égard entre les trois espèces animales — chien, lapin et rat.

De tout ce qui précède je peux donc tirer les conclusions suivantes:

*) Les altérations dans la morphologie des granulations sécrétoires dans les glandes salivaires des lapins rabiques ont été déjà signalées par E. Zarda en 1900. Cet auteur indique l'accroissement de ces granulations et le changement dans la structure du noyau, qui s'observe en même temps. Seulement, les altérations secrétées et dessinées par Zarda, sont loin d'avoir ce caractère prononcé et tumultueux que l'on constate sur mes préparations.

1. Parmi les altérations caractéristiques pour la rage (des chiens) et qui permettent de reconnaître la rage des rues, il faut noter celles de la glande sous-maxillaire.

2. Dans la rage on trouve des altérations dans les éléments sécrétoires de la glande, dans les cellules des conduits efférents, dans le tissu conjonctif interlobulaire et dans les ganglions nerveux situés dans la glande le long de gros conduits efférents.

3. Les lésions de l'épithélium sécrétoire n'ont pas le caractère diffus, mais elles se produisent par foyers. Dans les lobules touchés, l'épithélium subit une dégénérescence albumineuse et grasseuse avec passage successif à la nécrose. Les lobules lésés sont pénétrés par un petit nombre de leucocytes isolés, lesquels peuvent s'insinuer à l'intérieur des cellules glandulaires et y subir peu à peu la karyolyse et la désagrégation; on voit alors prendre naissance des inclusions intracellulaires de forme variée. Certaines de ces inclusions sont consécutives à la nécrose partielle du protoplasma cellulaire et à l'autolyse de la partie nécrosée du côté de la partie de la cellule, qui est restée normale.

4. Ce caractère des lésions en foyers s'observe également dans le tissu conjonctif interlobulaire; ces lésions sont de nature progressive et réactionnelle; elles se localisent de préférence au voisinage de lobules touchés; puis, d'ici elles s'étendent, en s'affaiblissant peu à peu, à d'autres espaces interlobulaires. Là où le tissu interstitiel est le plus altéré, il se forme les mêmes granulomes et nodules (*nodules rabiques*) que l'on voit dans certaines parties du système nerveux. Ces granulomes se développent aux dépens des cellules plasmatiques, périthéliales et, en partie, endothéliales des espaces interlobulaires et des capillaires qui y passent. La multiplication des éléments cellulaires qui entrent dans la constitution des granulomes, s'accomplit surtout par la voie amitotique et exceptionnellement par la voie directe. Les leucocytes (polynucléaires) ne prennent presque aucune part à la constitution du nodule rabique, du moins au moment où le chien succombe généralement et est apporté pour l'autopsie.

5. Dans les nombreux ganglions nerveux microscopiques se trouvant dans la glande, il se passe le même processus de dégénérescence et de destruction des cellules nerveuses, avec formation de granulome (nodules rabiques) que l'on a déjà décrit plusieurs fois dans les ganglions cérébro-spinaux et cardiaques.

Les cellules nerveuses qui sont sur le point de périr, sont rongées et mangées par des macrophages néoformés, qui se multiplient presque exclusivement par la voie amitotique. •

6. Les conduits efférents sont bourrés de granulations sécrétoires qui en se fusionnant forment des globes et des amas et se mélangent avec le débris des noyaux cellulaires. Dans l'épithélium des conduits on observe un amas caractéristique de très fines granulations graisseuses, situées dans le protoplasma entre le noyau et la lumière du conduit.

Entre l'épithélium des conduits et sa *membrana propria* il se forme des espaces libres en forme de fentes, renfermant une quantité considérable de très fines granulations safranophiles; ces dernières dérivent évidemment de la désagrégation de la partie de cellule, qui est dirigée vers la *membrana propria*.

7. Dans la glande sous-maxillaire des lapins morts de virus fixe, on observe aussi des altérations des lobules glandulaires en foyers; seulement ces altérations se bornent à des troubles de sécrétion et se traduisent par le fait que dans certains lobules il s'accumule une quantité excessive de granulations mucinogènes sécrétoires et surtout par le fait qu'il se forme des granulations énormes, de vrais globules qui font défaut chez le lapin normal et qui rappellent par leurs dimensions les globules salivaires dans les glandes de limaçon et d'autres mollusques. Le tissu interstitiel interlobulaire et les ganglions nerveux microscopiques qui sont situés dans la glande de lapins, ne sont pas altérés.

8. On ne constate de corpuscules de Negri dans la glande sous-maxillaire ni de lapin, ni de chien. A ces corpuscules ressemblent beaucoup les gros grains mucinogènes sécrétoires qui sont acidophiles comme les parties périphériques des corpuscules de Negri (ils se colorent par l'indigocarmin en vert bleuâtre); ces grains, lors de la décoloration incomplète des préparations traitées par la safranine et l'indigocarmin, renferment souvent un corpuscule central qui reste coloré en rouge. Cette ressemblance peut être une cause de confusion et induire en erreur un observateur peu expérimenté.

9. Dans les glandes salivaires des animaux morts de rage on voit en très grand nombre des granulations sécrétoires, puis des globules géants dans les glandes fraîchement dissociées et non fixées; les unes et les autres de couleur jaune clair rappellent beaucoup les cellules sphériques des levures et peuvent donner lieu à des confusions et à des erreurs.

10. Les corpuscules de Negri ne constituent pas le virus rabique actif; le vrai virus est, à cause de ses faibles dimensions, inaccessible à notre vue. Dans les corpuscules de Negri le virus est en état encapsulé, et, pour ainsi dire, rendu inoffensif; le corpuscule est à envisager comme le renflement du microbe de l'actinomycose, comme une réaction du protoplasma

cellulaire à l'agent pathogène de la maladie. Les cellules qui sont capables de donner cette réaction, deviennent réfractaires à l'action du virus rabique. Les cellules et les tissus qui ne manifestent pas cette réaction, subissent l'action du virus; on voit alors apparaître dans les éléments parenchymateux des phénomènes de dégénérescence et de nécrobiose; en même temps on observe dans le mésoderme des ébauches d'une réaction de défense (nodules et granulomes rabiques).

Bibliographie:

- 1) A. N. Adamoff, Altérations anatomo-pathologiques du muscle cardiaque, du foie des reins et du pancréas dans la rage. Thèse de St.-Petersbourg, 1907.
- 2) Nepveu, Un cas de rage, *Compte rendu des séances de la Société de Biologie*, 1872, 4 mai 1872; voir aussi *Gazette médicale de Paris*, 1873, N° 47.
- 3) I. Lange, Pathologie de la rage chez les animaux. Thèse de St.-Petersb., 1873.
- 4) Pokotiloff, Anatomie pathologique de la rage chez l'homme. *Annales de la Soc. de chirurgie de Moscou*, T. I, fasc. 1, 1875.
- 5) A. Elsenberg, Altérations anatomiques des glandes salivaires au cours de la rage chez le chien et l'homme. Thèse Varsovie, 1881, *Virchow Archiv*, 1882.
- 6) G. I. Kossiakoff, Altérations anatomiques des organes parenchymateux dans la rage des chiens. Thèse de St.-Petersb., 1883.
- 7) E. Klebs, Die allgemeine Pathologie. Erster Theil. Jena, 1887, pag. 484.
- 8) A. Högyes, Lyssa. (Nothnagel's spezielle Pathologie und Therapie). Wien, 1897, pag. 58.
- 9) Menetrier, Rage in *Traité de médecine et de thérapeutique*, publié sous la direction de Brouardel et Gilbert. IV. Maladies communes à l'homme et aux animaux. Paris, 1906, pag. 326.
- 10) Galtier, *Bulletin de l'Académie de Médecine*. 1881, 25 janvier.
- 11) Bardach, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, 1888.
- 12) Nocard et Roux, *Ibidem*, 1889.
- 13) D. W. Poor, The infectivity of tissues at different stages of Hydrophobia, *Proceed. of the New-York Path. Soc. Vol. 6, N° 3, 4, 1906*. (D'après le *Centralblatt f. allgemeine Pathologie*, 1907, N° 8.
- 14) Claudio Fermi, Ueber die Virulenz des Speichels und der Speicheldrüsen wutkranker Tiere, *Centralbl. f. Bacteriologie*, 1907, Bd. 44, Heft 1.
- 15) Mislawski et Smirnoff, Zur Lehre von der Speichelabsonderung, *Archiv f. Anat. und Physiologie, Phys. Abth.*, 1893 u. 1896.
- 16) Maziarski, Ueber den Bau der Speicheldrüsen, *Bulletin de l'Académie des sciences de Cracovie*, 1900.
- 17) A. Maximoff, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Speicheldrüsen, *Arch. f. mikroskopische Anatomie*, 1901, Bd. 58.
- 18) W. M. Dantchakoff, De la signification des cellules plasmatiques dans la glande salivaire du lapin, *Russki Wratch*, 1906, N° 3.
- 19) W. Podwyssotzki, De l'autophagisme et de l'autolyse dans les tumeurs. *Recueil dédié à S. M. Loukianoff*, 1904; aussi *Beiträge Ziegler*, 1905, t. 38.
- 20) Elise Stefanescu, La présence des corpuscules de Negri dans les glandes salivaires des chiens enragés (*Comptes-rend. de la Soc. de Biologie*, 1907, séance 18 mai).
- 21) Benedikt, Zur pathologischen Anatomie der Lyssa, *Virchow's Archiv*, 1875, Bd. 64.
- 22) Kolesnikoff, Des altérations du cerveau et de la moelle épinière des chiens dans la rage. Thèse de St.-Petersb., 1885. *Virchow Archiv*, 1888.

- 23) Babes, Sur certains caractères des lésions histologiques de la rage, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, N° 4.
- 24) Wassilieff, Pathologie de la rage, *Archives de la clinique Botkine*, t. 5, 1876.
- 25) Wikhreft, Phénomènes pathologiques dans les ganglions interspinaux des lapins rabiques. *Compt. rend. Soc. méd. Caucase*, 1899.
- 26) Van Gehuchten et Nelis, Etude sur l'anatomie et la physiologie pathologiques de la rage, *Archives de Biologie*, 1900 et *Annales de médecine vétérinaire*, 1900, mai.
- 27) Marinescu, Lésions histologiques de la rage, *Bulletin de l'Académie de médecine*, 1900.
- 28) Kryzchanowski, Altérations dans les ganglions cardiaques des lapins, des chiens et de l'homme sous l'influence du virus rabique, *Archives des sciences biologiques*, 1902, t. 10.
- 29) Otte, Histologie du nodule rabique dans les ganglions nerveux périphériques. *Recueil et l'Institut vétér. de Kazan*, 1903, fasc. 2.
- 30) Iliin, Des altérations histo-pathologiques dans les ganglions nerveux périphériques au cours de la rage, *Ibid.* 1904, fasc. 12.
- 31) V. Manouelian, Recherches sur le mécanisme de la destruction des cellules nerveuses, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, N° 10.
- 32) W. Podwyssotzki, Traité de pathologie. Edition 4^{me}, 1905, pp. 161, 387.
- 33) V. Babes, Les corpuscules de Negri et le parasite de la rage, *La Presse médicale*, 1906, N° 84; voir aussi *Zeitschrift f. Hygiene*, 1907, Bd. 56, Heft 3.
- 34) A. E. Selinoff, Altérations anatomo-pathologiques des capsules surrénales dans la rage. *Archives des sciences biologiques*, 1907, t. 13, fasc. 1.
- 35) R. Pirone, L'hypophyse dans la rage, *Archives de médecine expérimentale*, 1906.
- 36) E. Zarda, Le alterazioni secretorie delle ghiandole salivari (Rabia sperimentale), *Lo Sperimentale*, 1900.
- 37) D. Barfurth, Vergleichende histochemische Untersuchungen über das Glycogen, *Archiv f. mikroskopische Anatomie*, 1885, Bd. 25.
- 38) A. Lange, Ueber den Bau und die Function der Speicheldrüsen bei Gastropoden, *Anatomische Hefte*, Bd. 19, 1802.
- 39) M. Pacaut et P. Vigier, Les glandes salivaires de l'escargot, *Archives d'anatomie microscopique*, 1906. Tome 8, fascicule 3—4.

Explication des figures des planches I et II.

Toutes les figures ont été faites d'après les préparations fixées dans le liquide de Flemming et colorées par la safranine et le picroindigocarmin. Les granulations graisseuses sont noires par suite du traitement par l'acide osmique.

Fig. 1—4. Grossissement de 50 fois.

Fig. 12. Grossissement de 220 fois.

Les autres figures sont faites avec l'objectif à immersion; grossissement de 750 à 900 fois.

Planche I.

Fig. 1. Glande sousmaxillaire normale de chien.

Fig. 2. Glande sousmaxillaire de chien après une salivation intense, provoquée artificiellement.

Fig. 3. Glande sousmaxillaire de chien enragé. Infiltration interlobulaire en foyers.

Fig. 4. Glande sousmaxillaire de chien à l'état d'hyperfonctionnement, amenée à l'épuisement extrême par la salivation.

Fig. 5. Lobules de la glande sousmaxillaire de chien à l'état normal. Cellules muqueuses prédominant. Croissants de Gianuzzi.

Fig. 6—7. Glande sousmaxillaire de chien à l'état d'hyperfonctionnement. Les cellules muqueuses font à peu près complètement défaut; les cellules ont acquis un caractère albumineux, elles sont ratatinées. Le conduit est bourré de débris nucléaires et de granulations zymogènes. A la partie supérieure une artère et deux veines.

Fig. 8. Lobule de glande sousmaxillaire chez un lapin normal. Granulations zymogènes entre les cellules et dans la lumière du lobule.

Fig. 9—9^a. Lobules de glande sousmaxillaire chez un lapin mort au 8^{me} jour de *virus* rabique fixe. Certaines cellules sont bourrées d'énormes granulations sécrétoires, ou globules.

Fig. 10. Une partie de ganglion nerveux situé entre les lobules, le long de gros conduits efférents de la glande sousmaxillaire; il s'agit d'un chien chez lequel la glande sousmaxillaire fut épuisée au plus haut degré par une excitation et une salivation. Dans une des cellules nerveuses le noyau est fortement vacuolisé.

Planche II.

Fig. 11, 13, 16. Lobules de la glande sousmaxillaire chez un chien enragé, avec des inclusions intraépithéliales.

Fig. 12. Glande sousmaxillaire d'un chien enragé avec des lésions en foyers de lobules isolés et avec infiltrations interlobulaires, caractéristiques pour la rage.

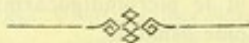
Fig. 14. Deux lobules d'une glande sousmaxillaire de lapin mort de *virus* rabique fixe. Un des lobules est libre de granulations zymogènes, l'autre renferme des granulations de différentes dimensions, dont quelques-unes sont énormes et présentent différentes phases de fusion de très fines granulations en gros globules. Nombre de noyaux de ce lobules tout ratatinés et picnotiques.

Fig. 15. Un groupe de lobules touchés de cette même glande, à un fort grossissement. Distribution caractéristique des granulations graisseuses (noires) dans l'épithélium des conduits.

Fig. 17—18. Glande sousmaxillaire d'un chien enragé. Division (directe et indirecte) des cellules interlobulaires plasmatiques et mésodermiques. L'endothélium des capillaires (fig. 18) ne présente pas de phénomènes d'hypertrophie.

Fig. 19. Portion de ganglion nerveux pris dans la glande sousmaxillaire de chien enragé. Les cellules nerveuses sont rongées et détruites par des macrophages en voie de se multiplier.

Fig. 20. Cellule épithéliale d'un lobule de glande sousmaxillaire avec une énorme inclusion dont il est difficile de préciser la nature.



Extrait des «Archives des Sciences Biologiques». T. XIII. N° 4 et 5.

Imprimé par ordre de l'Institut Impérial de Médecine Expérimentale.

Juin 1908.

W. Podwyssotzky, Rédacteur en chef.

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE IMPÉRIALE DES SCIENCES.

Vass. Ostr., 9-ème ligne, N° 12.

1.



2.



3.



4.



5.



6.



7.



8.



10.



9.

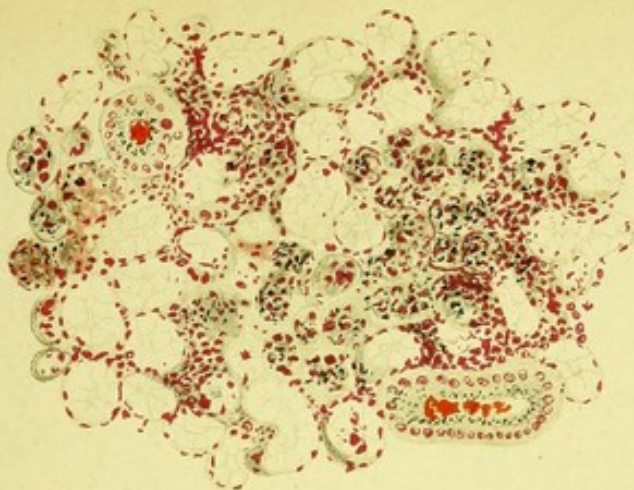


9 a.

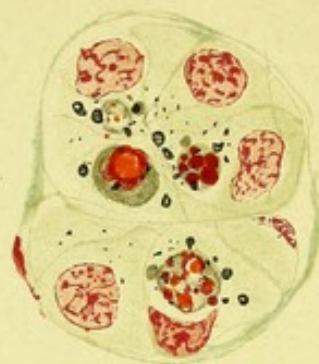




12.



13.



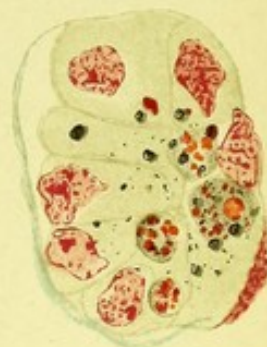
11.



15.



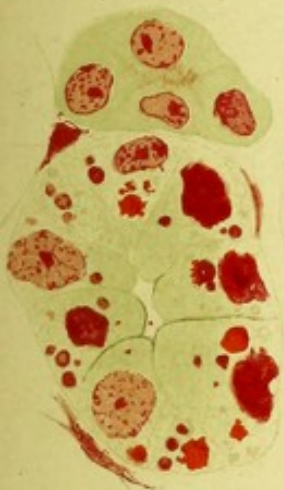
16.



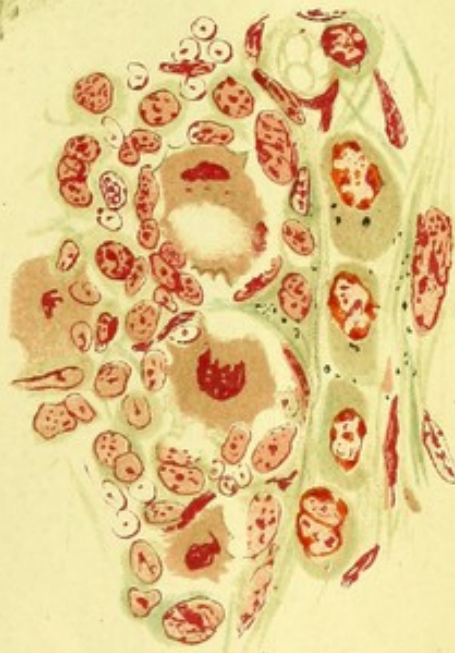
20.



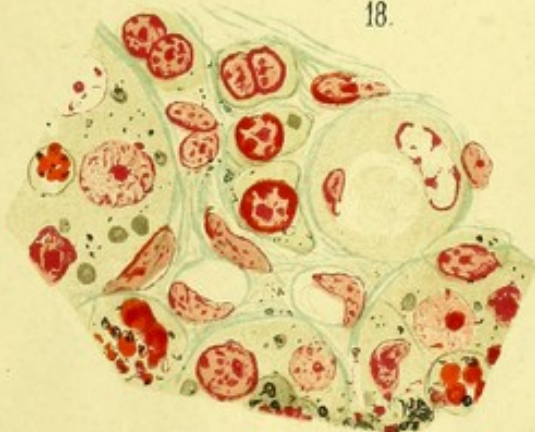
14.



19.



18.



17.

