

Organisation Mondiale de la Santé

Série de Rapports techniques

N° 28

COMITÉ D'EXPERTS DE LA RAGE

Rapport sur la première session

Genève, 17-22 avril 1950

	Pages
1. Introduction	4
2. Amélioration des types de vaccins d'usage courant.	5
3. Nouveaux types de vaccins	6
4. Tests d'activité standardisés pour vaccins	7
5. Souches de virus et production de vaccins antirabiques	7
6. Sérum antirabique hyperimmun	8
7. Essai pratique du sérum antirabique	9
8. Test biologique permettant de confirmer le diagnostic de la rage	9
9. Traitement local des morsures d'animaux	10
10. Indications du traitement vaccinal	10
11. Lutte contre la rage chez les animaux	11
12. Réunions régionales	14
13. Conférence internationale	15
14. Démonstrations pratiques de lutte contre la rage chez les chiens au moyen de vaccins	15
15. Réunion et évaluation des statistiques relatives à la rage	16
16. Indications relatives à la direction à donner aux recherches	16
Annexe 1. Notes sur la méthode de préparation du vaccin irradié par les rayons ultra-violet (vaccin «UV»)	19
Annexe 2. Technique de préparation du vaccin antirabique «avianisé»	20
Annexe 3. Test d'activité sur la souris (Habel) (virus fixe)	20
Annexe 4. Modification du test d'activité sur la souris (virus fixe)	21
Annexe 5. Virus étalon d'épreuve pour les tests d'activité sur la souris	22
Annexe 6. Test d'activité sur le cobaye (Koprowski) (virus des rues)	23
Annexe 7. Préparation du sérum antirabique hyperimmun.	24
Annexe 8. Praticabilité d'un essai du sérum hyperimmun sur l'homme : Cas de morsures de loups enrégés en Iran	25
Annexe 9. Essai pratique du sérum hyperimmun antirabique sur des êtres humains ayant été mordus par des loups enrégés	26
Annexe 10. Technique suggérée de test biologique permettant de confirmer le diagnostic de la rage	27
Annexe 11. Préparation de vaccin antirabique exempt du facteur paralysant	28
Annexe 12. Test sur le cobaye pour la recherche du facteur paralysant	28

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

PALAIS DES NATIONS

GENÈVE

DÉCEMBRE 1950

COMITÉ D'EXPERTS DE LA RAGE

Première session

Membres :

- D^r M. L. Ahuja, Director, Central Research Institute, Kasauli, Pendjab oriental, Inde
- D^r I. A. Galloway, Director, Virus Research Institute, Pirbright, Surrey, Royaume-Uni (*Président*)
- D^r K. Habel, Chief, Laboratory of Infectious Diseases, Microbiological Institute, National Institutes of Health (US Public Health Service), Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique
- D^r H. N. Johnson, Laboratories of the International Health Division, Rockefeller Foundation, New-York, Etats-Unis d'Amérique
- D^r H. Koprowski, Assistant Director, Section of Viral and Rickettsial Research, Lederle Laboratories, Pearl River, N.Y., Etats-Unis d'Amérique (*Rapporteur*)
- D^r P. Lépine, Chef du Service des Ultra-Virus, Institut Pasteur, Paris, France (*Vice-Président*)

Membre coopté :

- D^r M. Baltazard, Directeur de l'Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran, Iran

Secrétaires :

- D^r M. M. Kaplan, Vétérinaire, Section des Etudes épidémiologiques, OMS
- D^r C. Klimt, Fonctionnaire médical, Section des Etudes épidémiologiques, OMS

Le rapport sur la première session de ce comité a paru originalement sous forme de document ronéographié (WHO/Rabies/17), en date du 24 avril 1950.

COMITÉ D'EXPERTS DE LA RAGE

Rapport sur la première session¹

Le problème de la rage a retenu l'attention de la Première Assemblée Mondiale de la Santé,² à la suite de quoi le Conseil Exécutif a, lors de sa deuxième session, chargé le Secrétariat de préparer un questionnaire sur la rage et de le soumettre à des experts.³

La Deuxième Assemblée Mondiale de la Santé a recommandé de réunir, en 1950, un comité d'experts chargé d'étudier les résultats de la

¹ Conformément aux instructions données par le Conseil Exécutif, lors de sa cinquième session, ce rapport a été examiné par un comité ad hoc qui, agissant au nom du Conseil, a adopté la résolution suivante :

Le Comité ad hoc du Conseil Exécutif

1. PREND ACTE du rapport sur les travaux de la première session du Comité d'experts de la Rage, et
2. AUTORISE sa publication ;
3. DEMANDE au Directeur général
 - 1) de prendre des dispositions pour organiser, comme cela a été approuvé par le Conseil Exécutif à sa cinquième session, une expérience sur le terrain en utilisant le sérum-vaccin hyperimmun comme mesure préventive contre la rage chez l'homme, ainsi qu'une démonstration sur le terrain de la lutte contre la rage chez les chiens en utilisant un nouveau vaccin « avianisé » ;
 - 2) de coordonner l'échange de souches de virus pour la production et le contrôle des vaccins contre la rage ;
 - 3) d'organiser, sur le plan régional, des réunions d'autorités compétentes de pays contigus ou voisins où la rage constitue un problème, afin de rendre possible la lutte concertée contre cette maladie ;
 - 4) d'encourager, partout où cela est possible, des recherches visant à résoudre les problèmes soulevés par la lutte contre la rage, ainsi qu'il est indiqué dans la section 16 du rapport du Comité d'experts de la Rage ;
4. DÉCIDE d'ajourner la décision relative à la convocation d'une conférence internationale de la rage et d'attendre que les résultats des expériences sur le terrain mentionnées plus haut aient été examinés par le Comité d'experts de la Rage, au cours de sa deuxième session ;
5. TRANSMET le rapport à la Troisième Assemblée Mondiale de la Santé, et
6. RELÈVE que les recommandations émanant des comités d'experts et qui se rapportent à la politique et aux opérations de l'Organisation Mondiale de la Santé demeurent de simples recommandations, à moins qu'elles ne soient appliquées par le Conseil Exécutif ou par l'Assemblée Mondiale de la Santé à la suite de l'adoption et de la mise en œuvre du programme annuel de l'OMS.

(Actes off. Org. mond. Santé, 28, Annexe 2)

² Actes off. Org. mond. Santé, 13, 144

³ Actes off. Org. mond. Santé, 14, 21

consultation susvisée — à laquelle le Secrétariat a procédé à la fin de 1949 —, de formuler des recommandations quant à l'intérêt que pourrait présenter la convocation d'une conférence internationale de la rage, et d'entreprendre des recherches auxquelles les instituts et les autorités s'occupant de la lutte contre la rage seraient invités à participer.⁴ Enfin, le Conseil Exécutif a, lors de sa cinquième session, adopté la résolution suivante :

« Le Conseil Exécutif,

« Sous réserve que le Comité d'experts de la Rage formule une recommandation à cet effet durant sa première session, au début de 1950,

« AUTORISE le recours, dans le délai minimum, à des expériences sur le terrain, effectuées sous le patronage de l'OMS et portant sur (a) l'application d'une méthode de prophylaxie de la rage chez l'homme au moyen d'un nouveau sérum hyperimmum + vaccin et (b) l'utilisation, pour la lutte contre la rage chez les chiens et pour la suppression de cette maladie, d'un nouveau vaccin préparé à partir d'un virus cultivé sur l'œuf.»⁵

Le Comité d'experts de la Rage a tenu sa première session à Genève, du 17 au 22 avril 1950. Le Dr I. A. Galloway a été élu Président, le Dr P. Lépine Vice-Président, et le Dr H. Koprowski Rapporteur.

1. Introduction

Avant de présenter ses observations et ses recommandations, le comité estime opportun de résumer rapidement les progrès importants les plus récents réalisés dans l'étude de la rage.

L'utilisation de la souris comme animal d'expérience a permis d'établir un procédé plus exact d'évaluation quantitative de l'activité du virus et de confirmer, par une méthode plus précise et plus pratique, les constatations histo-pathologiques (corpuscules de Negri) en recourant à un test biologique. De même, grâce à l'épreuve couramment dénommée « test d'activité sur la souris » (potency mouse test), il a été possible d'établir un meilleur moyen de mesurer la teneur en antigènes des vaccins et leur pouvoir immunisant ou protecteur. On a pu ainsi améliorer grandement la qualité des vaccins préparés par différents instituts et par des firmes commerciales.

Ce n'est pas tout : l'emploi de la souris pour déceler la présence du virus et opérer des déterminations quantitatives a permis de mettre au

⁴ *Actes off. Org. mond. Santé*, 18, 139 ; 21, 182

⁵ *Actes off. Org. mond. Santé*, 25, 8

point un vaccin nouveau, extrêmement efficace, le vaccin à base de virus irradié par les rayons ultra-violet, que l'on désigne aujourd'hui couramment sous le nom de « vaccin UV ».

Un autre progrès réside dans la démonstration de la possibilité de cultiver le virus sur embryon de poulet, ce qui a permis de mettre au point un nouvel agent prophylactique de grande valeur et de beaucoup d'avenir, le vaccin à base de virus dit « avianisé ».

À la suite de recherches de laboratoire visant à perfectionner les méthodes de préparation des vaccins et à déterminer leur activité et leur pouvoir protecteur, de nombreuses observations ont été faites sur l'immunisation des chiens par des vaccins ainsi perfectionnés. L'exécution de tests à cet effet s'est opérée d'une manière beaucoup plus satisfaisante qu'autrefois, et il a été possible d'aboutir à une évaluation plus précise de l'efficacité des vaccins. Des résultats très encourageants ont été acquis et, à mesure que sont introduites de meilleures méthodes de vaccination, il se manifeste une tendance vers une plus large application de la vaccination des chiens afin de suppléer à d'autres méthodes de lutte contre la maladie.

La réévaluation des résultats de l'emploi du sérum antirabique hyper-immun a montré, sur le plan expérimental, que ce produit, associé à la vaccinothérapie, offrait de grandes possibilités de prévenir la rage chez l'homme.

L'identification de vecteurs importants du virus de la rage, autres que le chien, le chat, le loup, le chacal et le renard, à savoir les viverridés (mangouste, civette et genette) dans l'Union Sud-Africaine et les vampires dans les Etats de l'Amérique du Sud et centrale, ont fait apparaître la nécessité de nouvelles études écologiques ; en effet, les observations faites sur le vampire comme vecteur de la rage ont permis de démontrer l'existence d'animaux porteurs de virus bien que sans symptômes.

Plus récemment, les efforts se sont orientés dans une autre direction importante, à savoir : l'élaboration de techniques pour l'étude des propriétés paralysantes du tissu cérébral qui, infecté par le virus, sert couramment à la préparation de vaccins antirabiques, et l'établissement de méthodes permettant d'éliminer ces propriétés par des moyens appropriés.

À la suite de ses délibérations, le comité est en mesure de présenter les observations et les recommandations suivantes.

2. Amélioration des types de vaccins d'usage courant

En recourant à des épreuves sur la souris pour déterminer l'activité et le pouvoir antigénique des virus, il est devenu possible d'apprécier l'importance des diverses phases de la production des types classiques de vaccins. On a pu mettre en évidence que certains facteurs — tels qu'un

titre élevé de la suspension de substance cérébrale initiale, une plus forte concentration de l'émulsion de tissus, une plus faible concentration des substances chimiques inactivantes, une connaissance plus précise du temps nécessaire pour inactiver le virus et de la température pendant le processus d'inactivation, — permettaient d'améliorer les propriétés immunisantes de certains vaccins. Il est vivement recommandé à tous les laboratoires producteurs de vaccins de recourir au système consistant à déterminer expérimentalement, par la mesure quantitative de leurs effets, l'influence de chacune des opérations nécessaires à la préparation du vaccin, et d'appliquer d'une façon générale les résultats obtenus à la production de vaccins spécifiques d'usage courant.

3. Nouveaux types de vaccins

3.1 *Vaccin irradié par les rayons ultra-violet* (vaccin « UV »)

En procédant à l'irradiation de suspensions de virus rabique par les rayons ultra-violet, dans des conditions strictement contrôlées, on s'est acheminé vers l'élaboration d'une nouvelle méthode d'inactivation du virus, tout en conservant son pouvoir antigénique, c'est-à-dire ses propriétés immunisantes. La recommandation d'ajouter les vaccins « UV » à la liste des vaccins agréés se fonde sur les considérations suivantes : les vaccins irradiés de façon appropriée ont une activité uniformément élevée ; ils se conservent, pourvu que les conditions soient satisfaisantes, et leur innocuité, tant pour l'homme que pour les chiens, a été démontrée de façon concluante (voir Annexe 1).

3.2 *Vaccin « avianisé »*

Le vaccin « avianisé » a pour base un virus actif (souche de Flury) modifié et atténué par passage sur des œufs fécondés. Il a été démontré que ce virus cultivé sur embryon de poulet n'exerçait aucune action pathogène sur les chiens auxquels il était injecté par voie parentérale, c'est-à-dire intramusculaire (dans le masséter) ou sous-cutanée. Il n'a provoqué aucun cas de paralysie postvaccinale. Des expériences ont montré que des chiens qui avaient reçu une injection unique de vaccin « avianisé » résistaient à l'inoculation, dans les masséters, du virus de la rage des rues (glande salivaire du chien). Il ressort d'observations récentes que tous les chiens immunisés par le vaccin « avianisé » résistaient encore, une année plus tard, à l'inoculation d'un virus des rues (voir Annexe 2).

On en est donc arrivé au stade où il semble indiqué d'essayer ce type de vaccin dans des conditions appropriées d'infection naturelle, et non plus expérimentale. On procède déjà, aux Etats-Unis d'Amérique, à des

essais pratiques qui ont donné jusqu'ici des résultats satisfaisants quant à l'innocuité du vaccin.⁶

4. Tests d'activité standardisés pour vaccins

Le comité souligne la grande valeur du test d'activité sur la souris pour évaluer le pouvoir immunisant des vaccins, et la nécessité de faire entrer cette épreuve dans la pratique courante (voir Annexe 3).

Bien que l'on reconnaisse la valeur considérable du test d'activité sur la souris (Habel) maintenant bien connu, on étudie actuellement la possibilité de le modifier légèrement en utilisant des dilutions en série de vaccins et une dose standard unique de virus « fixe » pour l'inoculation (voir Annexe 4).

Il y a lieu, en outre, de signaler que, dans les cas spéciaux et pour recueillir des données comparables, il est possible de recourir à un autre test d'activité, qui tire sa valeur de la constance significative de ses résultats. Dans ce test on inocule, par voie intramusculaire, à des hamsters ou des cobayes, une dose d'épreuve appropriée d'une souche de virus des rues (voir Annexe 6).

Le comité est nettement d'avis qu'il est souhaitable d'établir un système⁷ qui permettrait aux centres producteurs de vaccins : 1) de se procurer des échantillons de souches appropriées de virus fixe pour servir à l'inoculation d'épreuve dans les tests d'activité sur la souris, et 2) de faire périodiquement contrôler l'activité d'échantillons de certains lots de leurs vaccins. La confiance qu'ils ont en leurs méthodes de production s'en trouverait accrue.

5. Souches de virus et production de vaccins antirabiques⁸

L'expérience acquise dans le monde entier montre que de nombreux caractères des souches de virus des rues diffèrent selon les espèces animales qui en sont l'origine et le lieu où elles ont été isolées. Entre les diverses souches, on peut relever d'importantes différences dans le pouvoir de

⁶ Dans la liste des recommandations relatives aux recherches à entreprendre, il est fait mention d'autres façons nouvelles d'envisager l'élaboration de meilleurs agents prophylactiques (voir section 16, page 16).

⁷ Le comité estime qu'en raison des nombreuses variables existant dans les caractères des virus, on ne peut concevoir le choix d'un virus rabique « standard » ou d'un vaccin antirabique « standard » remplissant les conditions rigoureuses auxquelles doivent répondre les types de produits qui sont normalement de la compétence du Comité d'experts pour la Standardisation biologique. Il semblerait, en conséquence, que l'on ne pourrait demander à cet organe d'assumer la responsabilité d'organiser le service qu'envisage le Comité d'experts de la Rage.

⁸ Pour la résolution adoptée par le comité ad hoc du Conseil Exécutif, voir chiffre 3, paragraphe 2) de la note 1, à la page 3.

propagation, la période d'incubation, les symptômes provoqués, la réceptivité relative des diverses espèces d'animaux d'expérience à leur égard, mais, du point de vue qualitatif, toutes semblent avoir une constitution antigénique commune.

Ce point présente une grande importance pour la détermination de la souche de virus à utiliser, comme source d'antigène, pour la production de vaccin. Actuellement, les données tendant à montrer une supériorité des virus fixes dérivés de virus des rues locaux semblent se fonder sur des expériences au cours desquelles le point de vue quantitatif aurait été négligé. Dans l'état actuel de nos connaissances, il semblerait donc qu'il n'existe pas de raison scientifique pour remplacer la souche Pasteur de virus fixe par des souches locales, en vue de la production des vaccins antirabiques classiques.

On a toutefois relaté certaines observations intéressantes concernant la variation de la structure antigénique des souches classiques de virus fixe. Certaines souches dérivées du virus fixe de Pasteur, conservées par passages sur animaux dans divers laboratoires, semblent s'être modifiées en ce qui concerne certaines de leurs propriétés et notamment leur structure antigénique. Des épreuves d'immunité croisée et de neutralisation croisée ont révélé que certaines souches secondaires ont la propriété de conférer une protection satisfaisante contre la plupart des autres, tandis que d'autres souches secondaires ne confèrent une telle protection qu'à un faible degré. De même, en ce qui concerne le choix de la souche d'épreuve dans le test sur la souris, les faits suivants ont été constatés : tandis qu'une souche secondaire était nettement tenue en échec par des vaccins préparés à partir d'autres souches secondaires, une autre, en revanche, était capable de rompre le barrage de l'immunité conférée par des vaccins préparés à partir de toutes les souches secondaires. On a donc choisi, comme virus étalon d'épreuve, une souche secondaire présentant un pouvoir de propagation de valeur moyenne (voir également Annexe 5).

En raison des observations précédentes, il apparaît justifié de recommander le contrôle de toutes les souches employées à la production des vaccins par des épreuves d'immunité croisée avec d'autres souches secondaires disponibles de virus fixe, afin d'obtenir des indications sur l'étendue de leur constitution antigénique.

6. Sérum antirabique hyperimmun⁹

Depuis de nombreuses années, on reconnaît la possibilité de l'emploi prophylactique du sérum antirabique, et de nombreuses expériences en

⁹ Pour la résolution adoptée par le comité ad hoc du Conseil Exécutif, voir chiffre 3, paragraphe 1) de la note 1, à la page 3.

ont fait entrevoir les possibilités pratiques. Des expériences plus récentes, fondées sur des méthodes quantitatives, ont montré nettement la supériorité du sérum hyperimmun — surtout lorsqu'il est associé à la vaccinothérapie — sur l'emploi de la seule vaccination, en cas d'infection par le virus des rues par voie périphérique. On peut maintenant produire ce sérum en employant de gros animaux tels que le mouton, et concentrer l'anticorps spécifique (voir Annexe 7). L'emploi d'un sérum hyperimmun extrêmement actif, avant traitement par le vaccin, fait naître l'espoir de sauver la plupart des hommes contaminés par le virus rabique et chez lesquels la période d'incubation serait trop brève pour que puisse se développer une immunité active. Ces observations expérimentales conduisent le comité à penser qu'actuellement le sérum associé au vaccin serait le moyen le plus efficace d'empêcher l'éclosion de la rage après contamination grave, et à recommander très vivement que soit instituée une expérience sur le terrain portant sur l'homme exposé à l'infection dans de telles conditions.

7. Essai pratique du sérum antirabique

Afin de donner effet aux recommandations figurant dans la section précédente, le comité a examiné la possibilité de procéder à un essai de cette nature, dans des conditions optima. Après des débats prolongés, le choix s'est porté sur l'Iran. Le D^r Baltazard, Directeur de l'Institut Pasteur de Téhéran, serait chargé de mener cet essai. (On trouvera à l'Annexe 8 une description des conditions locales, et à l'Annexe 9 l'exposé détaillé des conditions de cet essai.)

Le comité a demandé que le secrétaire compétent du comité soit chargé de suivre le développement de l'essai, de contrôler les données et de communiquer les résultats aux membres du comité. Il a été convenu que ces données seraient considérées comme confidentielles et ne seraient pas utilisées avant d'avoir été analysées et rendues publiques par le comité lors de sa session suivante.

On ne dispose que d'une quantité limitée de sérum en vue de l'essai mentionné ci-dessus. S'il était possible d'en obtenir un lot supplémentaire, il y aurait lieu d'envisager une opération analogue dans l'Inde. Des données devront être recueillies à cet effet par l'OMS.

8. Test biologique permettant de confirmer le diagnostic de la rage

Il est nettement recommandé de procéder à l'inoculation intracérébrale de souris ou de hamsters en vue de confirmer la présence de virus des rues dans les cas où les constatations anatomo-pathologiques laissent subsister un doute sur le diagnostic. La souris est l'animal de choix, mais, lorsqu'elle

est difficile à obtenir, l'expérimentateur peut recourir au hamster, qui est extrêmement sensible à l'infection par le virus des rues. (Voir Annexe 10.)

9. Traitement local des morsures d'animaux

Le comité recommande de traiter immédiatement les morsures dues à des animaux enragés ou soupçonnés de l'être, en nettoyant minutieusement les plaies avec une solution savonneuse ou détersive. Ce traitement n'exclut pas l'application ultérieure de produits, tels que les antibiotiques, pour empêcher la contamination bactérienne.

Par la suite, et à mesure que l'on sera mieux renseigné sur la valeur prophylactique du sérum antirabique hyperimmun, il conviendra d'examiner la possibilité de l'employer pour le traitement local par infiltration des tissus entourant le siège de la morsure.

10. Indications du traitement vaccinal

Le comité a examiné les divergences de vues existant en divers pays quant aux indications de la vaccinothérapie. Il y a accord général sur les principes énumérés dans le tableau I, établi en vue de réduire dans toute la mesure du possible le nombre des personnes traitées sans nécessité.

Il arrive assez souvent qu'après avoir été une première fois exposée à la contamination rabique et soumise au traitement vaccinal, une personne soit à nouveau exposée à la contamination. Faut-il instituer un nouveau traitement vaccinal et, dans l'affirmative, sur quelle base ? Si ce cas se présente dans les trois mois qui suivent la première série de vaccinations, il est recommandé de ne pas instituer de nouveau traitement, à moins que les secondes morsures ne soient graves. Entre le troisième et le sixième mois qui suivent le premier traitement, il est indiqué d'administrer deux doses vaccinales d'entretien, à une semaine d'intervalle, mais, si plus de six mois se sont écoulés depuis la vaccination, il y aura lieu de la renouveler dans les mêmes conditions que pour une première morsure.

On constate parfois une allergie marquée vis-à-vis du vaccin antirabique ; elle se manifeste par de l'œdème angioneurotique, de la fièvre, de l'adéno-pathie, des phénomènes de choc, etc. Ces symptômes peuvent apparaître au cours du traitement d'immunisation ou, plus fréquemment, après l'administration de la première dose à une personne ayant précédemment reçu du vaccin antirabique. On pourrait, semble-t-il, remédier à cet inconvénient en injectant du vaccin provenant du tissu cérébral d'une autre espèce animale (par exemple, substituer au vaccin de cerveau de lapin le vaccin de cerveau de mouton).

TABLEAU I. INDICATIONS DU TRAITEMENT VACCINAL

Genre d'exposition à la contamination	Etat de l'animal mordeur		Décision relative au traitement vaccinal au moment de la contamination éventuelle
	Au moment de la contamination éventuelle	Pendant les dix jours suivants	
I. Contact indirect seulement : pas de lésions	Sain ou enragé	Sain ou enragé	Pas de traitement
II. Léchage : 1) sur peau intacte 2) sur peau présentant des érosions ou sur muqueuses	Sain ou enragé	Sain ou enragé	Pas de traitement
	a) Sain	Sain	Pas de traitement
	b) Sain.	Cliniquement suspect ou dont la rage est démontrée	Commencer le traitement dès l'apparition des premiers signes suspects
	c) Suspect	Sain	Commencer le traitement immédiatement ; arrêter le traitement si l'animal reste normal pendant trois jours
III. Morsures	d) Animal enragé, échappé, tué ou inconnu		Commencer le traitement immédiatement
	a) Sain	Sain	Aucun traitement, sauf si les morsures sont multiples ou intéressent la face, la tête ou le cou ; dans ce cas, traiter comme III c)
	b) Sain	Cliniquement suspect ou dont la rage est démontrée	Commencer le traitement dès l'apparition des premiers signes suspects
	c) Suspect	Sain	Commencer le traitement immédiatement ; arrêter le traitement si l'animal reste normal pendant trois jours
	d) Animal enragé, échappé, tué ou inconnu ; ou morsures de toute nature par chacal, loup, renard ou autre animal sauvage		Commencer le traitement immédiatement

Note : Les morsures intéressant la tête, le cou et les épaules, les blessures profondes multiples et celles qui sont le fait d'animaux sauvages font courir un plus grand risque, et les patients devront être traités en conséquence.

11. Lutte contre la rage chez les animaux

Il est avéré que la rage peut se manifester sous deux formes épizootiques : 1) soit comme une maladie très répandue qui se propage principalement chez les chiens, en particulier dans les régions urbaines, 2) soit comme une maladie plus localisée affectant les animaux sauvages, et en particulier les loups, les renards, les chacals, les vampires et les mangoustes.

L'application de mesures efficaces connues, en vue de débarrasser de la rage la population canine, constitue, à l'heure actuelle, le problème le plus pressant, du fait que le chien est la source principale de l'infection humaine.

Le comité a examiné les réponses au questionnaire sur la lutte antirabique chez les animaux. Il a constaté que les grands principes qu'il convient d'appliquer à la lutte antirabique ont rallié l'adhésion générale. En revanche, il existe de grandes divergences d'opinions sur des points de détail qui présentent néanmoins une importance fondamentale, tels que la durée des périodes de quarantaine ainsi que le contrôle d'efficacité et l'emploi des vaccins vétérinaires. Tout en ayant conscience de la nécessité d'adapter les mesures proposées aux conditions locales, le comité tient, en conséquence, à formuler ses recommandations sur ces divers problèmes.

Le comité reconnaît que la vaccination préventive périodique, obligatoire, des chiens contre la rage a une valeur certaine ; il recommande d'y recourir dans les régions où cette maladie est enzootique.

Au cours des dix dernières années, des expériences soigneusement contrôlées ont montré la valeur d'une dose unique d'un virus-vaccin, soit vivant, soit inactivé, administré annuellement. Du point de vue pratique, l'efficacité de cette méthode a été corroborée par l'usage étendu et satisfaisant de virus-vaccins inactivés, aux Etats-Unis, et par la continuité des bons résultats obtenus avec des virus-vaccins vivants atténués, en Hongrie.

Le comité recommande de soumettre les vaccins à des épreuves d'efficacité appropriées. Il est d'avis que la présence de virus vivant dans les vaccins n'est pas, en soi, une preuve suffisante de l'existence d'un pouvoir antigène, et il recommande de recourir au test d'activité sur la souris (Habel) pour essayer les virus-vaccins, tant vivants qu'inactivés (voir Annexe 3). Le comité constate, d'ailleurs, que l'épreuve d'activité du nouveau virus-vaccin vivant « avianisé » (souche de Flury) — qui se révèle plein de promesses — a posé de nouveaux problèmes. Mais ces problèmes ont été maintenant résolus d'une manière satisfaisante (voir Annexe 6). Des épreuves sur le cobaye et sur le chien ont révélé le pouvoir antigénique élevé de ce vaccin.

Le comité recommande de garder, si possible, les animaux mordeurs en observation pendant une période de dix jours. Si l'animal ne présente pas de signes de maladie au cours de cette période, on peut en conclure, sans crainte, que l'animal n'était pas contagieux au moment de la morsure.

Si, d'autre part, au cours d'une épizootie de rage, l'on se borne, dans la région intéressée, à prendre des mesures de précaution générales, le comité recommande de tenir les chiens à l'attache ou de les enfermer en lieu sûr pendant une période de 90 jours, au minimum, à compter de

la date du dernier cas connu de rage. Lorsque la vaccination des chiens vient s'ajouter aux mesures restrictives, la durée de ces dernières peut être réduite à 30 jours à compter de la vaccination. Il n'est pas possible de prendre des dispositions restrictives concernant les chats domestiques.

Le comité recommande d'abattre les chiens et les chats mordus par un animal enragé. Si le propriétaire se refuse à faire abattre l'animal mordu, il est recommandé de prendre les dispositions suivantes :

- a) isolement rigoureux de l'animal dans un chenil, pendant six mois ;
- b) si l'animal n'a subi aucune vaccination précédente au cours des 12 derniers mois, le vacciner et l'enfermer dans un chenil pendant trois mois ;
- c) si l'animal a été vacciné précédemment au cours des 12 derniers mois, le revacciner et le tenir à l'attache ou l'enfermer en lieu sûr pendant 30 jours.

En ce qui concerne le bétail domestique qui a été mordu, il est admis que ces animaux ne propageront probablement pas la rage. Les animaux mordus peuvent être abattus en vue de la consommation de leur viande, dans la semaine qui suit la morsure ou bien six mois plus tard. Il convient de noter qu'en ce qui concerne les animaux mordus, ils constituent un danger plus grand pour les personnes qui s'en occupent quand ils sont en vie ou qui manipulent leur viande après abattage, que pour celles qui en consomment la viande ou le lait. Le comité n'estime pas possible, faute d'expériences-témoins, de formuler des recommandations précises en ce qui concerne la vaccination, après morsure, des animaux de grande taille.

Le comité reconnaît que les pays actuellement exempts de rage doivent continuer soit à interdire l'importation de chiens et de chats, soit à soumettre ces animaux à une période de quarantaine prolongée, de préférence pendant six mois, au port d'entrée. Lorsqu'il s'agit de pays dont les frontières terrestres sont étendues et où la rage existe déjà chez les animaux domestiques ou sauvages, ces mesures strictes de quarantaine sont inapplicables en pratique. On ne peut toutefois soulever aucune objection contre l'importation de chiens en provenance de pays exempts de rage, pourvu que ces animaux aient été isolés pendant leur transport. Les chiens provenant de pays infectés devraient avoir été vaccinés au cours des 12 mois précédant leur départ, et être revaccinés le plus tôt possible après leur arrivée, selon une méthode appropriée à la région dont il s'agit.

Le comité formule ces recommandations, compte tenu de la diversité des circonstances existant dans les divers pays du monde ; il n'entend donc nullement désapprouver l'application de dispositions plus strictes, comportant notamment, à l'entrée, des périodes de quarantaine avec (de préférence) ou sans vaccination.

Il ressort de l'expérience acquise que c'est une autorité centrale dirigée par un fonctionnaire sanitaire — si possible un vétérinaire ayant pleins pouvoirs d'exécution et consacrant tout son temps à sa tâche — qui est le plus qualifiée pour organiser efficacement un programme de lutte antirabique dans une région infectée. Il conviendrait d'établir un système de déclaration hebdomadaire des cas de rage, afin que ce fonctionnaire puisse se tenir au courant des données du problème. Le dit fonctionnaire devrait faire appel à tous les groupements locaux qui s'intéressent, directement ou indirectement, à la rage, notamment les autorités de la santé publique, les vétérinaires et médecins praticiens, les organisations professionnelles s'occupant d'élevage, les sociétés protectrices des animaux, etc. Ces groupements peuvent prêter une aide importante au fonctionnaire chargé de la lutte contre la rage en donnant de la publicité au programme et en instruisant le grand public, dont il importe d'obtenir la collaboration pour que les mesures puissent être appliquées avec succès. Si possible, les campagnes contre la rage devraient être coordonnées à l'échelon national, ou tout au moins à l'échelon régional, englobant des zones infectées limitrophes.

Le comité recommande d'appliquer les mesures précises suivantes dans les régions intéressées :

- 1) enregistrement des chiens, délivrance d'une autorisation, taxation ;
- 2) élimination des animaux errants ;
- 3) tenue des chiens à l'attache (ou enfermés) pendant la campagne antirabique ;
- 4) vaccination gratuite de tous les chiens ;
- 5) organisation de moyens appropriés pour porter le diagnostic ;
- 6) réduction du nombre des espèces d'animaux sauvages qui constituent un réservoir de la maladie ;
- 7) campagne de publicité énergique et continue.

12. Réunions régionales ¹⁰

Le comité reconnaît le bien-fondé de l'opinion, presque unanime, exprimée dans les réponses au questionnaire, quant à l'utilité de réunions régionales pour la lutte contre la rage. Il recommande très vivement que l'OMS organise des réunions régionales groupant les autorités compétentes des pays contigus et voisins où la rage constitue un problème sanitaire sérieux, afin qu'il soit possible de s'attaquer à cette maladie de façon concertée.

¹⁰ Pour la résolution adoptée par le comité ad hoc du Conseil Exécutif, voir chiffre 3 paragraphe 3) de la note 1, à la page 3.

On estime que les réunions régionales permettraient également de faire la démonstration pratique des méthodes de laboratoire et de lutte antirabique les plus modernes aux techniciens désireux de se familiariser avec les progrès récemment réalisés dans ce domaine. Le comité suggère que l'OMS prenne toutes les dispositions voulues pour organiser ces réunions lorsqu'elles seront nécessaires.

13. Conférence internationale¹¹

Le comité est d'avis que la convocation d'une conférence internationale est extrêmement souhaitable, surtout pour diffuser la connaissance des progrès récents les plus importants réalisés dans la lutte contre la rage et pour étendre en conséquence leur application pratique.

Des résultats riches de promesses ont été récemment obtenus en laboratoire, et l'on procède à des essais pratiques de nouveaux traitements. Le comité recommande que les résultats de ces essais soient évalués au cours de sa deuxième session, prévue pour 1951, et qu'une recommandation précise soit formulée à ce moment en ce qui concerne la date de cette conférence. Etant donné la nature des dispositions qu'il sera nécessaire de prendre, cette date ne peut être antérieure à 1953.

14. Démonstrations pratiques de lutte contre la rage chez les chiens au moyen de vaccins

Au cours des dernières années, on a démontré de façon satisfaisante, en diverses régions du monde et dans des circonstances spéciales, qu'il est possible de combattre la rage chez les chiens par la vaccination préventive venant compléter les mesures restrictives habituellement appliquées à ces animaux. Le comité estime que l'OMS pourrait contribuer d'une façon très utile à la lutte antirabique sur le plan international en patronnant l'exécution contrôlée d'un programme de lutte contre la rage canine, dans une région où cette maladie est enzootique.

Etant donné que l'on dispose actuellement d'une certaine quantité de vaccin « avianisé », le comité recommande d'employer ce vaccin pour la démonstration. L'innocuité de ce vaccin, dont le pouvoir immunisant élevé ressort d'expériences de laboratoire très poussées, a été pratiquement prouvée sur des milliers de chiens.

La démonstration en question devant constituer en quelque sorte un prototype, en vue d'être reprise dans diverses parties du monde par l'OMS, il est essentiel que le secrétaire compétent du comité ait toute latitude pour participer à sa mise au point et à son exécution.

¹¹ Pour la résolution adoptée par le comité ad hoc du Conseil Exécutif, voir chiffre 4 de la note 1, à la page 3.

L'OMS devra rechercher de quelle manière il peut être donné effet à cette recommandation du comité.

15. Réunion et évaluation des statistiques relatives à la rage

Le comité tient à déclarer combien il apprécie les travaux d'ordre statistique exécutés sous les auspices de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations, conformément aux résolutions de la première Conférence internationale de la Rage, tenue à Paris en 1927.

Il estime que les analyses statistiques que McKendrick & Greenwood¹² ont faites des réponses aux questionnaires qu'avaient données les instituts de la rage, du monde entier, ont fait constamment ressortir la valeur des divers types de vaccins utilisés, sans changements importants d'une année à l'autre, et qu'il n'est, par conséquent, pas nécessaire de continuer à réunir et à analyser les réponses à des questionnaires du même type.

Toutefois, le comité serait heureux que l'OMS élabore, aux fins d'examen, un modèle simplifié de questionnaire permettant d'obtenir des indications relatives à la fréquence et à l'importance sociale de la rage.

A cet égard, le comité note avec satisfaction que les listes internationales détaillées et intermédiaires des maladies et causes de décès qui doivent être employées à partir de 1950, conformément au Règlement N° 1 de l'Organisation Mondiale de la Santé, comportent une rubrique distincte pour la rage,¹³ de telle sorte que l'on peut escompter une amélioration prochaine, fort souhaitable, des statistiques de mortalité concernant la rage.

16. Indications relatives à la direction à donner aux recherches¹⁴

Les observations générales et les recommandations du comité contiennent des indications relatives aux développements qui paraissent le plus nécessaires dans le domaine des recherches sur la rage. Il y a lieu, cependant, d'insister sur quelques points particuliers qui méritent une attention toute spéciale.

16.1 Facteur paralysant

Il est encourageant, pour le comité, de constater l'intérêt que portent actuellement divers groupes de chercheurs à l'étude de la pathogénèse de la paralysie produite par la sensibilisation au tissu cérébral. L'isolement

¹² Bull. Org. Hyg. S.d.N. 1946, 12, 319

¹³ Voir : Organisation Mondiale de la Santé (1950) *Manuel de Classement statistique international des Maladies, Traumatismes et Causes de Décès*, Genève, 1, p. 66 (Bull. Org. mond. Santé, Suppl. 1)

¹⁴ Pour la résolution adoptée par le comité ad hoc du Conseil Exécutif, voir chiffre 3, paragraphe 4) de la note 1, à la page 3.

du facteur qui la provoque, la détermination de ses caractères chimiques et immunologiques seraient de nature à faire connaître les moyens d'empêcher l'apparition du syndrome paralytique au cours du traitement par les vaccins antirabiques. L'élaboration d'une technique visant à produire un syndrome similaire chez les animaux d'expérience (voir Annexe 12) a été le point de départ des recherches entreprises dans cette voie. On a déjà mis au point, au laboratoire, une méthode qui, tout en conservant la propriété immunisante des vaccins antirabiques, permet d'en éliminer ce facteur paralysant, tel qu'il se manifeste chez les animaux d'expérience (voir Annexe 11). Il convient de déterminer si cette technique particulière peut recevoir une application pratique pour la production du vaccin sur une grande échelle. Quoi qu'il en soit, il est bien évident qu'en vue d'éliminer le facteur paralysant, il y a lieu de poursuivre les recherches sur la purification du vaccin antirabique par des procédés chimiques ou physiques.

Dans l'hypothèse où la paralysie serait causée par une sensibilisation allergique au tissu cérébral, on pourrait envisager l'élimination du syndrome paralytique associé à la vaccinothérapie en substituant, comme source d'antigène, du virus rabique obtenu par passages sur embryon de poulet, aux tissus cérébraux infectés par le virus.

16.2 *Durée de l'immunité après vaccination par le virus « avianisé »*.¹⁵

Etant donné les heureux résultats obtenus dans l'étude des effets de l'inoculation d'épreuve des chiens avec le virus des rues, une année après vaccination par le virus « avianisé », le comité estime devoir recommander vivement de nouvelles recherches sur la durée de l'immunité conférée aux animaux par des produits de ce type. Les résultats de ces recherches, faites soit au laboratoire, soit sur le terrain, permettraient d'élaborer les principes directeurs à appliquer dans la prophylaxie de la rage chez les chiens.

16.3 *Traitement local des blessures*

Le comité estime qu'il serait utile d'étudier les effets des détersifs et autres agents thérapeutiques nouveaux sur le virus de la rage présent dans les blessures des animaux. S'il résultait de constatations dignes de foi que certains des produits expérimentés exercent une action destructrice marquée sur le virus, on pourrait envisager l'emploi éventuel de ces substances dans le traitement des morsures infligées à l'homme par des animaux présumés enragés.

¹⁵ Pour la résolution adoptée par le comité ad hoc du Conseil Exécutif, voir chiffre 3, paragraphe 1) de la note 1, à la page 3.

16.4 *Etudes relatives aux caractéristiques du virus de la rage*

Le comité estime qu'il est nécessaire d'étudier la nature et les propriétés des différentes souches du virus rabique en se fondant sur certaines des méthodes biophysiques et biochimiques les plus récentes. Les renseignements fondamentaux importants qui seraient recueillis de la sorte pourraient contribuer à donner la clé de bien des problèmes auxquels se heurtent, actuellement, ceux qui sont chargés de prévenir, de combattre et d'extirper la maladie.

16.5 *Etudes écologiques*

L'étude de certains points relatifs à l'épizootologie de la rage a fait apparaître les nombreuses lacunes de nos connaissances. Dans notre introduction, mention a été faite des observations, extrêmement intéressantes, formulées sur le rôle que jouent dans la dissémination de la maladie certains animaux tels que la mangouste et la civette dans l'Union Sud-Africaine, et les vampires en Amérique du Sud et en Amérique centrale, régions où la maladie est enzootique. On a signalé également que l'existence de l'infection rabique latente a été démontrée chez les vampires. De nouvelles recherches sont nécessaires pour déterminer si les mêmes vecteurs de la maladie, ou bien d'autres, ne jouent pas un certain rôle. On constate, par exemple, que la rage paraît récidiver dans des régions particulièrement bien délimitées de certains pays où la maladie est enzootique, alors qu'elle semble épargner un territoire limitrophe dans lequel existe la même espèce, ou une espèce analogue, de l'animal dont le rôle en tant que vecteur de la maladie a été démontré. De telles constatations peuvent sans doute s'expliquer dans une certaine mesure par les mœurs de l'espèce intéressée et l'ampleur de ses déplacements ou de ses migrations, à moins que ces faits ne trouvent leur explication dans un concours de circonstances spéciales qui se produiraient dans certaines régions. De même, il est possible que d'autres espèces d'animaux, par exemple des petits rongeurs, dont les variétés sont presque innombrables dans certains territoires, notamment en Afrique, perpétuent la rage sous une forme peut-être inapparente ou difficilement discernable. En Afrique du Sud, on a trouvé des putois, des blaireaux et des écureuils fouisseurs infectés par la rage, mais, dans le cas de l'écureuil fouisseur tout au moins, l'infection est due au fait que cet animal partage l'habitat de la mangouste jaune à laquelle il y a lieu d'imputer la moitié des cas connus de rage humaine constatée dans l'Union Sud-Africaine de 1916 à 1947. Ces études écologiques devraient avoir pour corollaire des recherches concernant les caractéristiques et le comportement immunologique de certaines souches du virus rabique, ainsi que leur adaptation apparente aux diverses espèces animales.

Annexe 1

**NOTES SUR LA MÉTHODE DE PRÉPARATION
DU VACCIN IRRADIÉ PAR LES RAYONS ULTRA-VIOLETS
(VACCIN « UV »)**

a) Type d'appareils à rayons ultra-violet

On devrait obtenir des résultats satisfaisants en utilisant l'un quelconque des appareils fondés sur le principe de l'écoulement continu de l'émulsion vaccinale en une couche mince exposée à l'activité des rayons.^{1, 4} Il existe actuellement deux types de ces appareils.^a L'un utilise une chambre de quartz spéciale et une lampe spéciale à forte intensité ;³ l'autre comporte un cylindre tournant et une lampe bactéricide de type courant.²

b) Préparation du vaccin^{3, 4}

On peut utiliser une suspension à 5 %, 10 % ou 20 % de l'encéphale virulent entier, mais il faut déterminer, pour chaque suspension et chaque appareil employé, le temps nécessaire pour inactiver le virus. L'émulsion peut supporter une irradiation cinq fois plus longue avant que l'antigène ne soit dénaturé. Pour les travaux courants, le temps d'exposition est le double de celui qui est nécessaire à l'inactivation.

On ajoute à la préparation liquide 1/10.000 de merthiolate, qui joue le rôle d'agent de conservation après l'inactivation. Le matériel congelé, une fois lyophilisé, subit tout d'abord une chute d'activité initiale, mais se conserve ensuite très bien.

Références bibliographiques

1. Bozeman, V., Tripp, J. T. & Berry, B. (1950) *J. Immunol.* **64**, 65
2. Habel, K. (1947) *Publ. Hlth Rep., Wash.* **62**, 791
3. Habel, K. & Sockrider, B. T. (1947) *J. Immunol.* **64**, 273
4. Levinson, S. O., Milzer, A., Shaughnessy, H. J., Neal, J. L. & Oppenheimer, F. (1945) *J. Immunol.* **50**, 317

^a On peut obtenir des renseignements sur les types d'appareils mentionnés en s'adressant au secrétaire du Comité d'experts de la Rage, Organisation Mondiale de la Santé, Palais des Nations, Genève, Suisse.

Annexe 2

**TECHNIQUE DE PRÉPARATION DU VACCIN ANTIRABIQUE
« AVIANISÉ »**

On inocule dans le sac vitellin d'embryons de poulets de 7 à 9 jours une suspension de la souche de Flury.^a Dix jours plus tard, les embryons recueillis sont broyés dans l'eau et la suspension est centrifugée. Le liquide surnageant est réparti dans des ampoules et lyophilisé. La préparation lyophilisée est conservée à 4° C. Au moment de la vaccination, le contenu des ampoules est rehydraté et la suspension injectée au chien par voie intramusculaire.

Référence bibliographique

1. Koprowski, H. & Black, J. (1950) *J. Immunol.* 64, 185

^a Virus rabique fixé par passage sur poussin, puis sur embryon de poulet

Annexe 3

TEST D'ACTIVITÉ SUR LA SOURIS (HABEL) (VIRUS FIXE)

Soixante souris suisses, âgées de quatre semaines, indifféremment mâles ou femelles, reçoivent par voie intrapéritonéale, en six fois, à raison d'une injection tous les deux jours, 0,25 ml d'une émulsion de vaccin à 0,5 %. Quarante souris semblables sont réservées comme témoins.

Le 14^e jour après la première injection de vaccin, on inocule aux souris, par voie intracérébrale, une dose d'épreuve de la souche standard de virus fixe. Des groupes égaux de souris vaccinées reçoivent des dilutions en série de virus allant de 10⁻¹ à 10⁻⁵ inclusivement, tandis que, pour le groupe-témoin, les dilutions s'échelonnent de 10⁻⁴ à 10⁻⁷ inclusivement.

Après inoculation du virus, les souris sont mises en observation pendant 14 jours. On enregistre comme décès dus à la rage tous ceux qui surviennent après le cinquième jour à compter de la date de l'inoculation, ainsi que tous les cas de paralysie affectant les souris à la fin de la période d'observation. On détermine les taux des doses mortelles pour 50 % des animaux (DL₅₀) dans les groupes vaccinés et dans les groupes-témoins, ainsi que le nombre de DL₅₀ contre lequel l'animal est protégé. Le vaccin doit assurer une protection contre 1.000 DL₅₀ au minimum.

Il n'est pas nécessaire d'employer pour cette épreuve des souris suisses. Il est exact que les différentes races de souris sont plus ou moins immunisables, mais, en général, on peut utiliser des souris de toute race pourvu qu'elles soient de même souche. L'âge des souris est très important, celles qui n'ont pas atteint quatre semaines ne s'immunisant pas bien. On n'observe que peu de différence entre les souris qui ont dépassé l'âge de quatre

semaines. Il est donc important que tout laboratoire emploie constamment, pendant une certaine période, des souris de même âge et de même souche.

A défaut de souris, on peut élaborer une méthode standard en s'inspirant des principes susindiqués et utiliser le hamster comme animal d'épreuve.

Références bibliographiques

1. Habel, K. & Wright, J. T. (1948) *Publ. Hlth Rep., Wash.* 63, 44
2. US National Institute of Health (1946) *Minimum requirements : rabies vaccine*, 2nd rev. Bethesda, Md.

Annexe 4

**MODIFICATION DU TEST D'ACTIVITÉ SUR LA SOURIS
(VIRUS FIXE)**

Les principes généraux du test d'activité sur la souris (Habel) relatifs au type et à l'âge de l'animal, au nombre et à l'espacement des doses de vaccin, ainsi qu'au moment et à la nature de l'injection du virus d'épreuve, demeurent tous applicables au test modifié. La différence consiste dans l'emploi de groupes d'animaux vaccinés par une série de dilutions de vaccin, tous les groupes recevant une dose d'épreuve unique de virus.

Des groupes de 12 souris reçoivent un vaccin consistant en une suspension de cerveau à 1,0 %, 0,5 %, 0,25 %, 0,12 % et 0,06 %, et 40 souris sont réservées comme témoins. Quatorze jours après l'injection de la première dose de vaccin, toutes les souris vaccinées reçoivent, par inoculation intracérébrale, une dose d'épreuve consistant en une dilution de virus calculée préalablement de façon à représenter de 100 à 1.000 DL_{50} . On inocule des groupes-témoins de souris, comme dans l'épreuve de Habel, au moyen d'une série de dilutions de virus d'épreuve (de 10^{-4} à 10^{-7} inclusivement), afin de déterminer la DL_{50} .

En fondant les calculs sur le point 50 %, on détermine le nombre effectif de DL_{50} de virus dans la dose d'épreuve fixe, ainsi que le taux de protection minimum du vaccin chez les souris immunisées (dilution du vaccin qui protège 50 % des souris). Ce taux ne doit pas être supérieur à celui qu'on obtient avec une concentration de vaccin de 0,5 %.

Annexe 5

**VIRUS ÉTALON D'ÉPREUVE POUR LES TESTS D'ACTIVITÉ
SUR LA SOURIS**

La démonstration ayant été faite que les souches originelles et les souches secondaires de virus fixe présentent des propriétés variables, il est nécessaire que les laboratoires emploient uniformément, pour déterminer l'acti-

vité des vaccins antirabiques, une souche dont le pouvoir de propagation et la constitution antigénique soient connus. Actuellement, aux Etats-Unis, une souche de cette sorte est à la disposition des laboratoires qui fabriquent du vaccin. Afin que ce virus d'épreuve se trouve à peu près au même stade au moment de son emploi dans les différents laboratoires, on a pris des dispositions pour constituer et conserver des réserves de virus.

Une réserve importante est constituée par une grande quantité d'encéphales de souris infectés, mélangés et homogénéisés de façon à constituer une suspension de tissu à 20 %, que l'on répartit par petites quantités dans des ampoules pour être congelée à -70° C. Ces opérations sont effectuées dans un laboratoire central de distribution et le matériel conservé représente la réserve à utiliser pendant un certain nombre d'années. Une fois par an, le laboratoire central prélève une de ces ampoules pour créer, de façon analogue, un mélange secondaire d'un volume moindre, mais suffisant pour approvisionner pendant une année tous les laboratoires participant aux essais (en moyenne deux ampoules par année et par laboratoire).

Ce mélange secondaire est alors expédié à chaque laboratoire, une fois par an, à l'état congelé dans de la neige carbonique. A la réception, le laboratoire prépare une suspension diluée à 10^{-3} et inocule, par voie intracérébrale, un groupe de souris dont le nombre varie avec la quantité de matériel d'épreuve à utiliser l'année suivante. Lorsque les animaux présentent, depuis 24 heures, des symptômes de rage à virus fixe, leurs encéphales sont recueillis, homogénéisés et dilués de façon à constituer une suspension à 20 % dans l'eau distillée. On prépare alors des ampoules scellées à la flamme et contenant 2,5 ml de l'émulsion. Ces ampoules sont conservées à l'état congelé, jusqu'à la date de leur emploi, à une température de -20° C ou inférieure ; en fait, la température doit être la plus basse possible.

Avant de pouvoir utiliser cette réserve comme virus d'épreuve, il convient de titrer le virus par inoculation intracérébrale à des souris de six semaines, du type qu'on utilisera dans l'épreuve d'activité ; des lots de six souris doivent recevoir une dose de virus de l'une des dilutions s'échelonnant entre 10^{-5} à 10^{-8} . Le taux de la DL_{50} du virus doit se situer entre les dilutions $10^{-5.5}$ et $10^{-7.5}$. Il est habituellement préférable d'utiliser le contenu de deux ampoules pour chaque épreuve, afin d'obtenir des résultats plus uniformes.

Il convient, à la fin de l'année, de se procurer, auprès du laboratoire central, un nouvel échantillon du virus original et de répéter ces opérations.

Si, du fait des conditions de transport de ce virus envoyé par le laboratoire central aux laboratoires de production, il est impossible d'emballer

les ampoules dans de la neige carbonique, il n'y a pas de raison pour que le laboratoire central ne conserve pas sa réserve pour une année sous forme lyophilisée.

Annexe 6

TEST D'ACTIVITÉ SUR LE COBAYE (KOPROWSKI) (VIRUS DES RUES)

Ce test a été établi en vue d'évaluer l'activité des vaccins de la souche de Flury « avianisée » car l'on ne pouvait, dans ce cas, utiliser le test d'activité sur la souris. On fait une injection intramusculaire de 0,25 ml de la dilution de vaccin respective (dilution habituellement équivalente à une suspension des tissus embryonnaires à 5 %) à des cobayes pesant de 350 à 500 g, et, trois semaines plus tard, on éprouve les animaux en question ainsi que des cobayes-témoins, non vaccinés, par inoculation de virus des rues. Par voie intramusculaire, on injecte à chaque animal (dans les muscles d'une patte) 0,1 ml d'une dilution au 1/40 (le taux de dilution choisi dépend des résultats précédents du titrage de la même préparation de virus des rues sur le cobaye) d'une suspension de glande salivaire du chien conservée, sous forme d'une suspension aqueuse à 20 %, à une température de -70° C ou inférieure (la température de conservation est importante). On emploie la souche de virus des rues dite « souche NYC », isolée de la glande salivaire d'un chien mort de la rage à New-York. Cette souche est entretenue par des passages successifs sur des chiens auxquels on inocule bilatéralement une suspension infectée de glande salivaire dans les masséters. On emploie, au laboratoire, des produits obtenus après quatre ou six passages sur le chien, mais il ne semble pas contre-indiqué de réduire ou d'augmenter le nombre des passages sur les chiens. Les cobayes soumis à l'épreuve sont maintenus en observation pendant une période de 21 jours, et, selon les exigences actuelles, il faut que 66 % au moins des animaux-témoins meurent de la rage et que 80 % des animaux vaccinés soient protégés.

On peut recourir, avec succès, à cette épreuve pour déterminer l'activité de vaccins contenant du virus inactivé (vaccin de Semple, vaccin irradié par rayons ultra-violet, etc.).

Etant donné l'extrême sensibilité du hamster à l'infection parentérale par le virus des rues, il peut être indiqué, dans certains cas, d'utiliser cet animal lorsque l'on rencontre des difficultés techniques pour se procurer des cobayes.

Annexe 7**PRÉPARATION DU SÉRUM ANTIRABIQUE HYPERIMMUN**

Des lapins ou des moutons ont été immunisés par des injections répétées de virus fixe de différentes souches. Les animaux ont été saignés à intervalles réguliers et l'on a ainsi constitué de grandes quantités de sérum ou de plasma. Ces produits ont été fractionnés (au moyen de substances telles que le sulfate d'ammonium, le sulfate de sodium ou le méthanol), et l'on a concentré les fractions gamma, ou bêta et gamma, de la globuline.

On a procédé à des épreuves avec des concentrés de sérum hyperimmun pour des tests de neutralisation sur la souris, dans lesquels plusieurs dilutions de concentrés d'antisérum ont été mélangées avec une dilution unique de virus fixe contenant environ 100 DL₅₀. On a inoculé ces mélanges à des souris par voie intracérébrale et calculé les taux protecteurs minima (définitifs) des concentrés.

Au cours de tests de protection sur des hamsters, on a administré aux animaux des concentrés de sérum après leur avoir inoculé le virus des rues.

Le test de neutralisation sur la souris et le test de protection sur le hamster ont indiqué tous deux une teneur élevée en anticorps neutralisants. D'autre part, il résulte de tests répétés que le titre du sérum en anticorps neutralisants est supérieur à 1/100.

Références bibliographiques

1. Habel, K. (1945) *Publ. Hlth Rep., Wash.* 60, 545
2. Koprowski, H., Scheer, J. van der & Black, J. (1950) *Amer. J. Med.* 8, 412

Annexe 8**PRATICABILITÉ D'UN ESSAI DU SÉRUM HYPERIMMUN SUR L'HOMME****Cas de morsures de loups enragés en Iran**

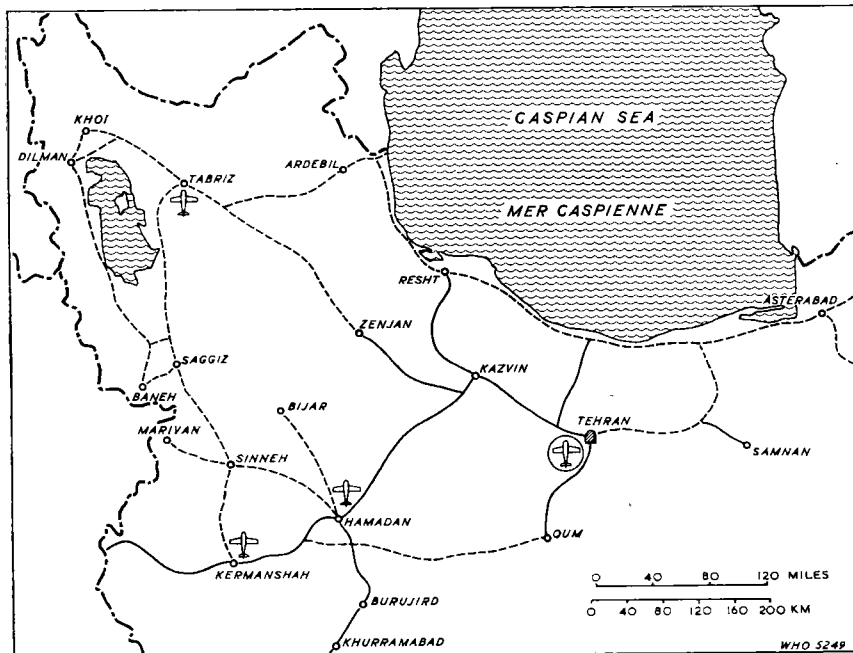
Les morsures, chez l'homme, de loups enragés sont relativement fréquentes en Iran — on en a compté 60 en 1949, 22 de janvier à avril 1950 — et il s'agit toujours de morsures extrêmement graves.

L'apparition des cas de rage se produit toujours par séries : en 1949, 12, 19, 26 et 3 ; en 1950, 14 et 8. La moitié au moins du nombre des personnes de chaque groupe présentent des blessures mutilantes à la tête et

à la face. Le taux de mortalité dépasse 30 %, malgré un traitement intensif au vaccin du type Fermi.

Les loups errent encore à l'état sauvage en Iran. Sur le croquis joint à la présente Annexe (fig. 1) sont indiquées les routes par lesquelles il

FIG. 1. PRINCIPALES VOIES DE COMMUNICATION
DANS LE NORD-OUEST DE L'IRAN



— Routes empierrées
- - - - - Autres routes principales

⊕ Aéroport principal
✈ Aéroport secondaire

sera possible d'atteindre, 48 heures au plus tard après qu'ils auront été mordus par un loup, les sujets ayant contracté la rage. Les trois aéro-dromes secondaires sont également indiqués sur la carte.

Des dispositions seront prises, après démarches auprès du Ministre de l'Intérieur, afin que des instructions précises soient adressées à tous les fonctionnaires intéressés de la région pour que les personnes mordues par des loups soient transportées jusqu'à la route carrossable la plus proche. D'autre part, un télégramme sera spécialement adressé à l'Institut Pasteur pour l'informer du lieu où le malade peut être recueilli.

Annexe 9

**ESSAI PRATIQUE DU SÉRUM HYPERIMMUN ANTIRABIQUE
SUR DES ÊTRES HUMAINS
AYANT ÉTÉ MORDUS PAR DES LOUPS ENRAGÉS**

Le comité a décidé de soumettre cet essai aux conditions suivantes :

1) Chaque série de sujets mordus par un seul loup devra être répartie sans choix préconçu en deux groupes égaux qui seraient traités respectivement :

- a) par l'administration de sérum hyperimmun associé au vaccin, et
- b) par la vaccinothérapie seule.

2) Dans chaque série, le premier traitement devra être administré 72 heures au plus tard après la morsure.

3) La dose de sérum sera de 1 ml par kilogramme de poids et devra être injectée par voie intramusculaire, dans la région fessière.

4) Le vaccin devra être du type couramment employé à l'Institut, c'est-à-dire préparé à partir d'une suspension d'encéphale de mouton à 5 % et atténué par l'acide phénique (Ferni).

5) Le vaccin devra être injecté à raison d'une dose quotidienne de 5 ml pendant 21 jours.

6) La première injection de vaccin devra être administrée :

- a) 48 heures après l'injection de sérum, s'il s'agit d'un sujet traité par la sérothérapie associée au vaccin ;
- b) en même temps que le sérum est administré aux sujets du groupe a), s'il s'agit de cas traités par le vaccin seul.

7) Un échantillon de 20 ml de chaque lot de vaccin à utiliser pour le traitement des sujets soumis à cet essai devra être adressé par voie aérienne, pour test d'activité, au D^r Karl Habel, Chief, Laboratory of Infectious Diseases, Microbiological Institute, National Institutes of Health (US Public Health Service), Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique. Il devra, d'autre part, être fourni au D^r Habel un échantillon de la souche de virus fixe employée comme souche mère pour la production du vaccin.

8) Seules les personnes gravement mordues par les loups devront être comprises dans cet essai.

9) Un traitement local, sous forme de lavage minutieux à l'eau et au savon, devra être appliqué dans chaque cas. En aucun cas, on ne procédera à l'application locale de sérum au siège de la morsure.

10) Dans chaque cas, il devra être répondu à toutes les questions de la fiche d'observation clinique.

11) Les malades devront être mis directement en observation pendant la période la plus longue possible, mais pendant au moins 30 jours après l'achèvement du traitement.

12) Les malades devront être maintenus en observation générale pendant une période de six mois après la morsure. Un infirmier devra se trouver à proximité du lieu habité par les malades.

13) Une prise de sang en vue du prélèvement de sérum devra être faite sur les malades appartenant aux deux séries 24 heures au plus tôt après l'injection du sérum antirabique, et de toute façon avant l'injection de la première dose de vaccin ; la prise de sang sera répétée le 15^e jour, et enfin le 30^e jour après le commencement de la vaccinothérapie.

14) Un échantillon de 5 ml du sérum prélevé sur les malades devra être expédié par voie aérienne au D^r Karl Habel, pour épreuves de neutralisation.

15) Les méthodes de diagnostic devront comporter un examen anatomo-pathologique et des essais d'isolement du virus.

Annexe 10

TECHNIQUE SUGGÉRÉE DE TEST BIOLOGIQUE PERMETTANT DE CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DE LA RAGE

Inoculer par voie intracérébrale, à un lot de six souris au moins, une suspension à 10 % du tissu à soumettre à l'épreuve. Les animaux doivent être maintenus en observation pendant 30 jours au moins ; tout animal présentant des symptômes d'infection sera sacrifié, et l'on effectuera la recherche des corpuscules de Negri dans l'encéphale.

Il est recommandé, en cas de nécessité, de recourir à l'emploi d'antibiotiques pour diminuer les risques de contamination bactérienne (pénicilline, 500 à 1.000 unités par millilitre, additionnée de streptomycine, 50 à 100 unités par millilitre).

Lorsqu'il est difficile de se procurer des souris, on peut procéder à l'inoculation intracérébrale sur des hamsters, au nombre de trois au moins.

Référence bibliographique

1. Johnson, H. N. & Selters, T. F. (1948) *Rabies*. Dans : American Public Health Association, *Diagnostic Procedures for virus and rickettsial diseases*, New York, p. 219
-

Annexe 11**PRÉPARATION DE VACCIN ANTIRABIQUE EXEMPT
DU FACTEUR PARALYSANT**

On procède à la lyophilisation d'une suspension totale à 20 % congelée en couches minces. Après addition de benzène, le matériel sec est émulsionné et le virus traité par le benzène, pendant 12 heures, à 56° C, aux fins d'inactivation. Le benzène est alors décanté et le résidu extrait par traitement à l'éther. Le sédiment sec est suspendu dans une solution d'acétate de calcium molaire à 0,1 et abandonné au froid pendant plusieurs heures. Par filtration ou centrifugation, on sépare ensuite le sédiment, que l'on conserve, du liquide surnageant que l'on rejette. Avant de préparer finalement une suspension aqueuse du sédiment, on le lave plusieurs fois dans l'eau distillée.

Référence bibliographique

1. Bell, J. F., Wright, J. T. & Habel, K (1949) *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* **70**, 457

Annexe 12**TEST SUR LE COBAYE POUR LA RECHERCHE
DU FACTEUR PARALYSANT**

On prépare un mélange des ingrédients suivants en remplissant et vidant énergiquement une seringue :

- a) Une partie de suspension d'encéphale à 20 %
- b) Une partie de « Falba »,^a de lanoline, ou d'« Arlancel »^a
- c) Deux parties d'huile minérale contenant 1 mg de BCG tué ou de *Mycobacterium butyricum*

On injecte 1 ml de ce mélange, dans les muscles de l'épaule, à des cobayes pesant de 200 à 250 g. Pendant 60 jours, on recherche chez les animaux les symptômes de paralysie, lesquels se manifestent habituellement avant le 30^e jour. Tous les cobayes qui survivent font l'objet d'un contrôle histo-pathologique.

Références bibliographiques

1. Freund, J., Stern, E. R. & Pisani, T. M. (1947) *J. Immunol.* **57**, 179
2. Freund, J., Thomson, K. J., Hough, H. B., Sommer, H. E. & Pisani, T. M. (1948) *J. Immunol.* **60**, 383

^a Substances de marque déposée