



26590

RAPPORT D'UNE CONSULTATION DE L'OMS SUR LA RAGE  
(RAGE DE LA CHAUVÉ-SOURIS EUROPEENNE, TRAITEMENT APRES EXPOSITION  
ET EPREUVES D'ACTIVITE APPLIQUEES AUX VACCINS ANTIRABIQVES)

Essen, RFA, 8 juillet 1988

1. INTRODUCTION

Les progrès enregistrés dans le domaine de la recherche et celui de la lutte contre la rage depuis la réunion du septième Comité OMS d'experts de la Rage de 1983<sup>1</sup> ont rendu nécessaire l'organisation d'une série de consultations et de réunions internationales afin de formuler des recommandations à l'intention des services nationaux et de l'OMS. L'annexe 1 du présent rapport énumère les principales réunions et consultations internationales qui ont eu lieu sur la surveillance de la rage et la lutte antirabique chez les carnivores. Le rapport lui-même s'articule autour de trois thèmes principaux: le traitement après exposition, les épreuves d'activité appliquées aux vaccins antirabiques à usage médical et vétérinaire, et la rage de la chauve-souris en Europe.

Ces trois dernières années, un certain nombre de cas de rage ayant fait l'objet de rapports documentés ont été signalés chez des personnes ayant reçu des vaccins préparés sur cultures cellulaires. Une analyse critique de ces rapports a conduit au réexamen des recommandations actuelles de l'OMS relatives aux divers aspects du traitement de la rage après exposition. La première partie du présent rapport contient des propositions visant à améliorer ce traitement. La valeur de l'épreuve NIH et la possibilité de la remplacer par des épreuves d'antigénicité *in vitro* permettant de mesurer l'activité des vaccins à usage médical et vétérinaire sont discutées dans la deuxième partie où l'on trouvera également une proposition de protocole pour corréler le contenu antigénique des vaccins et leur immunogénicité chez l'homme et chez l'animal. En outre, le nombre croissant de cas de rage signalés chez la chauve-souris dans le nord de l'Europe, ainsi que l'identification récente de ce virus chez des chauves-souris en Espagne, ont conduit à renforcer le réseau européen de l'OMS en matière de surveillance de la rage de la chauve-souris. Cette évolution a également conduit à entreprendre de nouvelles recherches épidémiologiques ainsi que des études portant sur l'identification et la classification de ces virus. Les recommandations correspondantes figurent dans la troisième partie du rapport.

<sup>1</sup>OMS, Série de Rapports techniques, No. 709, 1984.

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

Enfin, des résultats récents donnent à penser que des études approfondies in vivo et in vitro sur les effets du virus de la rage au niveau neuronal pourraient permettre de mieux comprendre la pathogenèse de cette maladie et offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. Cette question est évoquée dans la quatrième partie du rapport.

Le présent document a été rédigé par les Directeurs des Centres collaborateurs de l'OMS (voir liste des participants à l'annexe 2), à partir de propositions formulées par des groupes de travail du second Symposium international IVIM-Essen/OMS sur la Rage (5-7 juillet 1988), qui a précédé la Consultation, et par des ateliers tenus antérieurement sur le sujet.

## 2. TRAITEMENT APRES EXPOSITION

Dix-sept cas de rage chez des sujets ayant reçu après exposition un vaccin préparé sur cultures cellulaires ont été examinés au cours d'une réunion des Directeurs de Centres collaborateurs de l'OMS sur l'activité et l'utilisation des vaccins antirabiques à usage médical. Cette réunion s'est tenue à Annecy, le 11 juin 1988. Les suggestions faites à cette occasion pour améliorer le traitement après exposition ont été passées en revue, d'abord par un groupe de travail<sup>2</sup> du second Symposium international IVIM-Essen/OMS sur la Rage, qui s'est tenu du 5 au 7 juillet 1988, puis par la Consultation OMS du 8 juillet, à Essen.

Les participants à cette Consultation ont formulé les recommandations suivantes:

- 2.1 Lors de sa prochaine réunion, le Comité OMS d'Experts de la Rage devrait envisager de publier dans le "Précis de traitement antirabique après exposition" (qui figure à l'annexe 1 de son septième rapport)<sup>1</sup> des recommandations spéciales relatives au traitement après exposition dans les pays où la rage canine est enzootique. Ces recommandations devront tenir compte non seulement de l'épidémiologie de la maladie, mais encore de la situation socio-économique des régions concernées, ainsi que du coût et de la disponibilité au niveau local des différentes formules de vaccins et sérums antirabiques.
- 2.2 Il faudrait insister davantage sur l'importance et l'urgence du traitement local de la plaie ainsi que sur la nécessité de l'administration simultanée du vaccin et des immunoglobulines selon un protocole d'efficacité reconnue.
- 2.3 L'injection du vaccin dans la région fessière est à éviter. Le vaccin doit être injecté dans le deltoïde chez l'adulte, ou dans la région antéro-latérale de la cuisse chez le jeune enfant.
- 2.4 Les immunoglobulines antirabiques et les vaccins préparés sur cultures de tissu répondant aux normes de l'OMS devraient être accessibles à tous.
- 2.5 Les préparations d'anticorps antirabiques (immunoglobulines antirabiques humaines (IGRH) ou immunoglobulines antirabiques équines (IGRE)) ne devraient être administrées seules, c'est-à-dire sans vaccin, que dans des circonstances tout à fait exceptionnelles (en l'absence de vaccin). Le vaccin sera administré dès que possible.

.....  
<sup>2</sup>P. Sureau (Président), G. Baer, H. Hock, E. Celis, D. Dreesen, A. Fayaz, D. Fishbein, M. Grandien, E. Gross, M. van Hedenstrom, Lin Fangtao, M. Roumiantzeff, P. Thongcharoen, O. Thraenhart, I. Vodopija et H. Wilde.

Si des immunoglobulines antirabiques ont été administrées avant le vaccin, il est recommandé de doubler ou de tripler la première dose de vaccin par rapport à la normale et de pratiquer les injections en différents points du corps. Il faut également envisager d'augmenter la première dose de vaccin chez les sujets exposés à un risque élevé, par exemple dans les circonstances suivantes:

- i) chez les sujets atteints d'une maladie chronique (par exemple, cirrhose du foie);
- ii) chez les sujets présentant une immunodéficience congénitale ou le syndrome d'immunodéficience acquise;
- iii) chez les sujets recevant des immunodépresseurs (notamment des corticostéroïdes et des antipaludiques);
- iv) en cas de malnutrition grave;
- v) chez les sujets dont le traitement a été mis en route après un délai supérieur à 48 heures;
- vi) chez les sujets pour lesquels les immunoglobulines antirabiques sont indiquées mais non disponibles.

2.6 Un test cutané devrait être pratiqué avant d'administrer du sérum ou des immunoglobulines d'origine équine. Toutefois, une réaction positive ne doit pas être nécessairement considérée comme une contre-indication, à condition de prendre toutes les précautions voulues (adrénaline, antihistaminiques, etc.).

2.7 Il faudrait envisager d'inclure dans le précis de traitement antirabique après exposition de l'OMS la classification des contacts adoptée en 1987 par le Comité de la Rage de la Croix-Rouge thaïlandaise:

#### Catégorie I

Simple contact avec un animal (caresse ou lorsqu'on lui donne sa nourriture), léchage de la peau saine et intacte par un chien, pas de contact établi de la salive du chien avec une muqueuse.

#### Catégorie II

Mordillement de la peau nue, égratignures superficielles sans effraction cutanée, léchage d'excoriations ou de blessures en voie de cicatrisation, et cas analogues à ceux de la catégorie I, en l'absence d'informations fiables.

#### Catégorie III

Morsure unique ou multiple profonde, ou égratignures avec effraction cutanée sur n'importe quelle région du corps, léchage d'une muqueuse.

Considérant qu'une morsure à travers un vêtement peut tout de même être grave et que suffisamment de salive peut avoir pénétré dans la blessure en dépit du vêtement, les participants à la Consultation ont également recommandé que l'on supprime dans le précis de l'OMS mentionné plus haut la distinction entre les morsures des parties du corps couvertes et des parties découvertes.

2.8 Une analyse coût-avantages de la vaccination antirabique avant exposition par voie intradermique devrait être effectuée pour les pays en développement. Il faudrait également envisager la vaccination préventive des enfants dans les régions d'hyperendémie.

2.9 Divers essais ont montré que des schémas simplifiés de vaccination par injection en plusieurs points de vaccins préparés sur cultures cellulaires et d'efficacité reconnue (activité supérieure à 2,5 UI/ml) provoquent des réponses en anticorps plus rapides et plus durables que les cinq (ou six) doses du schéma d'"Essen". En conséquence, l'OMS devrait approuver certains de ces schémas dont l'efficacité (éventuellement, en association avec des immunoglobulines), a été démontrée par des essais conduits selon des protocoles convaincants, par exemple:

- i) le schéma "2 + 1 + 1", soit 4 doses par voie intramusculaire aux jours 0 (2 doses), 7 (1 dose) et 21 (1 dose) respectivement;
- ii) les schémas actuellement utilisés en Thaïlande, qui consistent en injections intradermiques en plusieurs points:
  - 0,1 ml de vaccin HDC en 8 points au jour 0, 4 points au jour 7, et 1 point unique aux jours 30 et 90;

OU

- 0,1 ml de vaccin VERO en 2 points aux jours 0, 3, 7 et 1 point aux jours 30 et 90.

Ces schémas ne doivent être utilisés que dans des centres de vaccination possédant un personnel convenablement formé à la pratique d'injections intradermiques.

Les vaccins utilisés lors de l'application des schémas simplifiés ci-dessus doivent contenir au moins 2,5 UI par dose commerciale (exemple 2,5 UI/ml pour le vaccin HDC et 2,5 UI/0,5 ml pour le vaccin VERO).

Il est recommandé de poursuivre les recherches en vue de réduire encore le nombre de séances de vaccination, par exemple en appliquant le schéma vaccinal 3 + 1 doses.

2.10 Les recherches devraient également se poursuivre sur la possibilité de remplacer l'IGRH par des anticorps monoclonaux. Il faudrait déterminer quel est l'anticorps monoclonal le plus efficace pour la prophylaxie après exposition (anti-G ou anti-RNP).

2.11 L'efficacité du traitement par l'interféron devrait être évaluée par des essais cliniques.

2.12 Les cas de rage signalés chez des sujets vaccinés après exposition (quel que soit le laps de temps écoulé entre l'exposition et le décès) ne doivent pas être considérés comme des échecs de la vaccination, à moins que l'analyse minutieuse des circonstances de l'exposition et des modalités du traitement n'indique que le manque d'efficacité du vaccin est la seule explication possible. On effectuera un examen des caractéristiques antigéniques des isolaments provenant de ces sujets.

2.13 La vaccination après exposition des animaux domestiques, qui est courante même dans les régions à forte incidence de rage canine, doit être déconseillée, car elle n'assure aucune protection après une exposition grave et crée une fausse impression de sécurité chez les propriétaires de ces animaux qui risquent d'être contaminés à nouveau.

### 3. EPREUVES D'ACTIVITE DES VACCINS ANTIRABIQVES<sup>3</sup>

#### 3.1 Considérations générales

Au cours de ces cinq dernières années, l'OMS a organisé quatre consultations afin d'examiner les problèmes liés au contrôle de l'activité des vaccins antirabiques à usage médical et vétérinaire. Selon les normes OMS existantes, l'activité des vaccins antirabiques inactivés doit être déterminée par des inoculations d'épreuve chez la souris (Test NIH). Bien que les conditions d'exécution de ces épreuves soient bien spécifiées, les résultats peuvent présenter de grandes variations d'un laboratoire à l'autre. En outre, certains vaccins dont l'efficacité est prouvée ne répondent pas aux normes minimales d'activité définies par l'OMS, lorsqu'elles sont mesurées au moyen de l'épreuve NIH. Par ailleurs, des épreuves in vitro mesurant la teneur des vaccins en antigène ont récemment été mises au point. Elles pourraient constituer un moyen de contrôle plus rapide et moins onéreux, tout en réduisant les souffrances inutiles imposées aux animaux de laboratoire. Il convient donc de valider les résultats de ces épreuves de teneur antigénique par des études collectives. Une nouvelle épreuve d'activité des vaccins ne sera adoptée que si elle est applicable partout dans le monde et si les résultats peuvent être exprimés en unités internationales (U.I.).

#### 3.2 Sources possibles de variation des résultats de la méthode NIH

Les principales sources de variation sont:

- i) le poids des souris (il est recommandé d'utiliser des souris de 4 semaines, quel que soit leur poids);
- ii) la souche de souris;
- iii) le matériel d'épreuve utilisé (dose et souche virale);
- iv) le temps écoulé entre la reconstitution du vaccin et l'injection du vaccin dilué;
- v) le temps écoulé entre la préparation de l'inoculum d'épreuve et l'inoculation de cette préparation aux souris.

#### 3.3 Méthodes disponibles et méthodes à l'étude

3.3.1 Epreuves fondées sur la protection des souris. L'épreuve de la Pharmacopée européenne pour les vaccins antirabiques à usage vétérinaire, qui consiste à inoculer des doses d'épreuve à des souris après une injection unique de vaccin, a été évoquée. Le

-----  
<sup>3</sup>Cette section est fondée sur un projet rédigé au cours du second Symposium international IMNI-Essen/OMS sur la rage, qui s'est tenu du 5 au 7 juillet 1988, par un groupe de travail composé de: J. Blancou (Président), R. Barth, A. Boge, L. Bruckner, A.M. Diaz, E. Fitzgerald, K. Haffer, K. Ramakrishnan, L. Romanova, W. Schneider, P. Sizaret, B. Wachmann.

sentiment général a été que, pour les vaccins ayant une activité relative faible, cette épreuve convient moins bien que l'épreuve NIH comportant deux injections de vaccin.

Le changement de souche virale d'épreuve pourrait modifier les activités relatives obtenues soit dans l'épreuve classique NIH, soit dans l'épreuve de la Pharmacopée européenne. Par conséquent, les participants à la Consultation recommandent d'utiliser la même souche d'épreuve CVS.

### 3.3.2 Epreuve de mise en évidence des éléments antigéniques (vaccins inactivés)

On a mis au point un titrage immunoenzymatique direct pour quantifier la glycoprotéine du virus rabique dans les suspensions virales et les vaccins. Ce titrage a été utilisé avec succès dans les contrôles en cours de fabrication, ainsi que pour prévoir l'activité d'un vaccin donné. Il est effectué soit avec un sérum polyclonal antiglycoprotéine préparé par injection de glycoprotéine purifiée des souches vaccinales ERA, LEP, PM et PV, soit avec des anticorps monoclonaux neutralisants antiglycoprotéine, murins spécifiques des souches PM, PN, ERA et HEP. Quel que soit le mode de préparation de l'immunosérum, on a montré que ces épreuves étaient très reproductibles et très précises et que les résultats pouvaient être obtenus rapidement (cinq heures). Elles permettent de déceler des concentrations de 0,5 µg de glycoprotéine par ml. Un vaccin de référence, dont le titre a été déterminé par l'épreuve NIH, est utilisé dans chaque épreuve.

La teneur en glycoprotéine de la plupart des vaccins à usage vétérinaire et médical peut être déterminée par cette méthode. Il semble que les corrélations observées dans chaque laboratoire entre les valeurs obtenues par l'une ou l'autre des variantes de la méthode et par l'épreuve NIH soient satisfaisantes. Etant donné qu'on a récemment démontré que la protéine N contribuait à l'efficacité protectrice des vaccins antirabiques, les participants à la Consultation ont recommandé:

- i) de doser les protéines G et N des vaccins et,
- ii) d'effectuer des études collectives pour vérifier si les teneurs en antigènes G et N des vaccins antirabiques de diverses origines, déterminées par différents laboratoires, sont plus comparables lorsqu'elles sont exprimées par rapport aux matériels de référence internationaux, plutôt que par rapport à l'étalon propre à chaque laboratoire.

### 3.4 Détermination de la corrélation entre la teneur en antigènes des vaccins viraux inactivés et leur immunogénicité chez l'animal et chez l'homme

Les participants à la Consultation ont formulé les recommandations suivantes:

3.4.1 Chez l'animal. Il faudra établir la protection conférée par tout vaccin ayant fait l'objet d'une demande d'autorisation, grâce à une inoculation d'épreuve effectuée chez l'espèce cible vaccinée. Les résultats doivent montrer qu'une proportion acceptable d'animaux vaccinés sont protégés contre une inoculation d'épreuve d'un virus sauvage qui tue au moins 80% des témoins. Il appartient aux autorités nationales de contrôle de déterminer le nombre minimum d'animaux à utiliser. L'inoculation d'épreuve doit également être effectuée à la fin de la période d'immunité revendiquée par le fabricant du vaccin. Le lot utilisé dans cette épreuve et ayant assuré une bonne protection de l'espèce cible servira de matériel de référence au fabricant pour toutes les épreuves d'activité et/ou de teneur en antigène effectuées sur tous les lots suivants. L'activité

de ce vaccin de référence spécifique du produit (ci-après appelé "vaccin de référence") sera déterminée soit par la méthode NIH, soit par la méthode de la Pharmacopée européenne et exprimée en unités internationales. Le résultat ne doit pas être inférieur à l'activité recommandée par l'OMS, qui est de 0,3 U.I./ml (épreuve NIH).

Pour la mise en circulation des lots d'un vaccin qui a reçu l'autorisation de mise sur le marché, l'épreuve NIH pourrait être remplacée par le dosage des antigènes G et/ou N, à trois conditions:

- a) qu'une corrélation satisfaisante soit établie sur au moins 10 lots de vaccins successifs entre les résultats de l'épreuve NIH et ceux des épreuves de dosage du contenu antigénique;
- b) que la moyenne géométrique de l'activité des 10 lots utilisés à cette fin ne soit pas inférieure à l'activité du "vaccin de référence";
- c) que tous les lots de vaccins devant ultérieurement être mis en circulation uniquement sur la base de leur teneur en antigène, aient un contenu antigénique au moins égal à celui du "vaccin de référence".

Le mode opératoire approuvé régissant la fabrication et le contrôle du vaccin doit être rigoureusement suivi. Chaque fois que ce mode opératoire sera modifié, il faudra rétablir la corrélation mentionnée plus haut.

3.4.2 Chez l'homme. Bien qu'on dispose de certaines données relatives à l'importance des mécanismes cellulaires d'induction de l'immunité contre la rage, la détermination des titres d'anticorps circulant dans le temps a été jusqu'ici la seule méthode courante d'évaluation de l'efficacité et de comparaison des différents vaccins antirabiques chez l'homme.

Pour ce qui concerne l'autorisation de mise sur le marché et la mise en circulation des vaccins produits en cultures cellulaires et destinés à l'homme:

- a) Il faudra montrer que les "vaccins de référence" faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché induisent chez l'homme des réponses en anticorps qui ne sont pas moins rapides, ni moins importantes, ni moins longues, que celles induites par des vaccins dont on sait qu'ils sont efficaces après exposition. Les profils d'anticorps chez l'homme devront être établis à l'aide d'une technique de neutralisation pour laquelle on utilisera le même virus d'épreuve pour les sérums provenant des individus ayant reçu le vaccin dont l'efficacité est reconnue et pour ceux immunisés avec le vaccin faisant l'objet de la demande. En outre, le virus d'épreuve devra appartenir à une souche couramment utilisée dans ce type d'études.
- b) Il faudra établir une corrélation satisfaisante pour les 10 premiers lots de vaccin entre l'efficacité protectrice chez la souris et la teneur en antigène, en prenant comme référence le "vaccin de référence" [voir 3.4.2 a) ci-dessus].
- c) La moyenne géométrique de l'activité des 10 lots testés par inoculation d'épreuve ne devra pas être inférieure à celle déterminée pour le "vaccin de référence".

- En ce qui concerne les vaccins issus des souches CVS, l'activité du "vaccin de référence" et de chacun des 10 premiers lots de vaccin testés chez la souris ne doit pas être inférieure à 2,5 IU par dose.

- Dans le cas des vaccins produits à partir d'autres souches, l'activité des 10 premiers lots déterminée par l'inoculation d'épreuve (épreuve NIH) et leur teneur en antigène ne doivent pas être inférieures à celles du "vaccin de référence".

Tous les lots de vaccins devant ultérieurement être mis en circulation uniquement sur la base de leur teneur en antigène, doivent avoir un contenu antigénique au moins égal à celui du "vaccin de référence".

Le mode opératoire approuvé régissant la fabrication et le contrôle du vaccin devra être rigoureusement suivi. Chaque fois qu'il sera modifié, il faudra rétablir la corrélation mentionnée plus haut.

Compte tenu du fait que certains vaccins antirabiques sous-unitaires, par exemple le vaccin préparé à partir de la nucléoprotéine, pourraient être efficaces tout en étant incapables d'induire la formation d'anticorps neutralisants, la mise sur le marché de tels vaccins à usage médical devrait être autorisée si l'on a pu démontrer qu'ils protègent des primates contre une dose d'épreuve létale.

#### 4. SURVEILLANCE DES INFECTIONS A LYSSAVIRUS EUROPEENS CHEZ LA CHAUVE-SOURIS<sup>4</sup>

Il est nécessaire d'intensifier les études sur l'épidémiologie de la rage des chiroptères en Europe pour diverses raisons:

- i) des progrès importants ont été réalisés dans la lutte contre la rage en Europe occidentale grâce à la vaccination par voie orale des carnivores, mais on manque de données sur les risques de transmission de la maladie des chauves-souris aux autres animaux (domestiques ou sauvages);
- ii) il est souhaitable que les autorités de santé publique connaissent la répartition géographique et par espèce de la rage des chauves-souris; et
- iii) sur le plan de la virologie comparée, on ne dispose que de connaissances limitées sur les virus des chauves-souris en général.

Toutefois, le renforcement souhaitable de la surveillance de la rage chez les chauves-souris doit se faire sans nuire à cette espèce animale menacée et protégée. Le groupe de travail recommande donc de ne pas effectuer une surveillance active de la rage dans les populations de chauves-souris; seule une surveillance passive, compatible avec les mesures de protection existantes, et reposant principalement sur une coopération étroite avec les biologistes spécialistes des chauves-souris, sera exercée, comme convenu au cours d'une réunion qui s'est tenue à Marburg en mai 1986.

-----  
<sup>4</sup>Cette section est fondée sur un projet rédigé au cours du second Symposium international IMVI-Essen/OMS sur la Rage, qui s'est tenu du 5 au 7 juillet 1988, par un groupe de travail composé de: A. King, A. Wandeler, J. Crick, J. Frost, M. Aubert, W. Muller, M. Lafon, M. Fekadu, C. Rupprecht et J. Smith (Président).

#### 4.1 Choix des anticorps monoclonaux destinés à l'identification du lyssavirus européen de la chauve-souris

En Europe, il faut pouvoir distinguer les isoléments de lyssavirus provenant de chauves-souris des virus vaccinaux et des sous-types de virus rabiques classiques trouvés chez les autres mammifères terrestres.

Les participants à la Consultation recommandent que les laboratoires de référence examinent leurs collections d'anticorps monoclonaux de façon à déterminer quel est le nombre minimum d'anticorps monoclonaux nécessaire pour distinguer les lyssavirus européens de la chauve-souris des autres virus du genre lyssavirus. L'idéal serait que ces anticorps monoclonaux réagissent: 1) positivement avec les lyssavirus de chauves-souris et négativement avec tous les autres virus rabiques (isoléments chauve-souris +/isoléments autres mammifères terrestres -) et 2) négativement avec les lyssavirus de chauves-souris et positivement avec tous les autres virus rabiques (isoléments chauve-souris -/isoléments autres mammifères terrestres +).

#### 4.2 Etudes collectives sur le risque de transmission du lyssavirus de la chauve-souris aux animaux terrestres

Les premières enquêtes seront effectuées en France et en République fédérale d'Allemagne. On collectera dans chaque pays des prélèvements provenant d'animaux enrégés: environ 250 renards, 100 chats domestiques, 100 fouines et 50 autres espèces sensibles autres que des chauves-souris seront concernés. Les laboratoires de Weybridge (GB), Tübingen (RFA), et Paris (France) analyseront ces isoléments au moyen des anticorps monoclonaux afin de distinguer les souches provenant de chauves-souris et d'autres mammifères terrestres. Les isoléments présentant un intérêt particulier seront ceux provenant de cas de rage chez des espèces "terrestres" signalés en dehors des régions où l'enzootie à lyssavirus de type 1 est connue et/ou dans des régions où sévit la rage des chauves-souris. Les isoléments susceptibles de contenir le lyssavirus de la chauve-souris seront échangés entre Centres collaborateurs de l'OMS. En plus de l'examen des prélèvements, l'Institut fédéral de Recherche sur les Maladies virales des Animaux de Tübingen, le Centre national d'Etudes sur la Rage de Nancy et l'Institut Pasteur de Paris assureront l'échange des isoléments.

#### 4.3 Réseau collaborateur de l'OMS pour la rage européenne des chauves-souris

L'Institut Pasteur de Paris et l'Institut fédéral de Recherche sur les Maladies virales des Animaux de Tübingen ont déjà accepté d'examiner les isoléments provenant de chauves-souris suspects. Il a été décidé d'ajouter deux laboratoires de plus au réseau OMS, à savoir le Central Veterinary Laboratory de Weybridge, au Royaume-Uni, et l'Institut de Virologie vétérinaire de Berne, en Suisse.

#### 4.4 Taxonomie

Il a été convenu qu'on ne disposait pas de suffisamment de données sur les séquences d'acides nucléiques des lyssavirus. A l'avenir, il faudra leur appliquer les règles classiques de la taxonomie et de la systématique internationales. Les participants à la Consultation ont décidé de comparer les informations dont ils disposent, de façon à décider s'il convient effectivement d'appeler les isoléments de virus européen des chauves-souris "virus Duvenhague". En attendant, on emploiera l'appellation "Lyssavirus européen des chauves-souris".

## 5. NEUROPHYSIOLOGIE<sup>5</sup>

La recherche dans ce domaine, notamment l'immunopathologie, a été relativement négligée jusqu'ici. Dans la ligne de la proposition faite par le groupe de travail sur la neurophysiologie, lors du second Symposium international IVIM/OMS sur la Rage, les projets de recherche devront être planifiés par un groupe de spécialistes. L'OMS souhaitera peut-être adresser le document préparé lors de ce second Symposium aux Drs Floyd Bloom, Directeur de la division de neurophysiologie, Scripps Clinic and Research Foundations, La Jolla, Etats-Unis d'Amérique, et Daniel Perl, Directeur de la division de neurophysiologie, Mount Sinai Hospital, New York, Etats-Unis d'Amérique, au cas où ils auraient des observations complémentaires à formuler.

Les recherches menées par les neurophysiologistes devront également comprendre une étude complète des cas survenus chez l'homme. Dans ce cas, également, il appartiendra à un groupe de spécialistes de mettre au point un protocole d'étude approprié.

## 6. REMERCIEMENTS

Les participants à la Consultation de l'OMS remercient vivement tous ceux qui, par leurs recherches et leurs conseils, ont contribué à ce travail. Ils remercient également l'Organisation mondiale de la Santé d'avoir assuré la coordination de leurs efforts.

-----  
<sup>5</sup>Cette section est fondée sur un projet rédigé au cours du second Symposium international IVIM/OMS sur la Rage, qui s'est tenu à Essen du 5 au 7 juillet 1988, par R. L. Isaacson, M. Fekadu et Th. Hemachudha.

ANNEXE 1

LISTE RECAPITULATIVE DES DOCUMENTS CONTENANT DES CONCLUSIONS  
ET DES RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA SURVEILLANCE DE LA RAGE  
CHEZ LES ANIMAUX ET A LA LUTTE ANTIRABIQUE

Les progrès réalisés depuis la réunion du Comité OMS d'experts de la Rage de 1983 ont rendu nécessaire la formulation de nouvelles recommandations dans le domaine de la lutte antirabique et du traitement médical après exposition. Les succès rapides obtenus dans l'élimination de la rage chez les animaux sauvages grâce à la vaccination des renards par voie orale ont été reconnus par une série de réunions et de consultations internationales. Les principales conclusions et recommandations formulées figurent ou vont figurer dans les rapports des réunions suivantes: "WHO Workshop on Oral Immunization of Wildlife against Rabies in Europe (INTORAL)", octobre 1986 (WHO/Rab.Res./87.23); Réunion sur la coordination de la lutte antirabique en Europe, juin 1988 (rapport établi par le Centre collaborateur OMS de Recherche et de Gestion pour la Lutte contre les Zoonoses, Nancy); Réunion sur la vaccination par voie orale de la faune sauvage, Montréal, août 1987, à laquelle étaient présents les Directeurs des Centres collaborateurs de l'OMS (rapport établi par le Wistar Institute de Philadelphie).

Ces dernières années, l'OMS a concentré les efforts de recherche sur la mise au point de méthodes simples et utilisables sur le terrain pour le prélèvement et l'examen en laboratoire de la matière cérébrale des animaux suspects. Ces méthodes figurent dans les documents OMS suivants: Technique simplifiée de prélèvement, de conditionnement et d'expédition de matière cérébrale pour le diagnostic de rage (WHO/Rab.Res./88.27) et trousse de diagnostic immuno-enzymatique rapide de la rage (WHO/Rab.Res./88.29).

Ces améliorations qui touchent différents aspects de la surveillance font partie des efforts de l'OMS en vue de relancer la lutte antirabique et d'éliminer les réservoirs canins qui subsistent encore dans 87 pays et territoires en développement. L'accent a été mis sur l'écologie canine et sur la recherche concernant la vaccination des chiens par voie orale. Dernièrement, deux réunions ont eu lieu sur ces thèmes; il s'agit de la Consultation OMS sur l'écologie canine et la lutte antirabique, tenue en février 1988 (WHO/Rab.Res./88.25, en anglais) et de la Consultation OMS sur la vaccination antirabique des chiens par voie orale (WHO/Rab.Res./88.26, en anglais).

ANNEXE 2

LISTE DES PARTICIPANTS

- Dr G. Baer, Director, WHO Collaborating Center for Reference and Research on Rabies, Rabies Laboratory, Centers for Disease Control, Mailstop G-33, Building 15-SSB611 Atlanta, GA 30333, Etats-Unis d'Amérique
- Dr J. Blancou, Directeur, Centre collaborateur OMS de Recherche et de Gestion pour la Lutte contre les Zoonoses, Laboratoire d'Etudes sur la Rage et Pathologie des Animaux sauvages, Boîte postale No. 9, 54220 Malzéville, France
- Dr B. L. Cherkasskiy, Directeur, Centre collaborateur OMS pour les Zoonoses, Institut central de Recherche épidémiologique de l'URSS, Ministère de la Santé publique, Novogireevskaya 3-a, Moscou 111 123, URSS
- Dr A. Fayaz, Directeur, Centre collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur la Rage, Département de la Rage (Recherche et Production), Institut Pasteur d'Iran, Avenue Pasteur, Téhéran, République islamique d'Iran
- Dr V. R. Kalyanaraman, Director, WHO Collaborating Center for Training in Rabies Vaccine Production and Quality Control, Pasteur Institute of India, Coonoor 643 103 (Tamil Nadu), Inde
- Dr H. Koprowski, Director, WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, The Wistar Institute, 36th Street at Spruce, Philadelphia, PA 19104, Etats-Unis d'Amérique
- Dr W. W. Müller, Centre collaborateur OMS de Surveillance et de Recherche sur la Rage, Institut fédéral de Recherche sur les Maladies virales des Animaux, Boîte postale 1149, 7400 Tübingen, République fédérale d'Allemagne
- Dr L. N. Romanova, Institut L.A. Tarasevich de Normalisation et de Contrôle des Préparations biologiques à Usage médical, 41 Sivtzev Vrazek, Moscou 121 002, URSS
- Dr P. Sureau, Directeur, Centre collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur la Rage, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France
- Dr O. Thraenhart, Directeur, Centre collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur les Zoonoses neurologiques, Institut de Virologie et d'Immunologie médicales, 55 Hüfelandstrasse, 4300 Essen 1, République fédérale d'Allemagne
- Dr A. I. Wandeler, Directeur, Centre collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur les Zoonoses virales, Institut de Virologie vétérinaire, 122 Langgass-Strasse, 3012 Berne, Suisse

Observateurs

- Dr M. Aubert, Centre collaborateur OMS de Recherche et de Gestion pour la Lutte contre les Zoonoses, Laboratoire d'Etudes sur la Rage et Pathologie des Animaux sauvages, Boîte postale No. 9, 54220 Malzéville, France
- Dr J. J. Guinet, Conseiller régional du Programme de Santé publique vétérinaire, Organisation panaméricaine de la Santé, 525 Twenty-Third Street N.W., Washington D.C. 20027, Etats-Unis d'Amérique

Secrétariat

Dr K. Bögel, Chef, Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, Suisse

Dr F.-X. Meslin, Spécialiste scientifique, Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, Suisse (s'est fait excuser en raison d'autres engagements)

Dr P. Sizaret, Produits biologiques, Division de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques, OMS, Genève, Suisse

= = =