

*Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation Mondiale de la Santé.*

119

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES

COMITÉ D'EXPERTS DE LA RAGE

N° 82

COMITÉ D'EXPERTS  
DE LA RAGE

Deuxième rapport

	Pages
1. Introduction . . . . .	4
2. Lutte contre la rage canine par le vaccin préparé sur embryon de poulet: Résultats des essais d'application et de démonstration entrepris sous le patronage de l'OMS. . . . .	6
3. Nouveaux progrès réalisés dans le domaine des vaccins antirabiques . . . . .	6
4. Sérum antirabique hyperimmun . . . . .	8
5. Résultats des tests de neutralisation exécutés sous la direction de l'OMS après administration de sérum antirabique hyperimmun et de doses différentes de vaccin chez des sujets non exposés à l'infection . . . . .	10
6. Traitement de l'homme après exposition à l'infection . . . . .	11
7. Lutte contre la rage chez les animaux . . . . .	12
8. Diagnostic . . . . .	18
9. Suggestions en vue de recherches ultérieures . . . . .	19
Annexe 1. Lutte contre la rage canine par le vaccin préparé sur embryon de poulet: Résultats des essais d'application et de démonstration entrepris sous le patronage de l'OMS en Israël et en Malaisie . . . . .	22
Annexe 2. Projet de normes minimums d'activité du sérum antirabique hyperimmun . . . . .	27
Annexe 3. Epizootiologie de la rage des animaux sauvages . . . . .	29

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

PALAIS DES NATIONS

GENÈVE

Mai 1954

## COMITÉ D'EXPERTS DE LA RAGE

Deuxième session

Rome, 14-19 septembre 1953

### Membres :

- D<sup>r</sup> M. Baltazard, Directeur de l'Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran, Iran
- D<sup>r</sup> K. Habel, Chief, Laboratory of Infectious Diseases, National Microbiological Institute, National Institutes of Health (Public Health Service), Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique (*Président*)
- D<sup>r</sup> H. N. Johnson, Virus Research Centre, Poona, Inde
- D<sup>r</sup> A. Komarov, Directeur du Laboratoire d'Etat des Maladies à Virus, Haïfa, Israël
- D<sup>r</sup> H. Koprowski, Assistant Director, Viral and Rickettsial Research, Lederle Laboratories Division, American Cyanamid Company, Pearl River, N.Y., Etats-Unis d'Amérique (*Rapporteur*)
- D<sup>r</sup> P. Lépine, Chef du Service des Virus, Institut Pasteur, Paris, France
- D<sup>r</sup> F. Pérez Gallardo, Chef du Laboratoire de Virologie, Ecole nationale de la Santé, Madrid, Espagne
- D<sup>r</sup> N. Veeraraghavan, Director, Pasteur Institute of Southern India, Coonoor, Inde (*Vice-Président*)

### Secrétariat :

- D<sup>r</sup> M. M. Kaplan, Vétérinaire-Chef de la Santé publique, Division des Services des Maladies transmissibles, OMS (*Secrétaire*)
- D<sup>r</sup> E. S. Tierkel, Consultant spécialiste de la Rage, Division des Services des Maladies transmissibles, OMS

### Observateur :

- Sir Thomas Dalling, Conseiller vétérinaire principal, Sous-Division de la Production animale, Division de l'Agriculture, FAO

Le rapport sur la deuxième session de ce comité a paru primitivement sous forme de document polycopié (WHO/Rabies/45), en date du 30 octobre 1953.

IMPRIMÉ EN SUISSE

Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn. 1954, 82

## COMITÉ D'EXPERTS DE LA RAGE

### Deuxième rapport \*

Après avoir pris acte du rapport sur la première session du Comité d'experts de la Rage, tenue en 1950,<sup>1</sup> la Troisième Assemblée Mondiale de la Santé a demandé au Directeur général :

- « 1) de prendre des dispositions pour organiser, comme cela a été approuvé par le Conseil Exécutif à sa cinquantième session,<sup>2</sup> 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 auxquelles prendraient part les autorités compétentes de pays contigus ou proches 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... »<sup>3</sup>

et a décidé :

« d'ajourner toute décision relative à la convocation d'une conférence internationale de la rage jusqu'à ce 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. »<sup>4</sup>

Le Comité a tenu sa deuxième session à Rome, du 14 au 19 septembre 1953, pour examiner les résultats des travaux entrepris en application de la résolution précitée et pour formuler des recommandations techniques tenant compte des progrès accomplis ces dernières années dans le domaine

\* Au cours de sa treizième session, le Conseil Exécutif a adopté la résolution suivante :  
Le Conseil Exécutif

1. PREND ACTE du deuxième rapport du Comité d'experts de la Rage ;
2. REMERCIE les membres du comité du travail qu'ils ont accompli ; et
3. AUTORISE la publication du rapport.

(Résolution EB13.R7, Actes off. Org. mond. Santé, 52, 3)

<sup>1</sup> Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn. 1950, 28

<sup>2</sup> Actes off. Org. mond. Santé, 25, 8, section 2.3.5

<sup>3</sup> Résolution WHA3.20, Actes off. Org. mond. Santé, 28, 22

de la rage. Le D<sup>r</sup> Karl Habel a été élu Président, le D<sup>r</sup> N. Veeraraghavan Vice-Président, et le D<sup>r</sup> Hilary Koprowski Rapporteur.

Au cours de ses discussions, le Comité a suivi de très près le rapport sur la première session, et le présent document y renvoie constamment. Le lecteur aura donc avantage à étudier les deux rapports conjointement.

## 1. Introduction

### 1.1 Questions scientifiques

Au cours des trois années qui se sont écoulées depuis la première session du Comité, nos connaissances ont fait de grands progrès sur plusieurs points qui demeuraient obscurs à l'époque. Cette remarque s'applique tout particulièrement au sérum antirabique hyperimmun, au vaccin préparé à partir de virus adapté à l'embryon de poulet,<sup>4</sup> aux modifications profondes récemment signalées du virus rabique chez certaines souches adaptées à cet embryon, et enfin à diverses méthodes de laboratoire, y compris notamment les tests d'activité des vaccins.

En rédigeant le présent document, le Comité s'est appuyé sur les données résultant d'expériences faites pendant ces toutes dernières années; il s'est également inspiré de divers rapports spéciaux qui lui ont été présentés sur des travaux accomplis durant cette période avec l'assistance de l'OMS et coordonnés par elle.<sup>5</sup> Une remarque s'impose à propos de toutes les recommandations formulées dans ce rapport au sujet de la durée et du degré de l'immunité, recommandations qui sont, dans une large mesure, fondées sur des données expérimentales: cette immunité dépend de facteurs variables, inhérents à l'emploi de tout produit biologique — par exemple, du soin apporté à la manipulation du produit, des réactions différentes des individus à l'action des antigènes, de la gravité de l'exposition à l'infection, etc. Dans la pratique, on peut donc obtenir parfois des résultats décevants, impossibles à prévoir avec la moindre exactitude d'après les constatations faites au cours d'études de laboratoire soigneusement contrôlées.

### 1.2 Monographie sur les techniques de laboratoire

Le présent rapport contient de nombreuses références à des techniques de laboratoire. Le plus souvent, on trouvera une description détaillée de

<sup>4</sup> Dans le présent rapport, l'expression «vaccin préparé sur embryon de poulet» désigne, sauf indication contraire, le vaccin préparé avec la souche rabique Flury.

<sup>5</sup> Le Comité d'experts de la Rage a aussi examiné des communications émanant de plusieurs chercheurs distingués, notamment du D<sup>r</sup> Fermi et du D<sup>r</sup> Remlinger; ces travaux lui ont été très utiles pour la rédaction du présent rapport.

celles-ci dans une monographie sur les techniques de laboratoire relatives à la rage, que l'OMS va publier prochainement.<sup>6</sup> Le Comité a examiné le contenu de cette monographie et il en recommande vivement la lecture aux rabiologues de tous les pays. Il est persuadé non seulement que cet ouvrage est un utile recueil d'instructions techniques, mais encore que l'adoption des principes essentiels dont s'inspirent les méthodes décrites aboutira à une heureuse uniformisation des travaux effectués dans les laboratoires, qui permettra une comparaison plus valable des résultats enregistrés. Cette uniformisation est tout particulièrement nécessaire pour la préparation des vaccins et des sérums et pour les tests d'activité auxquels ces produits doivent être soumis.

### 1.3 Réunions régionales

Le Comité estime que l'organisation, par l'OMS, de réunions semblables à celle qui a rassemblé à Coonoor (Inde), en 1952, 55 spécialistes de la rage venus de 23 pays est un moyen incomparablement efficace de démonstration et d'enseignement des techniques rabiologiques, permettant de les faire adopter par le plus grand nombre de pays dans un délai relativement court. Le Comité recommande que l'OMS, chaque fois qu'elle pourra le faire, organise des réunions de ce genre dans l'intérêt d'autres régions où la rage pose un grave problème. Non seulement il en résulte une diffusion des nouvelles techniques de laboratoire, mais encore les pays limitrophes ou voisins peuvent échanger des renseignements et confronter leurs expériences sur les problèmes d'ordre local que pose la lutte antirabique, notamment sur les mesures à prendre à l'égard des animaux sauvages et des chiens le long des frontières communes.

### 1.4 Conférence internationale sur la rage (voir la résolution à la page 3 du présent rapport)

Le Comité estime qu'il serait inutile de convoquer, du moins avant plusieurs années, une conférence internationale portant exclusivement sur la rage. Cette maladie, en effet, a donné lieu à des discussions approfondies lors de récents congrès internationaux (par exemple, au Sixième Congrès international de Microbiologie et au Quinzième Congrès international vétérinaire) et fait l'objet des réunions périodiques du Comité d'experts de l'OMS. Des informations sur cette maladie sont, en outre, fréquemment diffusées par l'OMS et par d'autres organisations internationales.

<sup>6</sup> Organisation Mondiale de la Santé (1954) *Laboratory techniques in rabies*, Geneva (World Health Organization: Monograph Series, No. 23). Une édition française est en préparation.

**2. Lutte contre la rage canine par le vaccin préparé sur embryon de poulet :  
Résultats des essais d'application et de démonstration entrepris  
sous le patronage de l'OMS**

Dans son premier rapport, le Comité avait recommandé à l'OMS de patronner un essai d'application et de démonstration de lutte contre la rage chez les animaux par l'emploi de vaccin préparé sur embryon de poulet pour la vaccination des chiens. Cette recommandation ayant été approuvée par le Conseil Exécutif et par la Troisième Assemblée Mondiale de la Santé, les travaux ont débuté en Israël au mois d'octobre 1950. En 1952, la possibilité s'est offerte d'étendre cette entreprise à la Malaisie, qui avait fait appel à l'assistance technique de l'OMS pour enrayer une épizootie de rage. On trouvera à l'Annexe I (voir page 22) un résumé des résultats obtenus dans ces deux pays. Dans l'un comme dans l'autre, la rage a pu être combattue avec un plein succès; la vaccination massive des chiens au moyen de vaccin préparé sur embryon de poulet a ainsi été soumise à une sévère épreuve dans des conditions difficiles et a certainement été le principal facteur de réussite.

**3. Nouveaux progrès réalisés dans le domaine des vaccins antirabiques**

**3.1 Vaccins de tissu nerveux**

Le Comité note que de nouveaux types de vaccins à base de virus inactivés ont été et continueront à être mis au point dans divers laboratoires. A son avis, rien ne s'oppose à l'emploi de ces vaccins dans les pays qui désirent y recourir, à condition que les produits considérés satisfassent à un test standardisé d'activité et d'innocuité et qu'on puisse prouver qu'ils ne présentent aucun danger pour les êtres humains ou les espèces animales auxquels ils sont destinés. Bien entendu, c'est l'ensemble des observations recueillies sur leur efficacité pratique qui constituera le critère final de leur utilité.

Au moment de la rédaction du présent rapport, le Comité ne connaît aucune méthode éprouvée, applicable à la préparation de lots importants, qui permette d'éliminer avec certitude le facteur paralysant des vaccins de tissu nerveux (voir section 9.4, page 20).

**3.2 Vaccins préparés sur embryon de poulet**

Le Comité reconnaît que le vaccin préparé à partir de la souche Flury adaptée à l'embryon de poulet, entre le 40<sup>e</sup> et le 50<sup>e</sup> passage sur l'œuf, possède un très fort pouvoir immunisant: les indications tirées des expériences sont, en effet, confirmées par les résultats des vaccinations de

masse pratiquées sur les populations canines (voir section 2). Expérimentalement, on a constaté que le même vaccin protège les chats auxquels on inocule une dose d'épreuve de virus des rues et qu'il peut être utilisé pour immuniser cette espèce animale.

Si l'on multiplie les passages de la souche Flury sur l'embryon de poulet, on observe qu'au 180<sup>e</sup> passage elle cesse d'être virulente pour la souris adulte, le chien et le lapin, inoculés par voie intracérébrale. Des expériences préliminaires ont fait ressortir que, au terme de cette longue série de passages sur l'œuf, la souche possède des propriétés antigéniques chez le chien et les bovins, sans avoir sur les seconds le moindre effet pathogène lorsqu'elle est injectée par voie intramusculaire.

Au même moment, on a obtenu une autre souche de virus rabique modifiée par culture sur embryon de poulet, la souche Kelev, qui est dépourvue de propriétés pathogènes si elle est inoculée par voie intracérébrale au lapin, au hamster et au cobaye. Des expériences préliminaires ont également montré que cette souche avait des propriétés antigéniques chez le chien et les bovins.

Compte tenu de ces faits nouveaux, le Comité estime que, dans l'avenir, les vaccins préparés à partir de souches modifiées par culture sur embryon de poulet sont susceptibles de faire l'objet, à des fins prophylactiques, d'une application plus étendue qu'aujourd'hui.

Pour le moment, l'emploi des vaccins préparés sur embryon de poulet n'est pas recommandé pour le traitement de l'homme.

Le Comité souligne que, d'après les résultats expérimentaux, seules certaines souches de virus rabique cultivées sur embryon de poulet peuvent être considérées comme immunogènes et sans danger dans la vaccination (voir aussi section 7, page 12).

Le Comité croit devoir décourager toute tentative de préparation d'un vaccin sur embryon de poulet à partir de souches de virus dont l'innocuité n'a pas été contrôlée et dont les propriétés antigéniques n'ont pas été établies chez un grand nombre d'animaux d'espèces différentes, d'autant que l'on dispose de souches modifiées bien étudiées.<sup>7</sup>

**3.3 Tests d'activité des vaccins**

**3.3.1 Vaccins de tissu nerveux.** Le Comité se félicite des dispositions prises par l'OMS, à la suite des recommandations du premier rapport, d'une part, pour organiser des échanges de souches de virus,<sup>7</sup> afin de permettre la préparation de vaccins antirabiques et la détermination de

<sup>7</sup> Les laboratoires nationaux peuvent obtenir ces souches en adressant une demande au Secrétaire du Comité d'experts de la Rage, Organisation Mondiale de la Santé, Palais des Nations, Genève, Suisse.

leur activité, et, d'autre part, pour assurer le contrôle des lots produits lorsqu'un pays désire vérifier l'activité de ses vaccins. Le service que l'OMS met ainsi à leur disposition devrait être utilisé par les pays qui préparent leurs propres vaccins, mais qui ne sont pas en mesure d'exécuter des tests d'activité appropriés ou qui veulent faire vérifier les résultats de leurs propres tests. On ne saurait trop insister sur le fait que la préparation continue de vaccins dans un même laboratoire ne constitue pas une garantie, même si les méthodes suivies sont apparemment identiques, car on a observé, à maintes reprises, que des lots successifs pouvaient différer quant à leur activité. Il importe donc de contrôler autant que possible chaque lot de vaccin.

Il existe plusieurs genres de tests d'activité standardisés auxquels on peut recourir pour contrôler le pouvoir antigénique des vaccins antirabiques. On trouvera des renseignements techniques sur la manière d'exécuter ces tests et sur leur emploi dans la monographie sur les techniques de laboratoire qui va être publiée par l'OMS. Tout en soulignant l'intérêt qu'il y a à procéder — ainsi qu'il est recommandé dans le premier rapport — à une évaluation quantitative régulière de l'activité de tous les lots de vaccins préparés dans un laboratoire, le Comité n'ignore pas les difficultés qu'éprouvent certains instituts vaccino-gènes pour exécuter ces tests quantitatifs assez coûteux. Cependant, comme il importe de soumettre chaque lot de vaccin à un test, *sous une forme ou sous une autre*, le Comité est amené à recommander fortement pour les contrôles courants, quand le laboratoire n'est pas en mesure de pratiquer des tests quantitatifs, l'exécution d'une épreuve de caractère plus qualitatif, décrite dans la monographie sous le nom de « test d'Habel modifié ». Un test quantitatif plus complet devrait être exécuté à titre de contrôle tous les six mois, ou du moins tous les ans; on peut recourir à cet effet, en cas de besoin, au service organisé par l'OMS.

3.3.2 *Vaccins préparés sur embryon de poulet.* Le Comité recommande que chaque lot de vaccin préparé sur embryon de poulet (souche Flury et souche Kelev) soit soumis à un test d'activité sur le cobaye spécialement conçu pour les vaccins de ce genre. C'est, à l'heure actuelle, le seul qui permette d'évaluer convenablement le pouvoir immunisant des vaccins préparés sur embryon de poulet, et l'on doit suivre strictement la technique indiquée dans la monographie sur les techniques de laboratoire. Des études sont en cours pour la simplification des tests d'activité applicables à ces vaccins.

#### 4. Sérum antirabique hyperimmun

Dans son premier rapport, le Comité avait recommandé l'organisation, en Iran, d'un essai d'application visant à déterminer l'effet de l'administration successive de sérum antirabique et de vaccin dans le traitement de

sujets humains mordus par des loups enragés.<sup>8</sup> Mais, au cours des trois années qui viennent de s'écouler, le nombre total des personnes susceptibles d'avoir été mordues par des loups enragés a été très faible en Iran, et l'on n'a pas eu connaissance de cas simultanés multiples d'exposition à l'infection, bien qu'on ait signalé pendant la même période beaucoup de cas de morsures par des loups non enragés. Le sérum a donc été rarement utilisé et seulement sur des sujets dont le nombre est trop peu important pour être statistiquement significatif. Néanmoins, tenant compte de la masse croissante d'observations expérimentales qui témoignent en faveur de la prophylaxie par le sérum antirabique hyperimmun, le Comité recommande l'emploi de ce sérum avec vaccination consécutive dans tous les cas où l'homme est gravement exposé à l'infection. Il recommande en outre que ce traitement par le sérum antirabique soit appliqué le plus tôt possible après l'exposition, car c'est seulement quand le sérum est administré dans un délai de 72 heures qu'on obtient les meilleurs résultats en laboratoire. Comme les contre-indications sont les mêmes que pour les autres formes de sérothérapie, le sérum antirabique, suivi du vaccin, peut être administré même quand il ne s'agit pas d'une exposition grave à l'infection, compte tenu des circonstances particulières à chaque cas.

La préparation de sérum hyperimmun de cheval est décrite dans la monographie sur les techniques de laboratoire. On notera que, d'après certaines observations, toutefois peu nombreuses encore, le sérum antirabique obtenu chez le mouton peut provoquer des accidents sériques anormalement fréquents chez l'homme, ce que l'on n'a pas constaté avec le sérum de cheval, surtout quand il a été partiellement purifié. Quel que soit le type de sérum, il faut contrôler la sensibilité immédiate du malade avant le traitement. Si le malade est sensibilisé et que l'administration du sérum soit indispensable, on prendra les mesures usuelles de désensibilisation.

Le Comité préconise la poursuite des essais pratiques d'évaluation du sérum antirabique dans la prophylaxie de la rage chez l'homme, en Iran et dans d'autres parties du monde, et recommande vivement que les produits utilisés lors de ces essais aient une activité reconnue de degré uniforme. De l'avis du Comité, il est souhaitable que certains centres de recherches préparent des sérums antirabiques de référence comparables entre eux, que l'OMS pourrait fournir aux laboratoires du monde entier pour leur permettre de comparer leur propre sérum à un sérum de référence (voir Annexe 2, page 27). Le Comité recommande enfin que l'on procède à la standardisation internationale provisoire du sérum antirabique (voir Annexe 2), étant entendu que les normes adoptées pourront être modifiées d'après les résultats de recherches ultérieures.

<sup>8</sup> Voir *Org. mond. Santé: Sér. Rapp. techn.* 1950, 28, 9.

**5. Résultats des tests de neutralisation exécutés sous la direction de l'OMS après administration de sérum antirabique hyperimmun et de doses différentes de vaccin chez des sujets non exposés à l'infection<sup>a</sup>**

Pour déterminer l'efficacité du sérum hyperimmun administré à des êtres humains, — soit seul, soit en association avec un vaccin — on a recherché la présence d'anticorps sériques à divers moments après le début de l'immunisation chez des groupes d'individus normaux non exposés à l'infection.

**5.1 Résultats enregistrés à ce jour (les essais se poursuivent)**

1. La présence d'anticorps a été mise en évidence le premier jour, après administration d'une dose unique de sérum hyperimmun par voie intramusculaire (0,5 ml par kilogramme de poids corporel), et a subsisté jusqu'au 14<sup>e</sup> jour.

2. Une dose unique de vaccin phéniqué actif (3,5 ml d'une suspension de tissu nerveux à 20 %) ne permet de mettre en évidence qu'une très faible quantité d'anticorps après 14, 21 et 28 jours.

3. Sept doses quotidiennes (0,5 ml) de vaccin phéniqué ont provoqué l'apparition d'anticorps en quantité satisfaisante à partir du 14<sup>e</sup> jour, ces anticorps persistant encore le 21<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour ; 14 doses quotidiennes du même vaccin ont donné des résultats du même ordre.

4. Une dose unique de vaccin préparé sur embryon de poulet (3 ml d'une suspension de tissu à 70 %) n'avait pas provoqué l'apparition d'anticorps 28 jours après l'injection.

5. Après injection d'une dose de sérum hyperimmun, l'administration soit de vaccin préparé sur embryon de poulet, soit de vaccin phéniqué n'a

<sup>a</sup> Les laboratoires suivants ont collaboré à ces travaux :

Espagne : Ecole nationale de la Santé, Madrid (D<sup>r</sup> F. Pérez Gallardo, Chef du Laboratoire de Virologie)

Etats-Unis

d'Amérique : Communicable Disease Center, Montgomery, Ala. (D<sup>r</sup> M. Schaeffer, Director, Virus and Rickettsia Section)

Lederle Laboratories Division, American Cyanamid Company, Pearl River, N.Y. (D<sup>r</sup> H. Koprowski, Assistant Director, Virus and Rickettsial Research)

National Microbiological Institute, National Institutes of Health (Public Health Service), Bethesda, Md. (D<sup>r</sup> K. Habel, Chief, Laboratory of Infectious Diseases)

France : Institut Pasteur, Paris (D<sup>r</sup> P. Lépine, Chef du Service des Virus)

Iran : Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran (D<sup>r</sup> M. Baltazard, Directeur)

Israël : Laboratoire d'Etat des Maladies à Virus, Haïfa (D<sup>r</sup> A. Komarov, Directeur)

modifié en aucun cas l'apparition des anticorps passifs dus au sérum hyperimmun.

6. De même, lors d'une série d'injections de vaccin phéniqué, l'apparition d'anticorps actifs à partir du 14<sup>e</sup> jour n'a pas été modifiée par la présence antérieure d'anticorps passifs provenant d'une dose de sérum hyperimmun.

7. C'est uniquement dans le groupe d'individus auxquels avaient été administrés du sérum, puis, après un délai de 24 heures, une série de 14 doses quotidiennes de vaccin phéniqué, que la présence continue d'anticorps a été constatée pendant toute la période de 28 jours sur laquelle a porté l'expérience.

**5.2 Conclusion (provisoire)**

Bien que la présence d'anticorps dans le sérum humain, pendant ou après un traitement antirabique, ne constitue qu'une preuve indirecte de l'immunité à l'égard de la rage, c'est encore à ce jour le seul moyen d'appréciation auquel on puisse recourir chez l'homme.

Pour assurer la présence continue d'anticorps pendant un certain temps, il semble, à en juger par les résultats des expériences précitées, que la meilleure méthode consiste à administrer une dose de sérum hyperimmun, suivie de 14 doses quotidiennes de vaccin phéniqué.

**6. Traitement de l'homme après exposition à l'infection**

**6.1 Traitement local des blessures**

Le Comité recommande de traiter immédiatement toutes les morsures dues à des animaux, surtout à des animaux soupçonnés de rage, par un nettoyage minutieux des plaies au moyen d'une solution savonneuse ou détersive. Ce traitement n'exclut pas l'application ultérieure d'acides minéraux forts, tels que l'acide nitrique, que l'on peut introduire jusqu'au fond de blessures punctiformes impossibles à nettoyer efficacement avec une solution savonneuse ou détersive. Ni l'utilisation des antiseptiques ordinaires, ni le recours aux antibiotiques appliqués localement ou administrés par voie parentérale n'ont de valeur prophylactique contre le virus de la rage ; ces produits peuvent toutefois être employés pour combattre des infections bactériennes après le traitement local recommandé ci-dessus. Certaines expériences semblent montrer qu'on peut recourir, à titre de mesure prophylactique locale, à l'infiltration immédiate de sérum antirabique dans les tissus sous-jacents à la plaie. Toutefois, on ne possède pas encore de données suffisantes sur l'efficacité du sérum hyperimmun et

d'autres substances dans le traitement local, mais des recherches pratiques se poursuivent à cet égard sous le patronage de l'OMS.

### 6.2 Indications du traitement spécifique

Après avoir examiné la section du premier rapport qui traite des indications du traitement vaccinal, le Comité a estimé qu'il convenait de lui apporter certaines modifications (voir tableau I).

Les paragraphes suivants, extraits du premier rapport, précisent parfaitement la position adoptée par le Comité en ce qui concerne le traitement des personnes exposées à l'infection après une première exposition :

« 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'adénopathie, 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). »<sup>10</sup>

## 7. Lutte contre la rage chez les animaux

### 7.1 Méthodes de lutte

Le premier rapport donnait un excellent résumé de certains principes fondamentaux applicables à la lutte contre la rage :

« 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

<sup>10</sup> Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn. 1950, 28, 10

TABLEAU I. INDICATIONS DU TRAITEMENT SPÉCIFIQUE ANTIRABIQUE APRÈS EXPOSITION À L'INFECTION

Nature de l'exposition à l'infection	Etat de l'animal mordeur		Traitement recommandé
	Au moment de l'exposition à l'infection	Pendant les dix jours suivants	
I. Contact indirect seulement ; pas de lésion	Enragé	—	Pas de traitement *
II. Léchage :			
1) sur peau intacte	Enragé	—	Pas de traitement *
2) sur peau présentant des érosions et sur muqueuse en présentant ou non	a) Sain b) Sain	Sain Signes cliniques de rage ou rage confirmée	Pas de traitement Commencer le traitement vaccinal dès l'apparition des premiers signes de rage chez l'animal.
	c) Signes pré-somptifs de rage	Sain	Commencer le traitement vaccinal immédiatement ; arrêter le traitement si l'animal est normal le 5 <sup>e</sup> jour après l'exposition à l'infection **
	d) Animal enragé, échappé, tué ou inconnu	—	Commencer le traitement vaccinal immédiatement
III. Morsures :			
1) Exposition simple à l'infection	a) Sain b) Sain	Sain Signes cliniques de rage ou rage confirmée	Pas de traitement Commencer le traitement vaccinal dès l'apparition des premiers signes de rage chez l'animal.
	c) Signes pré-somptifs de rage	Sain	Commencer le traitement vaccinal immédiatement ; arrêter le traitement si l'animal est normal le 5 <sup>e</sup> jour après l'exposition à l'infection **
	d) Animal enragé, échappé, tué ou inconnu ; ou toute morsure par un loup, chacal, renard ou autre animal sauvage	—	Commencer le traitement vaccinal immédiatement
2) Exposition grave (morsures multiples ou morsures à la face, à la tête, au cou)	a) Sain	Sain	Administrer immédiatement du sérum hyperimmun ; pas de traitement vaccinal tant que l'animal reste normal
	b) Sain	Signes cliniques de rage ou rage confirmée	Administrer immédiatement du sérum hyperimmun ; commencer le traitement vaccinal au premier signe de rage
	c) Signes pré-somptifs de rage	Sain	Administrer immédiatement du sérum hyperimmun, puis procéder au traitement vaccinal ; on peut arrêter le traitement vaccinal si l'animal est normal le 5 <sup>e</sup> jour après l'exposition à l'infection
	d) Animal enragé, échappé, tué ou inconnu ; ou toute morsure par un animal sauvage	—	Administrer immédiatement du sérum hyperimmun, puis procéder au traitement vaccinal

\* Commencer le traitement vaccinal immédiatement chez les jeunes enfants et chez les malades pour lesquels on ne dispose pas de renseignements sûrs.

\*\* On pourrait aussi administrer du sérum hyperimmun et ne pas entreprendre de traitement vaccinal tant que l'animal reste normal.

Note : Pour être efficace, le sérum hyperimmun doit être administré dans les 72 heures qui suivent l'exposition à l'infection. Dose : 0,5 ml par kilogramme de poids corporel. (Pour l'activité du sérum, voir Annexe 2, page 27.)

Ces indications sont valables, que l'animal mordeur ait ou non été vacciné antérieurement.

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. »<sup>11</sup>

Les trois principes essentiels de tout programme d'action sont l'élimination des chiens errants, la vaccination des chiens et la lutte contre les populations d'animaux sauvages vecteurs de la rage.

#### 7.1.1 *Élimination des chiens errants*

On a constaté que l'enregistrement des chiens ou l'obligation pour les propriétaires de chiens d'obtenir une autorisation contribuait beaucoup au succès des campagnes antirabiques. Convenablement appliquée, cette mesure fait disparaître les chiens errants n'appartenant à personne et elle permet un recensement sensiblement complet de la population canine. Une campagne bien organisée exige l'installation d'une fourrière ou d'un local convenable où les animaux errants peuvent être gardés quelques jours; après ce délai, s'ils ne sont pas réclamés, ils doivent être abattus sans cruauté inutile. Ces animaux doivent être ramassés par des équipes spécialisées dans des camions convenablement aménagés.

#### 7.1.2 *Vaccination des chiens*

Le Comité reconnaît que le vaccin préparé sur embryon de poulet (souche Flury) confère une immunité excellente aux chiens pendant trois années au moins, après une seule injection intramusculaire (dans les muscles de la région postérieure de la cuisse); il recommande l'emploi de ce produit dans les campagnes de vaccination massive.

Tous les chiens âgés de trois mois et plus peuvent être efficacement immunisés au moyen de ce vaccin. Bien qu'il paraisse être inoffensif pour

<sup>11</sup> *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, 28, 14

les chiens de moins de trois mois, on ne dispose encore d'aucun renseignement sur son pouvoir immunisant chez les animaux aussi jeunes.

Le Comité reconnaît également l'efficacité d'une dose unique de vaccin de tissu nerveux; il recommande donc d'employer cet agent immunisant pour la vaccination massive des chiens dans les régions où il n'est pas possible de se procurer ou d'utiliser du vaccin préparé sur embryon de poulet. Un vaccin de tissu nerveux d'activité éprouvée confère une bonne immunité pendant une année; trois ans après injection par voie intramusculaire, le degré de protection est encore assez élevé. (Voir section 9.4, page 20, sur le facteur paralysant.)

Les chiens qui ont été vaccinés avec l'un ou l'autre vaccin avant l'âge de six mois doivent être revaccinés au cours de leur première année.

Comme il faut environ un mois pour que les deux types de vaccins mentionnés ci-dessus confèrent à l'animal le maximum d'immunité, les mesures restrictives (tenue à l'attache, maintien en lieu clos) prises à l'égard des chiens pendant une épizootie peuvent être rapportées trente jours après la vaccination.

En ce qui concerne les méthodes qui permettent de libérer un territoire de la rage canine enzootique ou épizootique, le Comité a estimé que l'on ne saurait s'attendre à un succès de quelque importance sans une campagne énergique et bien organisée de vaccinations massives. Une telle campagne exige l'installation de postes temporaires de vaccination en des points spécialement choisis, sur tout le territoire en cause et dans une large zone entourant le foyer d'infection. La campagne devrait viser à réduire rapidement le nombre des animaux suspects, résultat que l'on peut obtenir en vaccinant 70% au moins de la population canine du territoire dans le plus court délai possible.

Dans les régions indemnes mais où la rage menace constamment d'être introduite, il faut appliquer un programme continu de vaccinations, comportant la revaccination des chiens tous les trois ans avec un vaccin préparé sur embryon de poulet, ou toutes les années avec un vaccin de tissu nerveux.

Tout programme antirabique de longue haleine devrait prévoir la vaccination des chiens; à titre de mesure rationnelle d'hygiène publique, il conviendrait d'encourager les propriétaires de chiens à faire vacciner leurs bêtes quand elles atteignent l'âge de six mois.

Le Comité insiste de nouveau sur le fait que tous les vaccins préventifs doivent être soumis au préalable à un test d'activité adéquat.

#### 7.1.3 *Lutte contre les animaux sauvages vecteurs de la rage*

Dans les régions où la rage se rencontre soit uniquement chez des animaux sauvages tels que le renard, le loup, la mangouste, le chacal, le

skunks et le coyote, soit également chez le chien, des campagnes bien organisées visant à diminuer la surabondance d'animaux sauvages vecteurs devraient être coordonnées avec l'exécution d'un programme général de lutte. On a observé que les épizooties de rage chez les animaux sauvages surviennent le plus souvent dans les régions où la population des espèces vectrices atteint une densité exceptionnellement forte; l'objectif devrait donc être de ramener le nombre des animaux susceptibles d'être infectés à un chiffre assez faible pour ne plus permettre l'apparition d'épizooties, de manière à prévenir le risque de propagation de la maladie à l'homme et aux animaux domestiques. Ces campagnes devraient être dirigées par des spécialistes, expérimentés ou professionnellement qualifiés, de la lutte contre les bêtes de proie, et les techniques utilisées seront celles qui sont le mieux adaptées à la région considérée: piégeage, chasse au fusil, fumigations dans les tanières, empoisonnement, suivant le cas.

Les morsures de vampires enragés continuent à poser un grave problème au Mexique, en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Dans ces régions, l'application de plans de destruction systématique par dynamitage, fumigations et chasse au fusil des vampires dans leurs abris diurnes a permis d'enregistrer certains progrès.

Diverses questions relatives à l'épizootologie de la rage des animaux sauvages sont examinées à l'Annexe 3 (voir page 29).

#### 7.2 Vaccination préventive d'animaux autres que le chien

Des expériences ont montré que le chat pouvait être efficacement immunisé au moyen d'un vaccin préparé sur embryon de poulet. Les propriétaires de chats peuvent donc faire vacciner leurs bêtes pour leur propre protection, mais jusqu'ici aucun fait n'indique que la rage persiste chez les chats domestiques dans les agglomérations une fois que la maladie a été éliminée chez les chiens.

Dans certaines régions d'élevage où la rage est enzootique chez des animaux sauvages vecteurs de la maladie (vampires, renards, chacals, etc.), on pourra vacciner le bétail à titre préventif, si cette mesure est économiquement applicable.

Le vaccin préparé sur embryon de poulet (souche Flury) actuellement utilisé pour l'immunisation des chiens n'est pas recommandé pour la vaccination du bétail. Les recherches expérimentales et les essais d'application dont il a été parlé à la section 3.2 (voir page 6) ont permis d'obtenir de nouvelles modifications des souches de virus cultivées sur embryon de poulet. Les deux souches modifiées dont il s'agit n'ont provoqué aucun signe de maladie chez le bétail auquel elles ont été inoculées. Une des souches (souche Flury) a été utilisée pour l'immunisation préventive du bétail dans des régions où les morsures de vampires enragés sont la prin-

cipale cause d'infection des bêtes. On n'y a observé aucun cas de rage chez les animaux vaccinés. Les résultats de ces expériences et de ces essais d'application indiquent que cette nouvelle forme modifiée du virus cultivé sur embryon de poulet peut être utilisée pour la vaccination du bétail.

Le Comité reconnaît que les vaccins de tissu nerveux seront peut-être utiles pour la vaccination préventive des animaux autres que le chien, mais les expériences n'ont pas encore donné de résultats concluants quant à leur pouvoir immunisant en pareil cas.

#### 7.3 Mesures à appliquer aux bêtes mordues par des animaux enragés

Le Comité recommande que les chiens et les chats mordus par un animal que l'on sait enragé soient immédiatement abattus. Si le propriétaire se refuse à abattre l'animal exposé à l'infection, il est recommandé de prendre l'une des mesures suivantes:

- 1) Isolement rigoureux de l'animal dans un chenil pendant six mois.
- 2) Si l'animal n'a pas été vacciné au cours des trois dernières années au moyen d'un vaccin préparé sur embryon de poulet, ou au cours des douze derniers mois au moyen d'un vaccin de tissu nerveux, il faut lui administrer un traitement après exposition<sup>12</sup> et l'enfermer dans un chenil pendant trois mois.
- 3) Si l'animal a déjà été vacciné au cours des douze derniers mois au moyen d'un vaccin de tissu nerveux, ou au cours des trois dernières années au moyen d'un vaccin préparé sur embryon de poulet, il faut le revacciner et le tenir à l'attache ou enfermé pendant 30 jours.

Le traitement décrit dans la note 12 peut être appliqué à des animaux autres que le chien et le chat, bien qu'on ne dispose d'aucune donnée expérimentale à ce sujet.

#### 7.4 Transport international des chiens et des chats

Dans son premier rapport, le Comité avait donné des indications sur les mesures préventives à prendre pour le transport international des chiens et des chats. Cependant, étant donné le progrès de nos connaissances sur les vaccins dont il est question dans ce rapport, le Comité estime que ces indications appellent certaines précisions.

Le Comité confirme sans réserve la déclaration suivante contenue dans le premier rapport:

« 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

<sup>12</sup> Le traitement après exposition peut consister à administrer du sérum antirabique hyperimmun (à raison de 0,5 ml par kilogramme de poids corporel) dans les 72 heures qui suivent l'exposition à l'infection, puis, dans les 7 jours suivants, une dose unique de vaccin préparé sur embryon de poulet ou une série d'injections de vaccin de tissu nerveux.

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. »<sup>13</sup>

Pour ce dernier groupe de pays, le Comité recommande ce qui suit :

a) Les animaux (chiens et chats<sup>14</sup>) provenant de pays où l'on sait qu'il existe des cas de rage devraient avoir été vaccinés plus d'un mois, mais moins de douze mois, avant leur départ, au moyen de vaccin de tissu nerveux ou, dans les trente-six mois qui précèdent leur départ, au moyen de vaccin préparé sur embryon de poulet ; ces vaccins devraient avoir préalablement satisfait à une épreuve d'activité. Il conviendrait de revacciner les animaux avec l'un ou l'autre de ces vaccins le plus tôt possible après leur arrivée. Un certificat signé par le service vétérinaire compétent du pays d'origine devrait être présenté pour chaque animal. Ce certificat devrait permettre d'identifier l'animal avec certitude et mentionner la date de la vaccination, le vaccin utilisé, le numéro du lot et le nom du laboratoire qui l'a préparé. S'il subsiste un doute quelconque sur l'activité du vaccin employé dans le pays d'origine, il faudrait considérer l'animal comme non vacciné.

b) Les animaux non vaccinés provenant de pays touchés par la rage devraient être vaccinés à l'arrivée et mis en quarantaine pendant 30 à 45 jours ; s'il est impossible d'appliquer des mesures de quarantaine, l'animal devrait être mis en surveillance et tenu à l'attache ou enfermé pendant une période de même durée.

c) Les animaux non vaccinés qui proviennent de pays exempts de rage et qui n'ont pas été exposés à l'infection en cours de voyage devraient être vaccinés à l'arrivée et tenus à l'attache ou enfermés par leur propriétaire pendant un mois.

En formulant ces recommandations, le Comité n'ignore pas la diversité des conditions régnant dans les divers pays du monde et il n'entend nullement désapprouver l'application de mesures plus rigoureuses, comportant notamment, à l'entrée, des périodes prolongées de quarantaine ou de mise à l'attache. Cette observation vise surtout les pays importateurs exempts de rage qui ne procèdent pas à la vaccination des animaux.

## 8. Diagnostic

La lutte contre une maladie infectieuse comme la rage doit nécessairement commencer par la mise en œuvre de moyens adéquats pour dépister

<sup>13</sup> *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, 28, 13

<sup>14</sup> Le Comité ne possède aucun renseignement sur la durée de l'immunité que la vaccination confère aux chats.

l'infection et en mesurer la gravité aussi rapidement et exactement que possible. Le Comité tient à insister sur la nécessité de recourir aux méthodes de diagnostic de laboratoire les plus exactes, les plus rapides et les plus économiques. On trouvera dans la monographie sur les techniques de laboratoire relatives à la rage un exposé des méthodes à appliquer pour mettre en évidence les corps de Negri dans des prélèvements encéphaliques pris chez l'animal mordeur et pour isoler le virus par inoculation sur l'animal. On ne saurait surestimer l'importance des tests d'inoculation sur l'animal pour l'isolement du virus dans les spécimens de tissu encéphalique suspect où l'on n'a pu déceler de corps de Negri. Des recherches très poussées, portant sur un grand nombre de prélèvements courants soumis aux fins de diagnostic, ont montré que 10 à 15 % des cas se révélaient positifs par inoculation à la souris, alors que l'examen microscopique direct n'avait pas permis d'observer la présence de corps de Negri. L'emploi d'antibiotiques pour éliminer les bactéries contaminantes sans détruire le virus présent dans les spécimens de tissu décomposé a, depuis quelques années, ouvert au test d'inoculation de la souris des possibilités d'application plus grandes qu'auparavant. Les mêmes antibiotiques permettent de confirmer le diagnostic *ante mortem* de la rage humaine par isolement du virus dans la salive.

Le Comité recommande deux autres méthodes, qui sont aussi décrites dans la monographie de l'OMS. La première consiste à examiner les glandes salivaires sous-maxillaires des animaux mordeurs, en vue de rechercher la présence du virus ; elle est d'un intérêt évident car elle permet d'établir d'une manière définitive si la morsure comporte ou non un risque d'infection rabique. Chez l'animal, le diagnostic de la rage par mise en évidence des corps de Negri ou par isolement du virus dans le tissu encéphalique n'indique pas nécessairement que la salive soit infectieuse. Pour l'isolement du virus dans les glandes salivaires, on procède exactement de la même manière qu'avec les prélèvements de tissu encéphalique, en recourant au test d'inoculation de la souris. La deuxième méthode est le test de neutralisation par un sérum de référence pour identifier le virus isolé. Cette épreuve est d'une grande utilité comme méthode spécifique de confirmation, dans les cas qui peuvent être compliqués par la présence éventuelle d'autres agents infectieux encéphalitogènes.

## 9. Suggestions en vue de recherches ultérieures

### 9.1 Etudes sur les vaccins à usage vétérinaire

9.1.1 *Vaccins préparés sur embryon de poulet.* Comme certains virus modifiés par culture sur embryon de poulet (souche Kelev et souche Flury) se sont révélés doués de propriétés antigéniques sans exercer d'action

pathogène chez les bovidés (voir section 3.2, page 6), il y a lieu d'encourager la continuation des recherches sur l'application des vaccins ainsi obtenus à ces animaux. Le Comité estime qu'il conviendrait d'étudier la réponse immunologique du mouton, de la chèvre, du mulet et du cheval à ces vaccins.

Le Comité suggère également que l'on entreprenne des recherches sur la réponse immunologique et sur la durée de l'immunité chez les chiots vaccinés avec ces vaccins.

Il préconise vivement que l'on poursuive les travaux en vue de mettre au point une méthode plus simple pour éprouver l'activité des vaccins préparés sur embryon de poulet (voir section 3.3.2, page 8).

9.1.2 *Vaccins de tissu nerveux.* Le Comité recommande que l'on procède, sur l'immunité conférée par ces vaccins, à des études analogues et parallèles à celles dont il est question pour les vaccins préparés sur embryon de poulet. Etant donné qu'une série d'expériences faites sur le chien avec des vaccins de tissu nerveux semblent indiquer des différences possibles d'efficacité, selon que le vaccin est administré par voie sous-cutanée ou par voie intramusculaire, le Comité recommande d'entreprendre des recherches à cet égard.

#### 9.2 *Etude de la valeur du sérum antirabique hyperimmun dans le traitement de l'homme*

Le Comité suggère que l'on entreprenne des études contrôlées sur la valeur comparative du traitement par le sérum hyperimmun suivi de vaccination et du traitement par le vaccin seul chez des sujets humains exposés à un risque grave d'infection en raison de morsures de chacal ou de loup atteints de rage. On pourrait ainsi apprécier de façon plus exacte la valeur thérapeutique du sérum antirabique hyperimmun chez l'homme.

#### 9.3 *Etude des anticorps chez l'homme*

Ayant examiné les résultats déjà obtenus au moyen de tests de neutralisation avec le sérum de sujets non exposés à l'infection auxquels ont été administrées des doses diverses de vaccin, associées ou non à des injections de sérum hyperimmun, le Comité estime que ces importantes recherches devraient être continuées.

#### 9.4 *Facteur paralysant*

Bien qu'on n'ait pas réussi jusqu'ici à préparer en quantité importante des vaccins de tissu nerveux efficaces mais exempts du facteur paralysant, il conviendrait de poursuivre les recherches dans ce domaine. Il y aurait

un grand intérêt à déterminer la nature de ce facteur, à élucider la pathogénie du phénomène et à étudier le traitement de la paralysie provoquée par le tissu nerveux présent dans les vaccins antirabiques.

#### 9.5 *Traitement local des blessures*

Comme il est indiqué à la section 6.1 (voir page 11), l'OMS a donné son appui à des expériences sur le traitement local des blessures. Le Comité estime qu'une étude approfondie de cette question devrait être encouragée afin qu'on puisse recueillir des renseignements précis sur cet aspect important du traitement après exposition.

#### 9.6 *Chimiothérapie*

Le Comité suggère que, dans tout programme de recherches sur la chimiothérapie des maladies à virus, on fasse une place à l'inoculation périphérique du virus de la rage à des animaux d'expérience, car les infections expérimentales et naturelles par ce virus se prêtent fort bien aux études chimiothérapeutiques.

#### 9.7 *Etudes écologiques sur la rage des animaux sauvages*

Le succès avec lequel on a pu lutter contre la rage canine dans de nombreuses régions du globe a attiré l'attention des chercheurs sur l'importance des réservoirs de la rage chez les animaux sauvages en tant que facteur de perpétuation et de propagation de la maladie. Des études écologiques concernant l'épizootiologie de la forme « sylvatique » ou « rurale » de la maladie ont été entreprises sur le renard roux, le renard gris et d'autres petits mammifères prédateurs (voir Annexe 3, page 29). Le Comité recommande que des études analogues soient effectuées dans différentes parties du monde où d'autres espèces sont les principaux vecteurs de la maladie. On devrait spécialement s'attacher à étudier l'épizootiologie de la rage chez les chauves-souris insectivores et frugivores, dans les régions où les vampires ne se rencontrent pas. Le Comité suggère également d'effectuer des recherches sur l'existence possible de vecteurs asymptomatiques parmi les espèces sauvages, en s'attachant spécialement aux petits mammifères et en cherchant à isoler le virus dans la salive et dans des prélèvements de glandes salivaires, ainsi que dans le tissu encéphalique.

## Annexe 1

**LUTTE CONTRE LA RAGE CANINE PAR LE VACCIN  
PRÉPARÉ SUR EMBRYON DE POULET: RÉSULTATS DES  
ESSAIS D'APPLICATION ET DE DÉMONSTRATION  
ENTREPRIS SOUS LE PATRONAGE DE L'OMS  
EN ISRAËL ET EN MALAISIE \***

## 1. Israël

Lors de sa première session, tenue en 1950, le Comité d'experts de la Rage avait recommandé que l'OMS patronne l'exécution, à titre de démonstration, d'un programme de lutte contre la rage canine dans une région où cette maladie est enzootique. Il avait préconisé l'immunisation systématique des chiens par du vaccin préparé sur embryon de poulet, cette opération venant compléter les mesures sanitaires ordinaires. Des études de laboratoire approfondies et certains essais restreints d'utilisation avaient, en effet, prouvé l'innocuité du vaccin et son fort pouvoir immunisant. La Troisième Assemblée Mondiale de la Santé approuva la recommandation du Comité.

Pour que cette démonstration pratique s'effectuât dans de bonnes conditions et permit de recueillir des indications utiles sur la valeur du vaccin, il fallait choisir une région relativement peu étendue où la rage eût un caractère fortement enzootique. Il fallait, en outre, disposer de services vétérinaires et sanitaires bien organisés et convenablement équipés. Enfin, les responsables de l'expérience devaient être prêts à accepter des directives techniques établies d'avance.

Après avoir examiné plusieurs possibilités, on choisit l'Etat d'Israël comme se prêtant particulièrement à cette entreprise: de 1932 à 1950 — année où la démonstration a commencé —, le nombre annuel de cas d'animaux enrégés avait varié entre 50 et 333, chiffre élevé si l'on considère les dimensions du territoire (voir tableau II). Les services vétérinaires et les services de santé publique israéliens étaient bien organisés et dotés

\* Des renseignements complets sur ces travaux seront publiés dans le *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé*.

**TABEAU II. FRÉQUENCE DE LA RAGE ET MESURES ANTIRABIQUES  
EN ISRAËL, 1932-1953 \***

Année	Nombre d'animaux enrégés	Mesures appliquées	
		Nombre d'animaux abattus	Nombre de vaccinations
1932	172	21.466	Négligeable
1933	112	29.433	»
1934	129	10.640	»
1935	105	21.352	»
1936	87	16.426	»
1937	165	19.930	»
1938	85	25.000	»
1939	145	13.000	»
1940	333	30.824	»
1941	330	54.052	»
1942	71	62.750	»
1943	73	38.603	»
1944	67	37.357	»
1945	50	38.343	»
1946	74	38.780	»
1947	84	46.328	»
1948	99	15.181	»
1949	194	17.098	»
1950	68	4.072	1.620
1951	10	5.118	14.147
1952	11	15.003	9.253
1953 *	3		5.000

\* Premier semestre.

d'un personnel approprié, ce qui permettait d'assurer un bon enregistrement des constatations et une exécution satisfaisante de la campagne antirabique, qui exigeait notamment un contrôle minutieux et une observation suivie de tous les animaux chez lesquels la rage avait été soupçonnée ou prouvée. La campagne proprement dite a été dirigée par les services vétérinaires de l'Etat, le rôle de l'OMS consistant à donner des conseils techniques.

En 1949, la rage avait fini par poser un grave problème médical dans tout l'Etat d'Israël: on comptait alors 194 cas signalés chez des animaux, dont 80 chez des chiens, 20 chez des chacals et 38 chez d'autres animaux avaient été confirmés par des examens de laboratoire (voir tableau III).

**TABEAU III. CAS DE RAGE ANIMALE CONFIRMÉE AU LABORATOIRE  
EN ISRAËL, MARS 1948 - MAI 1953**

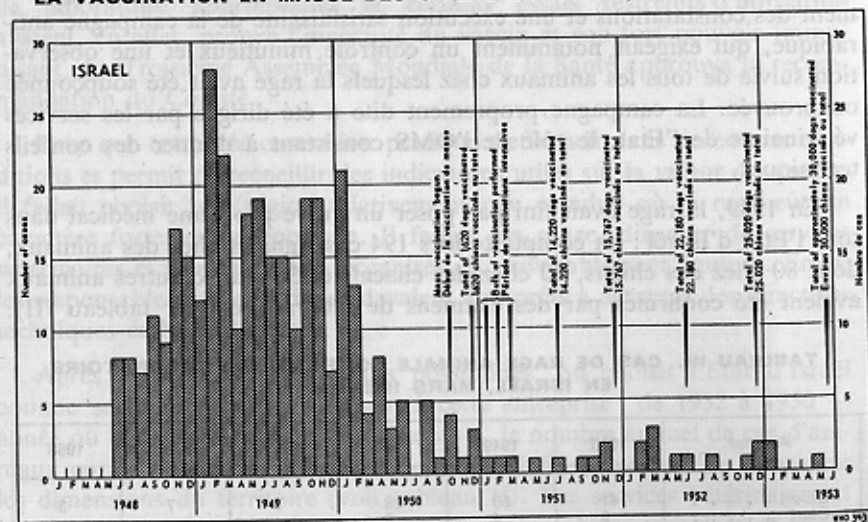
Animal	1948	1949	1950	1951	1952	1953
Chien . . . . .	41	80	28	7	7	3
Chat . . . . .	9	4	2	—	—	—
Chacal . . . . .	3	20	3	—	—	—
Ruminants . . . . .	15	27	11	1	2	—
Equidés . . . . .	2	7	—	—	1	—
Total . . . . .	70	138	44	8	10	3

D'octobre 1950 à juin 1953, près de 30.000 chiens au total ont été vaccinés avec du vaccin préparé sur embryon de poulet, dont 28.000 avec la souche Flury et 2.000 avec la souche Kelev. De janvier 1951 — époque où la campagne de vaccination a commencé à atteindre un grand nombre de chiens — à juin 1953, on a déclaré au total 24 cas de rage animale, soit 20 chiens, 2 bovins, 1 chacal et 1 mulet (voir fig. 1). Sur les 20 chiens, 2 seulement avaient été vaccinés. Chez l'un des chiens vaccinés, la maladie est apparue deux semaines après la vaccination ; il est donc certain que l'animal l'incubait déjà au moment de la vaccination. Dans le second cas, l'animal a été mordu 51 jours après la vaccination et la rage est apparue après une période d'incubation de 53 jours.

Bien que la fréquence de la rage se soit maintenue dans les pays limitrophes, on n'a enregistré que 3 cas de rage animale en Israël pendant les six premiers mois de 1953, et chaque fois dans les régions frontalières.<sup>1</sup>

Il est significatif que la maladie n'ait été maîtrisée qu'à partir du moment où l'on a procédé à la vaccination en masse des chiens, alors que des mesures accessoires telles que l'enregistrement des chiens, la déclaration régulière des cas, la création de moyens de diagnostic adéquats, l'élimination des animaux errants et la destruction des animaux sauvages avaient été appliquées au cours des années qui ont précédé la campagne.

FIG. 1. INCIDENCE MENSUELLE DE LA RAGE CHEZ LES ANIMAUX AVANT ET APRÈS LA VACCINATION EN MASSE DES CHIENS EN ISRAËL, MAI 1948 - JUIN 1953

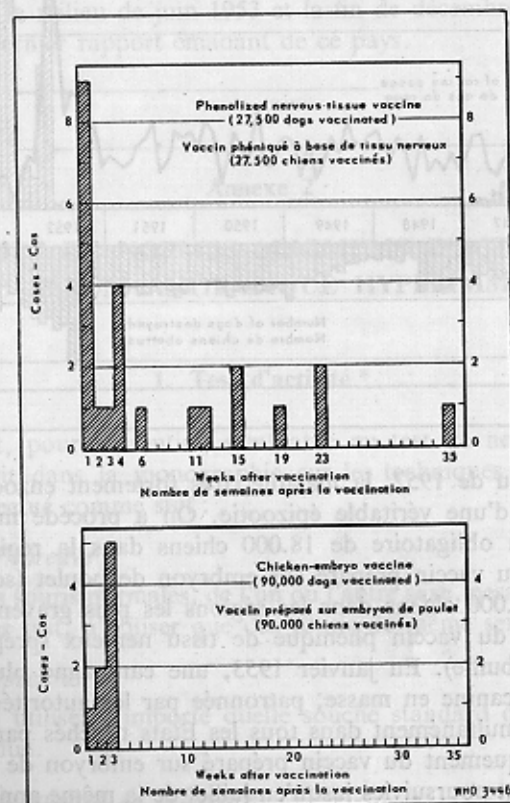


<sup>1</sup> Depuis la rédaction du présent rapport, 2 autres cas de rage animale ont été déclarés : un chez un chacal (en août) et un chez un chien non vacciné (en octobre). Les deux cas se sont produits dans la région frontière du nord-est.

## 2. Malaisie

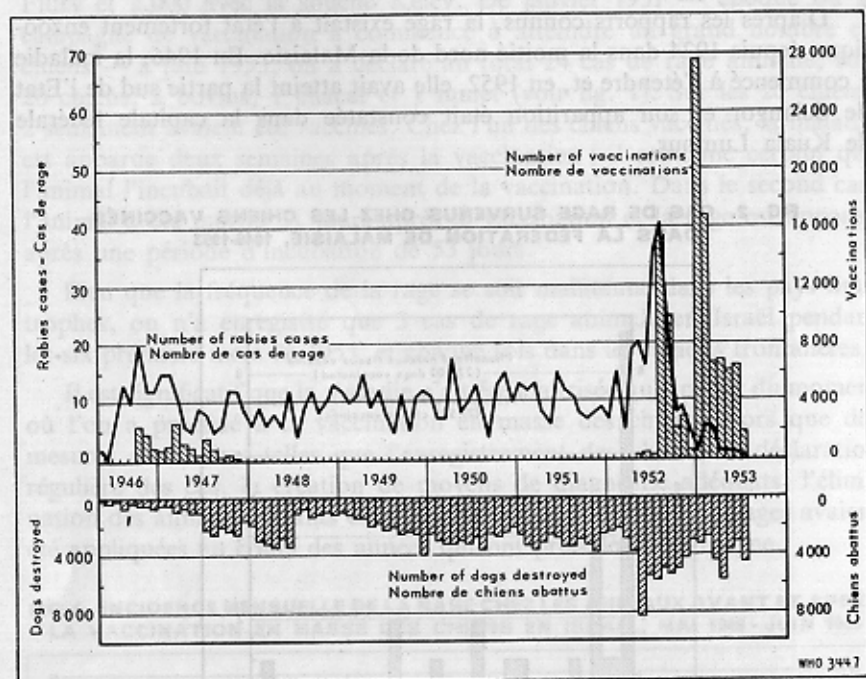
D'après les rapports connus, la rage existait à l'état fortement enzootique depuis 1924 dans la moitié nord de la Malaisie. En 1946, la maladie a commencé à s'étendre et, en 1952, elle avait atteint la partie sud de l'Etat de Selangor et son apparition était constatée dans la capitale fédérale de Kuala Lumpur.

FIG. 2. CAS DE RAGE SURVENUS CHEZ LES CHIENS VACCINÉS DANS LA FÉDÉRATION DE MALAISIE, 1946-1953



Les mesures antirabiques précédemment prises comprenaient la destruction régulière des chiens errants, ainsi que des campagnes de vaccination obligatoire organisées sporadiquement entre 1932 et 1937 (20.000 chiens vaccinés), puis de nouveau en 1946 et en 1947 (16.000 chiens vaccinés), le produit utilisé étant un vaccin phéniqué préparé dans le pays par culture sur cerveau de buffle.

FIG. 3. INCIDENCE DE LA RAGE CANINE COMPARÉE AU NOMBRE DE CHIENS VACCINÉS ET AU NOMBRE DE CHIENS ABATTUS EN MALAISIE, MAI 1946 - JUILLET 1953



Vers le milieu de 1952, la maladie, très fortement enzootique, a pris les proportions d'une véritable épizootie. On a procédé immédiatement à la vaccination obligatoire de 18.000 chiens dans la région de Kuala Lumpur, avec du vaccin préparé sur embryon de poulet (souche Flury), et à celle de 12.000 chiens dans les régions les plus gravement infectées de Perak, avec du vaccin phéniqué de tissu nerveux (préparé à partir d'encéphale de buffle). En janvier 1953, une campagne plus vigoureuse d'immunisation canine en masse, patronnée par les autorités fédérales, a été entreprise simultanément dans tous les Etats touchés par la maladie ; on a utilisé uniquement du vaccin préparé sur embryon de poulet et les opérations se sont poursuivies jusqu'en juillet de la même année. (Actuellement, on vaccine les jeunes chiens au moment où ils atteignent l'âge de quatre mois.) L'application des règlements sur la vaccination obligatoire a été renforcée par des campagnes d'éducation sanitaire bien organisées, dans lesquelles on a recouru à tous les moyens de propagande disponibles. A fin septembre 1953, environ 73.000 chiens avaient ainsi été vaccinés, ce qui a porté à quelque 103.000 le total des bêtes traitées depuis août 1952, date à laquelle les opérations avaient commencé. L'élimination des chiens

errants a été coordonnée avec la vaccination pendant toute la période de la campagne intensive. En 1952, 53.000 chiens ont été abattus, et de janvier à septembre 1953 on a encore supprimé quelque 36.000 chiens.

Une comparaison entre la situation au début et à la fin de la campagne fait ressortir les résultats obtenus : le nombre des cas de rage confirmés en laboratoire avait atteint le chiffre record de 41 pour le seul mois d'août 1952, date à laquelle ont commencé les vaccinations de masse ; ensuite, la fréquence des cas a progressivement diminué et le pays s'est trouvé entièrement débarrassé de la rage à la fin de juin 1953 (voir fig. 2 et 3). Aucun cas de rage chez l'homme ou chez les animaux n'a été signalé en Malaisie entre le milieu de juin 1953 et la fin de décembre 1953, date de réception du dernier rapport émanant de ce pays.

## Annexe 2

### PROJET DE NORMES MINIMUMS D'ACTIVITÉ DU SÉRUM ANTIRABIQUE HYPERIMMUN

#### 1. Test d'activité \*

Ce test est, pour l'essentiel, semblable au test de neutralisation sur la souris décrit dans la monographie sur les techniques de laboratoire ; il doit être effectué comme suit :

##### 1.1 Animal d'épreuve

Utiliser des souris normales, de l'un ou l'autre sexe, pesant de 10 à 14 g. Pour un même test, n'utiliser que des souris de même sexe.

##### 1.2 Virus d'épreuve

On pourra utiliser n'importe quelle souche standard de virus rabique d'activité connue.

##### 1.3 Sérum antirabique de référence

L'OMS distribuera un sérum de référence qui sera employé dans les tests comparatifs d'activité en vue de la standardisation de tous les sérums antirabiques. Ce sérum sera fourni sous forme de sérum sec et des instructions sur la manière de le remettre en solution seront jointes à chaque

\* Reproduit, avec de petites modifications, de la monographie sur les techniques de laboratoire relatives à la rage (voir section 1.2, page 4).

envoi. Son activité doit être ajustée de façon telle que la concentration finale obtenue par mélange avec une partie d'une suspension de virus représentant au minimum 31,6 DL<sub>50</sub> et au maximum 316 DL<sub>50</sub> confère un titre minimum de protection (virage 50 %) non inférieur à une dilution de 1/300.

#### 1.4 Mode opératoire

Avec du sérum normal à 2 % dans de l'eau distillée ou dans de l'eau physiologique, préparer une série de dilutions de raison 2, d'une part du sérum à éprouver et, d'autre part, du sérum de référence. A cet effet, six dilutions échelonnées de 1/50 à 1/1.600 sont généralement suffisantes pour le sérum de référence, et six dilutions échelonnées de 1/125 à 1/4.000 pour le sérum à éprouver. (Ces dilutions correspondent au rapport d'activité de 2,5 mentionné ci-après.) Ajouter aux dilutions de sérums des quantités égales d'une suspension du virus. Incuber les mélanges au bain-marie à 37°C pendant une heure, puis injecter des quantités de 0,03 ml par voie intracérébrale aux souris. Inoculer au moins 10 souris avec chaque mélange. La quantité de virus utilisée doit être telle que chaque souris reçoive 31,6 DL<sub>50</sub> au moins et 316 DL<sub>50</sub> au plus. Observer les souris pendant deux semaines. Pour le sérum à éprouver, l'activité minimum acceptable doit être 2,5 fois celle du sérum de référence.<sup>1</sup>

NOTE: Le test de neutralisation doit être fait avec le sérum avant l'addition éventuelle d'un agent chimique de conservation.

#### 2. Test de stérilité

Le contenu du récipient final doit être stérile, la stérilité étant prouvée par culture de la dose entière recommandée; il est toutefois inutile de cultiver une quantité supérieure à 5,0 ml. La culture doit être faite dans un ou plusieurs tubes de milieu au thioglycollate liquide ou d'autres milieux standards à une dilution suffisante pour que l'agent de conservation cesse d'exercer un effet bactériostatique. L'incubation se fait à 32°C et les observations doivent s'étendre sur sept jours au moins.

<sup>1</sup> Les laboratoires ayant des difficultés à exécuter cette épreuve peuvent adresser des échantillons de leur sérum hyperimmun à l'OMS, qui les fera éprouver par des laboratoires spécialisés.

### Annexe 3

#### ÉPIZOOTIOLOGIE DE LA RAGE DES ANIMAUX SAUVAGES

Depuis la publication du premier rapport, on a découvert des cas de rage parmi les mangoustes de Porto Rico. C'est la première fois que, dans l'hémisphère occidental, la rage se manifeste de façon importante chez la mangouste indienne (*Herpestes javanicus*). Plus récemment encore, on a observé des cas de rage parmi les chauves-souris insectivores dans les Etats de Floride et de Pennsylvanie (Etats-Unis d'Amérique), où les vampires sont inconnus. Jusqu'ici, l'infection a été diagnostiquée chez *Dasypterus floridanus* et *Lasiurus seminola*. Des recherches sont en cours pour déterminer la signification de ces constatations du point de vue de l'épizootologie de la maladie dans ces régions et pour en établir l'importance possible dans l'ensemble du problème de la rage.

Dans son premier rapport, le Comité a souligné les nombreuses lacunes de nos connaissances en matière d'épizootologie de la rage des animaux sauvages et il a recommandé d'entreprendre des études écologiques sur les principaux vecteurs sylvatiques et, corrélativement, sur les caractéristiques de la maladie chez ces espèces. Des travaux de ce genre se poursuivent actuellement dans certaines régions du globe. Les points étudiés sont les suivants: écologie et comportement biologique fondamental des espèces observées; ampleur des déplacements des animaux sauvages enragés; facteurs qui influencent la sensibilité ou la résistance de ces animaux à la rage; méthodes permettant de procéder à un dénombrement exact; estimation de la densité minimum de population nécessaire, pour une espèce animale particulière, à l'établissement d'un état endémique; application de mesures permettant de rester en deçà de ce minimum; inventaire des méthodes et de l'outillage technique exigés par toute opération de lutte.

**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ**  
**SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES**

	Numéro	Prix		
		Fr. s.	s. d.	\$
<b>Administration de la Santé publique, Comité d'experts de l'</b>				
Premier rapport . . . . .	55	1,20	2/3	0,30
Deuxième rapport . . . . .	83	1,—	1/9	0,25
<b>Adoption, Réunion mixte ONU/OMS d'experts des Problèmes de Santé mentale se rattachant à l'</b>				
Rapport final . . . . .	70	0,60	1/3	0,15
<b>Alcool, Comité d'experts de l'</b>				
Premier rapport . . . . .	84	1,—	1/9	0,25
<b>Alcoolisme, Sous-Comité de l'</b>				
Voir sous Santé mentale.				
<b>Alimentation et (de la) Nutrition, Comité mixte FAO/OMS d'experts de l'</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	16	0,60	1/3	0,15
Rapport sur la deuxième session . . . . .	44	1,60	3/-	0,40
Troisième rapport . . . . .	72	0,80	1/6	0,20
<b>Antibiotiques, Comité d'experts des</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	26	0,40	9d.	0,10
<b>Assainissement, Comité d'experts de l'</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	10	1,—	2/-	0,25
Deuxième rapport . . . . .	47	0,60	1/3	0,15
Troisième rapport . . . . .	77	1,—	1/9	0,25
<b>Bilharzose, Comité d'experts de la</b>				
Premier rapport . . . . .	65	1,20	2/3	0,30
<b>Bilharzose en Afrique, Groupe mixte OIHP/OMS d'études sur la</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	17	0,40	9d.	0,10
<b>Brucellose, Comité mixte FAO/OMS d'experts de la (auparavant : Groupe mixte)</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	37	1,—	2/-	0,25
Deuxième rapport . . . . .	67	1,—	2/-	0,25
<b>Choléra, Comité d'experts du</b>				
Premier rapport . . . . .	52	0,60	1/3	0,15
<b>Choléra, Groupe mixte OIHP/OMS d'études sur le</b>				
Rapport sur la troisième session . . . . .	18	0,60	1/3	0,15
<b>Déficiences alimentaires graves lors de calamités, Prophylaxie et traitement des</b>				
Rapport d'un groupe d'experts-conseils . . . . .	45	1,40	2/9	0,35
<b>Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie, Comité d'experts des</b>				
Rapport sur la deuxième session . . . . .	21	0,40	9d.	0,10
Troisième rapport . . . . .	57	0,40	9d.	0,10
Quatrième rapport . . . . .	76	1,—	1/9	0,25

	Numéro	Prix		
		Fr. s.	s. d.	\$
<b>Enfance mentalement insuffisante, Comité mixte d'experts de l'— (OMS, Nations Unies, OIT et UNESCO)</b>				
Rapport . . . . .	75	1,—	1/9	0,25
<b>Enfance physiquement diminuée, Comité mixte d'experts de l'— (OMS, Nations Unies, OIT et UNESCO)</b>				
Premier rapport . . . . .	58	0,80	1/6	0,20
<b>Enseignement infirmier, Conférence sur l'</b>				
Rapport . . . . .	60	0,80	1/6	0,20
<b>Fièvre jaune, Groupe consultatif d'experts de la</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	19	0,40	9d.	0,10
<b>Formation professionnelle et technique du Personnel médical et auxiliaire, Comité d'experts pour la</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	22	1,—	2/-	0,25
Deuxième rapport . . . . .	69	0,80	1/6	0,20
<b>Grippe, Comité d'experts de la</b>				
Premier rapport . . . . .	64	0,80	1/6	0,20
<b>Hépatite, Comité d'experts de l'</b>				
Premier rapport . . . . .	62	0,80	1/6	0,20
<b>Hygiène des Gens de Mer, Comité mixte OIT/OMS de l'</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	20	0,40	9d.	0,10
<b>Insecticides, Comité d'experts des</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	4	1,20	2/3	0,30
Rapport sur la deuxième session . . . . .	34	2,20	4/3	0,55
Troisième rapport . . . . .	46	1,—	2/-	0,25
Quatrième rapport . . . . .	54	2,60	5/-	0,65
<b>Lèpre, Comité d'experts de la</b>				
Premier rapport . . . . .	71	0,80	1/6	0,20
<b>Lutte antivénéérienne aux Etats-Unis d'Amérique</b>				
Rapport de la Commission de l'OMS pour l'Etude de la Syphilis . . . . .	15	1,80	3/6	0,45
<b>Maladies rhumatismales, Comité d'experts des</b>				
Premier rapport . . . . .	78	1,—	1/9	0,25
<b>Maladies vénériennes et Tréponématoses, Comité d'experts des</b>				
Rapport sur la troisième session . . . . .	13	0,80	1/6	0,20
Quatrième rapport . . . . .	63	2,20	4/3	0,55
Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire				
Rapport sur la première session . . . . .	14	1,—	2/-	0,25
Rapport sur la deuxième session . . . . .	33	0,80	1/6	0,20
Troisième rapport . . . . .	79		<i>En préparation</i>	
<b>Maternité, Comité d'experts de la</b>				
Premier rapport : Etude préliminaire . . . . .	51	0,60	1/3	0,15
<b>Médecine du Travail, Comité mixte OIT/OMS de la</b>				
Deuxième rapport . . . . .	66	0,80	1/6	0,20

	Numéro	Prix		
		Fr. s.	s. d.	\$
<b>Paludisme, Comité d'experts du</b>				
Rapport sur la troisième session . . . . .	8	1,20	2/3	0,30
Rapport sur la quatrième session . . . . .	39	0,80	1/6	0,20
Cinquième rapport . . . . .	80	1,—	1/9	0,25
<b>Paludisme en Afrique équatoriale, Conférence du</b>				
Rapport . . . . .	38	1,80	3/6	0,45
<b>Peste, Comité de la</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	11	0,80	1/6	0,20
Deuxième rapport . . . . .	74	0,40	9d.	0,10
<b>Pharmacopée internationale, Comité d'experts de la (auparavant: Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées)</b>				
Rapport sur la quatrième session . . . . .	1	0,40	9d.	0,10
Rapport sur la cinquième session . . . . .	12	0,40	9d.	0,10
Rapport sur la sixième session . . . . .	29	0,60	1/3	0,15
Rapport sur la septième session (comprenant le rapport sur la première session du Sous-Comité des Dénominations communes) . . . . .	35	0,80	1/6	0,20
Rapport sur la huitième session (comprenant le rapport sur la deuxième session du Sous-Comité des Dénominations communes) . . . . .	43	1,—	2/-	0,25
Neuvième rapport (comprenant le troisième rapport du Sous-Comité des Dénominations communes) . . . . .	50	1,—	2/-	0,25
<b>Poliomyélite, Comité d'experts de la</b>				
Premier rapport . . . . .	81	2,—	3/6	0,50
<b>Prématurité, Groupe d'experts sur la</b>				
Rapport final . . . . .	27	0,40	9d.	0,10
<b>Rage, Comité d'experts de la</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	28	0,80	1/6	0,20
Deuxième rapport . . . . .	82	1,—	1/9	0,25
<b>Règlement sanitaire international</b>				
Règlement N° 2 de l'Organisation Mondiale de la Santé . . . . .	41	2,60	5/-	0,65
<b>Rickettsioses africaines, Groupe mixte OIHP/OMS d'études sur les</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	23	0,60	1/3	0,15
<b>Santé mentale, Comité d'experts de la</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	9	1,20	2/3	0,30
Rapport sur la deuxième session . . . . .	31		(Epuisé)	
Troisième rapport (« L'hôpital psychiatrique public ») . . . . .	73	1,—	2/-	0,25
<b>Sous-Comité de l'Alcoolisme</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	42		(Epuisé)	
Deuxième rapport . . . . .	48	1,—	2/-	0,25
<b>Services d'Hygiène scolaire, Comité d'experts des</b>				
Rapport sur la première session . . . . .	30		(Epuisé)	