

Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

5 APRIL 2002, 77th YEAR / 5 AVRIL 2002, 77^e ANNÉE

No. 14, 2002, 77, 109-120

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 109 Outbreak news
- 109 Rabies vaccines
- 120 Performance of acute flaccid paralysis (AFP) surveillance and incidence of poliomyelitis, 2001-2002 – Corrigendum
- 120 International Health Regulations

Sommaire

- 109 Le point sur les épidémies
- 109 Vaccins antirabiques
- 120 Fonctionnement de la surveillance de la paralysie flasque aiguë (PFA) et incidence de la poliomyélite, 2001-2002 – Rectificatif
- 120 Règlement sanitaire international

★ OUTBREAK NEWS

Cholera, Malawi. As of 9 March, a total of 22 023 cases had been reported to WHO, including 609 deaths (case-fatality rate, 2.8%), since the beginning of the outbreak on 28 October 2001. The southern region is the worst affected, with 69% of the cases reported so far. Laboratory tests have confirmed *Vibrio cholerae* O1.

The Ministry of Health has reactivated the cholera control task forces at national and district levels to control the epidemic. WHO, together with UNICEF, is assisting the Ministry to coordinate the response. Surveillance has been intensified at district level and temporary cholera control treatment centres have been established. Chlorination of water supplies is under way in the affected communities, and hygiene education has been strengthened. Village committees have been mobilized, encouraging people to use latrines and safe drinking-water. ■

★ LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

Choléra, Malawi. Au 9 mars, un total de 22 023 cas avait été signalé à l'OMS, dont 609 décès (taux de létalité, 2,8%), depuis le début de la flambée le 28 octobre 2001. La région méridionale est la plus touchée, avec 69% des cas notifiés à ce jour. Des tests de laboratoire ont confirmé *Vibrio cholerae* O1.

Le Ministère de la santé a réactivé les groupes de travail pour la lutte contre le choléra aux niveaux national et de district afin de lutter contre l'épidémie. L'OMS, avec l'UNICEF, assiste le Ministère pour la coordination de l'intervention. La surveillance a été intensifiée au niveau du district et des centres temporaires de traitement du choléra ont été mis en place. Le traitement de l'eau par le chlore est en cours dans les communautés touchées, et l'éducation sanitaire a été renforcée. Des comités de village ont été mobilisés, afin d'encourager la population à utiliser des latrines et une eau de boisson saine. ■

Rabies vaccines

WHO position paper

WHO offers information and recommendations on the vaccines represented in the Expanded Programme on Immunization (EPI). According to its global mandate, the Organization is issuing a series of regularly-updated position papers on other vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These position papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. However, limited vaccination for individual protection may be a valuable supplement to the national programmes as emphasized in this policy document. The position papers summarize essential background information on the re-

Vaccins antirabiques

Note d'information de l'OMS

L'OMS fournit des informations et des recommandations concernant les vaccins qui figurent dans le Programme élargi de vaccination (PEV). Conformément à son mandat mondial, l'Organisation publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur les autres vaccins et associations vaccinales contre des maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes d'information portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle. Cependant, certaines vaccinations à des fins de protection individuelle peuvent compléter utilement les programmes nationaux, ainsi que le met en évidence le présent document. Les notes d'information résument les

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 230.–

6.500 1.2002

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

spective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts inside and outside WHO, and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, the position papers may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

Summary and conclusion

Rabies is a viral zoonosis and carnivores such as foxes and racoons, as well as many bat species, are wildlife hosts of the rabies virus in nature. Globally, in terms of human disease dogs represent the most important reservoir. Infection of humans usually follows bites by rabid animals and is almost invariably fatal once signs of disease occur. More than 2.5 billion people live in regions where rabies is endemic. It is estimated that each year at least 50 000 people die from rabies, and more than 10 million receive post-exposure vaccination against this disease. Children aged 5-15 years are at particular risk. More than 99% of all human deaths from rabies occur in Asia, Africa and South America; India alone reports 30 000 deaths annually.

For more than 100 years, rabies vaccines of nerve tissue origin have been used for vaccination of humans following exposure to rabid animals. These vaccines are considered inexpensive, but are of relatively low potency per dose, and

données générales essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants, et donnent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial. Les documents ont été examinés par un certain nombre d'experts à l'intérieur et à l'extérieur de l'OMS, et sont conçus pour être utilisés

essentiellement par les responsables nationaux de la santé publique et des programmes de vaccination. Ces notes d'information peuvent également être utiles aux organismes internationaux de financement, aux fabricants de vaccins, aux membres des professions médicales et aux médias scientifiques.

Résumé et conclusion

La rage est une zoonose virale et des carnivores tels que le renard et le raton laveur, ainsi que de nombreuses espèces de chiroptères, sont dans la nature les hôtes sauvages du virus rabique. A l'échelle mondiale, et concernant la forme humaine de la maladie, les chiens représentent le réservoir le plus important. L'infection humaine est en général consécutive à la morsure par des animaux enrégés et elle est presque invariablement fatale après apparition des signes de la maladie. Plus de 2,5 milliards de personnes habitent des régions d'endémie rabique. On estime que 50 000 personnes au moins meurent chaque année de rage et que plus de 10 millions reçoivent une vaccination après exposition. L'enfant de 5 à 15 ans est particulièrement exposé. Plus de 99% de l'ensemble des décès humains dus à la rage s'observent en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud; à elle seule, l'Inde compte 30 000 décès par an.

Clinically manifest rabies is almost invariably fatal. Post-exposure treatment, including when necessary specific rabies immune globulin, is recommended for all cases of potential infection.¹ It is important to increase supply and accessibility of high-quality rabies vaccine and immune globulin among the poor segments of affected populations. The importance of immediate local treatment of the site of viral entry is emphasized.

Where rabies is a public health issue, control of rabies in dogs is an essential component. A combination of initiatives, including vaccination of dogs with minimum 80% coverage, is recommended.

Rabies vaccines of nerve tissue origin may induce serious neurological complications. In addition, these vaccines require more injections because of inferior protective potency per dose. Therefore, nerve tissue vaccines should be replaced by modern, safe and efficacious vaccines.

Pre-exposure vaccination is recommended for all individuals at increased risk of contracting rabies, either by nature of their residence or occupation, or when travelling to rabies enzootic areas. In such areas children aged 5-15 years are at particular risk of exposure to rabies virus.

WHO encourages carefully designed studies on the feasibility and impact of incorporating modern rabies vaccines in the early immunization programmes of infants and children in communities where rabies is a major health problem. Also, the feasibility and long-term outcome of intradermal pre-exposure immunization of young children needs further assessment.

Where rabies poses a significant health problem and money and vaccines are in short supply, the use of the intradermal route for post-exposure treatment should be considered. Appropriate staff training to ensure correct storage, reconstitution and injection is essential for successful intradermal immunization.

Pendant plus de 100 ans, les vaccins antirabiques préparés sur tissu nerveux ont été utilisés pour la vaccination humaine après exposition à des animaux enrégés. Ces vaccins sont considérés comme bon marché, mais leur activité par dose est relativement faible, et

¹ For further information, please refer to *WHO Expert Committee on Rabies*. WHO Technical Report Series No. 824, 1992 (particularly Annex 2 – Guide for post-exposure treatment).

¹ Pour plus de détails, consulter le rapport du *Comité OMS d'experts de la rage*, OMS, Série de Rapports techniques, N° 824, 1992 (en particulier à l'annexe 2 – Conduite à tenir pour le traitement après exposition).

those produced on sheep or goat brain are frequently associated with serious adverse events. Many of the poor populations most at risk of contracting rabies still depend on nerve tissue vaccines, whereas in affluent populations safe and highly efficacious rabies vaccines produced in cell culture (hereafter referred to as cell-derived rabies vaccines) have been available for 20-30 years. Cell-derived vaccines are used not only for post-exposure treatment, but also for pre-exposure (pre-emptive) protection of persons at risk.

In many countries very potent veterinary rabies vaccines are produced and widely applied for immunization of domestic animals (mostly dogs and cats), and in industrialized countries oral vaccines are used for the immunization of wildlife hosts of rabies virus. So far, however, attempts at controlling animal rabies have largely failed in most poor regions of the world.

Background Public health impact of rabies

In about 100 countries, rabies is enzootic in both wild and domestic animals and poses a potential threat to a considerable proportion of the more than 2.5 billion people living in these areas. Some island states such as Iceland, Japan and the United Kingdom, and European states such

as Belgium, Finland, France, Greece, Norway, Portugal, Spain, Sweden and Switzerland, are now considered free of

ceux qui sont fabriqués sur encéphale de mouton ou de chèvre sont fréquemment associés à des réactions indésirables graves. La plupart des populations pauvres les plus exposées au risque de contamination rabique doivent encore recourir aux vaccins préparés sur tissu nerveux, alors que des vaccins antirabiques sûrs et hautement efficaces produits sur culture cellulaire (désignés par la suite par l'expression «vaccins antirabiques de culture cellulaire») sont

à disposition depuis 20-30 ans dans les populations prospères. Les vaccins préparés sur culture cellulaire ne sont pas seulement utilisés pour le traitement après exposition, mais également pour la protection avant exposition (prévention) chez les personnes à risque.

Dans de nombreux pays, des vaccins antirabiques très actifs destinés à l'animal sont fabriqués et utilisés largement pour la vaccination des animaux domestiques, chiens et chats essentiellement, et, dans les pays industrialisés, des vaccins oraux sont utilisés pour la vaccination de la faune sauvage hôte du virus rabique. Jusqu'ici, les tentatives de lutte contre la rage animale ont cependant généralement échoué dans la plupart des régions pauvres.

Considérations générales Importance de la rage pour la santé publique

Dans une centaine de pays, la rage est enzootique, tant chez les animaux sauvages que domestiques, et menace potentiellement bon nombre des habitants de ces régions dont la population dépasse 2,5 milliards. Certains pays insulaires, tels que l'Islande, le Japon et le Royaume-Uni, ainsi que des pays européens comme la Belgique, l'Espagne, la Finlande, la France, la Grèce, la Norvège, le Portugal, la Suède et la Suisse, sont maintenant

considérés comme indemnes de rage. Jusqu'en 1995, l'Australie était considérée comme indemne de rage, mais une souche de

La rage clinique est presque toujours fatale. Le traitement après exposition, y compris si nécessaire l'administration d'immunoglobulines antirabiques spécifiques, est recommandé dans tous les cas d'infection potentielle.¹ Il est important d'augmenter l'approvisionnement et l'accessibilité des fractions pauvres des populations touchées à des vaccins antirabiques et des immunoglobulines antirabiques de grande qualité. Il faut souligner l'importance du traitement local immédiat de la porte d'entrée du virus.

Quand la rage est un problème de santé publique, la lutte contre la rage canine est une composante essentielle. La combinaison de plusieurs initiatives, notamment la vaccination de la population canine avec une couverture minimale de 80%, est recommandée.

Les vaccins antirabiques préparés sur tissu nerveux sont susceptibles de provoquer des complications neurologiques graves. En outre, le nombre d'injections nécessaires avec ces vaccins est plus grand en raison du pouvoir protecteur plus faible de la dose vaccinante. Par conséquent, les vaccins préparés sur tissu nerveux devraient être remplacés par des vaccins modernes, sûrs et efficaces.

La vaccination avant exposition est recommandée chez toutes les personnes exposées à un risque accru de contamination rabique, soit en raison de leur lieu de résidence ou de leur profession, soit parce qu'elles voyagent dans des zones d'enzootie rabique. Dans ces régions, l'enfant de 5 à 15 ans a un risque particulier d'exposition au virus rabique.

L'OMS encourage la réalisation d'études soigneusement conçues sur la faisabilité et l'impact de l'introduction des vaccins antirabiques modernes dans les programmes de vaccination précoce du nourrisson et de l'enfant dans les communautés où la rage est un problème de santé publique majeur. La faisabilité et les conséquences à long terme de la vaccination intradermique avant exposition du jeune enfant doivent en outre être évaluées plus précisément.

Quand la rage est un problème sanitaire important et que les ressources financières et les vaccins font défaut, on envisagera un traitement de postexposition par voie intradermique. Il est indispensable de former convenablement le personnel pour que le vaccin soit stocké, reconstitué et injecté correctement, afin de garantir le succès de la vaccination intradermique.

rabies. Until 1995, Australia was considered to be rabies-free, but in 1996 a rabies-related lyssavirus (type 7) was discovered in flying foxes, a bat species. More than 99% of all human deaths due to rabies occur in tropical developing countries in Africa, Asia and South America.

Among human infections, rabies is believed to be the tenth most common cause of death. Once clinical symptoms have occurred, the disease is almost invariably fatal. However, reporting is often incomplete and the estimated 50 000 deaths per year may be an underestimate. Asia accounts for more than 90% of all rabies fatalities. India alone reports 30 000 deaths per year, i.e. an annual incidence of approximately 3 deaths per 100 000 population. Annual incidences of 0.01-0.2 deaths per 100 000 are reported from Latin America. In Africa, 0.001 to 13 deaths per 100 000 are reported, but rabies is grossly underreported in many countries.

Although all age groups are susceptible, rabies is most common in people aged under 15 years, with 30%-50% of post-exposure treatments given to children aged 5-14 years, the majority being male. The most severe injuries such as multiple head and/or neck bites have the shortest incubation period and tend to occur in the youngest children. Since many of these exposures are never reported, it is likely that there is a high proportion of young children dying from undiagnosed rabies.

Whereas most wild mammals can become infected, susceptibility to rabies shows considerable variation among species. In southern Africa, parts of the Caribbean, North America and Europe the principal mammalian reservoir are wild carnivores. In Europe and the Arctic and sub-Arctic regions, the main wildlife vector is the fox. In North America striped skunks, racoons, coyotes and insectivorous bats also transmit rabies. In Africa animal reservoirs include the mongoose and jackal, in western Asia the wolf and in Latin America the vampire bat. However, in Asia, parts of Latin America and large parts of Africa, dogs remain the principal host and transmitter of rabies to humans.

In North America and Europe, rabies in domestic animals is well under control. However, in both Canada and the United States, the rapid spread of rabies in racoons is currently causing concern. In Europe, 20 years of oral fox vaccination programmes have reduced the annual number of infected animals from over 20 000 to approximately 6 000, with countries in central and eastern Europe accounting for most cases today.

Post-exposure treatment to prevent human rabies using a combination of vaccine and rabies immunoglobulin, and under certain circumstances elimination of dogs, have significantly contributed to a reduction of human deaths from rabies in countries such as China, Indonesia, Thailand and Viet Nam. However, approximately 6 million people still receive post-exposure treatment annually, the majority in China and India.

lyssavirus (type 7) apparentée au virus de la rage a été découverte en 1996 chez une espèce de chiroptère, la roussette de Gould (*Pteropus alecto gouldi*). Plus de 99% de tous les décès humains dus à la rage s'observent dans des pays tropicaux en développement, en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud.

On estime que, parmi les infections humaines, la rage est la dixième des causes les plus fréquentes de décès. Une fois les manifestations cliniques apparues, la maladie est presque toujours fatale. Cependant, la déclaration des cas est souvent incomplète et le nombre de décès estimé à 50 000 par an pourrait être sous-estimé. L'Asie compte plus de 90% de tous les décès dus à la rage. L'Inde, à elle seule, déclare 30 000 décès par an, soit une incidence annuelle d'environ 3 décès pour 100 000 habitants. Dans les pays de l'Amérique latine, l'incidence annuelle déclarée est de 0,01-0,2 décès pour 100 000. En Afrique, des taux de 0,001 à 13 décès pour 100 000 sont signalés, mais la rage est notoirement sous-notifiée dans de nombreux pays.

Si toutes les classes d'âge sont sensibles, la rage est particulièrement fréquente chez les moins de 15 ans, avec 30%-50% des traitements de postexposition administrés à des enfants de 5-14 ans, de sexe masculin pour la plupart. Les blessures les plus graves, telles que les morsures multiples à la tête et/ou au cou, sont suivies des durées d'incubation les plus courtes et s'observent généralement chez les enfants les plus jeunes. Un grand nombre de ces expositions n'étant jamais déclaré, il est probable qu'une proportion importante des jeunes enfants meurt de rage non diagnostiquée.

Si la plupart des mammifères sauvages peuvent être infectés, la sensibilité au virus de la rage varie considérablement avec l'espèce. Dans le sud de l'Afrique, certaines parties des Caraïbes, l'Amérique du Nord et l'Europe, le réservoir mammalien principal est représenté par les carnivores sauvages. En Europe et dans les régions arctiques et subarctiques, le premier vecteur sauvage est le renard. En Amérique du Nord, la rage est aussi transmise par la mouffette rayée, le raton laveur, le coyote et les chiroptères insectivores. En Afrique, le réservoir animal inclut la mangouste et le chacal, en Asie de l'Ouest, le loup, et en Amérique latine, un chiroptère, le vampire. Toutefois, en Asie, ainsi que dans certaines régions d'Amérique latine et une grande partie de l'Afrique, le chien reste l'hôte et le vecteur essentiel de transmission de la rage à l'homme.

En Amérique du Nord et en Europe, la rage des animaux domestiques est bien maîtrisée. Toutefois, au Canada comme aux Etats-Unis, le développement rapide de la rage chez le raton laveur est actuellement préoccupant. En Europe, les programmes de vaccination orale du renard qui durent depuis 20 ans ont ramené le nombre annuel d'animaux infectés de plus de 20 000 à environ 6 000, les pays de l'Europe orientale et centrale comptabilisant la plupart des cas à l'heure actuelle.

Le traitement de postexposition pour prévenir la survenue de la rage humaine associant l'administration du vaccin et des immunoglobulines antirabiques, combiné dans certains cas à l'élimination des chiens, a notablement contribué à la diminution des décès humains par rage dans des pays tels que la Chine, l'Indonésie, la Thaïlande et le Viet Nam. Il reste que 6 millions environ de personnes reçoivent annuellement un traitement de postexposition, la plupart en Chine et en Inde.

The pathogen and disease

Rabies virus belongs to the genus *Lyssavirus* within the family *Rhabdoviridae*. The genus *Lyssavirus* includes 7 types, of which type 1 represents the classic rabies virus.

The rabies virus is bullet-shaped and measures approximately 180×75 nm. The RNA genome encodes 5 proteins: the glycoprotein (G) is the primary structural component of the surface spikes embedded in the viral envelope and is associated with the smaller M protein. Enclosed by the host-cell derived envelope is an infectious viral core of nucleocapsid (N) proteins, thus encapsidating the viral genome and the RNA polymerase. The NS protein is associated with the nucleocapsid.

Rabies virus is stable between pH 3 and 11 and may survive for many years at -70 °C or when freeze-dried and kept at $0-4$ °C. It is rapidly inactivated by desiccation, UV and X-ray exposure, sunlight, trypsin, β -propiolactone, ether and detergents.

Rabies is a zoonosis and human infection by rabies virus occurs usually as a result of a transdermal bite or scratch by an infected animal. Transmission may also occur when infectious material, usually saliva, comes into contact with the victim's mucosa or fresh skin lesions, or on very rare occasions through inhalation of virus-containing aerosol. The virus first binds to receptors on the muscle cells, but is highly neurotropic through the rest of the infection. In general the incubation period is inversely related to the size of inoculum, degree of innervation and proximity of the bite to the central nervous system. With extremes of 4 days to several years, the incubation period is generally between 20 and 90 days.

The initial symptoms of rabies are often mild fever and pain or paresthesia at the wound site. As the virus spreads in the central nervous system, progressive encephalitis develops. Furious rabies is a rapidly fatal brainstem encephalitis characterized by hydrophobia or aerophobia, hyperactivity and fluctuating consciousness. Bizarre behaviour and a lack of focal neurological signs are typical features. Phobic reflexes involve jerky inspiratory spasms that may end in opisthotonos, generalized convulsions and cardiorespiratory arrest. The disease is almost always fatal and without intensive care the patient will die within a few days. Paralytic rabies runs a less dramatic course, but the final outcome is the same. Flaccid paralysis ascending with pain and fasciculation in the affected muscles and mild sensory disturbances will precede death from bulbar and respiratory paralysis. However, even in the absence of intensive care, such patients may survive for about a month.

No tests are currently available to diagnose rabies infection in humans before the onset of clinical disease. Furthermore, since the virus resides intracellularly, probably within myocytes or neurones at the site of the bite, it is immunologically protected, difficult to detect and does not stimulate antibodies until late in the infection. Treatment should therefore be implemented promptly in every case suspected of infection with rabies virus. To prevent a fatal outcome, therapy must be initiated before the virus reaches the central nervous system and clinical signs appear.

L'agent pathogène et la maladie

Le virus de la rage est du genre *Lyssavirus* et de la famille des *Rhabdoviridae*. Le genre *Lyssavirus* comporte 7 types, le type 1 étant le virus rabique classique.

Le virus rabique a une forme de «balle de fusil» et environ 180 nm de long pour 75 nm de diamètre. Le génome est constitué d'un ARN qui code pour 5 protéines: la glycoprotéine (G) est la protéine de structure essentielle des projections de surface qui hérissent l'enveloppe virale et est associée à une protéine M plus petite. A l'intérieur de cette enveloppe dérivée de la membrane de la cellule hôte se trouve le nucléoïde viral infectieux qui comporte les protéines nucléocapsidiques (N), encapsidant le génome viral et l'ARN polymérase. La protéine NS est associée à la nucléocapside.

Le virus rabique est stable entre pH 3 et pH 11 et peut survivre de nombreuses années à -70 °C ou à $0-4$ °C après lyophilisation. Il est rapidement inactivé par la dessiccation, le rayonnement UV et les rayons X, la lumière solaire, la trypsine, la β -propiolactone, l'éther et les détergents.

La rage est une zoonose et l'infection humaine par le virus de la rage résulte en général de morsures ou de griffures ayant traversé le derme par un animal infecté. La transmission est également possible par contact avec des matériels contaminés, la salive le plus souvent, avec les muqueuses ou des lésions cutanées récentes chez la victime ou, beaucoup plus rarement, par inhalation d'aérosol contenant le virus. Le virus se lie tout d'abord à des récepteurs des cellules musculaires, mais est fortement neurotrope pendant toute la suite de l'infection. En général, la durée de l'incubation est inversement proportionnelle à la taille de l'inoculum, à l'importance de l'innervation et à la distance qui sépare la morsure du système nerveux central. La durée de l'incubation est en général de 20 à 90 jours avec des extrêmes de 4 jours et plusieurs années.

Les premiers symptômes de la rage sont souvent une fièvre légère et une douleur ou une paresthésie localisée au niveau de la morsure. Au fur et à mesure que le virus se propage dans le système nerveux central apparaît une encéphalite progressive. La rage, sous sa forme furieuse, est une encéphalite fatale du tronc cérébral caractérisée par l'hydrophobie ou l'aérophobie, une hyperactivité et des niveaux de conscience fluctuants. La bizarrerie du comportement et l'absence de signes neurologiques focalisés sont caractéristiques. Les réflexes phobiques entraînent des spasmes inspiratoires qui peuvent aboutir à l'opisthotonos, à des convulsions généralisées et à l'arrêt cardiorespiratoire. La maladie est presque toujours fatale et en l'absence de soins intensifs le patient meurt en quelques jours. L'évolution de la rage sous sa forme paralytique est moins spectaculaire, mais l'issue finale est identique. Une paralysie flasque ascendante accompagnée de douleur et de fasciculation des muscles atteints ainsi que de troubles sensoriels légers précède la mort par paralysie bulbaire et respiratoire. Cependant, même en l'absence de soins intensifs, les patients peuvent survivre pendant près d'un mois.

Il n'existe pas actuellement de test qui permette de diagnostiquer l'infection humaine par le virus de la rage avant le début de la phase clinique. En outre, dans la mesure où le virus est intracellulaire, probablement localisé dans les myocytes ou les neurones du site de la morsure, il est immunologiquement protégé, difficile à déceler, et ne stimule pas la formation d'anticorps avant que l'infection soit déjà bien évoluée. Le traitement doit par conséquent être mis en œuvre rapidement dans tous les cas d'infection présumée par le virus rabique. Pour éviter une issue fatale, le traitement doit être instauré avant que le virus atteigne le système nerveux central et que les signes cliniques apparaissent.

Protective immune response

In natural infection, rabies virus is largely unavailable to the immune system and the immune response is usually slow. Thus, there is a delayed antibody response to both the G and N protein and the number of natural killer cells are in general reduced, implying deficits of immune recognition or activation. Furthermore, in patients with paralytic rabies, lymphocyte proliferation seems to be impaired.

Following vaccination with modern cell-derived rabies vaccines, a prompt and highly protective antibody response is elicited. Immunity is believed to depend mainly upon the CD4+ T-cell dependent neutralizing antibody response to the G protein. Also, cell-mediated immunity has long been recognized as an important part of the defence against rabies. Cells presenting fragments of the G protein are the targets of cytotoxic T-cells and the N protein induces T-helper cells.

The justification for rabies vaccination

In the majority of industrialized countries, human rabies is under control, mainly due to oral vaccination of wildlife and mandatory parenteral vaccination of domestic animals. However, about 98% of human rabies occurs in regions with large numbers of both stray and domestic dogs. Measures to control rabies in these areas, such as bait-based vaccination of wildlife, elimination of stray dogs and vaccination of domestic dogs, have not yet been fully implemented.

Rabies is currently an incurable disease. Antiviral agents, interferon and massive doses of rabies immune globulin have been used to treat human cases, but seem only to prolong the clinical course without affecting fatality. However, post-exposure treatment initiated at an early stage using rabies vaccine in combination with rabies immune globulin may be 100% effective in preventing death. Given pre-emptively, modern rabies vaccines produce an antibody response in over 99% of vaccinees. In the United States, more than 50 000 doses have been given to persons at increased risk of rabies, and not a single case has been reported among these recipients.

Rabies vaccines

More than 100 years ago, Louis Pasteur and his colleagues developed the first crude rabies vaccine based on attenuated virus from desiccated nerve tissue. Unfortunately, the majority of post-exposure immunizations against rabies are still performed with vaccines of crude nerve tissue origin. Although continuously improved over the years, inactivated vaccines produced in sheep or goat brains (Semple) or suckling mouse brain (Fuenzalida) may be associated with serious adverse events. Possible post-vaccinal neurological reactions may include meningoencephalitis, meningoencephalomyelitis, mononeuritis multiplex, dorsolumbar transverse myelitis and ascending paralysis of the Landry type, usually occurring between 1 and 2 weeks after the first injection. With the Semple-type vaccines, the incidence of neurological reactions varies between 1 in 200 and 1 in 1 600 recipients, with a lethality of up to 14%. Vac-

Réponse immunitaire protectrice

Lors de l'infection naturelle, le virus de la rage n'est pas exposé au système immunitaire et la réponse immunitaire se constitue habituellement lentement. Par conséquent, la réponse en anticorps vis-à-vis des protéines G et N est retardée et le nombre de cellules tueuses naturelles est en général réduit, ce qui implique un déficit de la reconnaissance ou de l'activation immunitaire. En outre, quand le patient est atteint de la forme paralytique de la rage, il semble que la prolifération lymphocytaire soit diminuée.

La vaccination par les vaccins antirabiques modernes préparés sur culture cellulaire est suivie de l'apparition d'une réponse humorale rapide et hautement protectrice. On pense que l'immunité reposerait essentiellement sur la réponse en anticorps neutralisants dirigée contre la protéine G médiée par les lymphocytes T CD4+. On a en outre identifié depuis longtemps l'importance de l'immunité à médiation cellulaire dans la défense contre la rage. Des cellules présentatrices de fragments de la protéine G sont la cible des lymphocytes T cytotoxiques et la protéine N induit les lymphocytes T auxiliaires.

Justification de la vaccination antirabique

Dans la plupart des pays industrialisés, la rage humaine est maîtrisée, grâce essentiellement à la vaccination orale de la faune sauvage et à la vaccination parentérale obligatoire des animaux domestiques. Cependant, 98% des cas de rage humaine s'observent dans des régions où les chiens errants et domestiques sont très nombreux. Les mesures de lutte contre la rage dans ces régions, par exemple la vaccination de la faune sauvage au moyen d'appâts, l'élimination des chiens errants et la vaccination des chiens domestiques, n'ont pas encore été pleinement appliquées.

La rage est actuellement une maladie incurable. Les antiviraux, l'interféron et l'administration de doses massives d'immunoglobulines antirabiques ont été utilisés pour traiter des cas de rage humaine, mais semblent seulement prolonger l'évolution clinique sans modifier la létalité. Cependant, la mise en œuvre précoce du traitement de postexposition associant la vaccination antirabique et l'administration d'immunoglobulines antirabiques peut prévenir le décès avec une efficacité de 100%. Administrés préventivement, les vaccins antirabiques modernes suscitent une réponse en anticorps chez plus de 99% des vaccinés. Aux Etats-Unis, plus de 50 000 doses ont été administrées à des personnes exposées à un risque accru d'infection rabique, et pas un seul cas n'a été déclaré chez ces receveurs.

Les vaccins antirabiques

Il y a plus de 100 ans, Louis Pasteur et ses collaborateurs ont mis au point les premiers vaccins antirabiques non purifiés, obtenus en atténuant progressivement l'activité du virus par dessiccation du tissu nerveux. Malheureusement, la plupart des vaccinations après exposition sont encore réalisées au moyen de vaccins non purifiés préparés sur tissu nerveux. Même s'ils ont été continuellement améliorés au cours des années, les vaccins inactivés préparés sur encéphale de mouton ou de chèvre (Semple) ou sur encéphale de souriceau à la mamelle (Fuenzalida) sont parfois associés à des réactions indésirables graves. Des réactions neurologiques post-vaccinales sont possibles, notamment méningo-encéphalite, méningo-encéphalomyélite, multinévrite, myélite aiguë transverse et paralysie ascendante de type syndrome de Landry, qui se déclarent en général 1 à 2 semaines après la première injection. Avec les vaccins de type Semple, l'incidence des réactions neurologiques est de 1 pour 200 à 1 pour 1 600 receveurs, le taux de létalité atteignant

cines of the Fuenzalida type are associated with neurological complications in about 1 in 8 000 to 1 in 27 000 courses. Furthermore, in terms of protective potency these vaccines are inferior to modern cell-derived vaccines. A complete post-exposure treatment using nerve tissue vaccines involves a prolonged and painful immunization course of up to 23 injections. Obviously, these vaccines are not recommended for pre-exposure immunization.

The human diploid cell rabies vaccine was introduced in 1967 and is regarded as the gold standard for rabies vaccines. However, the more recently developed and less expensive purified chick embryo cell vaccine and purified Vero cell rabies vaccine have comparable characteristics. They are all lyophilized and must be reconstituted. The potency of all cell-derived vaccines is assessed using a National Institutes of Health test and the WHO requirement is a potency of at least 2.5 IU per intramuscular dose.

Human diploid cell rabies vaccines are based on the Pitman-Moore L503 strain or, in one case, the Flury strain of rabies virus. Human diploid cell rabies vaccines have been given to more than 1.5 million people worldwide. Its protective efficacy in situations of heavy exposure has been shown in the Islamic Republic of Iran where none of 45 persons who received post-exposure treatment with this vaccine developed rabies following severe bites by rabid dogs or wolves.

The purified Vero cell rabies vaccine contains the Wistar strain of the virus, but with the Vero cell line as substrate. Clinical studies with the purified Vero cell vaccine show neutralizing antibody responses both after primary and secondary immunizations that are fully comparable to those seen after vaccination with the human diploid cell vaccines. In Thailand, post-exposure treatment using purified Vero cell vaccine and rabies immune globulin has been shown to be protective.

Purified chick embryo cell rabies vaccine is prepared from inactivated rabies virus of the Flury LEP-25 strain. No clinically important differences were observed when this vaccine was evaluated together with human diploid cell vaccines in studies on post-exposure protection of animals and humans and in pre-exposure immunogenicity studies. More than 30 million doses of the purified chick embryo cell vaccine have been administered worldwide.

Purified duck embryo rabies vaccine showed similar qualities as the other cell-derived rabies vaccines, but is no longer manufactured.

Despite applying potent, modern, cell-derived vaccines, about 1 "failure" in 1 million post-exposure treatments does occur. Careful analyses show that such failures are almost always associated with severe lesions on or near the head and/or inappropriate administration of the treatment.

There are no contraindications to any of these vaccines being used for post-exposure treatment. Should an allergic reaction occur, the modern vaccines of different cell substrate origin may replace each other. Pregnancy is not a contraindication to post-exposure treatment.

Although associated with mild and transient reactions, all the cell-derived rabies vaccines are considered safe. With human diploid cell vaccines, which are most thoroughly

14%. Les vaccins de type Fuenzalida sont associés à des réactions neurologiques avec un taux de 1 pour 8 000 à 1 pour 27 000 séries d'injections. De plus, en termes de pouvoir protecteur, ces vaccins sont inférieurs aux vaccins de culture cellulaire modernes. Le traitement complet après exposition au moyen de vaccins préparés sur tissu nerveux comporte une série longue et pénible d'injections allant jusqu'à 23. Il est évident que ces vaccins ne sont pas recommandés en vaccination avant exposition.

Le vaccin antirabique préparé sur cellules diploïdes humaines a été introduit en 1967 et est considéré comme le vaccin antirabique de référence. Toutefois, les vaccins mis au point plus récemment et moins coûteux tels que le vaccin purifié préparé sur cellules d'embryon de poulet et le vaccin purifié préparé sur cellules Vero ont des caractéristiques comparables. Ils sont présentés sous forme lyophilisée et doivent être reconstitués. L'activité de tous les vaccins de culture cellulaire est évaluée au moyen d'un test des *National Institutes of Health*, et la norme OMS spécifie un pouvoir protecteur d'au moins 2,5 UI par dose vaccinante intramusculaire.

Les vaccins antirabiques préparés sur cellules diploïdes humaines utilisent la souche Pitman-Moore L503 ou, dans un cas, la souche Flury. Les vaccins antirabiques obtenus sur cellules diploïdes humaines ont été administrés à plus de 1,5 million de personnes dans le monde. Leur efficacité protectrice en cas d'exposition majeure a été mise en évidence en République islamique d'Iran où aucune des 45 personnes ayant reçu un traitement de postexposition n'a été atteinte de rage à la suite de morsures graves par des chiens ou des loups enragés.

Le vaccin antirabique préparé sur cellules Vero utilise la souche Wistar de virus rabique et la lignée cellulaire Vero comme substrat. Les essais cliniques avec le vaccin purifié obtenu sur cellules Vero mettent en évidence des réponses en anticorps neutralisants après primovaccination et rappel tout à fait comparables à celles qu'on observe après utilisation des vaccins préparés sur cellules diploïdes humaines. En Thaïlande, le traitement après exposition associant le vaccin purifié préparé sur cellules Vero et les immunoglobulines antirabiques s'est montré protecteur.

Le vaccin antirabique purifié obtenu sur cellules d'embryon de poulet est préparé à partir de virus inactivé de souche Flury LEP-25. Aucune différence cliniquement importante n'a été observée lorsque ce vaccin a été comparé au vaccin obtenu sur cellules diploïdes humaines dans des études sur la protection après exposition de l'homme et de l'animal et sur l'immunogénicité en vaccination préventive. Plus de 30 millions de doses de vaccin purifié préparé sur cellules d'embryon de poulet ont été administrées dans le monde.

Un vaccin antirabique purifié préparé sur cellules d'embryon de canard a montré des qualités comparables à celles des autres vaccins antirabiques de culture cellulaire, mais n'est plus fabriqué.

Même en utilisant des vaccins de culture cellulaire modernes et puissants, on observe environ 1 «échec» sur 1 million de traitements après exposition. Une analyse attentive montre que ces échecs sont presque toujours associés à des lésions graves de la tête ou proches de celle-ci et/ou que l'administration du traitement était inappropriée.

Il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation du traitement après exposition pour aucun de ces vaccins. En cas de réaction allergique, les vaccins modernes préparés sur différents substrats cellulaires peuvent être substitués l'un à l'autre. La grossesse n'est pas une contre-indication au traitement après exposition.

Même s'ils sont associés à des réactions passagères et bénignes, tous les vaccins antirabiques de culture cellulaire sont considérés comme sans danger. Avec les vaccins préparés sur cellules diploï-

investigated, pain, erythema and swelling or itching at the injection site occur among 30%-74% of the recipients. Systemic reactions involving headache, nausea, abdominal pain, muscle aches or dizziness are reported among 5%-40% of vaccinees, and allergic edema in 0.1%. One study reports fever among 3.6% of recipients of the human diploid cell vaccine. Systemic allergic reactions characterized by generalized urticaria accompanied in some cases by arthralgia, angioedema, fever, nausea and vomiting have been reported. They are uncommon in persons receiving primary vaccination, but have occurred in up to 6% of persons receiving a booster dose, with onset after 2-21 days. These reactions have been shown to follow the development of IgE antibodies to β -propiolactone altered human serum albumin in the vaccine (β -propiolactone is used as an inactivating agent). According to the manufacturers of purified Vero cell rabies vaccine and purified chick embryo cell vaccine, allergic reactions are very rare after both primary and booster doses with these vaccines. Studies on the purified Vero cell rabies vaccine report local and general reactions in 10.6% and complaints of mild to moderate reactions in 7% of post-exposure treatment patients. Also, among intradermal or intramuscular recipients of this vaccine, low-grade fever was the only significant systemic event, occurring in 8% of all subjects and most frequently following intramuscular vaccination. In the same study, pruritus at the injection site was the only significant local reaction. Among 88 healthy adults receiving a total of 292 doses of purified chick embryo cell vaccine, 16.4% reported local side effects, whereas 15.1% reported general symptoms.

Other cell-derived vaccines are available on a national scale only. For example, in the United States the Kissling rabies strain has been adapted to replication in lung fibroblasts of fetal rhesus monkeys. The resulting vaccine, which is given according to the same pre- and post-exposure schedules as the human diploid cell vaccine, is considered equally effective and may less often cause allergic reactions. In Japan, a vaccine type similar to the purified chick embryo cell vaccine, but based on the Flury HEP strain, has reached limited distribution. A primary hamster kidney-cell rabies vaccine is mainly used in China where it was licensed in 1989. Each year more than 5 million doses of this vaccine are administered in China, where

des humaines, qui sont les mieux étudiés, on observe au site d'injection douleur, érythème et œdème ou prurit chez 30%-74% des receveurs. On a signalé des réactions généralisées, céphalées, nausées, douleurs abdominales, douleurs musculaires ou vertiges, ou encore un œdème allergique, chez respectivement 5%-40% et 0,1% des vaccinés. Une étude mentionne une réaction fébrile chez 3,6% des receveurs du vaccin produit sur cellules diploïdes humaines. On a rapporté des réactions allergiques générales caractérisées par une urticaire généralisée accompagnée dans quelques cas d'arthralgie, d'œdème de Quincke, de fièvre, de nausées et de vomissements. Ces réactions sont rares lors de la primovaccination, mais ont été observées chez jusqu'à 6% des receveurs d'un rappel, avec un délai d'apparition de 2 à 21 jours. On a montré que ces réactions font suite à la formation d'IgE dirigées contre la sérum-albumine humaine modifiée par la β -propiolactone présente dans le vaccin (la β -propiolactone est utilisée comme agent d'inactivation). D'après les fabricants des vaccins antirabiques purifiés produits sur cellules Vero et sur cellules d'embryon de poulet, les réactions allergiques sont très rares avec ces vaccins, qu'il s'agisse de la primovaccination ou de l'administration des rappels. Les études conduites sur les vaccins antirabiques purifiés produits sur cellules Vero font état de réactions locales et générales ainsi que de réactions bénignes à modérées chez respectivement 10,6% et 7% des patients traités après exposition. En outre, après administration par voie intradermique ou intramusculaire de ce vaccin, la seule manifestation générale importante était une légère réaction fébrile, chez 8% de l'ensemble des sujets, et le plus souvent après vaccination intramusculaire. Dans la même étude, la seule réaction locale importante était un prurit localisé au site d'injection. Parmi 88 adultes en bonne santé ayant reçu au total 292 doses de vaccin purifié obtenu sur cellules d'embryon de poulet, 16,4% ont signalé des effets secondaires locaux, tandis que 15,1% ont signalé des symptômes généraux.

Il existe d'autres vaccins de culture cellulaire, disponibles seulement au plan national. Par exemple, aux Etats-Unis, la souche de virus rabique Kissling a été adaptée à la répllication sur fibroblastes pulmonaires de fœtus de rhesus. Le vaccin ainsi obtenu, administré selon le même schéma vaccinal de pré- et de postexposition que le vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines, est considéré comme aussi efficace et pourrait être moins souvent à l'origine de réactions allergiques. Au Japon, un vaccin comparable au vaccin purifié produit sur cellules d'embryon de poulet, mais avec la souche Flury HEP, est parvenu à une distribution limitée. Un vaccin antirabique préparé sur cellules de rein de hamster de premier explant est utilisé essentiellement en Chine où il a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1989. Chaque année, plus de 5 millions de

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_30305

