Série de rapports technique de l'OMS
1012

Comité OMS d'experts sur la rage

Troisième rapport

Organisation mondiale de la Santé

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), créée en 1948, est une institution spécialisée des Nations Unies qui agit en tant qu'autorité directrice et coordinatrice pour toutes les questions internationales de santé et de santé publique. Elle est tenue par sa Constitution de fournir des informations et des avis objectifs et fiables dans le domaine de la santé humaine, fonction dont elle s'acquitte en partie grâce à son vaste programme de publications.

Dans ses publications, l'Organisation s'emploie à soutenir les stratégies sanitaires nationales et aborde les problèmes de santé publique les plus urgents dans le monde. Afin de répondre aux besoins de ses Etats Membres, quel que soit leur niveau de développement, l'OMS publie des manuels pratiques, des guides et du matériel de formation pour différentes catégories d'agents de santé, des lignes directrices et des normes applicables au niveau international, des bilans et analyses des politiques et programmes sanitaires et de la recherche en santé, ainsi que des rapports de consensus sur des thèmes d'actualité dans lesquels sont formulés des avis techniques et des recommandations à l'intention des décideurs. Ces ouvrages sont étroitement liés aux activités prioritaires de l'Organisation, à savoir la prévention et l'endiguement des maladies, la mise en place de systèmes de santé équitables fondés sur les soins de santé primaires et la promotion de la santé individuelle et collective. L'accession de tous à un meilleur état de santé implique l'échange et la diffusion d'informations tirées du fonds d'expérience et de connaissance de tous les Etats Membres ainsi que la collaboration des responsables mondiaux de la santé publique et des sciences biomédicales.

Pour qu'informations et avis autorisés en matière de santé soient connus le plus largement possible, l'OMS veille à ce que ses publications aient une diffusion internationale et elle encourage leur traduction et leur adaptation. En aidant à promouvoir et protéger la santé ainsi qu'à prévenir et à combattre les maladies dans le monde, les publications de l'OMS contribuent à la réalisation du but premier de l'Organisation — amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible.

Dans la Série de *Rapports techniques de l'OMS* sont publiées les observations et conclusions d'un certain nombre de groupes internationaux d'experts qui donnent à l'Organisation des avis scientifiques et techniques à jour sur une vaste gamme de sujets intéressant la médecine et la santé publique. Les membres de ces groupes d'experts ne reçoivent aucune rémunération; ils apportent leurs services à titre personnel et non en qualité de représentants de gouvernements ou d'autres organismes; les vues qu'ils expriment ne représentent pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'OMS.

Pour plus d'informations, contactez les Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20, avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (tél. +41 22 791 3264 ; fax : +41 22 791 4857; mél : bookorders@who.int ; commande en ligne : http://www.who.int/bookorders).

Série de rapports technique de l'OMS
1012

Comité OMS d'experts sur la rage

Troisième rapport

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

Organisation mondiale de la Santé

Comité OMS d'experts sur la rage, troisième rapport [WHO expert consultation on rabies, third report]

(Série de rapports techniques de l'OMS, No 1012)

ISBN 978-92-4-002771-8 (version électronique)
ISBN 978-92-4-002772-5 (version imprimée)
ISSN 0373-3998

©Organisation mondiale de la Santé, 2021

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY NC-SA 3.0 IGO ; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.fr).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'oeuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'oeuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci dessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'oeuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation de l'emblème de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette oeuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle oeuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette oeuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/).

Citation suggérée. Comité OMS d'experts sur la rage, troisième rapport [WHO expert consultation on rabies, third report]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2021 (Série de rapports techniques de l'OMS, No. 1012). Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse http://apps.who.int/iris.

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir http://apps.who.int/bookorders. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir http://www.who.int/about/licensing.

Matériel attribué à des tiers. Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente oeuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente oeuvre.

Clause générale de non responsabilité. Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

La présente publication exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ni les politiques de l'Organisation mondiale de la Santé.

La traduction française a été réalisée par Dr Hervé Bourhy, Unité de la Rage, Institut Pasteur, Paris, France. En cas d'incohérence entre la version anglaise et la version française, la version anglaise est considérée comme la version authentique faisant foi.

Table des matières

Abréviations et acronymes vii

1. Introduction 1

2. Le fardeau de la rage 1

2.1 Méthodes pour estimer le fardeau de la rage 2
2.2 Estimation du fardeau mondial de la rage sur l'homme 3
2.3 Charge mondiale de la rage 6
2.4 Bibliographie 9

3. Classification des lyssavirus 11

3.1 Caractéristiques distinctives des lyssavirus 11
3.2 Critères de différenciation des lyssavirus 12
3.3 Structure actuelle du genre *Lyssavirus* 13
3.4 Bibliographie 18

4. Pathogénèse 20

4.1 Bibliographie 22

5. Diagnostic 24

5.1 Définitions des cas types pour la rage 24
5.2 Diagnostic clinique 25
5.3 Biosécurité, échantillonnage et transport des échantillons pour le diagnostic en laboratoire 27
5.4 Techniques pour le diagnostic post mortem de la rage chez l'homme et chez l'animal 29
5.5 Techniques pour le diagnostic ante mortem de la rage chez l'homme 37
5.6 Mesure de la réponse en anticorps à la vaccination antirabique chez l'homme 39
5.7 Mesure de la réponse en anticorps à la vaccination antirabique chez l'animal 40
5.8 Identification du virus avec les techniques moléculaires : considérations épidémiologiques 40
5.9 Bibliographie 41

6. Prise en charge des patients avant et après le décès 44

6.1 Prise en charge des patients atteints de rage 44
6.2 Prise en charge palliative des patients atteints de rage 46
6.3 Recommandations pour le personnel soignant et pour les membres de la famille de patients atteints de rage 47
6.4 Survivants à la rage et protocoles thérapeutiques "agressifs" 48
6.5 Prise en charge de la dépouille des patients décédés de la rage 50
6.6 Transmission par le biais d'une greffe d'organes 51
6.7 Bibliographie 52

7. Vaccins et immunoglobulines antirabiques à usage humain 53
7.1 Types de vaccins 53
7.2 Pré-qualification par l'OMS des vaccins antirabiques à usage humain 55
7.3 Conditions requises pour les vaccins antirabiques à usage humain 56
7.4 Voies d'administration des vaccins 57
7.5 Effets indésirables après immunisation active 58
7.6 Durée de l'immunité 59
7.7 Échec de la vaccination antirabique et de la prophylaxie post-exposition complète 59
7.8 Immunoglobulines antirabiques 59
7.9 Bibliographie 61

8. Prévention de la rage humaine 64
8.1 Généralités 64
8.2 Prophylaxie pré-exposition 65
8.3 Prophylaxie post-exposition 68
8.4 Utilisation des immunoglobulines antirabiques pour l'immunisation passive 78
8.5 Contre-indications et précautions à prendre pour la prophylaxie post-exposition 79
8.6 Limitations d'approvisionnement 79
8.7 Voyages dans les pays et les régions touchés par la rage et instructions de prophylaxie pré-exposition 80
8.8 Éducation pour prévenir les morsures 82
8.9 Bibliographie 82

9. Prévention et contrôle de la rage chez les chiens 88
9.1 Définition de cas de la rage animale 88
9.2 Méthode de contrôle de la rage canine 89
9.3 Mouvements internationaux d'animaux 101
9.4 Gestion humaine de la population canine 101
9.5 Vaccination versus stérilisation 102
9.6 Programmes nationaux de contrôle de la rage canine : leçons du terrain 102
9.7 Bibliographie 104

10. Prévention et contrôle de la rage chez les animaux sauvages 108
10.1 Épidémiologie et écologie de la rage chez les espèces carnivores 108
10.2 Épidémiologie et écologie de la rage chez les chauves-souris 110
10.3 La rage chez les rongeurs 113
10.4 Espèces sauvages menacées 113
10.5 Élimination de la rage chez les carnivores sauvages 114
10.6 Contrôle de la rage chez les chauves-souris 119
10.7 Autres mesures de santé publique 120
10.8 Bibliographie 121

11. Surveillance de la rage 125
11.1 Systèmes de surveillance 125
11.2 Notification à l'échelle mondiale 132
11.3 Bibliographie 133

12. Parvenir à zéro décès humain dû à la rage 134
12.1 Principaux éléments de la validation, de la vérification et l'absence de rage 137
12.2 Validation de zéro décès humain dû à la rage 138
12.3 Vérification de l'interruption de la transmission de la rage 138
12.4 Bibliographie 139

13. Activités mondiales et régionales concernant la rage 140
13.1 Activités mondiales et régionales de l'OMS 140
13.2 Exemples d'activités réalisées par des partenaires 144
13.3 Bibliographie 150

14. Recherche 153
14.1 Améliorer l'exécution des programmes d'intervention en matière de rage 153
14.2 Améliorer la qualité et l'accessibilité des données sur la rage 154
14.3 Données probantes et nouveaux outils pour améliorer la prévention et la gestion de la rage 155
14.4 Bibliographie 157

15. Conclusions 158

16. Remerciements 158

Annexes 159

Annexe 1
Liste des participants 159

Annexe 2
Formulaire d'enregistrement des cas d'exposition potentielle à la rage 164

Annexe 3
Vaccins antirabiques à usage humain et leurs producteurs, dans le monde (état : août 2017) 167

Annexe 4
Quatre étapes pour remplacer les vaccins à base de tissu nerveux par des vaccins antirabiques modernes préparés sur cultures cellulaires ou œufs embryonnés 169

Annexe 5
Immunoglobulines antirabiques (RIG) et leurs producteurs, dans le monde (état : août 2017) 171

Annexe 6
Technique d'administration intradermique des vaccins antirabiques et précautions à prendre 173

Annexe 7

Sites pour l'administration intramusculaire et intradermique des vaccins antirabiques à usage humain 175

Annexe 8

Prophylaxie post-exposition recommandée en fonction du type d'exposition 176

Annexe 9

Proposition de certificat de vaccination antirabique pour l'homme 177

Annexe 10

Vaccins antirabiques oraux actuellement disponibles 180

Annexe 11

Questionnaire d'autopsie verbale 181

Annexe 12

Formulaire d'enquête sur la morsure d'un animal 191

Annexe 13

Modèle de collecte de données de l'OMS 194

Annexe 14

Modèle de dossier pour la validation et la vérification 195

Annexe 15

Centres collaborateurs de l'OMS pour la rage, la neurovirologie, les zoonoses virales et le contrôle des zoonoses 202

Abréviations et acronymes

ASEAN	Association des Nations de l'Asie du Sud-Est
AVCI	Année de vie corrigée du facteur invalidité (Disability adjusted life year, DALY)
CCEEV	Vaccin purifié, concentré, préparé sur culture cellulaire ou sur cellules embryonnaires de poule (concentrated, purified cell culture and embryonated egg-based rabies vaccine)
DHIS2	District Health Information Software, version 2
DRIT	Test immunochimique direct rapide (direct rapid immunohistochemical test)
ELISA	Essai d'immunoabsorption enzymatique (enzyme-linked immunosorbent assay)
FAT	Essai d'anticorps par fluorescence directe (direct fluorescent antibody test)
FAVN	Épreuve de neutralisation virale par anticorps fluorescents (fluorescent antibody virus neutralization)
GARC	Alliance globale contre la rage (Global Alliance for Rabies Control)
LCR	Liquide céphalorachidien
mAb	Anticorps monoclonal (monoclonal antibody)
OIE	Organisation mondiale de la santé animale
PAHO	Organisation panaméricaine de la santé
PARACON	Réseau panafricain de lutte contre la rage
PEP	Prophylaxie post-exposition
PrEP	Prophylaxie pré-exposition
RABV	Virus rabique
REDIPRA	Réunion des directeurs des programmes de contrôle de la rage dans les Amériques
RFFIT	Épreuve d'inhibition rapide des foyers fluorescents (rapid fluorescent focus inhibition test)

RIG	Immunoglobulines antirabiques (rabies immunoglobulin)
RT-PCR	Réaction de polymérisation en chaîne et transcription inverse (reverse transcriptase polymerase chain reaction)
USA	États-Unis d'Amérique
VOR	Vaccination orale contre la rage (oral rabies vaccination)

1. Introduction

Le Comité OMS d'experts sur la rage s'est réuni à Bangkok, Thaïlande, du 26 au 28 avril 2017. Le Docteur Thiravat Hemachudha (Faculté de Médecine, Université de Chulalongkorn), le Docteur Jedsada Chokdamrongsuk (Directeur général, Département thaïlandais de contrôle des maladies) ainsi que le Doyen Suthipong Wacharasindhu (Faculté de Médecine, Université de Chulalongkorn) ont accueilli les participants, soulignant la place importante occupée par la rage au rang des maladies évitables puisqu'elle est responsable de dizaines de milliers de décès chaque année dans le monde. Le Docteur Chokdamrongsuk a relevé la détermination de la Thaïlande à éliminer les décès humains dus à la rage d'ici 2020.

La Docteure Bernadette Abela-Ridder (Maladies zoonotiques négligées, OMS) a évoqué l'impact des maladies tropicales négligées telle la rage sur les populations pauvres et défavorisées ainsi que les bénéfices qu'il y a à investir pour améliorer les systèmes de santé. La santé et le bien-être pour tous et à tout âge constituent le troisième Objectif de développement durable des Nations Unies ; celui-ci inclut l'abolition, d'ici 2030, du fardeau des maladies tropicales négligées, telle la rage, et la réalisation d'une couverture sanitaire universelle en garantissant pour tous un accès équitable à des services de santé de qualité. La rage, maladie zoonotique évitable, est un bon indicateur de la réussite d'un système de santé et un modèle de collaboration « Une seule santé ». En 2015, le lancement du Cadre mondial pour l'élimination de la rage est venu saluer la démonstration de faisabilité de l'éradication de la rage dans différents contextes ainsi que l'objectif commun de zéro décès humain dû à la rage d'ici 2030, dans le monde entier.

Le Docteur Thiravat Hemachudha et la Docteure Christine Fehlner-Gardiner ont présidé ce Comité, tandis que la Docteure Susan Moore et Madame Joss Kessels en furent les rapporteurs désignés. La liste des participants figure à l'*Annexe 1*.

Les informations qui figurent dans ce rapport doivent être considérées comme les données les plus récentes en matière de prévention et de contrôle de la rage ; elles remplacent celles du rapport du deuxième Comité OMS d'experts sur la rage, publié en 2012 (*1*).

2. Le fardeau de la rage

Les informations sur le fardeau que représentent les maladies sont largement utilisées pour fixer les priorités en termes de santé publique, allouer

des ressources à la prévention des maladies et évaluer l'impact ainsi que le rapport coût/efficacité des interventions (*2*). Ce chapitre est consacré à la rage transmise par les chiens puisqu'elle représente la principale cause de rage humaine.

2.1 Méthodes pour estimer le fardeau de la rage

Dans de nombreuses parties du monde, les décès humains dus à la rage sont largement sous-déclarés. Prenant ce fait en compte, un modèle de probabilité en forme d'arbre décisionnel a été utilisé afin d'estimer la mortalité au Bhoutan (*3*), au Cambodge (*4*), en République-Unie de Tanzanie (*5*), en Afrique et en Asie (*6*) ainsi que dans le monde entier (*7*). Les études empiriques utilisées pour parvenir à ces estimations comprennent des enquêtes auprès des communautés (*8*), des enquêtes par autopsie verbale à grande échelle (*9*), une surveillance active et le traçage des contacts (*9*) ainsi qu'une simulation de Monte Carlo pour propager l'incertitude (*7*).

Les méthodes de mesure normalisées comme l'année de vie corrigée du facteur invalidité (ACVI ; *disability-adjusted life-year, DALY*) incorporent la mortalité prématurée et l'invalidité dues aux maladies ; comme la rage est rapidement fatale, l'invalidité ne représente qu'une part minime du fardeau de cette maladie. Dans les quelques endroits où les vaccins à base de tissu nerveux sont encore utilisés, ceux-ci contribuent aux échecs vaccinaux et sont responsables d'effets secondaires sévères qui, dans 0.03–0.08% des cas, peuvent persister 4 à 7 mois (*6*).

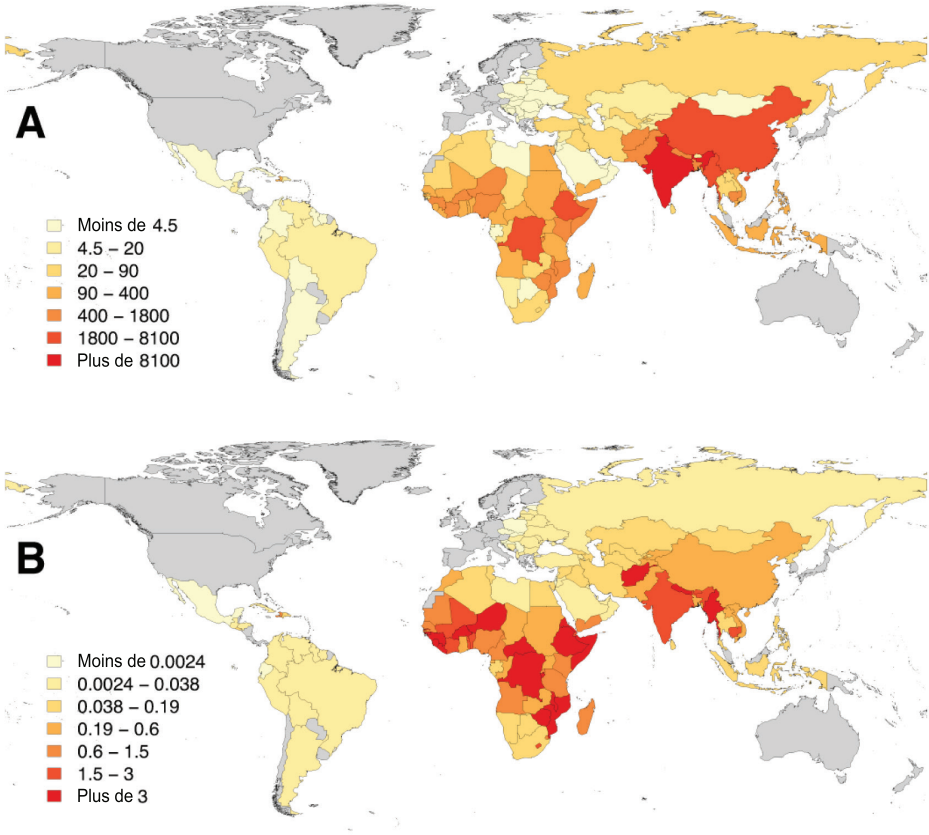
L'estimation détaillée la plus récente du fardeau de la rage inclut les pertes de productivité liées à la mortalité ou à la morbidité (exprimées en ACVI), les coûts directs tels que les coûts des vaccins antirabiques et des immunoglobulines ainsi que les coûts indirects encourus par les patients tels que transport ou perte de revenu. Les pertes de bétail et les coûts de la surveillance ou des mesures préventives comme la vaccination des chiens ont également été inclus (*7*).

La rage est une maladie négligée. Dans les endroits où il n'existe ni contrôle organisé, ni surveillance, les données sont insuffisantes. La médiocrité de la surveillance, la sous-déclaration, la fréquence des diagnostics erronés et l'absence de coordination entre les secteurs impliqués sont susceptibles de mener à une sous-estimation de l'ampleur du fardeau. En l'absence de données spécifiques, le regroupement des pays sur la base de critères épidémiologiques, socio-économiques et géographiques a été utilisé pour extrapoler les estimations (*7*); l'amélioration de la surveillance et le renforcement des systèmes de notification régionaux et mondiaux permettraient d'augmenter la précision des estimations tout comme l'impact des programmes de contrôle (*10*). Des études spécifiques à chaque pays sur ce fardeau ainsi qu'une meilleure surveillance (voir *chapitre 11*) sont encouragées afin de parvenir à des estimations mondiales plus fiables.

2.2 Estimation du fardeau mondial de la rage sur l'homme

La *Fig. 1* montre la charge mondiale de la rage humaine transmise par les chiens.

Figure 1
Charge mondiale de la rage humaine transmise par les chiens



A: Décès humains dus à la rage; B: Taux de décès pour 100 000 habitants; Les pays ombrés en gris sont indemnes de rage canine

Source: Référence *7*

2.2.1 Pays indemnes de rage canine

Un pays est défini comme indemne de rage canine si aucun cas indigène de rage transmise par les chiens n'a été confirmé chez l'homme, chez le chien ou chez une autre espèce animale pendant au moins 2 ans (voir *chapitre 12* pour une définition de cas complète). La rage transmise par les chiens a été éradiquée en Europe de l'Ouest, au Canada, aux États-Unis d'Amérique, au Japon et dans certains pays d'Amérique latine. L'Australie ainsi que de nombreuses nations des Îles Pacifiques ont toujours été indemnes de rage transmise par les chiens. Il arrive néanmoins que ces pays fassent état de cas importés (*11*), ce qui engendre des coûts pour le maintien de l'absence de maladie, pour la surveillance de la transmission endémique du virus rabique dans la faune sauvage et/ou chez les chauves-souris ainsi que pour la prophylaxie post-exposition (PEP) pour les personnes qui vivent ou qui voyagent dans les régions où la rage transmise par les chiens est endémique (*12*).

2.2.2 Pays où la rage canine est endémique

Amérique latine et Caraïbes

Le nombre de cas de rage humaine et canine a diminué de manière significative dans cette région grâce à un contrôle soutenu (*13*). Entre 2013 et 2016, des cas de rage humaine transmise par les chiens ont été rapportés en Bolivie, au Brésil, en République dominicaine, au Guatemala, en Haïti, au Honduras, au Pérou et au Venezuela seulement (*14*). En 2016, 10 décès dus à la rage transmise par les chiens ont été rapportés dans les Amériques – 8 en Haïti et 2 au Guatemala (*14*) et 23 décès dus à la rage transmise par d'autres espèces que le chien ont été rapportés, dont 3 au Brésil, 2 en Colombie, 1 au Guatemala, 2 au Mexique et 15 au Pérou. Des vaccins à base de tissu nerveux à usage humain sont encore produits en Argentine et en Bolivie ainsi que des vaccins analogues à usage vétérinaire en Bolivie, au Salvador et au Honduras (*Tableau 1*).

Tableau 1
Pays où des vaccins à base de tissu nerveux à usage humain ou vétérinaire sont encore produits

Espèce cible	Pays
Hommes	Algérie, Argentine, Éthiopie
Hommes et animaux	Bolivie
Animaux seulement	Salvador, Honduras, Zambie

Source: Référence *14*

Asie

En Asie, on estime à 35 172 le nombre annuel de décès humains dus à la rage transmise par les chiens (59.6% du total mondial) ainsi que la perte à environ 2.2 millions d'AVCI (*7*). L'Inde contribue à l'essentiel du nombre de décès, tant à l'échelle de l'Asie (59.9% des décès humains dus à la rage) qu'à l'échelle mondiale (35% des décès humains dus à la rage). Des évaluations ont été faites concernant l'utilisation de vaccins à base de tissu nerveux au Bangladesh, au Myanmar et au Pakistan ; leur utilisation a toutefois été suspendue dans ces pays depuis 2011, 2013 et 2015, respectivement. C'est en Asie que le coût de la PEP est le plus élevé, pour un montant estimé à 1.5 milliards US$ par année (*18*). Malgré l'ampleur de la sous-déclaration et l'imprécision des estimations, la rage constitue un fardeau majeur en Asie, en particulier pour les populations rurales pauvres.

Afrique

En Afrique, on estime à 21 476 le nombre de décès humains dus à la rage transmise par les chiens (36.4% du total mondial), avec une perte de 1,34 millions d'AVCI (*7*). Des vaccins à base de tissu nerveux à usage humain sont encore produits en Algérie et en Éthiopie (*Tableau 1*) (*17*). Selon une étude portant sur le coût de la rage à l'échelle mondiale, c'est l'Afrique qui investit le moins dans la PEP (3.28% des coûts mondiaux) et qui paie le plus lourd tribut en mortalité humaine (45%), ce qui indique que de nombreuses vies pourraient être épargnées si l'accès à la PEP était amélioré ou si la prévalence de la rage transmise par les chiens était réduite (*15*).

Asie centrale et Moyen-Orient

La charge de morbidité due à la rage transmise par les chiens est estimée à 1875 décès humains et 14 310 AVCI en Asie centrale et à 229 décès humains et 1875 AVCI par an au Moyen-Orient (7).

2.2.3 Rage des chiroptères

Même si la rage des chiroptères ne représente, à l'échelle mondiale, qu'une faible proportion des cas de rage chez l'homme, elle compte désormais pour la majorité des cas de rage humaine dans les Amériques (*13, 16*). En Amérique du Nord, cela est dû à la propension moindre des gens à solliciter une PEP à la suite d'interactions avec des chauves-souris qu'après une morsure de carnivore terrestre ; néanmoins, les États-Unis ont recensé pour la première fois en 2015 plus de chauves-souris atteintes de la rage que de ratons laveurs enragés, ce qui

indique soit une augmentation de la prévalence de la rage chez les chauves-souris, soit un taux de notification accru (*17*). Dans la plupart des autres régions d'Amérique, les chauves-souris hématophages constituent la principale source de cas de rage chez l'homme. La rage des chauves-souris vampires constitue également une cause importante de mortalité du bétail, affectant à parts égales l'agriculture de subsistance et l'agriculture commerciale dans toute l'aire de répartition de cette chauve-souris (depuis l'Argentine et l'Uruguay jusqu'au nord du Mexique) (*18*). En Afrique, en Asie et en Océanie, les cas de rage humaine en lien avec les chauves-souris restent rares, mais pourraient être sous-déclarés en raison d'une surveillance limitée et de la caractérisation insuffisante des virus. Les lyssavirus des chauves-souris autres que le virus de la rage sont décrits aux chapitres 3 et 10.

2.3 Charge mondiale de la rage

À l'échelle mondiale, le nombre de décès humains dus à la rage transmise par les chiens est estimé à 59 000 par année et est associé à une perte de 3.7 millions d'ACVI (*7*). La majorité des décès sont imputables à l'Asie (59.6%) et à l'Afrique (36,4%) (*Tableau 2*), la plupart des ACVI étant dus à la mort prématurée (>99%) et une part minime aux effets indésirables des vaccins à base de tissu nerveux (0.8%). Le coût économique global de la rage transmise par les chiens est estimé, selon un modèle probabiliste en arbre décisionnel, à 8.6 milliards US$ (intervalle de confiance de 95%, 2.9-21.5 milliards) (*7*). Une enquête ambitieuse par autopsies verbales réalisée dans le cadre de l'étude Million Deaths Study indique qu'en Inde en 2005, 12 700 décès (intervalle de confiance de 95%, 10 000-15 500) étaient dus à la rage furieuse (voir *chapitre 4*). Cette enquête n'incluait pas les cas de rage mue (*19*).

Les principaux coûts associés à la rage transmise par les chiens varient d'une région à l'autre. Ils comprennent les pertes de productivité dues aux décès prématurés (55% des coûts totaux), les coûts de la PEP (20%) ainsi que les coûts directs pour le secteur médical et les victimes de morsure (20%). Les dépenses consacrées à la vaccination des chiens sont toutefois inférieures à 1.5% dans la plupart des régions où la rage transmise par les chiens est endémique, à l'exception de l'Amérique latine où 17% des coûts lui sont consacrés (*7*). Pour les particuliers, une PEP salvatrice peut s'avérer très coûteuse ; elle se monte à 3.87% du produit national brut par habitant en Asie (31 jours de salaire pour le citoyen asiatique

moyen) et à 5.80% par habitant en Afrique (51 jours de salaire pour un Africain moyen) (*1*). Ces chiffres pourraient largement sous-estimer le coût véritable pour les populations à haut risque, à savoir les populations rurales pauvres. Les pertes en bétail affectent aussi de manière disproportionnée les populations qui en dépendent pour leur subsistance et leurs moyens d'existence.

À l'heure actuelle, l'essentiel de ce fardeau est supporté par les individus qui peuvent le moins se le permettre. Une amélioration de l'accès à la PEP pourrait réduire le nombre de décès humains, mais elle a son coût. L'incidence de la rage transmise par les chiens peut être réduite par la vaccination massive et soutenue des chiens tandis que les coûts de la PEP baissent au fil du temps si le risque est évalué de manière adéquate (voir *chapitre 12*) (*20*). Les programmes nationaux de vaccination des chiens et un meilleur accès à la PEP nécessitent un engagement soutenu et constant mais s'accompagnent de bénéfices importants en termes de santé, notamment pour les communautés du monde les plus pauvres.

Tableau 2

Estimation du nombre de décès dus à la rage (avec un intervalle de confiance de 95%) dans diverses régions du monde

Année de l'estimation	Référence ou source	Méthodes	Afrique	Chine	Inde	Autres pays d'Asie	Asie dans son ensemble	Asie et Afrique	Monde
2003	(*8*)	Étude multicentrique (enquêtes communautaires et registres hospitaliers)			20 565 (16 931–24 198)				
2003	(*6*)	Approche probabiliste utilisant un arbre décisionnel	23 700 (6 900–45 900)	2336 (565–5049)	19 713 (4 192–39 733)	9489 (2281–19 503)	30–000 (8100–61 400)	55 270 (23 910–93 057)	
2005	(*19*)	Autopsies verbales			12 700 (10 000–15 000)				
2010	(*21*)	Données de surveillance nationales		2213					
2010	PRP	Approche probabiliste utilisant un arbre décisionnel	23 800 (21 000–28 000	7450 (2 000–13 000)	16 450 (6 000–27 000)	10 550 [a] (6 000–14 000)	34 500 (14 000–54 000)	58 300 (35 000–82 000)	61 000 (37 000–86 000)
2015	(*7*)	Approche probabiliste utilisant un arbre décisionnel	21 502	6 002 (1 000-11 000)	20 847 (7 000 – 55 000)	8 126 [a]	37 045	58 547	59 000 (25 000–159 000)

PRP, Partners for Rabies Prevention, Partenaires pour la prévention de la rage

[a] en excluant l'Asie centrale

2.4 Bibliographie

1. Mur1. WHO expert consultation on rabies: second report. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf).
2. Murray CJ, editor. Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications. Geneva: World Health Organization; 2002.
5. Cleaveland S, Fevre EM, Kaare M, Coleman PG. Estimating human rabies mortality in the United Republic of Tanzania from dog bite injuries. Bull World Health Org. 2002;80:304–10.
3. Tenzin T, Dhand NK, Gyeltshen T, Firestone S, Zangmo C, Dema C et al. Dog bites in humans and estimating human rabies mortality in rabies endemic areas of Bhutan. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(11):e1391.
4. Ly S, Buchy P, Heng NY, Ong S, Chhor N, Bourhy H et al. Rabies situation in Cambodia. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(9):e511.
6. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fèvre EM, Meltzer MI, Miranda ME et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. Bull World Health Org. 2005;83(5):360–8.
7. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(4):e0003709.
8. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ, Rao NS, Narayana DA, Rahman SA et al. Assessing the burden of human rabies in India: results of a national multi-center epidemiological survey. Int J Infect Dis. 2007;11(1):29–35.
9. Hampson K, Dobson A, Kaare M, Dushoff J, Magoto M, Sindoya E et al. Rabies exposures, post-exposure prophylaxis and deaths in a region of endemic canine rabies. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2(11):e339.
10. Taylor LH, Hampson K, Fahrion A, Abela-Ridder B, Nel LH. Difficulties in estimating the human burden of canine rabies. Acta Trop. 2017;165:133–40.

11. Carrara P, Parola P, Brouqui P, Gautret P. Imported human rabies cases worldwide, 1990–2012. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(5):e2209.

12. Cliquet FE, Picard-Meyer E, Robardet E. Rabies in Europe: what are the risks? Didcot: Taylor & Francis; 2014;905–8.

13. Vigilato MA, Clavijo A, Knobl T, Silva HM, Cosivi O, Schneider MC et al. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. Phil Trans R Soc London B Biol Sci. 2013;368(1623):20120143.

14. Human rabies: 2016 updates and call for data. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(7):77–86.

15. Anderson A, Shwiff SA. The cost of canine rabies on four continents. Transbound Emerg Dis. 2015;62(4):446–52.

16. Vigilato MA, Cosivi O, Knöbl T, Clavijo A, Silva HM. Rabies update for Latin America and the Caribbean. Emerg Infect Dis. 2013;19(4):678.

17. Birhane MG, Cleaton JM, Monroe BP, Wadhwa A, Orciari LA, Yager P et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. J Am Vet Med Assoc. 2017;250(10):1117–30.

18. Johnson N, Aréchiga-Ceballos N, Aguilar-Setien A. Vampire bat rabies: ecology, epidemiology and control. Viruses. 2014;6(5):1911–28.

19. Suraweera W, Morris SK, Kumar R, Warrell DA, Warrell MJ, Jha P et al. Deaths from symptomatically identifiable furious rabies in India: a nationally representative mortality survey. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(10):e1847.

20. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost–effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. Am J Trop Med Hyg. 2017;96(6):1307–17.

21. Yu J, Li H, Tang Q, Rayner S, Han N, Guo Z et al. The spatial and temporal dynamics of rabies in China. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(5):e1640.

3. Classification des lyssavirus

3.1 Caractéristiques distinctives des lyssavirus

La rage est une encéphalite aiguë due à une infection par un lyssavirus (*1*). Les agents étiologiques de l'encéphalite rabique font partie de l'ordre des *Mononegavirales*, de la famille des *Rhabdoviridae* et du genre *Lyssavirus* (*2*). Les Lyssavirus ont un génome constitué d'un brin d'ARN non segmenté de 12kb, de polarité négative, codant cinq protéines virales (3' vers 5') : une nucléoprotéine (N), une phosphoprotéine (P), une protéine de matrice (M), une glycoprotéine (G) et une polymérase ARN dépendante (ou protéine large, L). Le virion des lyssavirus présente une forme d'obus, il mesure 100–300 nm de long et 75 nm de diamètre. Il se compose de deux entités fonctionnelles et structurelles : une nucléocapside à symétrie hélicoïdale et une enveloppe externe. La nucléocapside consiste en un complexe de ribonucléoprotéines comprenant l'ARN génomique, la protéine N qui lui est étroitement liée ainsi que les protéines L et P. La nucléocapside sert à la transcription et à la réplication : la matrice de N-ARN est transformée par la protéine L, qui possède la plupart des activités d'ARN polymérase, et par son cofacteur, la protéine P. L'enveloppe phospholipidique est acquise par bourgeonnement à partir de la membrane cytoplasmique de l'hôte. La protéine G forme des spicules (5–10 nm de long et environ 3 nm de diamètre) comprenant trois ectodomaines glycolysés qui forment des protubérances à travers la membrane du virion et qui servent à l'attachement des virions aux récepteurs de la cellule hôte. La protéine M forme des oligomères qui se lient à l'extérieur de la nucléocapside, donnant sa rigidité structurelle au virion et offrant une plateforme de fixation à la protéine virale G et à la membrane de l'enveloppe (*3, 4*).

3.2 Criteria for differentiating lyssaviruses

UJusque dans les années 50, le virus rabique était considéré comme unique en son genre. L'identification, au Nigéria, de virus sérologiquement apparentés – virus Lagos de la chauve-souris et virus Mokola de la musaraigne – a cependant montré que la structure de ce groupe de virus était plus complexe, engendrant l'introduction des termes « virus apparentés au virus de la rage » et de la notion de sérotypes (*5*). Un autre virus sérologiquement apparenté, le virus Duvenhage, représente un quatrième sérotype et a été isolé en 1970 en Afrique du Sud chez un homme décédé de la rage après avoir été mordu par une chauve-souris insectivore (*6*).

Les virus régulièrement isolés chez les chauves-souris d'Amérique et d'Europe depuis les années 50 sont sérologiquement apparentés au virus Duvenhage et ont d'abord été inclus dans le sérotype Duvenhage (*7*). Par la suite, l'utilisation d'anticorps monoclonaux (mAb) a permis d'affiner la classification en sérotypes (*8*). Les lyssavirus des chauves-souris européennes ont non seulement été distingués du virus africain Duvenhage, mais ont également été séparés en deux sérotypes distincts, provisoirement nommés « biotypes » (*9*). Cette différenciation a plus tard été étayée par un séquençage des gènes et une analyse phylogénique. De vastes études phylogéniques de la diversité des virus apparentés au virus rabique ont conduit à la création du terme fonctionnel de « génotype », qui a ensuite été largement utilisé dans la littérature scientifique (*10*). De nouveaux génotypes ont été identifiés et des critères quantitatifs pour leur différenciation ont été proposés (*11, 12*).

Le genre *Lyssavirus* a été créé sous les auspices du Comité international de taxonomie des virus pour accueillir la diversité croissante de virus « apparentés à la rage ». Le nom du genre provient de la mythologie grecque, selon laquelle Lyssa (Λυσσα) était une divinité incarnant la rage, la furie, la folie furieuse et le délire. Les « génotypes » ont servi de base pour la taxonomie des lyssavirus mais ils ont été affinés pour satisfaire aux règles officielles du Comité international et s'appliquent aux entités plus complexes, comme l'espèce virale. Plus récemment, la nomenclature du genre a été actualisée pour définir chaque espèce comme un lyssavirus distinct (*2, 13*).

Les critères de démarcation des espèce de lyssavirus comprennent (*13, 15*):

- l'écart génétique, avec un seuil de 80-82% de nucléotides identiques pour la totalité du gène N qui offre une meilleure résolution quantitative que d'autres gènes, ou 80-81% de nucléotides identiques pour les régions codantes concaténées des gènes N+P+M+G+L. En

général, tous les isolats appartenant à la même espèce ont des degrés de similitude supérieurs à ce seuil, sauf les virus qui font actuellement partie de l'espèce lyssavirus Lagos de la chauve-souris. C'est pourquoi certains auteurs ont suggéré de subdiviser cette espèce en plusieurs génotypes (*14*). En l'absence d'autres caractéristiques de démarcation suffisantes, le lyssavirus Lagos de la chauve-souris n'a cependant pas été séparé en espèces distinctes, ses représentants formant un groupe monophylétique dans la plupart des reconstructions phylogénétiques ;

- la topologie et la cohérence des arbres phylogénétiques obtenus selon différents modèles d'évolution ;
- les types antigéniques en réaction aux mAb dirigés contre la nucléocapside (complétant la réactivité sérologique croisée et la définition des sérotypes de lyssavirus à l'aide d'antisérums polyclonaux) ; et
- d'éventuelles caractéristiques additionnelles telles que propriétés écologiques, hôte, répartition géographique et caractéristiques en termes de pathologie.

3.3 Structure actuelle du genre *Lyssavirus*

À l'heure actuelle, le Comité international de taxonomie des virus reconnaît 14 espèces de *lyssavirus* (*Tableau 3*). Le genre a été subdivisé en trois phylogroupes sur la base des écarts génétiques et de la réactivité sérologique croisée (*Fig. 2*).

Table 3
Viruses currently included in the genus *Lyssavirus*

Continent	Distribution géographique des isolats	*Espèce de lyssavirus*	Espèce de mammifère la plus souvent infectée	Phylo-groupe, protection vaccinale?	Décès humains rapportés?
Monde	Mammifères terrestres du monde entier à l'exception de l'Australie, de l'Antarctique et de quelques îles; chauves-souris seulement dans le Nouveau Monde	Lyssavirus rabique (RABV)	Tous les mammifères, principalement les chiens	I/Y	Oui, 59 000 décès humains/ année
Afrique	République-Unie de Tanzanie	Lyssavirus Ikoma[b]	Civette africaine	III/N	Non
	République centrafricaine, Ghana, Kenya, Nigéria, Sénégal, Afrique du Sud; voyageurs français en provenance d'Égypte ou du Togo	Lyssavirus Lagos de la chauve-souris	Plusieurs espèces de chauves-souris frugivores et débordement occasionnel aux chiens et aux chats domestiques	II/N	Non
	Cameroun, République centrafricaine, Éthiopie, Nigéria, Afrique du Sud, Zimbabwe	Lyssavirus Mokola	Musaraigne (Crocidura spp.), chats domestiques et rongeurs	II/N	Oui, 2
	Kenya	Lyssavirus Shimoni de la chauve-souris[b]	Phyllorhine de Commerson	II/N	Non
	Kenyac, Afrique du Sud	Lyssavirus Duvenhage	Non défini	I/Y	Oui, 3
	Zimbabwe	Lyssavirus Duvenhage	Nyctère de Thébaïde	I/Y	Oui, 3

Europe	France, Allemagne, Espagne	Lyssavirus européen 1 de la chauve-souris	Sérotine	I/Y	Oui, 2
	Finlande, France, Allemagne, Luxembourg, Pays-Bas, Suisse, Royaume-Uni	Lyssavirus européen 2 de la chauve-souris	Murin de Daubenton	I/Y	Oui, 2
	France, Allemagne, Pologne	Lyssavirus Bokeloh de la chauve-souris	Murin de Natterer	I/Y	Non
	Espagne	Lyssavirus Lleida de la chauve-souris[b]	Minioptère de Schreibers	III/N	Non
	Finlande	Lyssavirus Kotolahti de la chauve-souris[e]	Murin de Brandt	I	Non
Eurasie	Kyrgystan	Aravan lyssavirus[b]	Lesser mouse-eared bat	I/Y	No
	China[d], Russian Federation	Irkut lyssavirus	Greater tube-nosed bat	I/Y	Yes, 1
	Tajikistan	Khujand lyssavirus[b]	Whiskered bat	I/Y	No
	Kenya, Russian Federation[e]	West Caucasian bat lyssavirus[b]	Common bent-winged bat	III/N	No
Australasie	Australie	Lyssavirus australien de la chauve-souris	Renard volant noir et espèces apparentées	I/Y	Oui, 3
			Chauve-souris à ventre jaune		
Asia	Sri Lanka	Lyssavirus Gannoruwa de la chauve-souris	Chauve-souris géante d'Inde	I/Y	Non
	Taïwan	Lyssavirus taïwanais de la chauve-souris[e]	Pipistrelle japonaise	I/Y	Non

[a] Plus de 50 espèces de chauves-souris ont été impliquées dans des infections à RABV dans les Amériques.

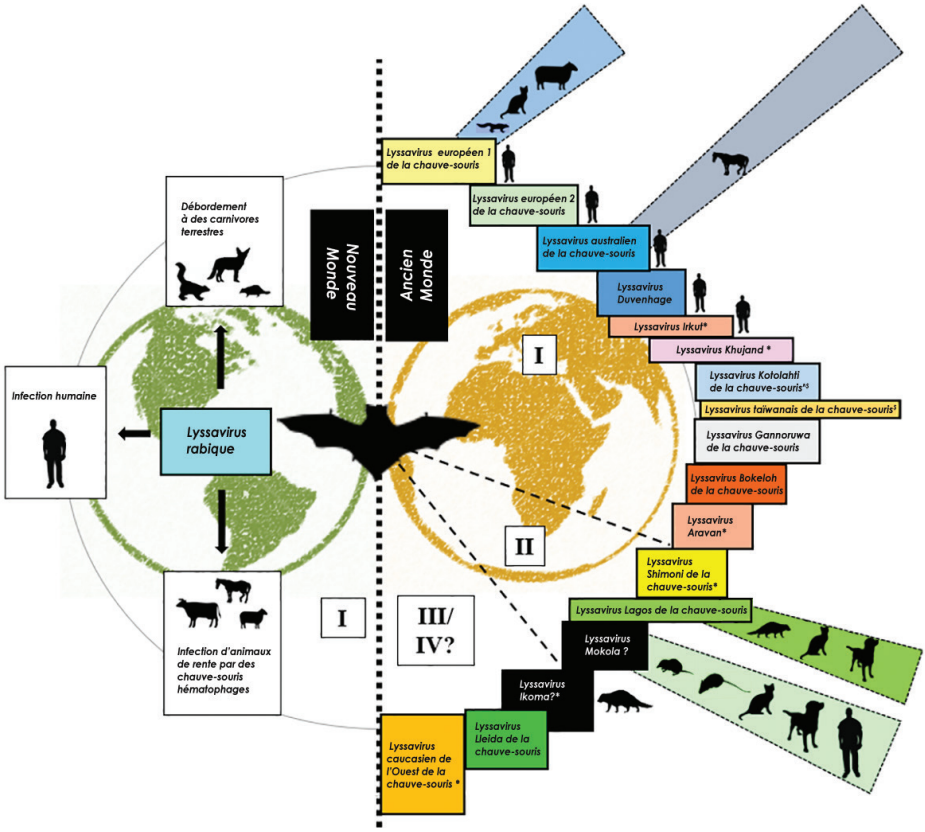
[b] Un seul isolat décrit.

[c] Cas notifié par les Pays-Bas mais exposition survenue au Kenya.

[d] Pas encore classifié comme des lyssavirus par le Comité international de taxonomie des virus.

[e] Preuve sérologique de l'infection au Kenya.

Figure 2
Diversité des lyssavirus associés aux chiroptères



Les chiffres romains désignent les phylogroupes antigéniques. Les pictogrammes représentent les débordements qui ont été rapportés ; * indique une isolation unique ; ^ indique l'absence d'isolat ; ? pas de lien établi avec une espèce de chauve-souris ; $ pas encore classé par l'ICTV dans le genre lyssavirus

© Crown Copyright, 2018. Utilisé avec la permission du Professeur A. Fooks et du Dr A. Banyard, Animal and Plant Health Agency, Royaume-Uni

Le phylogroupe I contient le lyssavirus de la rage (RABV), le lyssavirus européen 1 de la chauve-souris, le lyssavirus Aravan, le lyssavirus Khujand et le lyssavirus Irkut. Le phylogroupe II contient le virus Lagos de la chauve-souris, le virus Mokola et le virus Shimoni de la chauve-souris tandis que le phylogroupe III comprend le lyssavirus de la chauve-souris du Caucase de l'Ouest et le lyssavirus Ikoma.

Deux autres virus susceptibles d'être classés dans le genre lyssavirus ont également été décrits : le lyssavirus Gannoruwa, isolé chez des chauves-souris *Pteropus medius* au Sri Lanka, est étroitement apparenté au RABV ainsi qu'au lyssavirus australien de la chauve-souris (*15*). Par ailleurs, l'ensemble du génome d'un autre nouveau lyssavirus, le lyssavirus Lleida de la chauve-souris, a été caractérisé chez un minioptère de Schreibers en Espagne (*16*). Alors que le lyssavirus Gannoruwa de la chauve-souris sera probablement classé dans le phylogroupe I, le lyssavirus Lleida de la chauve-souris est très divergent et s'apparente plutôt au lyssavirus Ikoma ainsi qu'au lyssavirus caucasien de l'Ouest, dans le phylogroupe III. Deux cas d'un autre nouveau lyssavirus, le lyssavirus taïwanais de la chauve-souris, ont été rapportés chez des chauves-souris communes japonaises (*Pipistrellus abramus*) à Taïwan ; des données génétiques supplémentaires pour ce virus sont nécessaires avant qu'il puisse être proposé comme une espèce de lyssavirus distincte (*17*) et, comme c'est le cas pour le lyssavirus Kotolahti isolé en Finlande, il requiert une caractérisation plus détaillée avant sa classification formelle.

L'identification continue de lyssavirus chez la chauve-souris a conduit à l'hypothèse que tous les lyssavirus proviennent de la chauve-souris. Mais, alors que la chauve-souris a été identifiée comme étant l'hôte réservoir pour 15 des 17 espèces de lyssavirus proposées et reconnues, ni le lyssavirus Mokola, ni le lyssavirus Ikoma n'ont été détectés chez la chauve-souris et leur hôte réservoir reste à identifier (*17*).

Les lyssavirus montrent une large réactivité antigénique croisée au niveau de la nucléocapside, principalement en raison de la conservation des séquences de la protéine N. C'est pourquoi des réactifs similaires peuvent être utilisés pour le diagnostic par immunofluorescence. L'ectodomaine de la protéine G (qui porte les principaux sites antigéniques) est plus variable et permet une neutralisation croisée entre lyssavirus du même phylogroupe (similitude des acides aminés de l'ectodomaine > 74%) mais pas entre différents phylogroupes (similitude des acides aminés de l'ectodomaine < 62%). Des données expérimentales indiquent que les souches de vaccin disponibles, qui toutes appartiennent à l'espèce RABV du phylogroupe I, ne sont pas efficaces contre une infection par les lyssavirus des phylogroupes II et III.

3.4 Bibliographie

1. Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. Current status of rabies and prospects for elimination. Lancet. 2014;384(9951):1389–99.
2. Amarasinghe GK, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Beer M, Bejerman N et al. Taxonomy of the order *Mononegavirales*: update 2017. Arch Virol. 2017;162(8):2493–504.
3. Graham SC, Assenberg R, Delmas O, Verma A, Gholami A, Talbi C et al. Rhabdovirus matrix protein structures reveal a novel mode of self-association. PLoS Pathog. 2008;4(12):e1000251.
4. Ge P, Tsao J, Schein S, Green TJ, Luo M, Zhou ZH. Cryo-EM model of the bullet-shaped vesicular stomatitis virus. Science. 2010;327(5966):689–93.
5. Boulger LR, Porterfield JS. Isolation of a virus from Nigerian fruit bats. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1958;52(5):421–4.
6. Shope RE, Murphy FA, Harrison AK, Causey OR, Kemp GE, Simpson DI et al. Two African viruses serologically and morphologically related to rabies virus. J Virol. 1970;6(5):690–2.
7. Shope RE. Rabies-related viruses. Yale J Biol Med. 1982;55(3-4):271–5.
8. Meredith CD, Prossouw AP, Koch HP. An unusual case of human rabies thought to be of chiropteran origin. S Afr Med J. 1971;45(28):767–9.
9. Schneider LG. Antigenic variants of rabies virus. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 1982;5(1–3):101–7.
10. Schneider LG, Barnard BJ, Schneider HP, Ødegaard ØA, Müller J, Selimov M et al. Application of monoclonal antibodies for epidemiological investigations and oral vaccination studies. In: Kuwert EK, Merieux C, Koprowski H, Bogel K, editors. Rabies in the tropics. Proceedings of a WHO consultation. Berlin: Springer; 1985;47–59.
11. Wiktor TJ, Koprowski H. Monoclonal antibodies against rabies virus produced by somatic cell hybridization: detection of antigenic variants. Proc Natl Acad Sci. 1978;75(8):3938–42.
12. Dietzschold B, Rupprecht CE, Tollis M, Lafon M, Mattei J, Wiktor TJ et al. Antigenic diversity of the glycoprotein and nucleocapsid proteins of rabies and rabies-related viruses: implications for epidemiology and control of rabies. Rev Infect Dis. 1988;10(Suppl.4):S785–98.

13. Bourhy HE, Kissi B, Lafon M, Sacramento D, Tordo N. Antigenic and molecular characterization of bat rabies virus in Europe. J Clin Microbiol. 1992;30(9):2419–26.

14. King A, Davies P, Lawrie A. The rabies viruses of bats. Vet Microbiol. 1990;23(1–4):165–74.

15. Bourhy H, Kissi B, Tordo N. Molecular diversity of the *Lyssavirus* genus. Virology. 1993;194(1):70–81.

16. Davis PL, Holmes EC, Larrous F, Van der Poel WH, Tjørnehøj K, Alonso WJ et al. Phylogeography, population dynamics, and molecular evolution of European bat lyssaviruses. J Virol. 2005;79(16):10487–97.

17. Fraser GC, Hooper PT, Lunt RA, Gould AR, Gleeson LJ, Hyatt AD et al. Encephalitis caused by a lyssavirus in fruit bats in Australia. Emerg Infect Dis. 1996;2(4):327.

18. Kuzmin IV, Orciari LA, Arai YT, Smith JS, Hanlon CA, Kameoka Y et al. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. Virus Res. 2003;97(2):65–79.

19. Freuling CM, Beer M, Conraths FJ, Finke S, Hoffmann B, Keller B et al. Novel lyssavirus in Natterer's bat, Germany. Emerg Infect Dis. 2011;17(8):1519.

20. Evans JS, Horton DL, Easton AJ, Fooks AR, Banyard AC. Rabies virus vaccines: is there a need for a pan-lyssavirus vaccine? Vaccine. 2012;30(52):7447–54.

21. Afonso CL, Amarasinghe GK, Bányai K, Bào Y, Basler CF, Bavari S et al. Taxonomy of the order *Mononegavirales*: update 2016. Arch Virol. 2016;161(8):2351–60.

22. Markotter W, Kuzmin I, Rupprecht CE, Nel LH. Phylogeny of Lagos bat virus: challenges for lyssavirus taxonomy. Virus Res. 2008;135(1):10–21.

23. Gunawardena PS, Marston DA, Ellis RJ, Wise EL, Karawita AC, Breed AC et al. Lyssavirus in Indian flying foxes, Sri Lanka. Emerg Infect Dis. 2016;22(8):1456.

24. Ceballos NA, Morón SV, Berciano JM, Nicolás O, López CA, Juste J et al. Novel lyssavirus in bat, Spain. Emerg Infect Dis. 2013;19(5):793.

25. Banyard AC, Fooks AR. The impact of novel lyssavirus discovery. Microbiol Aust. 2017;38(1):17–21.13.

4. Pathogénèse

La plupart des informations existantes concernent la pathogénèse du RABV, bien que celle des autres lyssavirus est probablement similaire (voir *chapitre 3*). Le RABV ne peut pas traverser une peau intacte et pénètre dans l'organisme par des plaies ou par contact direct avec les muqueuses. Le RABV peut se répliquer dans les muscles ou les autres tissus locaux après exposition avant de se frayer un chemin vers la jonction neuromusculaire et les axones moteurs pour gagner le système nerveux central (*1-5*). Les virions sont transportés dans les vésicules (*6*) jusqu'au système nerveux central par transport rétrograde le long des axones moteurs uniquement, sans utiliser les terminaisons sensorielles ou sympathiques (*1-3, 5*). En cas de plaie pénétrante, les virus peuvent également être directement inoculés dans les axones moteurs des nerfs périphériques (*1, 3, 4*). Chez certains variants des chauves-souris, la propagation virale peut aussi se faire le long des nerfs sensoriels en raison d'un tropisme cutané (*3, 7, 8*). La période d'incubation de la rage varie de 5 jours à plusieurs années (en général 2-3 mois ; rarement plus d'un an), selon la quantité de virus dans l'inoculum, la densité des jonctions neuromusculaires au site de l'inoculation et la proximité de la porte d'entrée du virus avec le système nerveux central (*3-5*). La production d'un micro-ARN spécifique aux muscles peut contribuer à cette phase silencieuse en supprimant la transcription virale et la réplication dans le muscle (*9, 10*). La vitesse estimée de la migration du virus varie selon qu'il se déplace par transport axonal rétrograde centripète ou ultérieurement par propagation centrifuge. Dans le cas du transport axonal rétrograde centripète, la migration est rapide, avec des vitesses de 5 à 100 mm/jour, voire plus, car les populations de neurones du même ordre synaptique situées à des distances différentes, soit entre 10 µm et 2 cm, sont infectées simultanément (*1, 5*). Inversement, la propagation centrifuge est lente, car elle se fait vraisemblablement par diffusion passive plutôt que par transport actif (*1–3, 5*).

La première phase centripète rapide mène à un transfert transneuronal important à l'intérieur du système nerveux et à l'infection des ganglions rachidiens par l'intermédiaire de leurs connexions centrales avec les neurones moteurs infectés initialement et avec les interneurones de la moelle épinière (*1-3, 5*). Le virus migre ensuite de manière centrifuge depuis le système nerveux central par un courant axoplasmique antérograde lent dans les axones moteurs vers les racines nerveuses antérieures et les axones sensoriels périphériques des ganglions rachidiens dorsaux infectés. Ceci aboutit à l'infection des fuseaux musculaires, de la peau, des follicules pileux et, par le biais de leur innervation

sensorielle, d'autres tissus non nerveux comme les glandes salivaires, le muscle cardiaque, les poumons et les organes abdominaux (*3-5*). Lors de l'apparition des signes cliniques de rage, le virus est déjà largement disséminé dans tout le système nerveux central ainsi que, probablement, dans les organes hors du système nerveux (*11*).

Le premier signe clinique spécifique est une douleur neuropathique au site de l'inoculation. Celle-ci est due à la réplication du virus dans les ganglions rachidiens et à l'inflammation induite par l'immunité cellulaire (*12*). Les manifestations cliniques de la rage humaine peuvent être très diverses, allant de formes encéphalitiques « furieuses » à des formes paralytiques qui ne peuvent être corrélées avec aucune lésion anatomique spécifique due au RABV dans le système nerveux central (*12-14*). Les signes cliniques prépondérants sont probablement dus à des réponses spécifiques au site anatomique affecté (*14*) ; la défaillance neuronale fonctionnelle explique également le coma. Des études d'électrophysiologie et leurs corrélations pathologiques montrent qu'une axonopathie ou une myélinopathie des nerfs périphériques provoque les manifestations cliniques de la rage paralytique (*7, 12*). Le mode d'entrée préférentiel du virus via les axones moteurs explique le fait que le dysfonctionnement infraclinique des cellules de la corne antérieure de la moëlle précède les troubles sensoriels en cas de rage « furieuse » et se limite initialement au dermatome correspondant au site de la morsure, pour s'étendre progressivement à d'autres zones du corps (*3, 5, 12*). Les mêmes considérations s'appliquent aux prodromes et symptômes observés chez les patients atteints de rage paralytique (*3-5*). Dans les cas de rage paralytique transmise par les chiens, l'IRM de diffusion montre que l'intégrité du tractus nerveux est affectée au niveau du tronc cérébral, limitant la propagation virale vers le cerveau antérieur (*5, 15, 16*). L'intégrité de la barrière hémato-encéphalique permet au virus d'échapper au système immunitaire et empêche son élimination dans le système nerveux central (*4, 16-21*). Il n'y a pas d'évidence en faveur d'une suppression de l'immunité ou d'une accélération de la mort neuronale chez les patients infectés par le virus de la rage (*15, 16*).

Les cas de rage aux caractéristiques cliniques et/ou à la neuro-imagerie atypiques sont de plus en plus fréquemment décrits (*4, 22-26*). On ignore si cela est dû à des variants viraux atypiques, à une réponse immunitaire de l'hôte ou à des doses importantes d'inoculum viral (comme c'est le cas lors d'une greffe d'organes provenant d'un donneur infecté par la rage). En l'absence de soins intensifs, la mort survient 7 à 10 jours après l'apparition des signes cliniques (*5, 7*).

4.1 References

1. Ugolini G. Use of rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections: implications for the understanding of rabies pathogenesis. Dev Biol (Basel). 2008;131:493–506.
2. Ugolini G. Advances in viral transneuronal tracing. J Neurosci Methods. 2010;194(1):2-0.
3. Ugolini G. Rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections. Adv Virus Res. 2011:79:165–202.
4. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. Lancet Neurol. 2002:1(2):101–9.
5. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. Lancet Neurol. 2013;12(5):498–513.
6. Klingen Y, Conzelmann KK, Finke S. Double-labeled rabies virus: live tracking of enveloped virus transport. J Virol. 2008;82(1):237–45.
7. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Mitrabhakdi E, Wilde H, Morimoto K, Lewis AR. Pathophysiology of human paralytic rabies. J Neurovirol. 2005;11(1):93–100.
8. Morimoto K, Patel M, Corisdeo S, Hooper DC, Fu ZF, Rupprecht CE et al. Characterization of a unique variant of bat rabies virus responsible for newly emerging human cases in North America. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(11):5653–8.
9. Israsena N, Supavonwong P, Ratanasetyuth N, Khawplod P, Hemachudha T. Inhibition of rabies virus replication by multiple artificial microRNAs. Antiviral Res. 2009;84(1):76–83.
10. Israsena N, Mahavihakanont A, Hemachudha T. Rabies virus infection and microRNAs. In: Adv Virus Res. 2011;79:329–44.
11. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Laothamatas J, Wilde H. Rabies. Curr Neurol Neurosci Rep. 2006;6:460.
12. Mitrabhakdi E, Shuangshoti S, Wannakrairot P, Lewis RA, Susuki K, Laothamatas J et al. Difference in neuropathogenetic mechanisms in human furious and paralytic rabies. J Neurol Sci. 2005;238(1):3–10.

13. Dumrongphol H, Srikiatkhachorn A, Hemachudha T, Kotchabhakdi N, Govitrapong P. Alteration of muscarinic acetylcholine receptors in rabies viral-infected dog brains. J Neurol Sci. 1996;137(1):1–6.

14. Thanomsridetchai N, Singhto N, Tepsumethanon V, Shuangshoti S, Wacharapluesadee S, Sinchaikul S et al. Comprehensive proteome analysis of hippocampus, brainstem, and spinal cord from paralytic and furious dogs naturally infected with rabies. J Proteome Res. 2011;10(11):4911–24.

15. Laothamatas J, Wacharapluesadee S, Lumlertdacha B, Ampawong S, Tepsumethanon V, Shuangshoti S et al. Furious and paralytic rabies of canine origin: neuroimaging with virological and cytokine studies. J Neurovirol. 2008;14(2):119–29.

16. Laothamatas J, Sungkarat W, Hemachudha T. Neuroimaging in rabies. Adv Virus Res. 2011;79:309–27.

17. Lafon M. Evasive strategies in rabies virus infection. Adv Virus Res. 2011;79:33–53.

18. Laothamatas J, Hemachudha T, Mitrabhakdi E, Wannakrairot P, Tulayadaechanont S. MR imaging in human rabies. Am J Neuroradiol. 2003;24(6):1102–9.

19. Roy A, Phares TW, Koprowski H, Hooper DC. Failure to open the blood–brain barrier and deliver immune effectors to central nervous system tissues leads to the lethal outcome of silver-haired bat rabies virus infection. J Virol. 2007;81(3):1110–8.

20. Roy A, Hooper DC. Immune evasion by rabies viruses through the maintenance of blood–brain barrier integrity. J Neurovirol. 2008;14(5):401–11.

21. Kasempimolporn S, Hemachudha T, Khawplod P, Manatsathit S. Human immune response to rabies nucleocapsid and glycoprotein antigens. Clin Exp Immunol. 1991;84(2):195–9.

22. Hemachudha T, Phuapradit P. Rabies. Curr Opin Neurol. 1997;10(3): 260–7.

23. Burton EC, Burns DK, Opatowsky MJ, El-Feky WH, Fischbach B, Melton L et al. Rabies encephalomyelitis: clinical, neuroradiological, and pathological findings in 4 transplant recipients. Arch Neurol. 2005;62(6):873–82.

24. Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. Clin Infect Dis. 2010;50(8):1112–9.

25. Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wacharapluesadee S, Jeamanukoolkit A, Udomchaisakul P, Chattranukulchai P et al. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. Clin Infect Dis. 2010;50(1):77–9.

26. Human rabies – Minnesota, 2007. Morbid Mortal Wkly Rep. 2008;57(17):460–2.

5. Diagnostic

La rage est une encéphalite aiguë, d'évolution progressive, causée par un lyssavirus. Le diagnostic clinique d'encéphalite rabique peut être difficile à poser et des méthodes de laboratoire devraient si possible être utilisées pour confirmer le diagnostic. Ces dix dernières années, des progrès significatifs ont été faits dans les techniques de laboratoire, notamment dans la détection des antigènes viraux, des anticorps et des amplicons pour confirmer les suspicions cliniques de rage. Chaque pays devrait disposer d'au moins un laboratoire national de référence, capable de procéder au diagnostic de la rage avec les techniques modernes recommandées (*1-3*). Là où ce type d'expertise fait défaut, un soutien en termes de formation et de capacités diagnostiques de référence peut être obtenu auprès des Centres collaborateurs de l'OMS (paragraphe 13.1.3), des Centres de référence de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et des Laboratoires de référence de la FAO (voir *chapitre 13*).

5.1 Définition des cas de rage

Les pays devraient utiliser des définitions types pour la rage, appuyées par une surveillance reposant sur l'analyse en laboratoire des cas suspects chez l'homme comme chez l'animal. Un cas suspect de rage chez l'homme est défini ainsi : syndrome neurologique aigu (c. à d. encéphalite) dominé par des formes d'hyperactivité (rage furieuse) ou par un syndrome paralytique (rage paralytique) évoluant vers le coma et la mort, généralement due à une défaillance cardiaque ou respiratoire, typiquement dans les 7 à 10 jours qui suivent les premiers signes cliniques si aucun traitement intensif n'est mis en place. Ces syndromes peuvent inclure l'un des symptômes suivants : aérophobie, hydrophobie, paresthésies ou douleurs localisées, dysphagie, parésies localisées, nausées ou vomissements (*4*).

Un ou plusieurs des critères de laboratoire suivants devraient être utilisés pour confirmer un cas suspect :

- présence d'antigènes viraux dans les échantillons (tissu cérébral, peau) ;
- isolement du virus rabique dans les échantillons en culture cellulaire ou dans des animaux de laboratoire ;
- présence d'anticorps spécifiques au virus dans le liquide cérébrospinal (LCS) ou le sérum d'une personne non vaccinée contre la rage ; et/ou
- présence d'acides nucléiques viraux dans les échantillons (tissu cérébral, peau, salive, urine concentrée).

Les cas de rages sont classifiés ainsi :

- suspect: cas compatible avec une définition clinique ;
- probable: cas suspect ayant des antécédents avérés de contact avec un animal chez qui la rage est suspectée, probable ou confirmée (voir Tableau 16 au *chapitre 11*) ;
- confirmé : cas suspect ou probable confirmé en laboratoire.

Un modèle pour l'enregistrement des données d'une éventuelle exposition à la rage est fourni à l'*Annexe 2*.

5.2 Diagnostic clinique

Un diagnostic présumé de rage est plus facile à poser lorsqu'un individu présente une maladie compatible et fait état d'une exposition documentée à un animal confirmé en laboratoire comme enragé. Les signes classiques de rage comprennent des spasmes en réponse aux stimuli tactiles, auditifs, visuels ou olfactifs (p. ex. aérophobie et hydrophobie) alternant avec des périodes de lucidité, d'agitation, de confusion et des signes de dysfonctionnement du système nerveux autonome (*5*). Des spasmes peuvent survenir chez les patients enragés où l'excitation prédomine. Des spasmes inspiratoires spontanés peuvent survenir de manière continue jusqu'au décès, leur présence pouvant faciliter le diagnostic clinique. L'excitation est moins manifeste en cas de rage paralytique et les spasmes phobiques peut se manifester chez seulement 50% de ces patients. Pendant les premiers stades d'une rage paralytique, les signes marquants peuvent comprendre un myœdème aux sites de percussion, généralement dans la région du thorax, des muscles deltoïdes et des cuisses, une piloérection et des fasciculations.

Sans anamnèse d'exposition ou en l'absence de symptômes typiques, le diagnostic de la rage sur la seule base clinique est difficile et souvent peu fiable. Certains patients peuvent présenter une rage atypique, y compris un syndrome paralytique, un pseudo Guillain-Barré ou d'autres symptômes atypiques (*5*). La rage atypique est relativement répandue et pourrait contribuer aux erreurs diagnostiques et à la sous-déclaration des cas. Des informations cliniques détaillées sur les patients atteints de rage atypique, notamment sur les cas associés avec une exposition aux chauves-souris ou à d'autres animaux sauvages, ont été rapportées (*6*).

L'imagerie par résonance magnétique, réalisée avec les précautions adéquates pour des patients potentiellement infectieux, peut s'avérer utile (*5, 7*). Les images sont alors anormales, mal définies, avec un hypersignal T2 modéré impliquant essentiellement la ligne médiane (tronc cérébral, hippocampe, hypothalamus), la substance blanche profonde et sous-corticale ainsi que la substance grise profonde et corticale, indépendamment du type clinique. Un rehaussement après gadolinium peut n'apparaître que dans les stades avancés, lorsque les patients sombrent dans le coma. Ces tendances peuvent aider à différencier la rage d'autres encéphalites virales, non pas en termes de localisation, mais par l'aspect de l'image T2 et dans le tracé de renforcement du contraste, par rapport à l'état de conscience (*7*). La tomodensitométrie ou scanner du cerveau présente peu d'intérêt diagnostique.

Sans contrôle épidémiologique adéquat et sans confirmation en laboratoire, la rage peut être mal diagnostiquée et la mort attribuée à d'autres causes plus courantes d'encéphalite (p. ex. paludisme cérébrale dans les régions où le paludisme est endémique) (*1*). La rage devrait être incluse dans le diagnostic différentiel pour tous patients présentant une encéphalite aiguë, progressive et inexpliquée, même dans les régions où la maladie est rare, du fait qu'elle peut survenir localement dans la faune sauvage (chauves-souris, mangoustes, renards et chacals ; voir *chapitre 10*), qu'elle peut se contracter lors de voyages dans des régions endémiques et que des cas importés de rage humaine ou animale continuent de survenir (*1, 4*). Comme la transmission du RABV aux greffés d'organes solides a été décrite, tous les donneurs d'organes potentiels qui présentent une encéphalite concordante devraient être dépistés et testés pour déterminer s'ils présentent un risque infectieux en examinant des échantillons intra vitam ou post mortem selon les méthodes de laboratoire recommandées (*1*).

5.3 Biosécurité, échantillonnage et transport des échantillons pour le diagnostic en laboratoire

5.3.1 Biosécurité

La rage a le taux de létalité le plus élevé de toutes les maladies infectieuses connues à ce jour. C'est pourquoi la sécurité est d'une importance capitale lorsqu'on travaille avec des lyssavirus. De manière générale, les pratiques de biosécurité de niveau 2 sont adéquates pour les activités de routine en laboratoire, telles que la manipulation des animaux, les autopsies, la collecte, la préparation et la transformation des échantillons (*2, 3*). Les installations doivent être conçues de manière à permettre ces pratiques et les précautions doivent inclure des équipements de protection individuelle (soit vêtements, gants, protections oculaires) ainsi que la vaccination antirabique pré-exposition. Les activités susceptibles de nécessiter une classification de niveau 3 de biosécurité comprennent la production de grandes quantités de virus concentré, les procédures susceptibles de produire des aérosols (p. ex. homogénéisation des suspensions tissulaires) et le travail avec des lyssavirus nouvellement isolés contre lesquels l'efficacité de la prophylaxie actuelle n'est pas connue. Toutes les directives nationales de sécurité concernant le travail avec des agents infectieux doivent être respectées.

5.3.2 Échantillonnage pour le diagnostic *intra vitam* chez l'homme

Les liquides biologiques (tels que salive, LCS, larmes, sérum) et certains tissus (tels que biopsies, incluant des follicules pileux au niveau de la nuque) peuvent être utilisés pour le diagnostic *intra vitam* de la rage (*1, 2*). Même si le sérum et le LCS peuvent ne pas constituer des échantillons très sensibles pour le diagnostic *intra vitam*, notamment en début de maladie, un résultat positif fournit des informations diagnostiques précieuses. La meilleure sensibilité diagnostique sera fournie par trois échantillons de salive, prélevés à intervalle de 3 à 6 h et par les biopsies de peau (incluant des follicules pileux). Idéalement, les échantillons devraient être conservés à –20 °C ou en-dessous.

5.3.3 Échantillonnage pour le diagnostic post mortem chez l'homme et chez l'animal

Le tissu cérébral constitue l'échantillon de prédilection pour le diagnostic post mortem chez l'homme comme chez l'animal (*2, 3*). Dans bien des cas, il n'est pas possible de prélever le cerveau pour un échantillonnage post mortem, que ce soit pour des raisons de consentement de la famille ou pour des questions d'ordre pratique ou de biosécurité liées à l'extraction du cerveau d'animaux sur le terrain. Certaines de ces difficultés peuvent être surmontées en prélevant des échantillons selon des techniques qui requièrent des accès post mortem moins invasifs (*3*), comme un prélèvement à travers l'orbite ou le foramen magnum.

Ces techniques d'échantillonage sont efficaces et bien établies. Un échantillon diagnostique peut être réalisé sans ouvrir le crâne, par exemple en introduisant une paille de 5mm ou une pipette plastique jetable de 2 ml dans le foramen occipital en direction d'un œil ou en réalisant une voie d'abord à l'aide d'un trocart au niveau de la face postérieure de l'orbite et en introduisant une pipette plastique ou une paille dans la boite cranienne par cet orifice. Les échantillons peuvent être prélevés dans le tronc cérébral, le bulbe rachidien, la base du cervelet, l'hippocampe ou le cortex. Lorsqu'on utilise une paille, on veillera à la pincer entre les doigts pour éviter des fuites de matériel lors du prélèvement.

Idéalement, le tissu cérébral sera réfrigéré ou congelé jusqu'à son analyse. Si cela n'est pas possible, les échantillons peuvent être conservés à température ambiante dans une solution de glycérine à 50%. Il n'est pas conseillé de congeler les échantillons dans la glycérine. La glycérine doit être retirée par lavage avant l'analyse et la fixation dans l'acétone n'est pas conseillée avant les tests d'immunofluorescence directe.

La détection d'antigènes viraux dans des échantillons fixés chimiquement peut être à la fois très sensible et très spécifique si les tissus et les tests appropriés sont utilisés, mais elle n'est pas recommandée pour le dépistage systématique. Si les échantillons de tissu cérébral arrivent dans le formol, la durée de leur fixation devrait être de 7 à 14 jours environ avant de les enrober dans la paraffine. Les échantillons humides de tissu seront retirés du formol et plongés dans de l'éthanol absolu pour l'analyse moléculaire et la détection ultérieure d'antigènes.

Pour les études moléculaires et la caractérisation génétique des souches virales, l'imprégnation d'un papier filtre contenant des agents chimiques

d'inactivation adéquats avec du tissu cérébral ou des liquides corporels suspects d'infection par le RABV permet l'expédition sûre, stable et économique des échantillons à température ambiante. Avant l'expédition, il faudra néanmoins s'assurer que l'inactivation virale est effective.

5.3.4 Transport des échantillons

Les échantillons diagnostiques seront réfrigérés ou congelés, selon leur type. La chaîne du froid devra être maintenue après échantillonnage, comme décrit ci-dessus. Les échantillons pour le diagnostic de la rage seront expédiés conformément aux réglementations nationales et internationales pour prévenir toute exposition (*8*). Les instructions pour leur emballage figurent dans les recommandations de l'OMS concernant le transport des substances infectieuses (*8*). Des informations sur la classification appropriée en vue de l'expédition figurent sur le site web de l'Association du transport aérien international (*https://www.iata.org/publications/dgr/pages/index.aspx*).

5.4 Techniques pour le diagnostic post mortem de la rage chez l'homme et chez l'animal

Un diagnostic définitif et fiable de la rage ne peut se faire qu'avec les méthodes de laboratoire appropriées. Les techniques de base sont décrites dans la publication de l'OMS *Laboratory techniques in rabies* (*2*) ainsi que dans le *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres de l'OIE* (*3*). Les tests diagnostiques standards pour la rage sont résumés dans le *Tableau 4.* Des informations sur les tests développés depuis la publication de l'OMS qui remonte à 1996 ou depuis celle du Manuel de l'OIE, y compris les indications pour chacun d'eux ainsi que leur performance, sont fournies dans le *Tableau 5*. Les tests diagnostiques sont aussi brièvement décrits dans les paragraphes suivants. La participation aux programmes systématiques de gestion de la qualité est fortement conseillée lorsque l'une des techniques de laboratoire décrites est utilisée (*2, 3*). Un manuel de laboratoire actualisé sera publié par l'OMS en 2018.

Tableau 4
Tests diagnostiques normalisés pour la rage

	Détection de l'antigène		**Détection de l'ARN**		**Isolement viral**		**Détection des anticorps**	
Espèce (moment du test)	Échantillon[a]	Épreuve[b]	Échantillon	Épreuve	Échantillon	Épreuve	Échantillon	Épreuve
Homme (*intra vitam*[c])	Peau/ follicules pileux	FAT	**Peau/ follicules pileux Salive** Larmes LCR	RT-PCR[d]	Saliva Tears CSF	**RTCIT** MIT	Serum LCS	**RFFIT FAVN** IFA ELISA
Homme (*post mortem*)	**Cerveau** Peau/ follicules pileux	**FAT DRIT** IHC	**Cerveau** Peau/ follicules pileux	RT-PCR	Brain	**RTCIT** MIT	NA	NA
Animal (*post mortem*)	Cerveau	**FAT DRIT** IHC	Cerveau	RT-PCR	Cerveau	**RTCIT** MIT	NA	NA

Abréviations: LCS, liquide cérébrospinal; DRIT, test immunochimique direct rapide; ELISA, essai d'immunoabsorption enzymatique; FAT, essai d'anticorps par fluorescence directe; FAVN, épreuve de neutralisation virale par anticorps fluorescents; IFA, immunofluorescence indirecte; IHC, immunohistochimie sur échantillons fixés au formol ; MIT, test d'inoculation à la souris; NA, ne s'applique pas; RTCIT, isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins; RT-PCR, réaction de polymérisation en chaîne et transcription inverse.

[a] Si plus d'un échantillon figure sur la liste, celui ou ceux indiqués en gras présentent la sensibilité diagnostique la plus élevée.

[b] Si plus d'un test figure sur la liste, celui ou ceux indiqués en gras sont préférables.

[c] Les résultats positifs dans des échantillons ante mortem ont une valeur diagnostique, tandis que les résultats négatifs ne permettent pas d'exclure la rage.

[d] La RT-PCR peut être de type conventionnel ou en temps réel.

Tableau 5

Tests diagnostiques de la rage introduits depuis la publication par l'OMS des *Laboratory techniques in rabies* (*2*) en 1996

Essai	Cible	Type d' échantillon	Objectif	Laboratoire	Avantages	Inconvénients	Commentaires
Test immuno-chimique direct rapide (DRIT) (*10, 25*)	Protéine virale (nucléo-protéine)	Cerveau	Diagnostic post mortem primaire; surveil-lance renforcée	Réseau central et local	Sensibilité et spécificité élevées; examen par microscopie optique d'appositions du système nerveux central collectées sur des mammifères suspects de rage; rapide; adapté à une surveillance en conditions de terrain; nécessite des anticorps monoclonaux ou polyclonaux marqués à la biotine fournis par les laboratoires de référence de l'OIE ou de l'OMS ou produits à l'interne	Nécessite un équipement de laboratoire de base, des réactifs et une formation. Pas de produits commerciaux existants	Considéré comme un test de diagnostic post-mortem primaire, équivalent au test recommandé par l'OIE; un large choix d'anticorps permet la détection de tous les lyssavirus connus ; utilisé systématiquement en Amérique du Nord pour la surveillance renforcée de la rage selvatique dans les programmes de vaccination orale
Test immuno-chimique indirect rapide (IRIT) (*17, 26*)	Protéine virale	Cerveau	Typage anti-génique des cas confirmés	Réseau central de référence et local	Apporte la confirmation de l'identité du RABV canin par le typage au moyen de mAb au microscope optique ; de tels panels peuvent être obtenus auprès des centres collaborateurs de l'OMS	Comme ci-dessus	Le typage des variants antigéniques s'est largement répandu en Amérique latine dans les programmes d'élimination de rage transmise par les chiens

Essai	Cible	Type d' échantillon	Objectif	Laboratoire	Avantages	Inconvénients	Commentaires
Test par immuno-carto-tographie pour la détection du RABV (dispositifs de flux latéral) (*12*, *14*)	Protéine virale (nucléo-protéine)	Cerveau	Dépistage du RABV chez les animaux domesti-ques et sauvages	Réseau central et local	Faibles exigences techniques; faibles exigences de confinement; peut être utilisé au point d'échantillonnage; adapté à la surveillance en conditions de terrain	Nette amélioration de la normalisation et du contrôle de la qualité nécessaires pour certains kits	Ne peut pas remplacer les techniques de référence actuellement recommandées mais peut être utile dans les pays où la surveillance fait défaut.
RT-PCR conven-tionnelle ou en temps réel) (*16*, *27*, *28*)	ARN viral	Tissus ante mortem (p.ex. salive, peau de la nuque, LCR, larmes, rinçage oculaire) et post mortem (p.ex. système nerveux central)	Diagnostic primaire; typage du variant viral	Laboratoire central de référence	Sensibilité et spécificité élevées ; diagnostic ante mortem de la rage humaine pour confirmer le diagnostic clinique, pour la prise en charge, l'isolement du patient et la PEP pour les contacts rapprochés ; peut aussi être utilisé pour la confirmation post mortem dans le tissu cérébral (humain ou animal); le matériel amplifié peut être séquencé pour une caractérisation approfondie du virus.	Exigences techniques élevées ; la sensibilité dépend du type d'échantillon collecté; ~ 100% avec une biopsie de la peau de la nuque et au moins trois échantillons de salive; si ces conditions ne sont pas remplies, un résultat de test négatif n'exclut PAS un diagnostic de rage; assurance qualité rigoureuse et conservation idéale de l'échantillon sont nécessaires.	L'obtention de tissu cérébral reste un défi dans le diagnostic de la rage humaine ; c'est pourquoi ces tests peuvent être les seuls faisables, en particulier pour les analyses ante mortem.

Essai	Cible	Type d' échantillon	Objectif	Laboratoire	Avantages	Inconvénients	Commentaires
ELISA compétitif (kits) (*29, 30*)	Anticorps de l'hôte (animal)	Sérum; les sérums sont adsorbés sur un papier filtre; extrait musculaire	Détection et quantification des anticorps au RABV; mesure de la réponse en anticorps à la vaccination; séro-surveillance	Réseau central et local	Bonne reproductibilité entre laboratoires ; fournisseurs contrôlés ; contrôles internes ; non spécifique à l'espèce ; collecte facile, rapide, directement sur le terrain sans nécessiter d'aiguille, de seringue ou de tubes vacutainer.	Nécessite quelques équipements de laboratoire de base ; peut nécessiter des étapes supplémentaires de validation [a]	À l'heure actuelle, sont disponibles des kits validés pour la mesure de la réponse en anticorps à la vaccination chez le chien et à la vaccination antirabique orale de la faune, mais pas pour les anticorps humains.
ELISA indirect (kits) (*23*)	Anticorps de l'hôte (homme, animal)	Sérum, plasma	Détection et dosage des anticorps au RABV; mesure de la réponse en anticorps à la vaccination, séro-surveillance	Réseau central et local	Bonne reproductibilité entre laboratoires ; fournisseurs contrôlés ; contrôles internes	Nécessite quelques équipements de laboratoire de base ; peut ne pas être utile pour toutes les espèces ; peut nécessiter des étapes de validation supplémentaires;a peut ne détecter que certains isotypes (p.ex. IgG) des anticorps au RABV	Peut être utile pour confirmer la réponse immunitaire chez le personnel exposé ou pendant la PEP chez les patients immunocompromis ou lorsque surviennent des écarts majeurs par rapport au schéma de PEP recommandé ; peut être utilisé dans les enquêtes épidémiologiques

Essai	Cible	Type d' échantillon	Objectif	Laboratoire	Avantages	Inconvénients	Commentaires
Test immuno-chromato-graphique pour les anticorps au RABV (dispositifs de flux latéral) (*31*)	Anticorps de l'hôte (animal)	Sérum	Dépistage des anticorps au RABV, en réponse à la vaccina-tion; séro-surveil-lance	Réseau central et local	Faibles exigences techniques ; faibles exigences de confinement; peut être utilisé au point d'échantillonnage	Test de dépistage seulement pour déterminer la réponse immunitaire humorale à la vaccination antirabique	Utile dans les campagnes de vaccination contre la rage transmise par les chiens ou dans les cliniques locales de vaccination lorsque l'équipement pour le RFFIT, le FAVN ou l'ELISA fait défaut

[a] La corrélation avec les taux d'anticorps neutralisants peut dépendre de l'homologie entre les antigènes du kit et la souche vaccinale de RABV, ainsi que de la génétique de l'hôte. L'établissement de valeurs seuils nécessite une validation aux fins de l'analyse.

5.4.1 Détection des antigènes viraux

L'immunofluorescence directe (Fluorescent Antibody Test, FAT) est une méthode rapide, sensible et spécifique pour le diagnostic de la rage chez l'homme et chez l'animal (*2, 3, 9*) ; ce test représente le gold standard pour le diagnostic. La précision de ce test dépend toutefois de variables telles que l'expertise de l'examinateur, la qualité du conjugué antirabique et de l'équipement, y compris du microscope à fluorescence ainsi que de la qualité de l'échantillon.

Le test repose sur l'examen au microscope d'appositions ou de frottis de tissu cérébral après incubation avec un anticorps polyclonal anti-nucléocapside rabique ou avec des anticorps monoclonaux à forte réactivité croisée, conjugués à l'isothiocyanate de fluorescéine. Le conjugué pour le diagnostic doit être de qualité et la dilution de travail permettant une performance optimale ainsi que la détection des antigènes spécifiques au virus doit être déterminée. Des appositions (ou des frottis) d'échantillons du tronc cérébral et/ou du cervelet sont recommandées pour garantir la sensibilité élevée du test. Les hippocampes (cornes d'Ammon) peuvent être inclus, mais ne sont pas nécessaires pour un diagnostic définitif.

D'autres méthodes de détection des antigènes du lyssavirus comme les épreuves d'immunoabsorption enzymatique (ELISA) ou les tests immunohistochimiques directs rapides (DRIT) ont fourni de manière constante des résultats reproductibles dans plusieurs laboratoires. Une évaluation approfondie du DRIT a montré que sa sensibilité et sa spécificité sont comparables à celle de l'immunofluorescence (*10, 25*). Le DRIT permet l'analyse rapide sur site par microscopie optique et devrait faciliter les enquêtes épidémiologiques décentralisées, en particulier si les réactifs sont commercialisés. Le Comité recommande le DRIT comme alternative au FAT pour une meilleure surveillance décentralisée fondée sur des analyses de laboratoire.

Les inclusions intracytoplasmiques typiques des tissus cérébraux fixés dans le formol peuvent être détectées dans les neurones à l'aide de méthodes immunohistochimiques validées (*11*) ; toutefois, la fixation des tissus cérébraux dans le formol n'est pas une méthode adaptée pour le diagnostic de routine car elle retarde les résultats de test et est moins sensible que le FAT ou le DRIT.

Des tests immunochromatographiques ont été développés pour la détection rapide des antigènes du RABV en conditions de terrain et certains donnent de bons résultats (*12-14*), même si une validation adéquate selon les normes internationales reste nécessaire (*2, 13*). Ces tests peuvent néanmoins s'avérer utiles pour la surveillance dans les situations où l'expédition d'échantillons

au laboratoire est difficile ou lorsque les installations de laboratoire diagnostique font défaut ; ils peuvent également améliorer l'engagement du personnel en première ligne dans la surveillance de la rage.

5.4.2 Isolement viral

Il peut être nécessaire d'isoler le virus pour confirmer les résultats des tests de détection des antigènes ainsi que pour amplifier ou caractériser un isolat (*2*). Les lyssavirus peuvent être isolés en cultures cellulaires (cellules de neuroblastomes) ou par inoculation intracrânienne de souriceaux nouveau-nés. L'isolement virale chez l'animal devrait être remplacé par des méthodes alternatives. Les cellules murines de neuroblastomes (p. ex. NA C1300) sont plus sensibles aux isolats sauvages de lyssavirus que les autres lignées cellulaires testées (*2*). L'isolement viral en culture cellulaire de neuroblastomes est au moins aussi performante que l'inoculation d'animaux, notamment pour les petites quantités de virus. L'isolement en cultures cellulaires réduit également le temps nécessaire au diagnostic, le faisant passer de 10 à 21 jours pour le test d'inoculation à la souris à seulement 2-4 jours. Si les conditions ne sont pas optimales (p. ex. cerveau en décomposition), l'isolement en culture cellulaire peut cependant induire des faux négatifs. En l'absence d'installations de culture cellulaire ou de méthodes moléculaires, l'inoculation à l'animal peut être utilisée. Lorsqu'une réponse rapide est requise, les souriceaux nouveau-nés (< 3 jours de vie) seront préférés aux souriceaux sevrés ou aux souris adultes car ils sont plus sensibles que les animaux plus âgés. La période d'observation peut être raccourcie en inoculant un nombre suffisant de souris pour permettre leur sacrifice séquentiel et l'examen des cerveaux par FAT dès le 4e jour post inoculation (*15*).

5.4.3 Détection de l'ARN viral

Les méthodes moléculaires, comme la réaction de transcription inverse et amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR) ou d'autres techniques d'amplification jouent un rôle de plus en plus important dans de nombreux pays (*16, 17*). Si l'on dispose de tissu cérébral, on privilégiera l'emploi du FAT ou du DRIT pour la détection des antigènes viraux (*2*). Les techniques moléculaires peuvent être utilisées comme test de confirmation et pour les enquêtes épidémiologiques dans les laboratoires qui disposent de procédures strictes de contrôle qualité, d'expérience et d'expertise dans l'emploi de ces techniques. Elles peuvent également être utilisées pour le diagnostic intra vitam chez l'être humain. L'utilisation de témoins positifs robustes et de contrôles en cours d'analyse est vivement recommandée.

5.5 Techniques pour le diagnostic intra vitam de la rage chez l'homme

Plusieurs méthodes de laboratoire peuvent être utilisées pour confirmer le diagnostic de rage humaine alors que le patient est en vie (*1*) ; l'utilisation de techniques intra vitam est en revanche vivement déconseillée pour le diagnostic de la rage chez l'animal. La sensibilité des méthodes diagnostiques de la rage varie fortement selon le stade de la maladie, selon le statut immunologique, du fait du caractère intermittent de l'excrétion virale ainsi qu'en fonction de la formation du personnel technique. Alors qu'un résultat positif validé est indicateur de la rage, un résultat négatif n'exclut pas nécessairement l'infection.

Un diagnostic biologique de rage chez un patient suspect est précieux pour de multiples raisons : la caractérisation spécifique de l'agent causal et de la source potentielle d'infection, notamment lorsque des antécédents d'exposition à un animal font défaut ; l'identification des autres personnes susceptibles d'avoir été exposées au même animal lors de l'enquête de santé publique ; la mise en œuvre de mesures appropriées pour le contrôle de l'infection afin d'empêcher l'exposition lors de contacts avec le patient ; l'administration de PPE aux personnes exposées aux sécrétions infectieuses du patient ; la classification du cas et l'accompagnement des membres de la famille en deuil et à l'inverse la poursuite de la recherche d'un autre agent infectieux si le diagnostic de rage est négatif. La documentation des cas de rage permet de mettre en évidence le poids de la maladie dans les pays où les étiologies des décès sont peu documentées (rareté des autopsies). Enfin à titre expérimental, les tests intra vitam pourraient permettre d'évaluer certainesoptions thérapeutiques expérimentales et de suivre la charge virale et la réponse du patient lorsqu'un traitement est administré.

5.5.1 Détection des antigènes viraux

Les antigènes viraux peuvent être détectés par FAT dans les biopsies de peau ou dans les follicules pileux des patients dont la maladie est déclarée (*18*). Les résultats ne dépendent pas du taux d'anticorps du patient et les échantillons peuvent être positifs pendant la phase précoce de la maladie. Les échantillons de peau sont généralement prélevés dans la région de la nuque et incluent des follicules pileux contenant des nerfs périphériques. L'examen de plusieurs coupes peut être nécessaire pour détecter les antigènes viraux autour de la base du follicule pileux. La qualité des échantillons est d'une importance capitale dans la mesure où l'absence de follicules diminue la sensibilité du test. Cette technique peut ne pas être praticable en toutes circonstances, du fait qu'un cryostat est nécessaire pour préparer des coupes congelées de peau ; si l'équipement fait défaut, la détection d'ARN viral peut s'avérer préférable (*16, 27, 28*). Dans la plupart des situations cliniques, l'examen d'appositions cornéennes par FAT n'est pas fiable et

il n'est pas recommandé comme test de routine en raison du risque des séquelles des scarifications cornéennes, notamment chez les patients dont l'encéphalite a une origine autre que la rage. Des méthodes immunochromatographiques ont été développées pour détecter les antigènes du RABV directement dans les tissus cérébraux des animaux (*12*), mais elles demandent une normalisation et un contrôle de qualité rigoureux avant d'être appliquées au diagnostic *intra vitam* chez l'homme..

5.5.2 Détection des anticorps au virus

Compte tenu de la pathogénèse du virus, il est difficile d'utiliser des tests sérologiques pour le diagnostic *intra vitam* de la rage chez l'homme puisque les anticorps spécifiques au RABV peuvent n'être présents dans le sérum et le LCS qu'au stade avancé de l'infection humaine.

Les anticorps neutralisant le virus dans le sérum des patients non vaccinés ou dans le LCS peuvent être dosés à l'aide d'un test de neutralisation virale, comme l'épreuve d'inhibition rapide des foyers fluorescents (rapid fluorescent focus inhibition test, RFFIT) ou l'épreuve de neutralisation virale par anticorps fluorescents (*fluorescent antibody virus neutralization*, FAVN) (*19*). La sensibilité de ces tests pour le diagnostic *intra vitam* est cependant faible en raison de l'apparition tardive des anticorps neutralisants, en moyenne, que 7 à 8 jours après l'apparition des symptômes cliniques. Il est rare de détecter les anticorps dans le LCS et cette probabilité varie selon le stade clinique de la maladie. Les titres d'anticorps (de la sous-classe IgG) contre la protéine G du RABV mesurés par un ELISA validé présentent une bonne corrélation avec ceux mesurés par neutralisation virale, l'ELISA étant plus facile à réaliser en routine (*20, 21*). Cependant, les épreuves ELISA ne permettent pas de détecter les anticorps IgM spécifiques à la rage qui sont les premiers à être produits après exposition. La détection rapide des anticorps (IgG et IgM) à d'autres antigènes viraux (p. ex. à la nucléoprotéine) pourrait aussi être utile puisque ceux-là sont susceptibles d'apparaître avant les anticorps neutralisants (*4*).

5.5.3 Détection de l'ARN viral

Les méthodes de détection moléculaire pour le diagnostic de la rage ont une sensibilité très élevée (*1, 2*). Comme toutes les méthodes de laboratoire, elles nécessitent une normalisation et un contrôle de qualité rigoureux. L'ARN des lyssavirus peut être détecté et amplifié dans de nombreux fluides biologiques et échantillons de tissus (p. ex. salive, LCS, larmes, peau, urine concentrée et follicules pileux). Comme le virus est excrété par intermittence, une série d'échantillons devrait être testée. Les biopsies de peau (avec follicules pileux) et la salive offrent la sensibilité la plus élevée.

5.5.4 Isolement viral

Lors du diagnostic *intra vitam*, l'isolement du virus dans la salive ou dans d'autres échantillons biologiques est idéal pour obtenir un diagnostic sans équivoque ainsi que pour caractériser le virus (*1-3*). Le taux de succès dépend en partie du statut immunologique du patient (les virus sont plus susceptibles d'être isolés chez les individus dépourvus d'anticorps), de l'intermittence de l'excrétion virale et du nombre de passages consécutifs en culture cellulaire. Les échantillons peuvent ne contenir aucun virus, même au stade avancé de la maladie. Les échantillons liquides ou les écouvillons devraient être congelés après collecte, le contenu de l'écouvillon ayant été déchargé dans le milieu de collecte. Des agents de conservation ne seront ajoutés sous aucun prétexte au milieu de collecte.

5.6 Mesure de la réponse en anticorps à la vaccination antirabique chez l'homme

L'épreuve de neutralisation virale RFFIT et l'épreuve FAVN sont recommandées pour mesurer la réponse immunitaire post-vaccinale et pour déterminer si une vaccination de rappel est nécessaire, car dans des études chez l'animal, le titre en anticorps mesuré par ces tests est corrélé avec la protection à l'infection rabique (*19, 22*). Les épreuves de neutralisation virale sont utilisées pour déterminer le taux d'anticorps protecteurs chez les patients immunodéprimés, pour évaluer les nouveaux vaccins ou protocoles de vaccination ainsi que pour décider d'administrer un rappel lorsque, sur la base des facteurs de risque individuels, le titre d'anticorps neutralisants est critique.

Comme ils sont faciles à mettre en oeuvre, les tests ELISA peuvent être utiles pour déterminer si une réponse immunitaire s'est développée après la vaccination pré- ou post-exposition (*21*). La mesure des anticorps par test ELISA et la mesure des anticorps neutralisants au moyen d'un test RFFIT ou d'un FAVN sont intrinsèquement différents et leurs résultats devraient être interprétés dans cet esprit (*23*). Les titres enanticorps post vaccination (sous-classe IgG) contre la glycoprotéine du RABV mesurés avec un test ELISA validé présentent une bonne corrélation avec ceux mesurés par neutralisation virale (*21*). Avant d'utiliser un kit du marché, ses caractéristiques de performance (c.à.d. valeurs seuils appropriées, sensibilité et spécificité) devraient être évaluées aux conditions locales (*23*). Les limites des kits, telles que spécificité à une espèce, classe d'immunoglobuline détectée et plage linéaire devraient être prises en compte et évaluées par rapport à l'objectif du programme de suivi (*22*).

La participation à des programmes d'assurance qualité et d'essais d'aptitudes est recommandée pour garantir la validité des résultats des laboratoires qui réalisent les sérologies de la rage, que ce soit par RFFIT, FAVN ou par ELISA.

5.7 Mesure de la réponse en anticorps post- vaccination antirabique chez l'animal

Les tests RFFIT, FAVN ou ELISA validés peuvent être utilisés pour mesurer la réponse immunitaire post-vaccination chez l'animal (*19, 22*). Ceci est important lorsqu'il y a incertitude quant à la qualité du vaccin, au stockage du vaccin (p. ex. maintien de la chaîne du froid) ou à l'efficacité de la livraison des vaccins. Les échantillons post-vaccination devraient être testés au moment, ou près du moment où un titre maximal est attendu (environ 3 semaines post-vaccination). Les résultats sérologiques des échantillons prélevés après ce délai peuvent être difficiles à interpréter, du fait que les titres d'anticorps sont susceptibles de diminuer rapidement même si les animaux sont toujours protégés d'une infection. En raison de déclin en anticorps variable et potentiellement rapide, les enquêtes sérologiques effectuées plus de 4 semaines après la vaccination ne sont pas recommandées pour le suivi de la couverture post-vaccinale ou de l'immunité de la population animale (*19, 24*). Les tests RFFIT (*32*) et FAVN (*19*) sont recommandés dans le cadre des mouvements et des échanges commerciaux internationaux d'animaux (*3*). Ces deux épreuves de neutralisation virale (RFFIT, FAVN), tout comme les tests ELISA, sont indiquées pour le suivi de la réponse en anticorps des animaux vaccinés dans le cadre du contrôle de la rage.

Les tests ELISA existent sous forme de kits et peuvent être de type indirect ou compétitif. L'utilisation d'un test ELISA est acceptable si le test est validé aux fins de l'analyse. Comme mentionné plus haut, avant d'utiliser un kit du marché, ses caractéristiques de performance devraient être évaluées aux conditions locales..

5.8 Identification du virus avec les techniques moléculaires : considérations épidémiologiques

Des milliers d'isolats de lyssavirus provenant d'êtres humains, d'animaux domestiques et d'animaux sauvages ont été caractérisés au moyen de techniques antigéniques et moléculaires et ont abouti à l'identification et à la classification de base des lyssavirus ainsi qu'à la démonstration que les isolats viraux d'une région géographique ou d'une espèce donnée ont des séquences génétiques uniques. Dans la plupart des cas, ces différences peuvent être utilisées pour identifier le réservoir principal d'animaux (p. ex. chauve-souris, chien, renard, mangouste) et pour déduire la source d'infection lorsque des antécédents formels d'exposition font défaut (*1, 2*).

5.9 Bibliographie

1. Dacheux L, Wacharapluesadee S, Hemachudha T, Meslin FX, Buchy P, Reynes JM et al. More accurate insight into the incidence of human rabies in developing countries through validated laboratory techniques. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(11):e765.
2. Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, editors. Laboratory techniques in rabies. Fourth edition. Geneva: World Health Organization; 1996:9–27.
3. Rabies (infection with rabies virus). Chapter 2.1.17. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2017.
4. Petersen BW, Rupprecht CE. Human rabies epidemiology and diagnosis. In: Tkachev S, editor. Non-flavivirus encephalitis. InTech; 2011. doi: 10.5772/21708.
5. Rupprecht CE, Hemachudha T. Rabies. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. Infections of the central nervous system. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004.
6. Feder HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. Curr Infect Dis Rep. 2012;14(4):408–22.
7. Laothamatas J, Hemachudha T, Mitrabhakdi E, Wannakrairot P, Tulayadaechanont S. MR imaging in human rabies. Am J Neuroradiol. 2003;24(6):1102–9.
8. Guidance on the regulations for the transport of infectious substances 2017–2018. Geneva: World Health Organization; 2017.
9. Robardet E, Picard-Meyer E, Andrieu S, Servat A, Cliquet F. International interlaboratory trials on rabies diagnosis: an overview of results and variation in reference diagnosis techniques (fluorescent antibody test, rabies tissue culture infection test, mouse inoculation test) and molecular biology techniques. J Virol Methods. 2011;177(1):15–25.
10. Coetzer A, Sabeta CT, Markotter W, Rupprecht CE, Nel LH. Comparison of biotinylated monoclonal and polyclonal antibodies in an evaluation of a direct rapid immunohistochemical test for the routine diagnosis of rabies in southern Africa. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(9):e3189.

11. Stein LT, Rech RR, Harrison L, Brown CC. Immunohistochemical study of rabies virus within the central nervous system of domestic and wildlife species. Vet Pathol. 2010;47(4):630–3.

12. Servat A, Picard-Meyer E, Robardet E, Muzniece Z, Must K, Cliquet F. Evaluation of a rapid immunochromatographic diagnostic test for the detection of rabies from brain material of European mammals. Biologicals. 2012;40(1):61–6.

13. Eggerbauer E, de Benedictis P, Hoffmann B, Mettenleiter TC, Schlottau K, Ngoepe EC et al. Evaluation of six commercially available rapid immunochromatographic tests for the diagnosis of rabies in brain material. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(6):e0004776.

14. Léchenne M, Naïssengar K, Lepelletier A, Alfaroukh IO, Bourhy H, Zinsstag J et al. Validation of a rapid rabies diagnostic tool for field surveillance in developing countries. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(10):e0005010.

15. Webster WA, Casey GA, Charlton KM. The mouse inoculation test in rabies diagnosis: early diagnosis in mice during the incubation period. Can J Comp Med. 1976;40(3):322.

16. Faye M, Dacheux L, Weidmann M, Diop SA, Loucoubar C, Bourhy H et al. Development and validation of sensitive real-time RT-PCR assay for broad detection of rabies virus. J Virol Methods. 2017;243:120–30.

17. Mani RS, Madhusudana SN. Laboratory diagnosis of human rabies: recent advances. Sci World J. 2013;2013:569712.

18. Crepin P, Audry L, Rotivel Y, Gacoin A, Caroff C, Bourhy H. Intravitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol. 1998;36(4):1117–21.

19. Cliquet F, Aubert M, Sagne L. Development of a fluorescent antibody virus neutralisation test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralising antibody. J Immunol Methods. 1998;212(1):79–87.

20. Welch RJ, Anderson BL, Litwin CM. An evaluation of two commercially available ELISAs and one in-house reference laboratory ELISA for the determination of human anti-rabies virus antibodies. J Med Microbiol. 2009;58(6):806–10.

21. Feyssaguet M, Dacheux L, Audry L, Compoint A, Morize JL, Blanchard I et al. Multicenter comparative study of a new ELISA, PLATELIA™ RABIES II, for the detection and titration of anti-rabies glycoprotein antibodies and comparison with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) on human samples from vaccinated and non-vaccinated people. Vaccine. 2007;25(12):2244–51.

22. Moore SM, Hanlon CA. Rabies-specific antibodies: measuring surrogates of protection against a fatal disease. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(3):e595.

23. Moore SM, Pralle S, Engelman L, Hartschuh H, Smith M. Rabies vaccine response measurement is assay dependent. Biologicals. 2016;44(6):481–6.

24. Moore SM, Gilbert A, Vos A, Freuling CM, Ellis C, Kliemt J et al. Rabies virus antibodies from oral vaccination as a correlate of protection against lethal infection in wildlife. Trop Med Infect Dis. 2017;2(3):31.

25. Rupprecht C, Cliquet F, Fehlner-Gardiner C, Fooks AR, Mueller T, Saveta C et al. Progress in the development of a direct rapid immunohistochemical test for diagnosing rabies. In: News from Colleagues. Paris: World Organisation for Animal Health; 2014;3:87–95 (https://www.oie.int/doc/ged/D14185.PDF).

26. Dyer JL, Niezgoda M, Orciari LA, Yager PA, Ellison JA, Rupprecht CE. Evaluation of an indirect rapid immunohistochemistry test for the differentiation of rabies virus variants. J Virol Methods. 2013;190(1–2):29–33.

27. Dacheux L, Larrous F, Lavenir R, Lepelletier A, Faouzi A, Troupin C et al. Dual combined real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay for the diagnosis of lyssavirus infection. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(7):e0004812.

28. Mani RS, Madhusudana SN, Mahadevan A, Reddy V, Belludi AY, Shankar SK. Utility of real-time Taqman PCR for antemortem and postmortem diagnosis of human rabies. J Med Virol. 2014;86(10):1804–12.

29. Bedeković T, Šimić I, Krešić N, Lojkić I, Mihaljević Ž, Sučec I et al. Evaluation of ELISA for the detection of rabies virus antibodies from the thoracic liquid and muscle extract samples in the monitoring of fox oral vaccination campaigns. BMC Vet Res. 2016;12(1):76.

30. Wasniewski M, Almeida I, Baur A, Bedekovic T, Boncea D, Chaves LB et al. First international collaborative study to evaluate rabies antibody detection method for use in monitoring the effectiveness of oral vaccination programmes in fox and raccoon dog in Europe. J Virol Methods. 2016;238:77–85.

31. Manalo DL, Yamada K, Watanabe I, Miranda ME, Lapiz SM, Tapdasan E et al. A comparative study of the rapina and the virus-neutralizing test (rffit) for the estimation of antirabies-neutralizing antibody levels in dog samples. Zoonoses Public Health. 2017;64(5):355–62.

32. Smith JS, Yager PA, Baer GM. A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. Bull World Health Organ. 1973; (48): 535-541.

6. Prise en charge des patients avant et après le décès

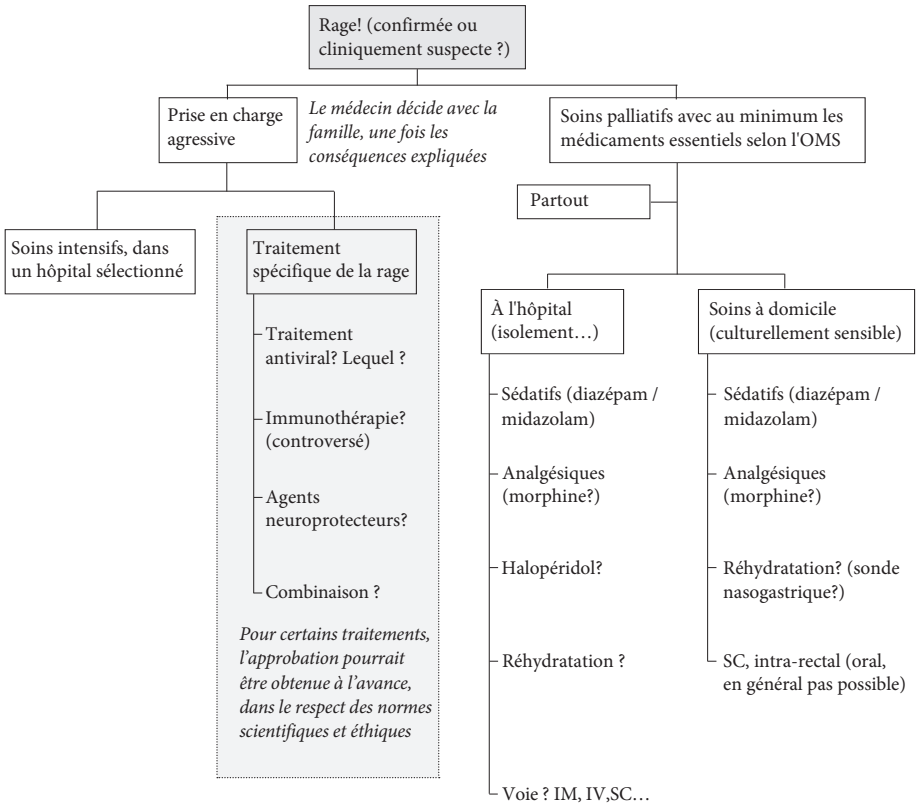
6.1 Prise en charge des patients atteints de rage

La rage est considérée comme une maladie fatale, à quelques exceptions près. Des dizaines de milliers de décès sont dus à la rage chaque année et seulement quelques cas de survie ont été documentés après une infection prouvée. Dans le monde, 59 000 personnes meurent chaque année de la rage, qu'elle soit suspectée ou confirmée, et ce chiffre est probablement sous-estimé (*1*). La grande majorité de ces décès intervient dans les communautés rurales pauvres d'Asie et d'Afrique, là où l'incidence de la rage transmise par les chiens est élevée et où il peut être difficile d'accéder en temps utile à une PPE abordable et adéquate.

La plupart de ces patients sont pris en charge, du moins initialement, dans des centres de santé périphériques ou villageois dont les ressources, tant humaines que matérielles, pour les soins de plaie élémentaires et la prévention de la rage sont souvent extrêmement limitées, quand elles ne font pas totalement défaut. Une fois que les signes cliniques de la rage sont manifestes, il n'existe aucun traitement curatif. Tous les patients atteints de rage en meurent à de rares exceptions près.

La *Fig. 3* propose un algorithme pour guider la prise en charge des cas de rage confirmés ou suspects chez l'homme.

Figure 3
Proposition d'algorithme pour guider la prise en charge des cas de rage humaine confirmés ou suspects



Source : references *2–5*

6.2 Prise en charge palliative des patients atteints de rage

La plupart des patients atteints de rage ont un état de conscience fluctuant avec des phases de lucidité dans les premiers jours d'évolution de la maladie. Les patients connaissent la maladie et son pronostic et peuvent présenter des phases d'anxiété et d'agitation extrême notamment lors des présentations de rage encéphalitique ou furieuse. Par ailleurs, les patients sont souvent isolés et subissent parfois une contention physique en raison de la perception par le personnel soignant d'un risque de transmission lors des contacts et des soins. Malheureusement, dans certains pays, les patients atteints de rage sont nombreux à être refusés par les hôpitaux et à ne pas recevoir de soins y compris en phase terminale, en dehors des soins apportés par leurs familles. Des soins hospitaliers sont souhaitables, lorsque cela est possible, pour les patients atteints de rage clinique, afin de diminuer leurs souffrances et de s'assurer qu'ils reçoivent des soins palliatifs adéquats et respectueux.

Même si presque tous les patients atteints de rage en meurent, les personnels de soins ont un rôle essentiel à jouer en offrant une prise en charge rapide, efficace, holistique, empathique et respectueuse des particularités culturelles. Cette prise en charge peut être réalisée avec des équipements et des médicaments extrêmement limités (*4*). Au vu de l'inéluctabilité de la mort dans la plupart des cas, le traitement doit être axé sur le confort, en procédant à une sédation efficace (barbituriques, morphine) et en évitant l'intubation ou les mesures de maintien des fonctions vitales, surtout lorsque le diagnostic est certain (*1*).

La majorité des patients atteints de rage ne sont pas candidats à des traitements agressifs dans une unité de soins intensifs (voir *paragraphe 6.4*). Les soins palliatifs de ces patients, que ce soit à l'hôpital ou à la maison, doivent intégrer toutes les lignes directrices sur la prévention et la prise en charge de la rage. Les soins palliatifs devraient être accessibles aux patients atteints de rage (ou d'autres maladies terminales) dans tous les établissements de soins médicaux et les personnels de soins devraient être formés à dispenser des soins palliatifs efficaces. Certaines références ainsi qu'un guide de l'OMS sur les soins palliatifs (incluant les médicaments essentiels) figurent sur la page web de l'OMS concernant les soins palliatifs (*6*).

Les patients chez qui la rage est confirmée devraient recevoir une hydratation adéquate, une sédation et des soins dans un établissement médical approprié, de préférence dans une pièce calme, silencieuse et sans courants d'air ainsi qu'un soutien émotionnel et physique adéquate (*4, 7*). L'intimité, la dignité et les besoins culturels des patients devraient être respectés. La priorité devrait être de préserver la capacité des familles à communiquer avec les patients dans leurs derniers moments. Une fois posé, le diagnostic devrait être discuté avec la famille au plus vite.

Les benzodiazépines tel le diazépam sont efficaces pour la sédation et la relaxation musculaire et peuvent être administrés par voie sous-cutanée, intraveineuse ou rectale. Le lorazépam et le midazolam constituent une alternative parmi les benzodiazépines. Pour l'analgésie, il est possible d'administrer de la morphine par voie sous-cutanée ou intraveineuse, mais celle-ci est souvent difficile à obtenir dans les structures très périphériques. L'halopéridol, un tranquillisant majeur, a été recommandé en cas d'agitation, d'hallucinations et d'agressivité (*8*), mais certains médecins évitent de l'utiliser en raison de ses effets secondaires et du fait que la sédation qu'il provoque est moins facile à contrôler qu'avec d'autres médicaments. La salivation excessive peut être traitée avec des agents anticholinergiques, telle la scopolamine. Les médicaments devraient être titrés pour éviter une sédation excessive nécessitant une intubation.

L'administration répétée de morphine ou de benzodiazépines par voie intraveineuse ou sous-cutanée est efficace pour soulager l'intense agitation, l'anxiété et les spasmes musculaires qui affectent les patients atteints de rage furieuse (*1*). Une fois le diagnostic de rage furieuse posé, toute procédure invasive devrait être évitée. Les soins palliatifs pour les patients atteints de rage gagnent à être dispensés à l'hôpital, où l'administration des médicaments par voie intraveineuse permet de minimiser les souffrances. La rage n'est pas une maladie contagieuse susceptible de provoquer une épidémie lors des soins au patient et la transmission d'homme à homme n'a été documentée que dans des circonstances exceptionnelles, telle la greffe d'organes (voir *paragraphe 8.3.2*). Lorsque les patients atteints de rage et/ou leurs familles demandent à quitter l'hôpital ou refusent d'y être admis (p. ex. pour des raisons culturelles ou religieuses), les équipes de soins devraient envisager des soins palliatifs ambulatoires (médication et équipement de protection personnelle). Si un transport est nécessaire, l'administration de traitement par une autre voie qu'intraveineuse (y compris orale avec une sonde nasogastrique ou par voie intra-rectale) devrait être privilégiée. Les exigences d'un transport peuvent constituer une raison supplémentaire pour l'équipe de soins de préférer une sédation initialement plus légère (*4*).

6.3 Recommandations pour le personnel soignant et pour les membres de la famille des patients atteints de rage

A de rares exception près, tous des patients atteints de rage en meurent et les familles qui consultent devraient être informées et accompagnées lorsqu'elles apprennent la nouvelle de la mort prochaine du patient. Les soins à prodiguer aux personnes chez qui la rage a été diagnostiquée peuvent être source d'anxiété parmi le personnel médical et soignant ainsi que les parents et les amis qui prodiguent des soins non médicaux en raison de la perception d'un risque de transmission inter-humaine. La rage humaine ne présente pas de risque pour le

personnel soignant si les précautions de routine sont prises, notamment lors de l'intubation et de l'aspiration (masque et lunettes de protection).

Après une évaluation soigneuse, le personnel soignant considéré comme à risque devrait recevoir une PPE et se voir rappeler l'importance de respecter l'isolement du patient et le port d'un équipement de protection individuelle (précautions standards, dont le port de gants, de lunettes et d'un masque au cas où la procédure engendrerait des éclaboussures), comme cela est recommandé pour toutes les maladies infectieuses. Les hôpitaux susceptibles d'accueillir des patients atteints de rage devrait envisager des PrEP pour le personnel soignant susceptible d'être impliqué dans leur prise en charge (voir *paragraphe 8.2*).

Une PPE peut également parfois être nécessaire pour la famille des patients, dans la mesure où les contacts étroits et les relations sexuelles au stade précoce de la maladie présentent un risque éventuel de transmission (RABV infectieux présents dans la salive) ; toutefois, aucun cas clairement établi de transmission d'homme à homme n'a été rapporté.

Les personnes exposées au même animal mordeur devraient être identifiées et recevoir une PPE adéquate. Le risque de transmission du virus de la rage par le lait (que ce soit le lait maternel ou le lait d'un animal enragé) n'est pas démontré et ne pose pas de risque important en termes de santé publique (voir *paragraphe 8.3.2*).

6.4 Survivants à la rage et protocoles thérapeutiques "agressifs"

La survie après un épisode de rage a été bien documentée dans 15 cas au moins (*9*). Dans tous les cas, à l'exception d'un seul, les survivants avaient reçu une ou plusieurs doses de vaccin antirabique avant l'apparition des signes cliniques de la rage. Les survivants à la rage présentent des anticorps neutralisants anti-RABV dans le sérum et dans le LCR.

Les protocoles thérapeutiques « agressifs » actuels, tel le protocole de Milwaukee (*11*), ne sont pas associés de manière fiable à la survie sans séquelles sévères lors d'une rage clinique. Dans des cas exceptionnels, une prise en charge agressive peut être envisagée. Elle devrait être entreprise dans des centres de référence aux équipes bien formées, expérimentées ou de concertation avec des spécialistes de la prise en charge des patients atteints de rage, selon des protocoles éthiquement préétablis, après discussion avec la famille, décision collégiale et seulement après avoir exclu les autres maladies curables (diagnostics différentiels de l'encéphalite due à la rage).

6.4.1 Soins intensifs (traitement symptomatique)

Le premier survivant à la rage qui ait été documenté remonte à 1969 et n'a reçu que des soins intensifs, sans intubation (*10*). Depuis la réussite, en 2004, du traitement d'une adolescente aux États-Unis, une approche thérapeutique connue sous le nom de protocole de Milwaukee (*11*) a été utilisée à plusieurs reprises, sans succès documenté depuis (*12*). Ces dernières années, six cas bien documentés de survie (bien qu'associés à de lourdes séquelles neurologiques) ont été rapportés en Inde (*13, 14*) et une survie de plusieurs semaines après l'apparition des signes cliniques est de plus en plus souvent documentée. Cela pourrait être attribué à la prise de conscience accrue de la rage ainsi qu'au meilleur accès aux établissements de soins intensifs dans les pays où la rage est endémique. Une approche agressive de la prise en charge clinique est toutefois associée à un risque élevé d'échec et est difficile à appliquer, particulièrement dans les régions aux ressources limitées.

C'est pourquoi seule une faible minorité de patients atteints de rage restés éveillés ou dont le sensorium n'est que modérément altéré peuvent être considérés comme des candidats à une approche agressive. Un accès en temps opportun aux ressources adéquates (établissement de soins intensifs et équipe compétente) sera le principal critère pour déterminer si cette approche peut être utilisée (3). Plusieurs patients ayant eu un développement initial d'anticorps dans le sérum et le LCR, mais aucun virus ou ARN viral décelable (suggérant que le virus avait été éliminé de leur système) ont survécu après avoir reçu des soins intensifs mais sont demeurés dans un état végétatif. Ces facteurs sont néanmoins très peu fiables pour prédire l'issue (*1, 15*).

Si l'on envisage le recours à des modalités thérapeutiques « agressives » pour un patient atteint de rage, on gardera à l'esprit les points suivants (1) :

- La rage est presque toujours mortelle, mais un très petit nombre de personnes y ont survécu, avec de graves séquelles dans la majeure partie des cas, ce qui a probablement un impact terrible à long terme sur les patients, leurs familles et les soignants.
- La plupart des survivants, avec ou sans traitement, ont eu une réponse immunitaire initiale vigoureuse. Les cas dus aux virus des chauves-souris développent fréquemment des anticorps dans le sérum et/ou le LCR. Ce n'est pas le cas chez les personnes exposées à la rage canine.
- À l'heure actuelle, il n'est pas possible de prédire de manière fiable quels sont les patients susceptibles de guérir.
- Des études soigneusement planifiées et validées, menées dans un souci éthique, afin de définir les protocoles de prise en charge, les

procédures d'immunomodulation et les nouvelles médications, y compris les médicaments antiviraux, sont encouragées.

- Le traitement des cas de rage humaine doit être considéré comme raisonnablement sûr et ne doit pas porter une atteinte supplémentaire au patient.

6.4.2 Traitement spécifique de la rage

Les agents qui favorisent la pénétration des médicaments, des anticorps et des cellules immunitaires effectrices à travers la barrière hémato-encéphalique et la barrière sang - moelle épinière qui restent, l'une et l'autre, intactes durant la phase non comateuse (*1*) tout comme les agents qui éliminent le virus des organes non nerveux (en particulier le cœur) peuvent être utiles. Des recherches sont en cours sur des agents antiviraux efficaces contre la rage, mais il reste à prouver que ceux-ci sont raisonnablement sûrs et ne causent pas de préjudice supplémentaire (*17-19*). Un médicament à usage humain approuvé contre les infections à virus ARN au sens large est désormais disponible et pourrait s'avérer bénéfique dans certains cas de rage (*20, 21*). Dans tous les cas, des protocoles thérapeutiques de secours devraient être définis et soumis à l'approbation de comités d'éthique avant d'être utilisés par les cliniciens chez des patients.

6.5 Prise en charge de la dépouille des patients décédés de la rage

La dépouille d'un patient suspect d'être décédé de la rage doit être marquée comme infectieuse mais pas comme « contagieuse » (pas de transmission par voie aérienne ou par gouttelettes). Le risque de transmission inter-humaine est extrêmement bas si les précautions d'usage sont respectées (*22*). Le sang ne contient pas de virus infectant mais le virus peut être présent dans la plupart des organes et tissus en particulier le système nerveux central et les glandes salivaires (*1*). Si un embaumement ou une autopsie sont effectués, ils doivent l'être de manière soigneuse, avec les précautions appropriées et avec un équipement de protection individuelle. Les tissus et les liquides corporels devraient être éliminés de la même manière que dans les autres cas de maladies infectieuses. La dépouille du défunt devrait pouvoir être enterrée ou incinérée, selon sa pratique religieuse.

6.6 Transmission par le biais d'une greffe d'organes

Le RABV est présent dans plusieurs tissus aux stades terminaux de la maladie et il y a lieu d'être prudent avant de transplanter des organes de patients

décédés avec des symptômes neurologiques ou des signes de rage. Plusieurs cas de rage dus à une greffe d'organes ou de tissus ont été documentés (*23-25*). La détection des infections courantes ou mortelles doit être pesée au regard de l'urgence de transplanter un organe viable. La greffe cornéenne, courante dans les pays émergents, ne devrait pas être effectuée sans avoir exclu l'éventualité que le défunt soit mort de la rage.

6.7 Bibliographie

1. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. Lancet Neurol. 2013;12(5):498–513.
2. Wilde H, Hemachudha T, Jackson AC. Viewpoint: management of human rabies. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008;102(10):979–82.
3. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, Ertl HC, Dietzschold B, O'Reilly M et al. Management of rabies in humans. Clin Infect Dis. 2003;36(1):60–3.
4. Tarantola A, Crabol Y, Mahendra BJ, In S, Barennes H, Bourhy H et al. Caring for patients with rabies in developing countries – the neglected importance of palliative care. Trop Med Int Health. 2016;21(4):564–7.
5. Lindqvist O, Lunquist G, Dickman A, Bükki J, Lunder U, Hagelin CL et al. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion. J Palliat Med. 2013;16(1):38–43.
6. Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2016.
7. Daher ED, Júnior S, Ferreira MT, Barros FA, Gurgel TM, Patrocínio RM. Renal involvement in human rabies: clinical manifestations and autopsy findings of nine cases from northeast of Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2005;47(6):315–20.
8. Marsden SC, Cabanban CR. Rabies: a significant palliative care issue. Prog Palliat Care. 2006;14(2):62–7.
9. Jackson AC. Human rabies: a 2016 update. Curr Infect Dis Rep. 2016;18(11):38.

10. Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies: a case report. Ann Int Med. 1972;76(6):931–42.

11. Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med. 2005;352(24):2508–14.

12. Zeiler FA, Jackson AC. Critical appraisal of the Milwaukee protocol for rabies: this failed approach should be abandoned. Can J Neurol Sci. 2016;43(1):44–51.

13. Mani RS, Anand AM, Madhusudana SN. Human rabies in India: an audit from a rabies diagnostic laboratory. Trop Med Int Health. 2016;21(4):556–63.

14. Subramaniam R. Human rabies survivors in India: an emerging paradox?. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(7):e0004774.

15. Feder HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. Curr Infect Dis Rep. 2012;14(4):408–22.

16. Tarantola A, Goutard F, Newton P, De Lamballerie X, Lortholary O, Cappelle J et al. Estimating the burden of Japanese encephalitis virus and other encephalitides in countries of the Mekong region. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(1):e2533.

17. Assenberg R, Delmas O, Morin B, Graham SC, De Lamballerie X, Laubert C et al. Genomics and structure/function studies of Rhabdoviridae proteins involved in replication and transcription. Antiviral Res. 2010;87(2):149–61.

18. Dacheux L, Delmas O, Bourhy H. Human rabies encephalitis prevention and treatment: progress since Pasteur's discovery. Infect Disord Drug Targets. 2011;11(3):251–99.

19. Appolinario CM, Jackson AC. Antiviral therapy for human rabies. Antivir Ther. 2015;20(1):1.

20. Virojanapirom P, Lumlertdacha B, Wipattanakitchareon A, Hemachudha T. T-705 as a potential therapeutic agent for rabies. J Infect Dis. 2016;214(3):502–3.

21. Yamada K, Noguchi K, Komeno T, Furuta Y, Nishizono A. Efficacy of favipiravir (T-705) in rabies postexposure prophylaxis. J Infect Dis. 2015;213(8):1253–61.

22. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. Am J Infect Control. 2007;35(10):S65–164.

23. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. N Engl J Med. 2005;352(11):1103–11.

24. Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. Clin Infect Dis. 2010;50(8):1112–9.

25. Ross RS, Wolters B, Hoffmann B, Geue L, Viazov S, Grüner N et al. Instructive even after a decade: complete results of initial virological diagnostics and re-evaluation of molecular data in the German rabies virus "outbreak" caused by transplantations. Int J Med Microbiol. 2015;305(7):636–43.

7. Vaccins et immunoglobulines antirabiques à usage humain

Depuis leur développement il y a de cela quatre décennies, les vaccins antirabiques produits sur cultures cellulaires purifiées et sur œufs embryonnés (conjointement dénommés CCEEVs) se sont montrés sûrs et efficaces pour prévenir la rage. Ces vaccins sont destinés aussi bien à la PrEP qu'à la PPE et ont été administrés à des millions d'individus dans le monde (*1*). L'administration rapide de CCEEVs après l'exposition, combinée à des soins de plaie adéquats et à l'administration simultanée d'immunoglobulines antirabiques lorsque cela est indiqué, est presque toujours efficace pour prévenir la rage, même après une exposition à haut risque (*1*) (voir *chapitre 8*).

7.1 Types de vaccins

Les vaccins antirabiques à usage humain comprennent :

- les vaccins préparés sur culture cellulaire : vaccins purifiés sur embryons de poulet, vaccins antirabiques purifiés sur cellules Vero et vaccins sur cellules humaines diploïdes (voir *paragraphe 7.1.1.*);
- vaccins sur embryons de canard (voir *paragraphe 7.1.1*); et

- vaccins à base de tissu nerveux (voir *paragraphe 7.1.2*). L'OMS recommande l'abandon des vaccins à base de tissu nerveux car ceux-ci provoquent de graves effets indésirables et sont moins immunogènes que les autres vaccins.

À l'heure actuelle, trois vaccins antirabiques à usage humain sont pré-qualifiés par l'OMS : Rabavert® et Rabipur® produits par GSK et Verorab® (vaccin sur culture cellulaire) produit par Sanofi Pasteur. Deux autres vaccins antirabiques sont en cours d'évaluation pour une pré-qualification par l'OMS.

7.1.1 Vaccins antirabiques produits sur cultures cellulaires et sur œufs embryonnés

Les CCEEVs sont produits en propageant le RABV sur des substrats cellulaires tels que cellules humaines diploïdes, cellules Vero, cellules primaires d'embryons de poussin ou de caneton ou œufs embryonnés de canard. L'Annexe 3 fournit une vue d'ensemble des vaccins antirabiques à usage humain actuellement disponibles et de leurs producteurs.

Après multiplication en culture cellulaire (ou sur des œufs embryonnés), la récolte virale est concentrée, purifiée, inactivée et lyophilisée. Dans certains CCEEVs, de l'albumine humaine ou de la gélatine transformée est utilisée comme stabilisant. Les vaccins antirabiques à usage humain ne sont pas livrés en flacons multidoses pour injection intramusculaire ou intradermique et ceux qui sont pré-qualifiés par l'OMS ne contiennent pas d'agents conservateurs comme le thiomersal. La durée de conservation de ces vaccins est ≥ 3 ans, pour autant qu'ils soient stockés entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. Après reconstitution avec un diluant stérile, ces vaccins doivent être utilisés immédiatement ou dans les 6 heures à condition qu'ils aient été conservés entre 2 et 8 °C (*2*), car les flacons de vaccin antirabique partiellement utilisés risquent d'être contaminés.

Les vaccins antirabiques à usage humain doivent répondre aux prescriptions de l'OMS en termes de caractérisation, de production et de contrôle, ainsi que l'a défini le Comité d'experts de l'OMS sur la normalisation biologique (*3*). Les prescriptions actuelles de l'OMS s'appliquent uniquement aux vaccins antirabiques inactivés produits sur cultures cellulaires ou sur œufs embryonnés.

7.1.2 Vaccins à base de tissu nerveux

Les vaccins à base de tissu nerveux induisent des effets indésirables plus graves et sont moins immunogènes que les CCEEVs. L'OMS recommande vivement l'abandon de la production et de l'utilisation des vaccins à base de tissu nerveux et leur remplacement par les CCEEVs. Les vaccins à base de tissu nerveux à usage humain ne sont désormais produits plus qu'en Algérie, en Argentine, en Bolivie et en Éthiopie.

Une nouvelle fois, le Comité recommande vivement d'abandonner la production et l'administration de vaccins à base de systèmes nerveux centraux d'animaux, y compris de cerveaux de souriceau nouveau-né, et de les remplacer par les CCEEVs. Une stratégie en quatre étapes pour remplacer les vaccins à base de tissu nerveux par des vaccins antirabiques modernes produits sur culture cellulaire ou sur œufs embryonnés a été préparée (*4*) et figure à l'*Annexe 4* de ce rapport.

7.2 Pré-qualification par l'OMS des vaccins antirabiques à usage humain

Les vaccins fournis par les agences des Nations Unies doivent être pré-qualifiés par l'OMS. La pré-qualification garantit la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins ainsi que leur adéquation à une utilisation dans les programmes nationaux d'immunisation dans les pays à revenu faible ou moyen. La pré-qualification est une procédure établie, initiée sur une base volontaire par les fabricants de vaccins, pour une évaluation initiale et continue par l'OMS des vaccins homologués au niveau national. Après la pré-qualification initiale, les produits sont réévalués à intervalles réguliers afin de garantir une qualité constante.

La condition préalable à la pré-qualification est que le vaccin soit homologué dans son pays de fabrication. Les caractéristiques du vaccin doivent convenir à une utilisation dans les programmes nationaux d'immunisation en termes d'activité, de thermostabilité, de présentation, d'étiquetage et du volume requis pour la chaîne du froid. Le producteur doit également se conformer aux normes internationales de qualité et de bonnes pratiques de fabrication. La pré-qualification implique un passage en revue du processus de production et des procédures de contrôle de la qualité, l'examen de l'uniformité de lots, un audit des installations de production par l'OMS en présence d'observateurs des autorités réglementaires nationales responsables, la garantie d'une conformité continue et la réévaluation à intervalles réguliers. Un suivi de la conformité continue est effectué. Trois vaccins antirabiques sont pré-qualifiés pour une administration par voie intramusculaire : un vaccin antirabique purifié sur cellules Vero, un vaccin purifié sur cellules embryonnaires de poussin et un vaccin purifié sur embryon de canard. La liste des vaccins pré-qualifiés par l'OMS est disponible en ligne (*https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/*).

Le Comité encourage les fabricants de vaccins antirabiques à entamer le processus de pré-qualification de l'OMS et les États Membres à acheter des vaccins pré-qualifiés par l'OMS.

7.3 Conditions requises pour les vaccins antirabiques à usage humain

7.3.1 Exigences, tests et normes d'activité

L'activité minimum acceptable pour les CCEEVs est de 2.5 UI par dose intramusculaire, établie par une épreuve d'activité protectrice sur la souris (*5*). Des travaux sont en cours concernant des épreuves alternatives reposant sur la neutralisation du sérum (*6, 7-9*), des épreuves utilisant moins d'animaux (*10*), des inoculations d'épreuve périphériques (*11*) et autres (*12*). L'efficacité de ces épreuves alternatives doit être établie par des études multicentriques effectuées par les centres collaborateurs de l'OMS, par les autorités réglementaires nationales et les laboratoires de contrôle, en collaboration avec les fabricants.

Il n'existe actuellement pas d'éléments justifiant que la recommandation d'une activité de 2,5 UI par dose intramusculaire et du volume de 0.1 ml par dose intradermique (correspondant à une activité de ≥ 0.25 UI par dose) (voir *paragraphes 9.3.3* et *9.3.4*) soit révisée. Les normes pour les vaccins et les immunoglobulines figurent sous: http://www.nibsc.org/search.aspx?cx=004532883405257870201:nbpiibbtndm&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=rabies&sa=Search&filter=0.

L'étalon international pour les vaccins antirabiques est utilisé pour normaliser l'épreuve de protection de la souris ainsi que les épreuves in vitro pour la teneur en protéine G. En 2008, un vaccin candidat a été calibré par rapport au cinquième étalon international lors d'une étude collaborative et est devenu le sixième étalon international pour les vaccins antirabiques. Lorsqu'il est utilisé dans les épreuves de protection des souris, cet étalon contient 8 UI par ampoule, soit 8 UI/ml s'il est reconstitué avec 1 ml d'eau distillée. D'autres unités sont utilisées pour les épreuves in vitro telles que les essais immunoenzymatiques ou les épreuves d'immunodiffusion radiale afin de déterminer la teneur en protéine antigénique G du RABV (*13*).

7.3.2 Caractérisation et évaluation des vaccins antirabiques

Plus d'une douzaine de génotypes de lyssavirus ont été décrits comme agents responsables de la rage (voir *chapitre 3*). Les génomes des lyssavirus varient considérablement, le RABV étant de loin le virus le plus couramment responsable de rage humaine et le seul virus utilisé à ce jour dans les vaccins. Les vaccins actuels peuvent ne pas protéger contre les lyssavirus autres que ceux du phylogroupe I (voir *chapitre 3*). Les souches virales utilisées dans les vaccins doivent être soigneusement sélectionnées et l'identité antigénique des souches virales ainsi que l'identité et la pureté des lignées cellulaires utilisées pour la production doivent être évaluées périodiquement. Une caractérisation génétique complète par un séquençage de la totalité du génome des souches de virus vaccinal est recommandée.

Les principes généraux pour l'évaluation non clinique et clinique des vaccins antirabiques inactivés ont été publiés par l'OMS (*3*). Les essais précliniques constituent une condition préalable pour débuter les essais cliniques chez l'homme et incluent des études d'immunogénicité (validation du concept) et d'innocuité chez l'animal. Le développement clinique de vaccins antirabiques devrait inclure l'évaluation de leur utilisation pour la PrEP et la PPE selon différents protocoles de vaccination et différentes voies d'administration, du début, de l'étendue et de la durée de la protection ainsi que des modalités et du calendrier des vaccinations de rappel. Les essais cliniques doivent respecter les principes décrits dans les lignes directrices de l'OMS pour les bonnes pratiques cliniques (*14*) ainsi que celles décrites dans les lignes directrices de l'OMS pour l'évaluation clinique des vaccins concernant le design, la conduite et l'évaluation de ces essais cliniques (*3*). Tous les essais cliniques doivent être approuvés par les autorités réglementaires nationales pertinentes.

7.4 Voies d'administration des vaccins

Les vaccins antirabiques actuels sont produits en doses individuelles pour injection intramusculaire. Les CCEEVs reconstitués avec 0.5 ou 1 ml de diluant dans un flacon d'une dose intramusculaire avec une activité ≥ 2.5 UI par dose peuvent être utilisés pour la PrEP comme pour la PPE.

Le coût des vaccins produits sur cultures cellulaires pour l'administration intramusculaire limite la généralisation de leur utilisation dans de nombreuses régions où la rage sévit. L'OMS encourage le recours à une utilisation intradermique de ces vaccins comme alternative sûre, immunogène et permettant des économies de doses et de coûts par rapport à l'administration intramusculaire. Un ou deux flacons de vaccin sont nécessaires pour effectuer un schéma complet de PPE par voie intradermique, réduisant le volume utilisé et les coûts directs du vaccin de 60 à 80 % par rapport à l'injection intramusculaire standard (*15*). Il n'existe pas de preuve que les vaccins administrés par voie intradermique soient plus actifs que ceux recommandés pour l'administration intramusculaire (*16*). La vaccination intradermique, à un dosage inférieur, induit une réponse immunitaire équivalente, permettant d'économiser du vaccin lors de PrEP et de PPE. Des formations adéquates doivent être dispensées pour garantir l'instillation intradermique complète du vaccin et pour éviter une injection sous-cutanée accidentelle. Ces deux voies d'administration induisent des réponses de rappel rapides après immunisation de rappel.

Une fois entamés, les flacons seront conservés entre +2 °C et + 8 °C pour un maximum de 6 à 8 heures. Plutôt que de jeter le vaccin une fois ce délai passé, les restes de vaccin dans un flacon seront utilisés pour la PrEP, par exemple pour les professionnels actifs dans le contrôle des maladies animales ou le personnel des établissements médicaux s'occupant régulièrement de patients atteints de

rage clinique (voir *paragraphe 8.2*). La convocation des patients dans des plages horaires similaires pour les visites de suivi PrEP peut contribuer à minimiser le gaspillage. Néanmoins, l'administration intradermique reste rentable dans tous les cas de PrEP comme de PPE (*15*).

Les fabricants de vaccins fourniront les données cliniques attestant que les nouveaux produits sont immunogènes, efficaces et sûrs, également lorsqu'ils sont administrés par voie intradermique et ils mentionneront la pertinence de l'administration intradermique dans la notice du produit. L'administration devrait respecter les directives de l'OMS pour toutes les voies spécifiées ainsi que les normes approuvées par les autorités sanitaires nationales. En particulier, les vaccins devraient être comparés avec un vaccin à l'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité connues, être testés sérologiquement avec une épreuve FAVN (voir *chapitre 5*) et les résultats publiés dans un journal international à comité de lecture.

Dans les pays où l'administration intradermique est une voie approuvée pour la PrEP ou la PPE, les fabricants des vaccins dont la sécurité et l'efficacité selon cette voie ont été démontrées enregistreront leur produit pour un usage intradermique et mentionneront dans la notice du produit que leur vaccin peut être utilisé par cette voie. Les pays sont encouragés à amender les réglementations nationales pour permettre l'administration intradermique moins coûteuse des vaccins antirabiques.

7.5 Effets indésirables après immunisation active

En règle générale, les CCEEVs sont sûrs et bien tolérés. Des effets indésirables peuvent toutefois survenir, selon notamment la pureté du RABV inactivé, susceptible de varier d'un lot à l'autre (*17*). Chez 35 à 45 % des personnes vaccinées, un léger érythème, une douleur ou une tuméfaction transitoire apparaissent au site d'injection, en particulier après l'administration intradermique d'un rappel. Des effets indésirables systémiques modérés, comme une fièvre passagère, des céphalées, des nausées et des symptômes gastro-intestinaux ont été observés chez 5 à 15 % des personnes vaccinées. Les effets indésirables graves sont rares ; ils comprennent le syndrome de Guillain-Barré et des réactions allergiques (*18*).

De vrais échecs vaccinaux sont extrêmement rares lorsqu'on utilise des CCEVs de qualité, associés à des soins de plaie rapides et adéquats, au respect de la chaîne du froid et en conformité avec les protocoles de vaccination. Un retard à obtenir un traitement, des soins de plaie inadéquats, des plaies restées inaperçues, l'inoculation directe d'un nerf ou le non-respect par le patient du protocole de vaccination comptent toutefois, avec d'autres (p. ex. qualité des vaccins et de la chaîne du froid), parmi les facteurs qui peuvent contribuer à l'échec du traitement et à un décès ultérieur (*19*). Des échecs thérapeutiques et

des décès ont également été rapportés après l'utilisation de vaccins n'ayant pas fait l'objet d'une pré-qualification par l'OMS ou de vaccins dont l'efficacité n'avait pas été démontrée (vaccins « contrefaits »).

7.6 Durée de l'immunité

Les CCEEVs confèrent une mémoire immunologique présumée persister toute la vie de l'individu, même une fois que les titres d'anticorps neutralisants ont diminué et ne peuvent plus être mesurés. Les données cliniques confirment que les personnes vaccinées répondent aux vaccinations de rappel dans les 7 jours (*20-22*), même si la PrEP ou la PPE initiales ont été administrées des décennies plus tôt, ceci indépendamment de la voie d'immunisation de base ou de rappel (intramusculaire ou intradermique) ainsi que de la présence ou de l'absence de taux décelables d'anticorps spécifiques au RABV avant le rappel. De plus, des données publiées indiquent que l'administration périodique de doses de vaccin n'est pas nécessaire après la primovaccination antirabique (*23*), sauf à titre de précaution supplémentaire pour les individus dont le métier présente un risque constant ou fréquent d'exposition (voir *paragraphe 8.2*). Néanmoins, tous les individus vaccinés après avoir été exposés à la rage, selon la définition de l'exposition de l'OMS, devraient recevoir un cycle abrégé de PPE, tel que décrit dans le *chapitre 8*.

7.7 Échec de la vaccination antirabique et de la prophylaxie post-exposition complète

Parmi les quelques 20 millions de personnes qui reçoivent une PPE chaque année, il est extrêmement rare d'observer un échec de la PPE, à savoir que le patient meure alors qu'il a reçu le protocole adéquat en temps voulu. Les quelques échecs de PPE rapportés sont tous survenus dans des pays émergents et font tous état d'un ou de plusieurs écarts au protocole de prophylaxie recommandé par l'OMS (*19*). Les principaux écarts au protocole recommandé ayant conduit à la mort sont : un retard à obtenir une prophylaxie antirabique ; l'absence ou l'administration inadéquate des immunoglobulines antirabiques (p. ex. impossibilité à infiltrer tous les sites de morsure) ; absence ou inadéquation des soins de plaie primaires ; et/ou vaccin antirabique de mauvaise qualité (*24*).

7.8 Immunoglobulines antirabiques

Les personnes ayant subi une exposition de catégorie III et n'ayant pas reçu au moins deux doses de PrEP ou de PPE, tout comme les individus immunodéprimés avec une catégorie II d'exposition (p. ex. les patients vivant avec le VIH au stade SIDA ou les receveurs de greffe) devraient recevoir à la fois un vaccin antirabique efficace et des immunoglobulines antirabiques (*25, 26*). Les

immunoglobulines antirabiques seront administrées de préférence dans et autour de la plaie afin de neutraliser les RABV toujours présents (voir *paragraphe 8.4*).

Trois classes de produits biologiques existent pour l'immunisation passive : l'immunoglobuline antirabique humaine, l'immunoglobuline antirabique équine et les fragments purifiés F(ab')2 produits à partir de l'immunoglobuline équine (*27*). Les patients qui présentent des plaies ouvertes infligées par des animaux suspects ou atteints de rage recevront une immunisation passive comme décrit dans le *chapitre 8*. L'*Annexe 5* fournit une vue d'ensemble des produits d'immunoglobuline antirabique actuellement disponibles et de leurs fabricants.

L'immunoglobuline antirabique (RIG) sera administrée avec la première dose de vaccin à l'intérieur et autour du site de la plaie. Un nettoyage scrupuleux de la plaie et un rinçage approfondi, accompagnés de l'application d'un antiseptique et de l'administration en temps utile de la première dose de CCEEV sont des facteurs déterminants pour augmenter la survie lorsque les immunoglobulines antirabiques font défaut et ils devraient être mis en œuvre dès l'arrivée du patient. L'immunoglobuline humaine devrait être administrée à une dose maximale de 20 UI/kg de poids corporel et l'immunoglobuline équine à une dose de 40 UI/kg de poids. L'immunoglobuline équine est nettement moins coûteuse que le produit humain, la plupart des nouvelles préparations équines étant actives, hautement purifiées et sûres et leur risque d'effets indésirables minime. Une maladie sérique peut survenir chez moins de 1-3% des patients dans la semaine qui suit l'administration d'immunoglobuline antirabique équine hautement purifiée. Le risque de réaction anaphylactique est faible (1/150 000) et la réaction est généralement curable.

Les tests cutanés ne sont pas recommandés avant l'administration d'immunoglobuline antirabique équine, dans la mesure où ils sont peu indicateurs d'éventuels effets indésirables graves et que leur résultat ne devrait pas constituer une raison de ne pas administrer d'immunoglobuline équine si nécessaire. L'immunoglobuline équine sera administrée dans des conditions permettant la prise en charge d'une réaction anaphylactique.

Les RIG font cruellement défaut dans le monde entier. De nouvelles technologies pourraient mener à l'utilisation d'anticorps monoclonaux pour la PPE. L'OMS a recommandé d'utiliser des « cocktails » d'anticorps monoclonaux contenant au moins deux anticorps contre le RABV comme alternatives aux RIG pour la PPE (*28*). Plusieurs anticorps monoclonaux humains ont été testés contre la rage. Le premier, un anticorps monoclonal unique, a été récemment homologué par le *Serum Institute indien* (*29*). À ce jour, les études montrent que sa performance est identique à celle des RIG humaines. La mise à disposition de cet anticorps monoclonal pourrait combler des lacunes majeures en termes de santé publique. Comme il est produit par technologie recombinante, il est moins

sujet à des problèmes de disponibilité, d'innocuité et de pureté. Son utilisation devrait être recommandée pour les programmes de santé publique, selon le contexte épidémiologique et géographique, avec un suivi de son innocuité et de son efficacité (résultats cliniques) après sa mise sur le marché.

La deuxième préparation internationale normalisée d'immunoglobuline humaine est conservée et distribuée sur demande par le Laboratoire international de l'OMS pour les normes biologiques du *National Institute for Biological Standards and Control*, Potters Bar, Hertfordshire, Royaume-Uni (*13*). Le sérum de référence actuel de l'OMS pour la normalisation contient 30 UI par ampoule.

7.9 Bibliographie

1. Rabies vaccines: WHO position paper – recommendations. Vaccine. 2010;28(44):7140–2.
2. WHO policy statement: multi-dose vial policy (MDVP) – revision 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (Report No. WHO/IVB/14.07).
3. WHO Expert Committee on Biological Standardization: Sixty-third Report. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO Technical Report Series No. 980).
4. Human and dog rabies prevention and control: report of the WHO/Bill & Melinda Gates Foundation consultation, Annecy, France, 7–9 October 2009. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70253/1/WHO_HTM_NTD_NZD_2010.1_eng.pdf).
5. Servat A, Cliquet F. Mouse potency testing of rabies vaccines. In: Rupprecht C, Nagarajan T, editors. Current laboratory techniques in rabies diagnosis, research and prevention. Vol. 2. Cambridge (MA): Academic Press; 2015:269–79.
6. Kamphuis E, Krämer B, Schildger H, Duchow K. Potency testing of inactivated rabies vaccines using a serological method. Dev Biol (Basel). 2012;134:23–7.
7. Aavula SM, Abhinay G, Nimmagadda SV, Maithal K. A novel in vitro ELISA for estimation of glycoprotein content in human rabies vaccines. J Immunoassay Immunochem. 2017;38(4):400–10.

8. Chabaud-Riou M, Moreno N, Guinchard F, Nicolai MC, Niogret-Siohan E, Sève N et al. G-protein based ELISA as a potency test for rabies vaccines. Biologicals. 2017;46:124–9.

9. Morgeaux S, Poirier B, Ragan CI, Wilkinson D, Arabin U, Guinet-Morlot F et al. Replacement of in vivo human rabies vaccine potency testing by in vitro glycoprotein quantification using ELISA – Results of an international collaborative study. Vaccine. 2017;35(6):966–71.

10. de Moura WC, de Araujo HP, Cabello PH, Romijn PC, Leite JP. Potency evaluation of rabies vaccine for human use: the impact of the reduction in the number of animals per dilution. J Virol Methods. 2009;158(1–2):84–92.

11. Wunderli PS, Dreesen DW, Miller TJ, Baer GM. The rabies peripheral challenge test: more accurate determination of vaccine potency. Vaccine. 2006;24(49–50):7115–23.

12. Stokes W, McFarland R, Kulpa-Eddy J, Gatewood D, Levis R, Halder M et al. Report on the international workshop on alternative methods for human and veterinary rabies vaccine testing: state of the science and planning the way forward. Biologicals. 2012;40(5):369–81.

13. National Institute of Biological Standards and Control. WHO international standard. Sixth international standard for rabies vaccine 2008. Potters Bar; 2013 (http://www.nibsc.org/documents/ifu/07-162.pdf).

14. WHO Expert Committee on the Use of Essential Drugs. Sixth report, Annex 3. Geneva: World Health Organization; 1995 (WHO Technical Report Series No. 850).

15. Hampson K, Cleaveland S, Briggs D. Evaluation of cost–effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low-income countries. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(3):e982.

16. Sudarshan MK, Gangaboraiah B, Ravish HS, Narayana DH. Assessing the relationship between antigenicity and immunogenicity of human rabies vaccines when administered by intradermal route: results of a metaanalysis. Human Vaccines. 2010;6(7):562–5.

17. Finke S, Karger A, Freuling C, Müller T. Assessment of inactivated human rabies vaccines: biochemical characterization and genetic identification of virus strains. Vaccine. 2012;30(24):3603–9.

18. Grading of scientific evidence. Table III. Safety of cell-culture-based rabies vaccines. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.who.int/immunization/rabies_grad_safety.pdf?ua=1).

19. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. Vaccine. 2007;25(44):7605–9.

20. Cramer JP, Jelinek T, Paulke-Korinek M, Reisinger EC, Dieckmann S, Alberer M et al. One-year immunogenicity kinetics and safety of a purified chick embryo cell rabies vaccine and an inactivated Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine administered concomitantly according to a new, 1-week, accelerated primary series. J Travel Med. 2016;23(3).

21. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, Deray R, Vigilato M, Ertl H et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. Bull World Health Organ. 2017;95(3):210.

22. Jonker EF, Visser LG. Single visit rabies pre-exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post-exposure vaccination: results of a dose-finding study. J Travel Med. 2017;24(5).

23. Strady A, Lang J, Lienard M, Blondeau C, Jaussaud R, Plotkin SA. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. J Infect Dis. 1998;177(5):1290–5.

24. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. Vaccine. 2009;27(51):7141–8.

25. WHO Guide for rabies pre and post exposure prophylaxis in humans. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/rabies/PEP_Prophylaxis_guideline_15_12_2014.pdf).

26. Wilde H, Khawplod P, Hemachudha T, Sitprija V. Postexposure treatment of rabies infection: can it be done without immunoglobulin? Clin Infect Dis. 2002:477–80.

27. Lang J, Attanath P, Quiambao B, Singhasivanon V, Chanthavanich P, Montalban C et al. Evaluation of the safety, immunogenicity, and pharmacokinetic profile of a new, highly purified, heat-treated equine rabies immunoglobulin, administered either alone or in association with a purified, Vero-cell rabies vaccine. Acta Trop. 1998;70(3):317–33.

28. WHO consultation on a rabies monoclonal antibody cocktail for rabies post exposure treatment. Geneva, WHO, 23–24 May 2002. Geneva: World Health Organization; 2002.

29. Gogtay NJ, Munshi R, Ashwath Narayana DH, Mahendra BJ, Kshirsagar V, Gunale B et al. Comparison of a novel human rabies monoclonal antibody to human rabies immunoglobulin for postexposure prophylaxis: a phase 2/3, randomized, single-blind, noninferiority, controlled study. Clin Infect Dis. 2017;66(3):387–95.

8. Prévention de la rage humaine

La rage est presque toujours mortelle, mais elle peut être évitée avec la vaccination avant et/ou après une exposition supposée ou avérée au virus. La composition et l'utilisation des vaccins et des immunoglobulines antirabiques employés pour la prophylaxie doivent être conformes aux recommandations de l'OMS en termes de production, de contrôle, d'immunogénicité et d'innocuité, qu'ils soient administrés par voie intramusculaire ou par voie intradermique (*chapitre 7* et *paragraphe 8.3.4.*).

8.1 Généralités

Une PrEP est vivement recommandée pour les personnes dont le risque d'exposition au RABV ou à d'autres lyssavirus est élevé, que ce soit pour en raison de leur activité professionnelle ou autre et, dans certains cas, lorsqu'elles résident dans des régions reculées. En médecine des voyages, une PrEP est recommandée uniquement pour les personnes qui se rendent dans des zones reculées où l'accès en temps utile à une PEP adéquate ne peut pas être garanti ou si elles courent un risque élevé de contact avec des animaux sauvages, notamment des chauves-souris (*paragraphe 8.7*).

Après une exposition au RABV, une PEP, c'est-à-dire l'administration rapide d'un vaccin antirabique accompagnée d'un nettoyage et de soins adéquats de la plaie et, si nécessaire, de l'administration de RIG, est efficace à près de 100% pour prévenir la rage, même lorsque l'exposition a été importante. Lorsqu'il y a eu exposition à un animal enragé, que la rage soit suspecte, probable ou confirmée (voir *chapitre 11*) ou lorsqu'il y a un doute quant aux facteurs qui ont conduit à l'exposition, une PEP doit être entreprise et un avis médical sollicité, si celui-ci est accessible.

Les vaccins peuvent être administrés par voie intradermique ou intramusculaire. Les vaccins antirabiques approuvés pour une administration intramusculaire peuvent être utilisés sans risque par voie intradermique, même si cela constitue une utilisation pour une indication autre que celle initialement

autorisée. Les sites recommandés pour une administration intradermique sont les deltoïdes, la face latérale des cuisses ou la région suprascapulaire, tous drainés par des ganglions lymphatiques régionaux (voir *Annexes 6* et *7*). En ce qui concerne l'administration intramusculaire, le vaccin sera injecté dans le muscle deltoïde chez l'adulte et l'enfant âgé de 2 ans ou plus ; chez l'enfant de moins de 2 ans, l'injection dans la face antéro-latérale de la cuisse est recommandée (voir *Annexe 7*). Les vaccins antirabiques ne doivent pas être administrés dans le muscle fessier, la réponse immunitaire induite étant moins fiable. Le site d'injection sera choisi en fonction du degré d'intimité qui peut être offert et du contexte socio-culturel.

Une dose intradermique s'élève à 0.1 ml de vaccin et une dose intramusculaire au flacon entier de vaccin, quelle que soit la taille du flacon. Le jour 0 est le jour d'administration de la première dose. Dans la mesure du possible, le calendrier prévu par le schéma de vaccination sera respecté ; il n'est toutefois pas nécessaire de reprendre toute la série si les doses ne sont pas administrées selon le calendrier exact, des écarts de quelques jours étant peu susceptibles de compromettre la réponse à la vaccination. Les vaccins et les immunoglobulines antirabiques peuvent être administrés pendant chez la femme enceinte ou allaitante.

8.2 Prophylaxie pré-exposition

Une PrEP est recommandée pour les personnes dont le risque d'exposition au virus de la rage ou aux lyssavirus des chauves-souris est élevé du fait de leur métier, de voyages (voir *paragraphe 8.8*) ou d'un séjour dans un contexte endémique avec un accès limité à une PEP adéquate en temps utile. Une PrEP dispense de l'administration de RIG après morsure. La mémoire immunologique induite par le vaccin dure probablement à vie si une PEP est administrée après une morsure. Des données publiées indiquent que des doses de rappel périodiques ne sont pas nécessaires après la primovaccination antirabique, sauf à titre de précaution supplémentaire pour les personnes dont le métier comporte un risque d'exposition continu ou fréquent (voir *paragraphe 8.2.1*).

Le *Tableau 6* donne une vue d'ensemble des régimes de PrEP recommandés par l'OMS. Pour réduire les coûts, on procédera à une PrEP intradermique chez un nombre de sujets suffisant au cours d'une même session, de manière à pouvoir utiliser les flacons entamés dans les 6 à 8 heures. Il existe des données probantes à l'appui d'une primovaccination sur un seul jour pour les individus en bonne santé entre 5 et 47 ans, au moyen soit d'une vaccination intradermique en deux sites, soit d'une dose unique par voie intramusculaire au jour 0 (6-9). La vaccination pré-exposition sur un seul jour ne doit être envisagée que lorsque le temps manque pour une PrEP en deux visites ainsi qu'avant un voyage dans une zone où l'accès aux vaccins antirabiques en cas d'exposition est facile ; la seconde dose

sera alors administrée au retour ou dès que possible. En cas d'exposition avant que la seconde dose n'ait pu être administrée, il faudra recourir à une PEP. On ne dispose pas de données prouvant que la primovaccination en un seul jour est adéquate pour induire une immunité à long terme (> 1 an).

Tableau 6
Protocoles pré-exposition recommandés par l'OMS et protocoles alternatifs

Régime de PrEP	**Durée du protocole**	**Nombre de sites d'injection par session (jours 0, 3, 7, 14, 21–28)**	**Références**
Régime intradermique recommandé par l'OMS			
Deux visites	7 jours	2-0-2-0-0	*1–4*
Régime intramusculaire recommandé par l'OMS			
Deux visites	7 jours	1-0-1-0-0	*5*
PrEP dans des circonstances spécifiques			
Visite unique, intradermique	1 jour	2-0-0-0-0	*6–9*
Visite unique, intramusculaire	1 jour	1-0-0-0-0	*6–9*

En général, on ne doit s'attendre à aucune réponse immunitaire efficace dans les 7 jours qui suivent la première dose de vaccin. Aussi, les personnes exposées à la rage dans cet intervalle recevront un cycle complet de PPE, y compris des RIG (pour une exposition de catégorie III). Les individus qui interrompent une série de PPE après l'administration d'au moins deux doses de vaccin seront considérées comme ayant reçu une vaccination pré-exposition.

8.2.1 Recommandations pour l'administration d'une PrEP dans le cadre professionnel ou d'un programme

Le risque d'infection par le RABV dépend de la nature de l'exposition, du contexte épidémiologique et de la disponibilité des produits biologiques destinés à la PEP. Une PrEP est indiquée pour les individus qui présentent un risque d'exposition professionnelle, en particulier les professionnels de santé animale ; le personnel médical qui prodigue régulièrement des soins à des patients atteints de rage peut envisager une PrEP. Les taux d'anticorps des personnels des laboratoires

travaillant sur des virus vivants RABV ou lyssavirus en concentrations élevées doivent être mesurés tous les 1-2 ans afin de s'assurer d'une réponse immunitaire adéquate en cas d'exposition détectée ou inaperçue, ceci afin d'atténuer le risque.

Le directeur du laboratoire ou l'employeur doit estimer le risque relatif d'exposition et entreprendre un suivi rapproché de l'immunité du personnel de laboratoire. Une analyse sérologique et des vaccinations de rappel ne sont recommandées que si le risque d'exposition au RABV perdure. Si les analyses sérologiques ne sont pas accessibles, une vaccination de rappel systématique peut être envisagée avant l'affectation à un poste de travail à risque ; les injections de rappel périodiques ne sont toutefois recommandées à titre de précaution supplémentaire que pour les personnes dont le métier comporte un risque continu ou fréquent d'exposition ; s'il est disponible, le suivi des taux d'anticorps sera privilégié. Les personnes qui ne courent pas de risque professionnel continu d'exposition, comme certains vétérinaires ou certains agents de santé animale, doivent bénéficier d'un suivi sérologique tous les 2 ans. Comme l'immunité induite par le vaccin persiste dans la plupart des cas pour des décennies, une vaccination de rappel ne sera recommandée que si les titres d'anticorps neutralisants contre le RABV passent en-dessous de 0.5 UI/ml.

La PrEP n'est pas coût-efficace à l'échelle d'une population entière et n'est donc pas recommandée ; néanmoins, une PrEP à grande échelle peut être envisagée dans des zones reculées où l'accès à la PEP est limité lorsque l'incidence annuelle des morsures de chiens est supérieure à 5% ou si l'exposition à des chauves-souris hématophages est courante. La décision se fondera sur des données épidémiologiques solides et sur le contexte local. L'accès à la PrEP ne doit pas remplacer les campagnes de vaccinations massives des chiens pour contrôler la maladie à sa source (voir *chapitre 9*).

Un rappel du vaccin antirabique n'est pas nécessaire pour les personnes qui vivent ou voyagent dans des régions à haut risque et qui ont reçu une série primaire de PrEP ou de PEP.

8.2.2 PrEP pour les individus immunodéprimés

Les sujets dont l'immunodéficience est documentée doivent être évalués au cas par cas. Les personnes immunodéficientes recevront un régime de PrEP intradermique ou intramusculaire comme décrit dans le *Tableau 6* ainsi qu'une troisième administration de vaccin au jour 21-28. Les personnes immunodéficientes bénéficiant d'un bon suivi clinique et d'une bonne prise en charge, comme les personnes vivant avec le VIH qui reçoivent un traitement antirétroviral, ne sont pas considérées comme immunodéprimées. Il a été démontré qu'elles répondent au vaccin contre la rage ou d'autres vaccins de manière comparable aux personnes en bonne santé (*10*). En cas d'exposition, un cycle complet de PEP, incluant des RIG, est recommandé.

8.3 Prophylaxie post-exposition

Les personnes avec une exposition de catégorie II ou III de l'OMS (voir *paragraphe 8.3.1* et *Annexe 8*) doivent recevoir une PEP sans délai selon une procédure d'urgence. Une PEP comprend les étapes suivantes :

- Toutes les plaies et toutes les égratignures par morsure doivent être prises en charge dès que possible après exposition ; il faut entreprendre un lavage et une irrigation soigneux de la plaie avec du savon et de l'eau en abondance pendant 15 minutes environ. Un antiseptique virucide doit être appliqué sur la plaie. L'application de remèdes traditionnels est fortement déconseillée.
- Des RIG seront administrées pour les expositions de catégorie III. Les plaies qui nécessitent d'être suturées le seront avec des sutures lâches sans rapprocher les berges de la plaie et seulement après infiltration de RIG, en sus des soins de plaie et d'un rappel antitétanique, le cas échéant.
- Une série de vaccins antirabiques puissants et efficaces, satisfaisant aux recommandations de l'OMS (*paragraphe 8.3.4*), sera administrée rapidement après l'exposition.

8.3.1 Évaluation d'une exposition supposée au RABV

Catégories d'exposition et PEP (voir également *Annexe 8*)

Dans les pays ou les zones où la rage est enzootique, l'exposition à un animal domestique ou sauvage suspect d'être enragé, probablement enragé ou atteint d'une rage confirmée est catégorisée comme suit :

- Catégorie I : toucher ou nourrir un animal ou léchage sur la peau intacte : pas d'exposition ; pas d'indication pour une PEP ;
- Catégorie II : mordillements de zones de peau découverte, égratignures ou éraflures mineures sans saignement : exposition ; indication pour une PEP avec vaccin ; à traiter comme une catégorie III s'il s'agit d'une exposition à une chauve-souris ; et
- Catégorie III : morsures ou griffures, uniques ou multiples avec pénétration de la peau, contamination des muqueuses avec de la salive suite au léchage, léchage d'une surface de peau lésée, exposition suite à un contact direct avec des chauves-souris : exposition sévère; indication à une PEP avec vaccin et RIG.

Pour les expositions de catégorie II et III, une prise en charge locale soigneuse des plaies (voir *chapitre 8.3.1*) est d'une importance capitale. La période d'incubation de la majorité des cas est de 2 – 3 mois, 2 à 3% des cas ayant présenté une période d'incubation > un an, avec un cas exceptionnel de 8 ans (*11, 12*).

Par conséquent, lorsque les antirabiques sont disponibles de manière limitée, ils peuvent être réservés aux expositions supposées ou probables survenues au cours des 12 derniers mois. En cas d'exposition à un animal dont la rage est confirmée, un vaccin antirabique doit être administré, quel que soit le temps écoulé depuis l'exposition, même si celle-ci remonte à plusieurs années.

Évaluation du risque potentiel d'exposition au RABV

Les morsures, le léchage et les égratignures, notamment par le fait de chiens, sont extrêmement courants, l'incidence annuelle des morsures dans le monde étant de 0.1 à 5 % (*13-15*). Même dans les contextes endémiques de rage transmise par les chiens, la plupart des expositions humaines aux animaux domestiques n'impliquent pas des animaux enragés (*16*), bien que cette proportion varie selon le contexte et soit souvent sous-déclarée. Le taux d'exposition au RABV parmi les personnes qui sollicitent des soins médicaux peut être influencé par la perception culturelle des recours aux soins, par les capacités de surveillance de la rage et par l'épidémiologie locale ; les programmes nationaux de lutte contre la rage doivent prendre en compte l'évaluation systématique des systèmes de surveillance afin de mieux cerner le risque réel de rage chez les animaux mordeurs. L'évaluation du risque qu'une exposition au RABV a eu lieu doit tenir compte de facteurs tels que :

- l'épidémiologie de la rage dans le pays;
- la gravité de l'exposition (voir *paragraphe 8.3.1*) ;
- l'espèce et le tableau clinique de l'animal (voir définition de la rage chez l'animal au *chapitre 11*) ;
- le statut vaccinal de l'animal (chiens et chats) ;
- la possibilité de maintenir l'animal en observation (chiens et chats); et
- les résultats des analyses de laboratoire.

Le risque que présente l'animal sera si possible évalué par du personnel formé et familier des signes cliniques de la rage chez l'animal (*Tableau 7*). Les programmes qui incluent de tels mécanismes intégrés de réponse après notification d'une exposition à un animal enragé sont désignés comme des programmes de « prise en charge intégrée des cas de morsure » (voir *chapitre 11*). Ils peuvent améliorer l'identification des individus ayant eu une exposition réelle au RABV, accroître l'observance des recommandations vaccinales et réduire l'administration inutile de vaccins ou de RIG (*16, 17*). Le risque que des animaux sauvages se comportant de manière inhabituelle aient la rage peut être élevé et sera évalué au regard d'une suspicion d'exposition dans le contexte épidémiologique local (*18*).

Outre les critères énumérés plus haut, une PEP peut être indiquée pour alléger le fardeau psychologique que constitue la crainte de la rage chez les personnes victimes d'une morsure d'animal ou chez leurs proches. Les animaux auxquels les hommes ont été exposés et qui ne peuvent pas être évalués ou maintenus en observation doivent être considérés comme suspects de rage, ce qui entraîne l'instauration immédiate d'une PEP. La période d'incubation peut être plus courte en cas d'exposition du visage ou de la nuque ou lors de l'exposition d'enfants en bas âge; la PEP sera administrée immédiatement si l'animal est susceptible d'être enragé. Les personnes exposées à des animaux chez lesquels la rage est suspecte, probable ou confirmée selon les définitions entameront immédiatement une PEP. Si possible, les animaux qui répondent à la définition de cas suspect ou probable seront euthanasiés et leur dépouille sera dépistée pour la rage. Si les analyses de laboratoire sont négatives, la PEP peut être suspendue. Les personnes qui ont reçu, avant l'abandon de la PEP, au moins deux doses (intradermiques ou intramusculaires) d'un vaccin produit sur culture cellulaire selon un protocole approprié seront considérées comme ayant reçu une PrEP (voir *paragraphe 8.2*).

Tableau 7

Matrice pour déterminer le risque d'exposition au RABV, selon le type d'exposition et les caractéristiques du chien [1]

Apréciation de l'exposition	Probabilité du décès selon le niveau d'exposition	Informations récoltées lors de la morsure							Quarantaine ou analyse	
		Chien sympto-matique	Chien mort lors du suivi	La morsure du chien n'était pas provoquée	Chien errant	Le chien a mordu plusieurs personnes	Le chien n'était pas vacciné	Chien en santé et disponible pour une quarantaine	Chien en santé 10 jours après la morsure	Testé négatif
Morsure à la tête/à la nuque	45.0%	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée	Faible	Risque nul	Risque nul
Blessures par morsure graves et multiples	27.5%	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée	Moderate	Modérée	Faible	Risque nul	Risque nul
Morsure d'enfants en bas âge	27.5%	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée	Moderate	Modérée	Faible	Risque nul	Risque nul
Morsures aux extrémités	5.0%	Élevée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Low	Faible	Risque nul	Risque nul
Morsures mineures (pas de perforation de la peau)	1.0%	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Risque nul	Risque nul
Probabilité que le chien ait la rage		62.2%	39.7%	15.0%	13.9%	10.6%	4.7%	0.08%	0.0%	0.0%

Source: *Référence 19*, avec la permission des auteurs

[1]Risque estimé comme le produit de la probabilité que le chien ait la rage et la probabilité que, s'il était enragé, la sévérité de l'exposition conduise à la mort

En règle générale, les chiens, les chats et les furets domestiques disponibles pour une évaluation qui sont jugés sains par un professionnel qualifié et qui peuvent être maintenus en observation pendant 10 jours présentent un risque très faible d'être atteints de rage au moment de la morsure (*20*). Si l'animal ne répond pas à la définition d'un cas suspect et qu'il peut être maintenu en observation, la plaie sera soigneusement nettoyée et le patient recevra une information sur la prévention antirabique, mais la PEP peut être différée pendant la période d'observation. Si l'animal décède, s'enfuit ou présente des symptômes évocateurs de la rage pendant la période d'observation, une PEP sera immédiatement instaurée. La PEP ne sera différée que dans les cas où un programme de surveillance poussé est en place, que des professionnels qualifiés peuvent évaluer la rage de l'animal en temps requis et que le laboratoire est fiable (*Tableau 8*).

Lorsqu'un animal est défini comme étant suspect de rage ou que la rage est probable, voire confirmée (voir *chapitre 11*), une évaluation rétrospective du risque doit être immédiatement effectuée afin d'identifier toute personne susceptible d'avoir été exposée à cet animal et de lui administrer une PEP. Les chiens, les chats et les furets domestiques seront considérés comme infectieux pendant 10 jours avant l'apparition des signes cliniques ainsi que pendant toute la durée de leur maladie clinique (*21, 22*). Les périodes infectieuses des autres animaux étant mal connues, une observation clinique plus prudente (14 jours) est recommandée. Une évaluation rétrospective sera effectuée lorsqu'un cas de rage humaine est identifié ; les autres personnes ayant été exposées à l'animal responsable du cas de rage humaine recevront alors une PEP, même des mois plus tard.

Une PEP n'est généralement pas requise pour les personnes ayant subi une morsure, une griffure ou d'autres contacts d'animaux (à l'exception des contacts avec les chauves-souris) dans les régions indemnes de rage terrestre, ceci étant confirmé par une surveillance adéquate de la rage ; la décision reposera toutefois sur une évaluation du risque effectuée par du personnel médical bien informé sur l'épidémiologie locale de la rage.

Les recommandations formulées ici le sont à titre indicatif ; elles peuvent être adaptées à la situation et au contexte, par exemple lorsque des antécédents fiables d'exposition ne peuvent pas être obtenus, que ce soit dans le cas d'un enfant en bas âge ou dans les régions où la rage est enzootique et le suivi observationnel de l'animal et/ou les analyses de laboratoire pas faciles à réaliser.

Table 8
Recommendations for rabies PEP on the basis of surveillance capacity

Programme de surveillance de la rage	Description du programme	Quand débuter une PEP	Quand interrompre une PEP
Pas de surveillance systématique	Pas de professionnels qualifiés capables d'évaluer les animaux pour la rage Pas de laboratoire compétent pour l'analyse des échantillons en temps utile	Débuter la PEP immédiatement	Ne pas interrompre la PEP, à moins qu'un professionnel qualifié ait confirmé que l'animal reste en bonne santé 10 jours après la morsure
Surveillance limitée	Trained professionals capable of assessing animals for rabies are available in some communities. Laboratory capacity exists, but testing and reporting may be delayed.	Débuter la PEP immédiatement	Ne pas interrompre la PEP, à moins que les analyses effectuées dans un laboratoire qualifié soient revenues négatives *ou* qu'un professionnel qualifié ait confirmé que l'animal reste en bonne santé 10 jours après la morsure.
Surveillance poussée (p.ex. prise en charge intégrée des cas de morsure)	Des professionnels qualifiés capables d'évaluer les animaux pour la rage sont disponibles de manière constante et fiable dans la communauté où l'exposition est survenue. Des laboratoires compétents existent, qui peuvent tester avec fiabilité les échantillons et fournir des résultats en quelques jours après la morsure.	Débuter la PEP immédiatement pour les morsures à la tête, à la nuque et aux autres sites fortement innervés, pour les blessures multiples ou profondes et pour les morsures chez l'enfant.[a] Lorsque l'animal est disponible et qu'un professionnel qualifié a confirmé qu'il présentait un risque faible, la PEP peut être différée.	Ne pas interrompre la PEP, à moins que les analyses effectuées dans un laboratoire qualifié aient donné des résultats négatifs *ou* qu'un professionnel qualifié ait confirmé que l'animal reste en bonne santé 10 jours après la morsure.

[a] En raison de leur petite stature et du risque accru d'exposition sévère, les enfants doivent immédiatement recevoir une PEP.

8.3.2 Modes d'exposition atypiques

Aucun cas de transmission de la rage d'homme à homme n'a jamais été confirmé, à l'exception des cas de greffe et d'un cas unique de transmission périnatale probable (*23, 24*). C'est pourquoi la décision d'administrer une PEP aux personnes qui ont été exposées à la rage doit tenir compte du faible risque de transmission et ne doit pas compromettre la disponibilité de vaccins ou de RIG pour des individus avec une exposition de catégorie II ou III à des animaux suspects de rage (*23*). Le RABV peut cependant être décelé dans la salive, les larmes et les tissus nerveux des personnes atteintes de rage, ce qui constitue donc théoriquement une voie de transmission. Si l'exposition de catégorie II ou III à des matières infectieuses a eu lieu pendant la période infectieuse, les personnes exposées seront traitées en conséquence. Des enquêtes sur les sujets contacts seront effectuées auprès du personnel médical et des autres personnes susceptibles d'avoir eu un contact étroit avec le cas. Parmi les exemples de modes potentiels d'exposition d'homme à homme figurent les expositions par morsure ou l'exposition des muqueuses aux matières infectieuses au cours des actes médicaux, lors de baisers ou d'attouchements intimes. Les informations sur le risque de transmission de la rage lors de l'allaitement manquent, mais la pathobiologie et l'épidémiologie indiquent que cela ne constitue pas un risque important de santé publique.

Les cas de rage humaine dus à une exposition au RABV autre que par morsure sont extrêmement rares. La rage peut toutefois se transmettre par l'ingestion d'animaux infectés expérimentalement ; aucun cas humain engendré par la consommation de viande crue d'un animal enragé n'a cependant été documenté (*25, 26*). Il est malgré tout déconseillé de consommer la viande d'un animal enragé, surtout si elle est crue. Une PEP sera envisagée pour les personnes ayant eu une exposition de catégorie II ou III (voir *paragraphe 8.3.1*) lors de la transformation de la viande d'un animal enragé.

Aucun RABV infectieux n'a été isolé dans le lait de vaches enragées et aucun cas de rage humaine n'a été attribué à la consommation de lait cru. Même s'il n'est pas conseillé de boire du lait cru provenant d'un animal enragé, il n'y aucune preuve qu'il en résulte une exposition au RABV et aucune indication pour une PEP. Le lait pasteurisé ne présente aucun risque de transmission du RABV.

Les morsures d'animaux sauvages, notamment de singes, sont de règle lorsque des gens les nourrissent, manipulent leur nourriture ou lorsque l'animal est menacé, coincé ou pris au piège. Ces situations doivent être évitées pour réduire le recours inutile à la PEP. La rage est très rare chez les rongeurs (*27*) et aucun cas de rage humaine dû à une morsure de rongeur n'a été décrit.

Rarement, la rage peut se contracter par inhalation d'aérosols contenant le virus dans les laboratoires où des matériels à forte concentration de RABV vivants sont manipulés ou dans les grottes où la densité de chauves-souris infectées par la rage est élevée (*28*). Les carnivores sauvages et les chiroptères (*Carnivora et*

Chiroptera) présentent un risque plus élevé de transmettre la rage que les autres espèces sauvages, dans la mesure où ils sont des réservoirs du RABV (*18*).

8.3.3 Traitement local des plaies

Un traitement local rapide de toutes les plaies par morsure et de toutes les griffures constitue une étape importante de la PEP. Les procédures de premiers soins recommandées comprennent le rinçage et le nettoyage immédiat et approfondi de toutes les plaies avec du savon et de l'eau ainsi que l'application de povidone iodée ou d'une autre substance virucide. En l'absence de savon ou d'un agent virucide, la ou les plaies seront lavées à l'eau de manière méticuleuse et prolongée. Les yeux et les muqueuses seront soigneusement rincés à l'eau. Les personnes qui vivent dans des régions endémiques de rage doivent être formées au traitement simple des plaies et averties de ne pas utiliser des procédures susceptibles d'aggraver la contamination ou d'agrandir la plaie.

Quelle que soit sa localisation, une blessure sanglante indique une exposition potentiellement grave et doit être infiltrée avec une RIG équine ou humaine. Les plaies par morsure les plus graves gagneront à être soignées avec des changements quotidiens de pansement, suivis d'une suture secondaire si nécessaire. Si la suture immédiate après le nettoyage de la plaie ne peut être évitée, la ou les plaies seront d'abord soigneusement infiltrées avec une RIG d'origine équine ou humaine et la suture différée pour quelques heures afin de permettre la diffusion de l'immunoglobuline dans les tissus avant la fermeture de la plaie, réduite au minimum. Les sutures secondaires sont moins sujettes à infection et donnent de meilleurs résultats cosmétiques si elles sont effectuées dans des conditions optimales. Une plaie surinfectée après morsure ne constitue pas une contre-indication à une injection de RIG (*29*). Les morsures au bout des doigts ou des orteils, aux lobes des oreilles, dans la région du nez ou des parties génitales peuvent être infiltrées sans risque avec une RIG, à condition d'éviter une pression excessive susceptible de provoquer un syndrome de compression (*30*). Les autres traitements telle l'administration d'antibiotiques ou la prophylaxie antitétanique seront dûment administrés en cas de plaie potentiellement septique.

8.3.4 Régimes de PEP recommandés par l'OMS

Comme les contextes et les préférences en termes de soins cliniques varient selon les pays, les recommandations de l'OMS fournissent la liste des régimes de PEP privilégiés et leurs alternatives, toutes et tous ayant fait l'objet d'une évaluation quant à leur immunogénicité, à leurs résultats cliniques, à leur faisabilité et à leur efficacité au regard de leur coût (*Tableau 9*). L'OMS reconnaît l'efficacité clinique équivalente de la voie intradermique, l'administration intradermique de la PEP étant la voie privilégiée et la plus économique dans les centres de vaccination où plusieurs nouvelles morsures sont vues chaque semaine. Les vaccins antirabiques

étiquetés pour une utilisation intramusculaire peuvent être utilisés sans risque par voie intradermique, même si cela constitue une utilisation hors indication.

Chez les adultes, les vaccins doivent toujours être administrés dans la région deltoïdienne du bras ; chez l'enfant en bas âge (< 2 ans), il est recommandé d'utiliser la région antérolatérale de la cuisse (voir *Annexe 7*). Une dose intradermique correspond à 0.1 ml de vaccin et une dose intramusculaire à l'intégralité d'un flacon de vaccin, quelle que soit la taille du flacon. Le personnel soignant veillera à ne pas injecter moins que la dose intradermique entière de 0.1 ml en raison de l'espace mort dans la seringue ou dans la garde de l'aiguille (on peut recourir à des seringues à insuline). Le jour 0 correspond à la date de l'administration de la première dose de vaccin. Les vaccins et les immunoglobulines antirabiques peuvent être administrés pendant la grossesse ou l'allaitement et une PEP salvatrice ne doit en aucun cas être refusée à une femme enceinte ou allaitante ; n'importe lequel des régimes de PEP recommandés par l'OMS peuvent être utilisés.

Tableau 9
Régimes prophylactiques post-exposition recommandés par l'OMS et leurs alternatives

Régime PEP	Durée du protocole	Nombre de sites d'injection par visite en clinique (jours 0, 3, 7, 14, 21–28)	Références
Régime intradermique recommandé par l'OMS			
1 semaine, deux sites	7 jours	2-2-2-0-0	[a]
Régime intramusculaire recommandé par l'OMS			
2 semaines	14–28 jours	1-1-1-1-0	*31*
3 semaines	21 jours	2-0-1-0-1	*32*
Régimes immunogènes intradermiques alternatifs			
1 mois, deux sites	≤ 28 jours	2-2-2-0-2	*33*
1 mois, simplifié quatre sites	≤ 28 jours	4-0-2-0-1	*34, 35*
1 semaine, quatre sites	7 jours	4-4-4-0-0	*36–38*

[a] Tarantola et al. Intradermal rabies post-exposure prophylaxis can be abridged with no measurable impact on clinical outcome in Cambodia, 2003–2014 (manuscrit en préparation).

Les résultats d'une étude observationnelle indiquent qu'un changement de vaccin antirabique et/ou de la voie d'administration est autorisé lorsque cela ne peut être évité, l'essentiel étant de respecter le calendrier prévu pour la PEP (*39*). Il n'est pas nécessaire de reprendre la PEP à son début et le calendrier de la nouvelle voie d'administration doit être adopté.

8.3.5 PEP antirabique pour les individus immunodéprimés

Les circonstances susceptibles d'induire une immunosuppression sont nombreuses, tout comme plusieurs mécanismes différents d'immunorégulation sont susceptibles de compromettre la réponse immunitaire. Dans la plupart des contextes, il n'est pas possible de déterminer la source ou la gravité de l'immunosuppression lorsque les patients consultent pour une PEP. Si toutefois leur pathologie est bien prise en charge, comme c'est le cas des personnes vivant avec le VIH bénéficiant d'un traitement et d'un suivi adéquats, ces patients mordus auront probablement une réponse au vaccin analogue à celle des individus qui ne sont pas immunodéprimés ou qui sont en bonne santé, comme l'ont observé des études menées avec les vaccins utilisés en routine (*10*).

L'expérience clinique montre que, lorsque c'est possible, les meilleures options de PEP disponibles (régime le plus immunogène, vaccins et RIG de qualité) doivent être utilisées, quelle que soit leur voie d'administration. Un nettoyage méticuleux et très complet de la plaie comme mesure de premier soins pour les victimes de morsure est d'une importance capitale chez les patients immunodéprimés. Lorsque cela est faisable, la réponse en anticorps neutralisants contre le RABV sera mesurée 2 à 4 semaines après la vaccination pour évaluer si une dose supplémentaire de vaccin est nécessaire. On consultera, si possible, un spécialiste des maladies infectieuses ou le médecin disposant de connaissances spécialisées qui traite habituellement le patient ou, à défaut, le dossier médical du patient. La grande variété des causes à l'origine de carences immunitaires et le manque d'informations disponibles montrent la nécessité d'études ciblées.

8.3.6 PEP de la rage pour des personnes préalablement immunisées

Pour les patients exposés ou réexposés qui peuvent faire état d'une PrEP ou d'une PEP complète et pour les personnes qui ont interrompu un cycle de PEP après un minimum de deux doses de vaccin antirabique s'applique ce qui suit :

- Pas d'indication à l'administration de RIG ;
- Administration intradermique d'une PEP :
  - Administration d'une dose intradermique en un seul site du vaccin au jour 0 et au jour 3 ;

- Administration d'une dose intradermique en quatre sites du vaccin au jour 0 seulement ;
- Administration intramusculaire en un seul site d'un flacon complet de vaccin au jour 0 et au jour 3.

Les personnes qui ne peuvent pas faire état d'une PEP antérieure équivalant à une PrEP ou d'une PrEP complète recevront une PEP complète comprenant une RIG en cas d'indication.

8.4 Utilisation des immunoglobulines antirabiques pour l'immunisation passive

Le rôle des RIG dans l'immunisation passive est d'amener des anticorps neutralisants au niveau du site de l'exposition avant que le patient ne commence à produire ses propres anticorps en réponse à la vaccination. C'est pourquoi, lorsque l'on dispose de stocks, une RIG sera administrée à tous les patients avec une exposition de catégorie III, à l'exception de ceux qui ont reçu une PrEP, comme décrit au *paragraphe 8.2*. Lorsque l'accès aux RIG ne peut pas être garanti pour toutes les personnes avec une exposition de catégorie III, celles-ci seront utilisées avec parcimonie et en priorité pour les individus dont le risque est le plus élevé, en tenant compte des facteurs de risque supplémentaires (voir *8.3.1*). Les vaccins doivent être administrés, quelle que soit la disponibilité des RIG.

Les immunoglobulines antirabiques ne sont administrées qu'une seule fois, de préférence au début de la vaccination post-exposition ou dès que possible. Elles ne sont plus indiquées au-delà du 7e jour après la première dose de vaccin antirabique, quelles que soient les doses reçues aux jours 3 et 7, du fait que la production active d'anticorps a débuté et qu'il s'agirait donc d'un gaspillage de RIG. La dose maximale de RIG d'origine humaine est de 20 UI/kg de poids, tandis que celle d'immunoglobuline d'origine équine ou de F(ab')2 est de 40 UI/kg de poids.

Une dose complète d'immunoglobuline ou autant que les contraintes anatomiques le permettent (en prenant garde à un éventuel syndrome de loge) sera infiltrée avec précaution dans la/les plaies ou aussi près que possible du site d'exposition. Des données indiquent que l'injection du volume restant de RIG en intramusculaire à distance de la plaie ne fournit pas ou peu de protection supplémentaire contre la rage par rapport à l'infiltration de la plaie seule (*40-43*). Si la probabilité qu'il existe des petites plaies supplémentaires est élevée (p. ex. dans le cas d'un enfant qui ne mentionnerait pas toutes ses blessures), si l'on est en présence d'une exposition à des chauves-souris ou que l'exposition s'est faite autrement que par morsure, l'injection intramusculaire du volume de RIG restant aussi près que possible du site présumé de l'exposition, selon le degré de faisabilité

anatomique, est néanmoins indiquée. Le même principe s'applique à l'exposition des muqueuses sans plaie, leur rinçage avec une RIG pouvant être envisagé. Dans le cas d'une suspicion d'exposition au RABV dans des aérosols, une injection intramusculaire de RIG reste recommandée.

L'utilisation de la même seringue ou le mélange du vaccin antirabique et de la RIG est déconseillé. Pour les plaies graves ou multiples qui requièrent plus d'immunoglobuline que la dose maximale, le produit sera dilué avec une solution saline normale stérile jusqu'à un volume suffisant pour l'infiltration effective et sûre de toutes les plaies sans exception.

En 2017, un anticorps monoclonal a été homologué en Inde et est actuellement utilisé dans des contextes cliniques dans ce pays. Selon le contexte géographique et épidémiologique, l'utilisation d'anticorps monoclonaux est encouragée à titre d'alternative à la RIG. L'OMS recommande qu'un registre soit tenu afin de suivre l'utilisation clinique et les résultats des produits à base d'anticorps monoclonaux pour la PEP antirabique.

8.5 Contre-indications et précautions à prendre pour la prophylaxie post-exposition

Il n'existe aucune contre-indication à la PEP. Une PEP peut être administrée aux enfants en bas âge, aux femmes enceintes ou allaitantes et aux individus immunodéprimés, y compris aux enfants vivant avec le VIH/SIDA. Elle sera administrée en fonction de la nature de l'exposition dans un établissement où le personnel est formé de manière appropriée à son administration et à la prise en charge d'éventuels effets secondaires, comme pour toute vaccination.

Comme pour toutes les vaccinations, les sujets vaccinés seront gardés sous surveillance médicale pendant un minimum de 15 à 20 minutes après la vaccination. Une grave réaction antérieure à l'un des composants du vaccin antirabique constitue une contre-indication à utiliser le même vaccin pour une PrEP ou pour une PEP et impliquera un changement de vaccin.

8.6 Limitations de l'approvisionnement

Les gouvernements et les agences responsables doivent adopter des réglementations afin de garantir que toutes les personnes ayant été exposées à la rage, que l'exposition soit supposée, probable ou confirmée, puissent avoir accès en temps utile à une PEP adéquate, administrée par du personnel compétent, y compris dans le secteur privé. L'administration intradermique doit être incluse dans les recommandations de tous les pays. L'efficacité en regard des coûts doit si possible être analysée pour déterminer les meilleures méthodes d'accès aux vaccins et aux médicaments antirabiques (*44-47*).

Dans les contextes où soit l'accès aux vaccins et aux RIG n'est pas garanti en permanence, soit l'approvisionnement est insuffisant pour répondre à la

demande, il peut être nécessaire d'envisager d'affecter les produits disponibles aux personnes avec une exposition à haut risque. Si les RIG sont disponibles en quantités limitées, elles doivent être réservées en priorité à certains patients sur la base des critères suivants :

- morsures multiples ;
- blessures profondes ;
- morsures à des endroits fortement innervés du corps, comme la tête, la nuque ou les mains ;
- immunodéficience sévère ;
- morsures d'un animal dont la rage est probable ou confirmée; et
- morsure, griffure ou exposition des muqueuses dues à une chauve-souris.

L'attribution restrictive des RIG ou des vaccins aux personnes avec une exposition à haut risque de rage peut accroître le danger pour ceux dont l'exposition est à bas risque et doit donc être soigneusement examinée avant d'être mise en œuvre.

L'évaluation du risque associé aux animaux suspects de rage, telle que décrite au *paragraphe 8.3.1*, peut limiter l'utilisation inutile de médicaments antirabiques et doit être envisagée lorsque les stocks de RIG et/ou de vaccins ne suffisent pas à répondre aux besoins.

8.7 Voyages dans des pays ou des régions touchés par la rage et indications pour une prophylaxie pré-exposition

L'évaluation du risque individuel d'exposition au RABV est recommandée pour les voyageurs qui doit prendre en considération : l'isolement de leur lieu de destination, l'épidémiologie de la rage qui y prévaut ainsi que la durée cumulée du séjour dans un ou des contextes endémiques. Une PrEP sera envisagée pour les voyageurs qui prévoient de nombreuses activités d'extérieur dans des régions rurales reculées et où l'accès en temps utile à une PEP adéquate n'est pas garanti. Une PrEP doit également être envisagée pour les personnes qui participent régulièrement à des activités susceptibles d'entraîner un contact direct avec des chauves-souris, comme la spéléologie. Ceux qui voyagent dans des pays ou des régions touchées par la rage doivent être conscients du risque de rage et de la nécessité de solliciter une PEP s'ils y sont exposés.

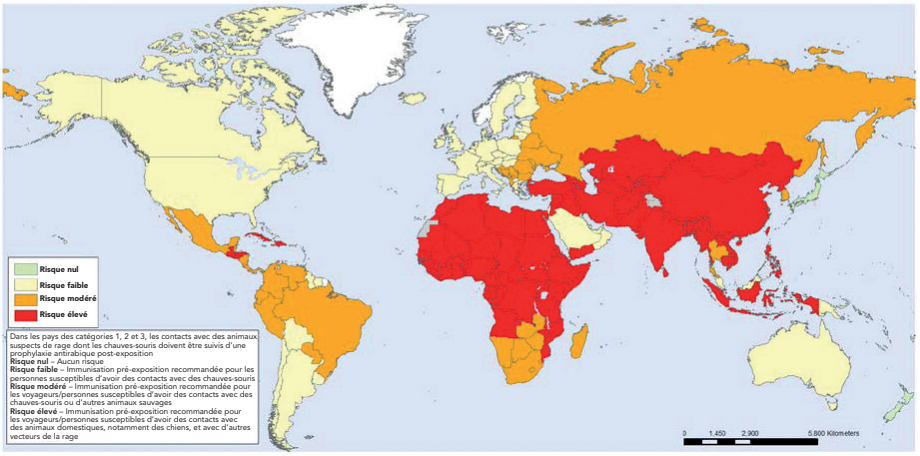
Les voyageurs qui se rendent dans des pays ou des régions touchés par la rage doivent éviter tout contact avec des animaux errants, en particulier les chiens, les chats et les singes ainsi qu'avec les animaux sauvages errants ou captifs.

Pour ceux qui explorent des grottes habitées par des chauves-souris, une exposition occasionnelle à l'air des grottes ne présente pas de risque, mais ils doivent être avertis de ne pas manipuler les chauves-souris. Tout contact physique avec une chauve-souris doit être suivi d'une PEP (voir *paragraphe 8.3.1*).

La *Figure 4* présente quatre catégories de pays et de régions, correspondant à un risque nul faible, modéré ou élevé de circulation du RABV et d'autres lyssavirus. Cette catégorisation repose sur les principaux animaux hôtes ou vecteurs ainsi que sur les espèces de lyssavirus impliquées (voir le *chapitre 2* pour une cartographie de l'endémicité de la rage transmise par les chiens) tout comme sur l'existence de données de surveillance fiables, fondées sur des analyses en laboratoire concernant l'espèce réservoir. L'accès à des soins médicaux appropriés et la disponibilité des vaccins et des immunoglobulines antirabiques ont également été pris en compte.

Figure 4

Pays et régions classées comme à risque nul, faible, modéré ou élevé de circulation du RABV et d'autres lyssavirus



8.8 Éducation pour prévenir les morsures

Des programmes destinés à prévenir les morsures de chiens sont menés afin de réduire le risque de rage, de réduire les coûts des PEP et des soins de plaies, de surmonter le traumatisme d'une morsure de chien et de rétablir de bonnes relations chien-homme. Même si la qualité des données est faible, des méta-analyses indiquent que les programmes de prévention des morsures n'ont qu'un succès modéré lorsqu'il s'agit d'influencer le comportement des enfants (*48, 49*). Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve directe que ces programmes aient un impact sur les taux de morsures de chiens. Le comportement des hommes envers les chiens résulte d'une interaction complexe entre savoir, émotion et expérience (*19, 50*) et l'éducation pour prévenir les morsures de chiens gagne en efficacité lorsqu'elle implique des chiens vivants. La complexité d'une éducation de ce type signifie que ces programmes sont susceptibles de prendre plus de temps et de ressources qu'une éducation sur d'autres aspects de la rage.

Une attention particulière doit être portée aux coûts et aux bénéfices des éléments d'un programme complet d'éducation à la rage. Il est recommandé de mener des enquêtes sur les connaissances, les attitudes et les pratiques pour déterminer chaque étape des programmes d'éducation sur la rage. Selon les contextes, la prévention des morsures peut aussi inclure une éducation sur la conduite à adopter dans les régions où la rage circule dans la faune sauvage, en mettant particulier l'accent sur l'importance qu'il y a à ne pas toucher ou manipuler de chauves-souris.

8.9 Bibliographie

1. Lau CL, Hohl N. Immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule using a purified chick embryo cell vaccine: an observational study. Travel Med Infect Dis. 2013;11(6):427–30.
2. Mills DJ, Lau CL, Fearnley EJ, Weinstein P. The immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule – a case series of 420 travelers. J Travel Med. 2011;18(5):327–32.
3. Soentjens P, Andries P, Aerssens A, Tsoumanis A, Ravinetto R, Heuninckx W et al. Pre-exposure intradermal rabies vaccination: a randomized trial in healthy adults on shortening the schedule from 28 to 7 days. Submitted to Clin Infect Dis.
4. Recuenco S, Warnock E, Osinubi MO, Rupprecht CE. A single center, open label study of intradermal administration of an inactivated purified

chick embryo cell culture rabies virus vaccine in adults. Vaccine. 2017;35(34):4315–20.

5. Wieten RW, Leenstra T, van Thiel PP, van Vugt M, Stijnis C, Goorhuis A et al. Rabies vaccinations: are abbreviated intradermal schedules the future?. Clin Infect Dis. 2012;56(3):414–9.
6. Khawplod P, Jaijaroensup W, Sawangvaree A, Prakongsri S, Wilde H. One clinic visit for pre-exposure rabies vaccination (a preliminary one year study). Vaccine. 2012;30(19):2918–20.
7. Suandork P, Pancharoen C, Kumperasart S, Sungdee A, Pattamadilok S, Sawanpanyalert P. Accelerated neutralizing antibody response to rabies vaccination six month after a single intramuscular pre-exposure dose. Bangkok: Chulalongkorn University; 2007 (http://cuir.car.chula.ac.th/handle/123456789/14363).
8. Jonker EF, Visser LG. Single visit rabies pre-exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post-exposure vaccination: results of a dose-finding study. J Travel Med. 2017;24(5).
9. Soentjens P. Preliminary results of intradermal booster doses (two or four) during one visit at one year after a single visit intradermal pre-exposure vaccination: an open-label randomized clinical trial on rabies boostability. Free communication FC6.04 at the 15th Conference of the International Society of Travel Medicine, Barcelona, 14–18 May 2017.
10. Simani OE, Izu A, Violari A, Cotton MF, van Niekerk N, Adrian PV et al. Effect of HIV-1 exposure and antiretroviral treatment strategies in HIV-infected children on immunogenicity of vaccines during infancy. Aids. 2014;28(4):531–41.
11. Boland TA, McGuone D, Jindal J, Rocha M, Cumming M, Rupprecht CE et al. Phylogenetic and epidemiologic evidence of multiyear incubation in human rabies. Ann Neurol. 2014;75(1):155–60.
12. Baer GM. The natural history of rabies. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press; 1991.
13. Fenelon N, Dely P, Katz MA, Schaad ND, Dismer A, Moran D et al. Knowledge, attitudes and practices regarding rabies risk in community members and healthcare professionals: Pétionville, Haiti, 2013. Epidemiol Infect. 2017;145(8):1624–34.

14. Ponsich A, Goutard F, Sorn S, Tarantola A. A prospective study on the incidence of dog bites and management in a rural Cambodian, rabies-endemic setting. Acta Trop. 2016;160:62–7.

15. Sultanov AA, Abdrakhmanov SK, Abdybekova AM, Karatayev BS, Torgerson PR. Rabies in Kazakhstan. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(8):e0004889.

16. Wallace RM, Reses H, Franka R, Dilius P, Fenelon N, Orciari L et al. Establishment of a canine rabies burden in Haiti through the implementation of a novel surveillance program. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(11):e0004245.

17. Lapiz SM, Miranda ME, Garcia RG, Daguro LI, Paman MD, Madrinan FP et al. Implementation of an intersectoral program to eliminate human and canine rabies: the Bohol Rabies Prevention and Elimination Project. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(12):e1891.

18. Birhane MG, Cleaton JM, Monroe BP, Wadhwa A, Orciari LA, Yager P et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. J Am Vet Med Assoc. 2017;250(10):1117–30.

19. Medley AM, Millien MF, Blanton JD, Ma X, Augustin P, Crowdis K et al. Retrospective cohort study to assess the risk of rabies in biting dogs, 2013–2015, Republic of Haiti. Trop Med Infect Dis. 2017;2(2):14.

20. Tepsumethanon V, Wilde H, Meslin FX. Six criteria for rabies diagnosis in living dogs. J Med Assoc Thai. 2005;88(3):419–22.

21. Niezgoda M, Briggs DJ, Shaddock J, Rupprecht CE. Viral excretion in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*) inoculated with a raccoon rabies isolate. Am J Vet Res. 1998;59(12):1629–32.

22. Tepsumethanon V, Lumlertdacha B, Mitmoonpitak C, Sitprija V, Meslin FX, Wilde H. Survival of naturally infected rabid dogs and cats. Clin Infect Dis. 2004;39(2):278–80.

23. Rupprecht CE, Nagarajan T, Ertl H. Current status and development of vaccines and other biologics for human rabies prevention. Expert Rev Vaccin. 2016;15(6):731–49.

24. Aguèmon CT, Tarantola A, Zoumènou E, Goyet S, Assouto P, Ly S et al. Rabies transmission risks during peripartum – two cases and a review of the literature. Vaccine. 2016;34(15):1752–7.

25. Bell JF, Moore GJ. Susceptibility of carnivora to rabies virus administered orally. Am J Epidemiol. 1971;93(3):176–82.

26. Wertheim HFL, Nguyen KAT, de Jong MD, Taylor WRJ, Le TV, Nguyen HH et al. Furious rabies after an atypical exposure. PLoS Med. 2009;6(3):e1000044.

27. Fitzpatrick JL, Dyer JL, Blanton JD, Kuzmin IV, Rupprecht CE. Rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1995–2010. J Am Vet Med Assoc. 2014;245(3):333–7.

28. Johnson N, Phillpotts R, Fooks AR. Airborne transmission of lyssaviruses. J Med Microbiol. 2006;55(6):785–90.

29. Wilde H, Bhanganada K, Chutivongse S, Siakasem A, Boonchai W, Supich C. Is injection of contaminated animal bite wounds with rabies immune globulin a safe practice? Trans R Soc Trop Med Hyg. 1992;86(1):86–8.

30. Suwansrinon K, Jaijaroensup W, Wilde H, Sitprija V. Is injecting a finger with rabies immunoglobulin dangerous? Am J Trop Med Hyg. 2006;75(2):363–4.

31. Kamoltham T, Singhsa J, Promsaranee U, Sonthon P, Mathean P, Thinyounyong W. Elimination of human rabies in a canine endemic province in Thailand: five-year programme. Bull World Health Organ. 2003;81(5):375–81.

32. Chutivongse S, Wilde H, Fishbein DB, Baer GM, Hemachudha T. One-year study of the 2-1-1 intramuscular postexposure rabies vaccine regimen in 100 severely exposed Thai patients using rabies immune globulin and Vero cell rabies vaccine. Vaccine. 1991;9(8):573–6.

33. Madhusudana SN, Sanjay TV, Mahendra BJ, Sudarshan MK, Narayana DH, Giri A et al. Comparison of safety and immunogenicity of purified chick embryo cell rabies vaccine (PCECV) and purified vero cell rabies vaccine (PVRV) using the Thai Red Cross intradermal regimen at a dose of 0.1 mL. Hum Vaccin. 2006;2(5):200–4.

34. Warrell MJ, Riddell A, Yu LM, Phipps J, Diggle L, Bourhy H et al. A simplified 4-site economical intradermal post-exposure rabies vaccine regimen: a randomised controlled comparison with standard methods. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2(4):e224.

35. Ambrozaitis A, Laiškonis A, Balčiuniene L, Banzhoff A, Malerczyk C. Rabies post-exposure prophylaxis vaccination with purified chick embryo cell vaccine (PCECV) and purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) in a four-site intradermal schedule (4-0-2-0-1-1): an immunogenic, cost–effective and practical regimen. Vaccine. 2006;24(19):4116–21.

36. Narayana A, Manoharan A, Narayan MS, Kalappa SM, Biligumba G, Haradanahalli R et al. Comparison of safety and immunogenicity of 2 WHO prequalified rabies vaccines administered by one week, 4 site intra dermal regimen (4-4-4-0-0) in animal bite cases. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(7):1748–53.

37. Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wilde H, Sawangvaree A, Kumchat A, Ruksaket N et al. Postexposure rabies prophylaxis completed in 1 week: preliminary study. Clin Infect Dis. 2010;50(1):56–60

38. Sudarshan MK, Narayana DH, Madhusudana SN, Holla R, Ashwin BY, Gangaboraiah B et al. Evaluation of a one week intradermal regimen for rabies post-exposure prophylaxis: results of a randomized, open label, active-controlled trial in healthy adult volunteers in India. Hum Vaccin Immunother. 2012;8(8):1077–81.

39. Ravish HS, Sudarshan MK, Madhusudana SN, Annadani RR, Narayana DH, Belludi AY et al. Assessing safety and immunogenicity of post-exposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(5):1354–8.

40. Bharti OK, Madhusudana SN, Gaunta PL, Belludi AY. Local infiltration of rabies immunoglobulins without systemic intramuscular administration: an alternative cost effective approach for passive immunization against rabies. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(3):837–42.

41. Bharti OK, Madhusudana SN, Wilde H. Injecting rabies immunoglobulin (RIG) into wounds only: a significant saving of lives and costly RIG. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(4):762–5.

42. Madhusudana SN, Ashwin BY, Sudarshan S. Feasibility of reducing rabies immunoglobulin dosage for passive immunization against rabies: results of in vitro and in vivo studies. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(9):1914–7.

43. Saesow N, Chaiwatanarat T, Mitmoonpitak C, Wilde H. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin. Acta Trop. 2000;76(3):289–92.

44. Abbas SS, Kakkar M, Rogawski ET. Costs analysis of a population level rabies control programme in Tamil Nadu, India. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(2):e2721.

45. Fitzpatrick MC, Shah HA, Pandey A, Bilinski AM, Kakkar M, Clark AD et al. One health approach to cost–effective rabies control in India. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(51):14574–81.

46. Hampson K, Cleaveland S, Briggs D. Evaluation of cost–effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low-income countries. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(3):e982.

47. Mindekem R, Lechenne MS, Oussiguéré A, Kebkiba B, Moto DD, Alfaroukh IO et al. Cost description and comparative cost efficiency of post-exposure prophylaxis and canine mass vaccination against rabies in N'Djamena, Chad. Front Vet Sci. 2017;4:38.

48. Duperrex O, Blackhall K, Burri M, Jeannot E. Education of children and adolescents for the prevention of dog bite injuries. Cochrane Database Syst Rev. 2009;15(2):CD004726.

49. Shen J, Rouse J, Godbole M, Wells HL, Boppana S, Schwebel DC. Systematic review: interventions to educate children about dog safety and prevent pediatric dog-bite injuries: a meta-analytic review. J Pediatr Psychol. 2016;42(7):779–91.

50. Mathews JR, Lattal KA. A behavioral analysis of dog bites to children. J Dev Behav Pediatr. 1994;15(1):44–52.

9. Prévention et contrôle de la rage chez les chiens

Comme plus de 95% des cas de rage humaine sont transmis par les chiens, le contrôle et l'élimination de la rage chez les chiens prévient la rage à sa source. La rage transmise par les chiens a été éliminée en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest, au Japon et dans certaines parties d'Asie et d'Amérique du Sud ; elle est toutefois encore largement répandue dans plus d'une centaine de pays et de territoires, principalement dans les régions en développement (voir *chapitre 2*).

9.1 Définition de cas de la rage animale

Les signes cliniques de la rage chez l'animal varient. Un cas clinique est défini comme un animal qui présente l'un des signes suivants :

- hypersalivation
- paralysie
- léthargie
- agressivité anormale non provoquée (p. ex. morsure de deux personnes ou plus, d'animaux et/ou d'objets inanimés)
- vocalisations anormales
- activité diurne des espèces nocturnes.

Les cas de rage animale sont classés comme :

- suspect : un cas compatible avec une définition de cas clinique de la rage animale ;
- probable : un cas suspect avec des antécédents avérés de contact avec un animal chez qui la rage est suspectée, probable ou confirmée et/ou avec un animal suspect de rage mis à mort, décédé ou disparu dans les 4-5 jours ayant suivi le constat de maladie ;
- confirmé : un cas suspect ou probable confirmé en laboratoire; et
- un non cas: un cas suspect ou probable exclu suite aux analyses de laboratoire ou à l'enquête épidémiologique (c.à.d. quarantaine appropriée des animaux éligibles).

La confirmation en laboratoire se fera au moyen d'épreuves diagnostiques normalisées définies par l'OMS ou l'OIE (voir *chapitre 5*). Si d'autres épreuves diagnostiques sont utilisées, la confirmation des résultats avec une épreuve

secondaire internationalement reconnue peut être requise (notamment pour les résultats négatifs), selon la sensibilité et la spécificité des analyses initiales. Un diagnostic correct de la rage chez l'animal est particulièrement important lorsqu'une exposition humaine à l'animal suspect a été notifiée.

9.2 Méthodes de contrôle de la rage canine

Comme les programmes de contrôle de la rage impliquent plusieurs agences et secteurs, dont ceux de la santé animale et de la santé publique, ils nécessitent une approche « Une seule santé » et requièrent une véritable coopération intersectorielle. Les campagnes de vaccinations massives des chiens par voie parentérale avec des vaccins fabriqués selon les normes internationales constituent le pilier central du contrôle de la rage transmise par les chiens (*1-4*). Pour parvenir au contrôle, voire à l'élimination de la rage, les campagnes doivent être effectuées de manière répétée (en général à une fréquence annuelle) et viser une couverture vaccinale d'au moins 70% (*5, 6*), ce qui devrait suffire pour maintenir le niveau d'immunité collective requis dans la population sensible, malgré le renouvellement de la population (naissances, morts, mouvements d'animaux) dans la période entre les campagnes. La couverture sera évaluée régulièrement, avec un suivi épidémiologique approprié pour garantir que les objectifs soient atteints dans les régions ciblées. Il est capital que les programmes de vaccination antirabique soient suffisamment flexibles pour répondre de manière adéquate et rapide à l'évolution des conditions épidémiologiques.

Une augmentation de la sensibilisation, de l'engagement et de la mobilisation des communautés peut améliorer le résultat, l'efficacité en regard des coûts et la pérennité des campagnes de vaccination tout comme la surveillance et la prise en charge des cas de rage. Lorsque les chiens ne peuvent pas être manipulés par leur propriétaire ou en l'absence d'un propriétaire assumant la responsabilité de la vaccination, des maîtres-chiens professionnels, formés pour capturer les chiens de manière efficace, sûre et sans cruauté, peuvent capturer et maîtriser les chiens de manière humaine pour les vacciner ; un maniement inexpérimenté peut être à l'origine de blessures du maître-chien ou du chien et peut rendre toute vaccination ultérieure plus difficile. Comme les maîtres-chiens sont susceptibles d'avoir un taux plus élevé de blessures dues à des morsures de chien, une vaccination pré-expositionnelle leur est vivement recommandée (voir *paragraphe 8.2*).

La vaccination orale des chiens contre la rage (VOR) peut améliorer la couverture dans les situations où les chiens ne peuvent pas être maîtrisés ou capturés et elle sera utilisée comme mesure complémentaire pour améliorer la couverture vaccinale globale dans les programmes de contrôle de la rage canine (voir *paragraphe 9.2.3*).

Les directeurs des programmes de vaccination tiendront compte de l'écologie locale de la population canine, comme le fait qu'ils aient un propriétaire et soient confinés, qu'ils aient un propriétaire mais se déplacent librement, qu'ils appartiennent à la communauté ou n'appartiennent à personne. Ces informations permettent de garantir que la méthode choisie maximise l'accès aux chiens et qu'elle est adaptée au contexte socio-culturel. Les chiens errants jouent un rôle clé dans la transmission de la rage et doivent être inclus dans les campagnes de vaccination.

La vaccination massive des chiens a montré son efficacité à de nombreuses reprises pour contrôler la rage transmise par les chiens, alors que l'élimination des chiens ne permet ni de diminuer la densité canine ni de contrôler la rage à long terme. L'abattage massif des chiens n'a donc pas sa place dans une stratégie de contrôle de la rage : il est inefficace, voire contreproductif pour les programmes de vaccination, notamment lorsque ceux-ci ciblent les chiens errants. Pour de plus amples informations sur une gestion humaine des populations canines, voir le *Chapitre 7.7.* du Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE « Contrôle des populations de chiens errants » (*7*).

L'euthanasie d'un chien suspect de rage prévient la transmission aux hommes et aux animaux et évite d'autres souffrances au chien (voir paragraphe 9.1 pour la définition de cas de la rage animale). Si le diagnostic clinique est incertain, le chien peut être placé en quarantaine et observé ; toutefois, si les signes progressent, on procédera à une euthanasie par charité (*7*).

9.2.1 Principaux éléments d'un programme de contrôle de la rage canine

Les éléments à inclure dans un programme de contrôle de la rage sont énumérés ci-dessous.

- Mettre sur pied une stratégie nationale, des points focaux et des comités pour préparer, mettre en œuvre et suivre des plans pour l'élimination de la rage à long terme reposant sur la compréhension de l'épidémiologie locale, sur des campagnes d'éducation et de sensibilisation, sur la vaccination massive des chiens et sur la mise à disposition, pour les populations à risque, de PEP ou de PrEP (voir *chapitre 8*).
- Encourager la coopération intersectorielle entre les services vétérinaires, la santé publique et la gestion de la faune sauvage pour concevoir des approches basées sur des faits en vue de l'élimination de la rage humaine et animale.

- Soutenir l'intégration des activités de contrôle de la rage à tous les niveaux des services de santé et les aligner avec d'autres programmes de santé publique ou de contrôle des maladies animales. L'exécution intégrée des mesures de contrôle de la rage peut avoir des avantages plus larges en termes de prestations de services sanitaires et vétérinaires, notamment dans les régions reculées et les communautés négligées, améliorant la collaboration intersectorielle et inspirant la confiance aux communautés.
- Stimuler la coopération avec l'industrie pharmaceutique et les institutions pour l'approvisionnement en vaccins, à usage humain comme vétérinaire, ainsi que la coopération technique pour garantir un stockage correct, des livraisons rapides et l'administration appropriée de vaccins de qualité.
- Solliciter des financements bilatéraux ou multilatéraux des agences publiques et d'autres donateurs dans le cadre de la coopération technique ou de l'aide humanitaire.
- Mener des campagnes et des programmes d'éducation pour accroître la prise de conscience des bénéfices d'une possession responsable des chiens, pour former aux soins de base en cas de morsure par des animaux suspects de rage et pour éviter l'exposition aux animaux.
- Renforcer la surveillance et les capacités diagnostiques en incluant les tests diagnostiques rapides et les systèmes de notification de la rage.
- Instaurer une collaboration transfrontalière efficace pour le contrôle et l'élimination de la rage.

9.2.2 Planification stratégique et gestion des campagnes de vaccination des chiens

Les campagnes de vaccination gagneront à faire l'objet d'une planification stratégique et d'une bonne gestion, au moyen des ressources adéquates. Le « *rabies blueprint* » préparé par les *Partners for Rabies Prevention* fournit une orientation sur la planification et la mise en œuvre des campagnes de vaccination parentérale des chiens (*http://canineraviesblueprint.org/*) (*8*). Le document "*Planning aid for the control of dog-mediated human rabies deaths based on dog vaccination*" peut constituer un autre outil utile pour la planification stratégique et l'allocation des ressources (*9*).

Études d'écologie canine

La planification d'une campagne de vaccination comprend l'estimation de la population canine et l'évaluation des pratiques de garde des chiens afin de prévoir les ressources nécessaires et les méthodes pour accéder aux chiens à vacciner (*8*). La population canine peut être estimée sur la base du ratio hommes/chiens; toutefois, ce ratio varie grandement et des données de recensement de la population incomplètes peuvent diminuer la précision des estimations de la population canine. Par ailleurs, un faible taux de notification et des modèles variables en termes de possession des chiens dans les zones urbaines peuvent rendre difficile une estimation précise de la population canine. Les recensements et les approches capture-marquage-recapture constituent d'autres méthodes d'estimation des populations canines, notamment de la population errante. Les détails de ces méthodes figurent dans le "*canine rabies blueprint*". Ce type de recensements est souvent utilement combiné à des sondages post-vaccination afin d'évaluer la couverture vaccinale, permettant de réviser les estimations de population pour les campagnes futures (*10, 11*). Les informations fournies par les registres canins peuvent être utiles mais, comme elles n'incluent pas les chiens non enregistrés ou sans propriétaire, leur utilisation comme source exclusive d'informations conduit à sous-estimer la population totale de chiens..

Vaccination et couverture vaccinale

Une couverture vaccinale basse ou inégale des chiens, même si la proportion de communautés manquantes est minime, peut faciliter la persistance de la rage et compromettre les perspectives d'élimination, quand bien même la couverture moyenne dans la région serait élevée.

La vaccination gagne en efficacité lorsqu'elle est effectuée dans des zones contiguës avec une couverture globale plutôt que dans plusieurs petites zones séparées (*12*).

Une vaccination en réaction à un épisode n'est pas recommandée à titre d'alternative aux campagnes de vaccination proactives, régulières (p. ex. annuelles) et systématiques, à moins qu'une surveillance accrue ne montre que l'incidence a été réduite à des niveaux faibles dans les quelques foyers restants. Les stratégies réactives mettent plus de temps à contrôler la rage et sont moins susceptibles de réussir que la vaccination systématique dans la totalité d'une zone. La couverture vaccinale requise peut être atteinte si le programme de vaccination comprend des campagnes d'éducation bien conçues, une coopération intersectorielle et interdisciplinaire, la participation des communautés, l'implication locale dans sa planification et son exécution, la disponibilité de vaccins de qualité, le soutien des médias ainsi qu'une bonne coordination et une supervision générale des activités par les autorités adéquates.

Mise en œuvre et suivi des campagnes de vaccination des chiens

Pendant les campagnes de vaccination de masse, tous les chiens devraient être vaccinés, y compris les chiots nouveau-nés, indépendamment de leur poids, de leur état de santé et de leurs vaccinations antérieures. Même si l'objectif est de vacciner autant de chiens que possible, l'immunité collective sera obtenue en vaccinant au moins 70% de la population de chiens sensibles à la rage.

Une couverture vaccinale basse est souvent due au fait que les chiots, qui constituent souvent une grande proportion de la population, ne sont pas vaccinés (*13*), principalement parce que cela n'est pas recommandé par le fabricant ou par les lignes directrices nationales. Des études réalisées en Afrique du Sud, en Tunisie et en République-Unie de Tanzanie indiquent toutefois que les jeunes chiots (< 3 mois) développent une réponse immunitaire effective lorsqu'ils reçoivent un vaccin de qualité, ceci sans effets secondaires. Les propriétaires et les équipes de vaccination devraient donc être conscients que les chiots, y compris les nouveau-nés, doivent aussi être vaccinés pour garantir une couverture adéquate de la population, même s'il peut s'agir d'une utilisation hors indication.

Quatre approches élémentaires ont été décrites pour accéder aux chiens aux fins des campagnes de vaccination : visites à domicile, postes fixes de vaccination dans des sites bien connus de la communauté, postes temporaires de vaccination installés par des équipes mobiles et équipes mobiles de « vaccinations de rue ». En général, les postes ne reçoivent un nombre de visites suffisant que s'ils sont situés à moins de 500m ou à moins de 10 minutes à pied. Le choix de l'approche sera décidé au niveau local, puisqu'il dépend du contexte socio-culturel de la communauté. Une combinaison d'approches peut être utilisée.

L'administration de vaccins antirabiques peut être associée à d'autres interventions sanitaires (p. ex. vermifuge, castration ou autres programmes de vaccination), ce qui peut apporter des bénéfices supplémentaires en termes de santé pour le chien et constituer une incitation tant pour les propriétaires que pour les vétérinaires à s'impliquer dans les campagnes de vaccination (*14*).

Calendrier des campagnes

Les campagnes de vaccination antirabique s'effectuent généralement une fois par année, mais des campagnes plus fréquentes peuvent être nécessaires dans les régions où l'incidence de la rage chez les chiens et/ou le renouvellement de la population sont élevés ou lorsque le programme n'apporte par les résultats escomptés. Des campagnes de vaccination intensives durant moins d'un mois ont été efficaces pour contrôler la rage en Amérique latine, en Asie et en Afrique. Ces campagnes devraient toutefois toucher au moins 70% de la population canine et la couverture ne devrait pas être compromise par souci de rapidité. Pour de meilleurs résultats, les campagnes peuvent être organisées le week-end ou pendant les vacances scolaires, dans la mesure où ce sont souvent les enfants qui amènent leurs chiens pour les vacciner.

Suivi des campagnes de vaccination

L'enregistrement et l'identification permanente des chiens vaccinés est recommandée ; toutefois, des recherches restent encore à faire pour trouver des méthodes d'identification économiques, sûres, rapides, faciles à appliquer sur le terrain et qui soient bien acceptées par les chiens et par leurs propriétaires. Le manque de ressources ou de capacités pour identifier les chiens de manière permanente ne doit pas empêcher la mise en œuvre d'une campagne de vaccination. L'utilisation de marques de couleur, de marquages à la peinture ou au spray ou de colliers en plastique s'est avérée utile pour identifier les chiens vaccinés et peut motiver les propriétaires à faire vacciner leur chien. L'identification temporaire ou permanente des chiens vaccinés est nécessaire pour évaluer la couverture vaccinale et pour distinguer les chiens non vaccinés en prévision des vaccinations de suivi.

Un suivi sérologique systématique dans le contexte des campagnes de vaccination de masse des chiens, y compris des campagnes de VOR, peut être coûteux et ne pas être nécessaire si :

- un vaccin de qualité élevée, fabriqué selon les normes internationales a été utilisé ;
- les équipes de vaccination ont été formées et ont utilisé une technique d'injection, une manipulation des chiens et une gestion des flacons de vaccin correctes ; et si
- la chaîne du froid n'a jamais été interrompue.

Si les campagnes de vaccination annuelles répétées qui atteignent la couverture visée ne se traduisent pas par une diminution du nombre de cas de rage animale, il est possible que l'un ou l'autre des éléments ci-dessus n'ait pas été respecté ou que les estimations faites pour calculer la couverture vaccinale des chiens ne soient pas exactes. Des études sérologiques bien conçues ou d'autres études (p. ex. activité du vaccin, contrôle de la chaîne du froid) peuvent être requises pour déterminer les réponses en anticorps post-vaccination. Les épreuves sérologiques seront effectuées au moment de la réponse maximale en anticorps, environ 28 jours post-vaccination, dans la mesure où la diminution rapide des titres d'anticorps peut rendre l'interprétation des résultats sérologiques difficile si l'échantillonnage est effectué à plus grande distance de la vaccination.

Des essais par ELISA correctement validés peuvent être utilisés comme alternative aux épreuves de séroneutralisation (voir *chapitre 5*).

Efficacité au regard des coûts de la vaccination des chiens

La vaccination des chiens associée à la PEP est plus rentable pour prévenir les décès humains dus à la rage que la PEP seule (*15-17*). La demande de PEP ne diminue toutefois pas toujours parallèlement à la diminution de l'incidence de la rage canine.

Une étude réalisée au Tchad sur l'effet de la contribution des propriétaires de chiens aux coûts de l'enregistrement des chiens ou des campagnes de vaccination a montré que les campagnes de vaccination payantes augmentent le coût par chien vacciné et font baisser la couverture vaccinale des populations canines par rapport aux campagnes gratuites (*18*). Aux Philippines, le consentement des habitants à payer une moyenne de US$ 1.67 pour la vaccination des chiens et de US$ 0.70 pour l'enregistrement des chiens dépendait de facteurs socio-économiques et démographiques tels que l'âge, le revenu, le nombre de chiens possédés et le lieu de résidence (*19*). Ces facteurs devraient donc être pris en compte avant d'introduire ce type de frais. Si une contribution financière compromet la vaccination, l'intervention (enregistrement, marquage, vaccination, remise de certificat) devrait être gratuite et les coûts mis en regard des bénéfices du contrôle de la rage en termes de santé publique.

Vaccins à utiliser

Les vaccins sont sensibles aux changements de température, y compris à la congélation, et il convient de veiller à ce que la chaîne du froid soit maintenue dans une fourchette de températures acceptable (2–8 °C). On utilisera, pour revacciner tous les chiens lors des campagnes de vaccination annuelles, des vaccins qui induisent une immunité d'au moins deux ans.

La revaccination n'a pas d'effets secondaires. Même si un rappel annuel de la vaccination n'est pas indispensable lorsque les chiens ont reçu un vaccin induisant une immunité à long terme et qu'une vaccination plus sélective pourrait potentiellement réduire les coûts, renvoyer les gens qui se présentent avec leur chien aux points de vaccination pourrait constituer un message ambigu. Par ailleurs, pour de nombreuses campagnes, les coûts directs de la revaccination sont inférieurs aux coûts fixes de la campagne. La vaccination des chiots de moins de 3 mois avec des vaccins antirabiques inactivés de bonne qualité a montré qu'elle engendrait une séroconversion (20). Dans les régions endémiques, tous les chiens, y compris les chiots de moins de 3 mois, seront donc inclus dans les campagnes de vaccination.

Lorsque des certificats de vaccination sont émis, des certificats pré-imprimés peuvent accroître l'efficacité. Comme les anticorps maternels peuvent interférer avec la vaccination, les chiots recevront un certificat de vaccination seulement après avoir reçu une dose de rappel.

Vaccins disponibles

Des vaccins antirabiques à usage vétérinaire ont été développés pour être utilisés chez les mammifères domestiques et dans la faune sauvage. Il s'agit de vaccins soit inactivés (tués), soit vivants et modifiés, soit recombinants. Quelle que soit la méthode de production des vaccins, la qualité du matériau source et des étalons (p. ex. lot de semence initiale de virus, œufs exempts de pathogènes spécifiés, semences cellulaires) doit être clairement documentée, en particulier en ce qui concerne la stérilité, l'innocuité et l'activité.

Les vaccins antirabiques pour animaux doivent être approuvés par les autorités étatiques compétentes et répondre aux exigences nationales concernant les vaccins. En l'absence de réglementations nationales adéquates pour les médicaments vétérinaires en termes d'activité, de stérilité, d'innocuité et d'efficacité, on se référera aux normes internationales pertinentes. Pour plus d'informations sur les vaccins antirabiques vétérinaires existants pour les chiens et la faune sauvage, y compris sur les exigences en termes d'activité, voir le *Chapitre 3.2.17*, Rage (infection par le virus rabique et autres lyssavirus) du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres de l'OIE* (*1*).

Les vaccins à base de tissu nerveux induisent des réactions secondaires plus graves et sont moins immunogènes que les vaccins modernes sur culture cellulaire. L'OMS et l'OIE recommandent vivement d'abandonner la production et l'utilisation des vaccins à base de tissu nerveux et de les remplacer par les vaccins modernes produits sur culture cellulaire. L'utilisation de vaccins à virus vivant modifié produits à partir de souches adaptées aux œufs ou aux cellules est également déconseillée pour la vaccination des chiens. La vaccination devrait se faire avec des vaccins inactivés (avec ou sans adjuvant).

Considérations de sécurité

Tous les membres de l'équipe de vaccination appelés à manipuler les chiens devraient recevoir une PrEP avant la campagne. Une PEP adéquate devrait être disponible pour les personnes exposées pendant la campagne.

En cas d'exposition accidentelle aux vaccins à RABV vivant modifié, il conviendra de consulter un médecin et d'envisager une PEP. Le risque potentiel, pour les animaux, les hommes et l'environnement, des vaccins recombinants qui contiennent des vecteurs de type virus varioliques ou adénovirus vivants doit être évalué et les méthodes d'atténuation ou de traitement, surtout pour les humains, doivent être définies avant leur utilisation sur le terrain.

Pour des informations détaillées sur les exigences minimales concernant la sûreté des vaccins antirabiques pour animaux, voir le *Chapitre 3.1.17* Rage (infection par le virus rabique et autres lyssavirus) du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres de l'OIE* (*1*).

9.2.3 Campagnes de vaccinations orales

La vaccination orale contre la rage (VOR) a été utilisée avec succès pour contrôler cette maladie chez certaines espèces de la faune sauvage jouant le rôle de réservoir (*21*). La VOR des chiens constitue une mesure complémentaire qui peut être utilisée pour augmenter la couverture vaccinale lors de campagnes de vaccination parentérale de masse chez le chien, c'est-à-dire dans des contextes où la présence de populations de chiens errants empêche d'atteindre l'objectif d'une couverture vaccinale de 70%. Les pays évalueront l'adéquation et la nécessité de recourir aux deux méthodes de vaccination, parentérale et orale, dans leur stratégie de contrôle de la rage. L'*Annexe* 10 fournit une vue d'ensemble des produits actuellement disponibles pour la VOR.

Populations cibles

Seuls les chiens en liberté ou à moitié libres (ainsi que les chiens appartenant à des particuliers mais impossibles à manipuler) qui ne peuvent pas être vaccinés par voie parentérale dans des conditions normales entreront en considération pour une VOR. Il est probable que ces chiens ne soient identifiés qu'après des tentatives de vaccination parentérale. La VOR contribue à améliorer la couverture vaccinale dans ces sous-populations canines difficiles à atteindre.

Méthodes de distribution

La VOR a été utilisée pour vacciner les chiens dans des essais de terrain relativement limités (*22-25*). Pour réduire les possibilités de contact des espèces non-cibles (y compris les humains) avec le vaccin et l'appât, le modèle de « distributeur » a été utilisé, selon lequel les appâts sont présentés directement aux chiens (avec ou sans propriétaire) dans la rue. La vaccination au moyen d'appâts contenant le vaccin oral peut être mise en œuvre en même temps que les campagnes parentérales à domicile ou à des points de convergence, p. ex. pour les chiens agressifs ou pour ceux qui sont difficiles à manipuler. La VOR devrait toujours être effectuée par des vaccinateurs qualifiés.

Efficacité

La vaccination parentérale doit rester la principale méthode d'immunisation, celle-ci ayant montré à plusieurs reprises qu'elle aboutissait à une réponse immunitaire solide chez plus de 95% des chiens vaccinés de manière adéquate. Les vaccins parentéraux sont injectés directement dans le tissu sous-cutané ou musculaire, avec la quasi garantie que le vaccin sera reconnu par le système immunitaire de l'hôte, si celui-ci est compétent. La vaccination orale des chiens ne permet pas de garantir des taux de séroconversion aussi élevés en raison de différents problèmes de distribution et d'immunologie. Les vaccins oraux

nécessitent que le chien soit attiré par l'appât, qu'il le mâche, qu'il perfore le sachet ou le blister et que le vaccin soit déposé en quantité correcte sur la muqueuse buccale. Par ailleurs, les vaccins oraux sont des vaccins vivants modifiés ou des recombinants qui doivent se répliquer chez l'hôte pour induire une réponse immunitaire. Pour ces raisons, la vaccination parentérale avec un vaccin inactivé constitue l'option privilégiée pour les chiens auxquels il est possible d'accéder ; l'utilité de la VOR pour les sous-populations de chiens en liberté, à moitié libres et inapprochables peut néanmoins être clairement bénéfique (*25*).

Sécurité

Les vaccins antirabiques oraux homologués selon les normes internationales sont considérés comme sûrs ; toutefois, leur sécurité devrait toujours être soigneusement évaluée avant une VOR sur le terrain. En Haïti, l'évaluation de la sécurité d'un vaccin oral à RABV vivant modifié a montré que la probabilité de décès humain dû au contact avec le vaccin antirabique oral était de 0 pour 1 milliard d'appâts distribués (à supposer qu'aucune PEP n'ait été administrée aux personnes exposées). En Tunisie, aucune exposition à l'appât contenant le vaccin ne s'est produite au cours de la distribution des appâts porte à porte (équivalant à la méthode de « distributeur »), alors que des contacts ont été observés à un taux de 1,4% avec la méthode de « distribution par transects » (*26*).

Il relève de la responsabilité de chaque pays d'étudier l'opportunité d'introduire la VOR dans sa stratégie de contrôle de la rage. Si un vaccin oral contient un organisme génétiquement modifié, les implications légales de sa dissémination dans l'environnement doivent être prises en compte. L'OMS recommande d'utiliser les VOR dans des études pilotes pour évaluer leur faisabilité et leur efficacité avant de les utiliser à grande échelle. Les chercheurs et les concepteurs de projets évalueront le produit, identifieront les dangers potentiels et évalueront les risques associés à leur introduction dans l'environnement.

Les principes directeurs pour les enquêtes et la réalisation des VOR sont décrits au *Chapitre 3.1.17* Rage (infection par le virus rabique et autres lyssavirus) du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres de l'OIE* (*1*). Les pays qui envisagent l'utilisation de VOR pour les chiens s'assureront de la sécurité du produit d'assemblage viral pour les espèces cibles et non cibles, y compris les humains (*25*). Comme cela a été montré en Europe et aux USA à propos de la vaccination antirabique de la faune sauvage, le choix de produits d'assemblage vaccinal antirabique oral efficace et de plans d'urgence appropriés en cas d'exposition non-cible au vaccin peuvent rendre le risque pour l'homme quasi négligeable (*27*). Une attention particulière sera portée à la sécurité de la VOR dans les communautés à bas revenu où la densité de la population humaine est élevée, la prévalence des immunodéficiences plus élevée qu'ailleurs, l'accès aux soins médicaux moins sûr et le taux d'alphabétisation trop bas pour garantir la lecture des étiquettes de mise en garde.

Une fois qu'un vaccin et un système d'appât ont été choisis, avant la pose des appâts de vaccin dans l'environnement, des informations suffisantes doivent être fournies au public afin de susciter, de manière générale, son soutien et sa coopération. Ces informations incluront les risques éventuels associés au vaccin et l'assistance à disposition en cas de contact avec les hommes ou d'autres espèces non-cibles.

La mise sur pied de systèmes de surveillance pour détecter un éventuel contact humain avec le vaccin et/ou l'appât et l'établissement de règles concernant la documentation et le suivi des cas d'exposition humaine au vaccin sont d'une importance capitale. En cas d'exposition accidentelle au vaccin antirabique vivant modifié, il convient de consulter un médecin et d'envisager une PEP (voir *chapitre 8*). Tant l'exposition par contact direct avec le vaccin que l'exposition à des animaux récemment vaccinés (soit une à quelques heures plus tôt) devraient être notifiées. Rien n'indique que les vaccins antirabiques oraux soient activement excrétés dans la salive mais, du fait de la présence de vaccin liquide dans la cavité orale après consommation, le contact avec les chiens qui viennent de recevoir un vaccin oral sera évité ou minimisé pour une heure au moins, voire plus longtemps de préférence (*25*). Les programmes de surveillance devraient permettre d'identifier les chiens enragés dans la région où se fait la VOR et tous les échantillons devraient faire l'objet d'une caractérisation moléculaire afin de s'assurer que le vaccin n'a pas effectué une réversion vers la virulence.

Les organisations internationales, en particulier l'OMS et l'OIE (ainsi que leurs réseaux de centres de référence), collaborent avec les gouvernements pour évaluer les risques associés à l'utilisation et à l'application sur le terrain de chaque type de produit (vaccin vivant modifié, vaccin recombinant et autres assemblages viraux) pour les espèces cibles et non-cibles ; pour déterminer les exigences d'efficacité et de sécurité pour chaque type de produit ; pour définir les critères de distribution sur le terrain. Les principaux critères servant à évaluer l'utilisation des vaccins antirabiques oraux chez le chien sont :

- l'origine du vaccin (fabricant) ;
- le type de vaccin : virus vivant modifié, virus vivant recombinant ou autre assemblage viral ;
- innocuité chez l'animal ou les animaux cibles ;
- innocuité chez les animaux non-cibles ;
- innocuité chez les primates non humains ;
- développement d'une immunité humorale chez l'animal prioritairement ciblé et vacciné ;

- résultats des études de protection par épreuve virulente ;
- taux de contact avec l'appât pour chaque méthode de distribution des appâts ;
- attractivité de la matrice de l'appât pour les chiens enfermés et pour les chiens errants ;
- thermostabilité de la matrice de l'appât à des conditions de terrain et projections ;
- excrétion de RABV viable dans l'environnement (salive et matières fécales) ;
- rapport coût/bénéfices ;
- homologation actuelle du produit dans un pays et/ou recommandation actuelle par un organisme public international et/ou de santé animale pour une utilisation sur le terrain ;
- soutien de la communauté à la vaccination antirabique orale des chiens ;
- possibilité de suivi post-vaccination pour les personnes susceptibles d'être exposées au vaccin, directement ou suite à un contact avec des chiens récemment vaccinés; et
- accès à une PEP pour les individus exposés ou potentiellement exposés au vaccin (PEP adaptée à l'assemblage vaccinal susceptible d'inclure des agents autres que les lyssavirus).

Des détails complets sur les procédures, les épreuves et les protocoles pertinents seront obtenus auprès des autorités réglementaires nationales concernées et/ou dans les lignes directrices internationales correspondantes (OIE, OMS, Pharmacopée Européenne, *US Code of Federal Regulations*).

Homologation

Idéalement, les pays qui utilisent la VOR homologueront le produit pour un usage chez le chien ; toutefois, dans de nombreux pays touchés par la rage transmise par les chiens, les organes réglementaires à même d'homologuer les produits biologiques font défaut, ce qui oblige à compter sur d'autres pays pour obtenir l'homologation. Ceci est à l'origine d'un dilemme mondial, les pays (et les fabricants de vaccins) en mesure d'homologuer des produits vaccinaux n'étant généralement pas touchés par la rage transmise par les chiens et n'ayant aucune motivation à homologuer ces produits oraux pour une utilisation chez le chien.

Les fabricants sont encouragés à homologuer des produits de VOR pour les chiens, selon les normes internationales, afin de permettre aux autorités réglementaires des pays endémiques d'approuver rapidement les vaccins antirabiques oraux pour les utiliser dans leurs programmes de lutte contre la rage. Les pays où le recours à la VOR est envisagé et qui ont la capacité d'homologuer ces produits devraient mettre la priorité sur l'évaluation et l'homologation de produits de VOR avant de les utiliser à large échelle. En l'absence d'homologation, les pays devraient envisager l'utilisation hors indication des produits de VOR qui ont été enregistrés pour d'autres espèces que le chien, ceci pour autant que des études d'innocuité et d'efficacité adéquates aient été effectuées.

9.3 Mouvements internationaux d'animaux

Les mouvements internationaux d'animaux ont une importance en termes de santé publique humaine dans la mesure où ils peuvent permettre l'introduction, l'émergence ou la réémergence de la rage dans de nouveaux pays ou de nouvelles régions. Les réglementations pour l'importation de mammifères domestiques, de mammifères sauvages libres ou captifs en provenance de pays indemnes de rage ou de pays considérés comme infectés par la rage respecteront les normes internationales de l'OIE, dont la présentation d'un certificat vétérinaire international valable (*28*). Pour de plus amples informations sur les déplacements internationaux d'animaux, se référer au *Chapitre 8.14* du *Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE* (*29*).

9.4 Gestion sans cruauté de la population canine

Une gestion sans cruauté des populations canines repose principalement sur la possession responsable des chiens et sur la mise à disposition de services de stérilisation et de soins de santé de base pour les chiens (*7*). L'objectif de la gestion de la population canine dans le contexte du contrôle de la rage transmise par les chiens est d'améliorer et de maintenir la couverture vaccinale ainsi que de réduire les comportements à risque des chiens. Réduire la taille de la population n'est pas un moyen efficace de réduire le nombre de cas de rage, même si cela peut avoir d'autres bénéfices (p. ex. en ce qui concerne le bien-être des chiens ou les comportements indésirables) (*30*). La gestion des populations canines peut donc être utile au contrôle de la rage transmise par les chiens.

Une gestion sans cruauté de la population canine est une stratégie efficace pour réduire le renouvellement de la population canine et pour constituer une population pérenne et en bonne santé. Comme le statut et la composition des populations canines varient d'un pays à l'autre, aucune intervention ne peut s'appliquer à toutes les situations. Les autorités travailleront avec des personnes qui connaissent la population canine locale afin de comprendre le mode de

possession, la démographie et l'attitude de la communauté locale envers les chiens. Ces informations peuvent servir de base à un ensemble d'outils taillés sur mesure pour une gestion pérenne à long terme (*8, 31*). Pour plus d'informations sur la gestion des populations canines, voir le *Chapitre 7.7* du *Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE* (*7*).

9.5 Vaccination versus stérilisation

La priorité sera donnée à la vaccination des chiens, dans la mesure où elle représente la manière la plus efficace de réduire la rage transmise par les chiens (*32*). Un modèle stochastique en libre accès fournit une comparaison de l'effet d'allocations budgétaires différentes à la stérilisation et à la vaccination, en termes de coûts et de décès humains estimés ; il peut être consulté sous : *https://bioecon.shinyapps.io/CanineRabiesWebApp/*. La stérilisation des chiens sera effectuée lorsque :

- le financement et le calendrier pour la stérilisation proviennent d'une source différente de ceux des vaccinations ;
- une couverture vaccinale élevée est déjà atteinte et que des fonds supplémentaires sont à disposition ; et
- le coût cumulé de la stérilisation et de la vaccination est bas.

La stérilisation peut aussi être envisagée dans des circonstances écologiques particulières comme lorsqu'elle est susceptible de prolonger notablement la longévité des chiens, lorsque la demande ou le désir de chiens supplémentaires est nulle ou lorsqu'elle peut être effectuée à bas prix.

Les pays sont encouragés à investir d'abord et avant tout dans des campagnes de vaccination à large échelle.

9.6 Programmes nationaux de contrôle de la rage canine: leçons du terrain

Depuis qu'ils se sont officiellement engagés, en 1983, à éliminer les décès humains dus à la rage transmise par les chiens, les pays d'Amérique latine ont réduit le nombre de cas de plus de 90%, avec une diminution analogue des décès humains (*4*). Cela a été obtenu principalement par la vaccination de masse de plus de 50 millions de chiens par année, parallèlement au traitement approprié des personnes à risque de rage (PrEP ou PEP) et à une surveillance épidémiologique. Le succès des campagnes de vaccination en Amérique latine est dû au rôle central de coordination du secteur de la santé publique et à l'implication des communautés dans le contrôle de la rage (*33*).

Les programmes destinés à évaluer la faisabilité du concept au Kwazulu-Natal (Afrique du Sud) et dans les Visayas (Philippines) ont également réduit le nombre de cas de rage humaine au moyen de la vaccination de masse des chiens et d'un accès élargi à la PEP. Au Kwazulu-Natal, les campagnes annuelles de vaccination des chiens ont fait baisser le nombre de cas de rage transmise par les chiens de >80%. Ce projet a désormais été élargi à toute l'Afrique australe, avec un soutien et un élan renouvelé. Le programme régional d'élimination de la rage dans les Visayas est un élément du programme national de lutte contre la rage, mis en œuvre conjointement par les départements de l'agriculture, de la santé et de l'éducation, qui comprend des campagnes de vaccination des chiens dans les Visayas occidental, oriental et central ainsi que dans la province de Bohol (3). Des campagnes intensives d'éducation ont été réalisées pour impliquer la communauté, pour augmenter la vaccination et la possession responsable des chiens ainsi que pour améliorer la surveillance, les capacités diagnostiques et l'accès à la PEP. Dans les 6 ans qui ont suivi le début des activités de contrôle dans les Visayas, le nombre de cas humains a été réduit de moitié environ tandis que deux provinces, cinq municipalités insulaires et cinq îles plus petites étaient déclarés indemnes de rage (*34*).

En 2010, le Bangladesh a lancé une stratégie nationale pour éliminer la rage d'ici 2020, avec la collaboration intersectorielle des ministères de la santé, de l'élevage et les gouvernements locaux. Cette stratégie comprend promotion, communication et mobilisation sociale, prise en charge des morsures de chiens, vaccination de masse des chiens et gestion de la population canine. La vaccination des chiens a été étendue d'une municipalité en 2011 à 64 municipalités et corporations urbaines. Une technique en boule de neige de renforcement des capacités pour les attrapeurs de chiens et pour les vaccinateurs a abouti à la formation de plusieurs milliers d'attrapeurs de chiens qualifiés, ce qui est primordial dans un pays où 83% des chiens errent librement. Le programme a atteint une couverture minimale de 70% de la population en une semaine seulement, grâce aux campagnes locales et à la diminution des abattages non planifiés de chiens dans les municipalités. Trois cycles de vaccination sont prévus d'ici 2020 pour couvrir une population de chiens estimée à 1.6 millions d'individus. Avec cette stratégie, le nombre de cas de rage humaine a passé de plus de 2'000 avant 2011 à moins de 200, selon les informations fournies à l'OMS en 2016 (*35, 36*).

À N'Djaména, Tchad, des campagnes de vaccination de masse des chiens effectuées en 2012 et 2013 ont atteint une couverture de 70%, résultant dans la diminution de l'incidence annuelle de la rage canine de 0.7/1000 en 2012 à 0.07/1000 en 2014 (*37*). Après ces campagnes, aucun cas de rage n'a été notifié à N'Djaména pendant plus de 9 mois (janvier-octobre 2014). Un modèle

déterministe ajusté aux données démographiques et épidémiologiques indique que la transmission de la rage chez les chiens a été interrompue par les campagnes de vaccination (*9*). En 2015 et 2016, des cas de rage ont été notifiés à la périphérie de la ville, puis au centre de la ville, montrant que la réintroduction dans des zones où les chiens ont été vaccinés constitue une menace permanente et que les interventions de masse doivent être coordonnées à une échelle régionale plus large pour un impact durable. Les frontières géographiques comme les rivières servent de barrière à court terme ; les déplacements des chiens sont toutefois fortement motivés par les déplacements des hommes et la rage peut se propager avec le transport des chiens par les hommes à travers les barrières naturelles et sur de grandes distances.

9.7 Bibliographie

1. Chapter 2.1.17: Rabies (infection with rabies virus). In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016.
2. Harischandra PA, Gunesekera A, Janakan N, Gongal G, Abela-Ridder B. Sri Lanka takes action towards a target of zero rabies death by 2020. WHO South East Asia J Public Health. 2016;5(2):112–6.
3. Lapiz SM, Miranda ME, Garcia RG, Daguro LI, Paman MD, Madrinan FP et al. Implementation of an intersectoral program to eliminate human and canine rabies: the Bohol Rabies Prevention and Elimination Project. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(12):e1891.
4. Vigilato MA, Clavijo A, Knobl T, Silva HM, Cosivi O, Schneider MC et al. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. Phil Trans R Soc B. 2013;368(1623):20120143.
5. Cleaveland S, Kaare M, Tiringa P, Mlengeya T, Barrat J. A dog rabies vaccination campaign in rural Africa: impact on the incidence of dog rabies and human dog-bite injuries. Vaccine. 2003;21(17–18):1965–73.
6. Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. Vaccine. 1996;14(3):185–6.
7. Chapter 7.7. Stray dog population control. In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_aw_stray_dog.htm).

8. Lembo T, Partners for Rabies Prevention. The blueprint for rabies prevention and control: a novel operational toolkit for rabies elimination. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(2):e1388.

9. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost–effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. Am J Trop Med Hyg. 2017;96(6):1307–17.

10. Darkaoui S, Fassi Fihri O, Schereffer JL, Aboulfidaa N, Wasniewski M, Zouine K et al. Immunogenicity and efficacy of Rabivac vaccine for animal rabies control in Morocco. Clin Exp Vaccin Res. 2016;5(1):60–9.

11. Gibson AD, Handel IG, Shervell K, Roux T, Mayer D, Muyila S et al. The vaccination of 35,000 dogs in 20 working days using combined static point and door-to-door methods in Blantyre, Malawi. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(7):e0004824.

12. Townsend SE, Sumantra IP, Bagus GN, Brum E, Cleaveland S, Crafter S et al. Designing programs for eliminating canine rabies from islands: Bali, Indonesia as a case study. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(8):e2372.

13. Kaare M, Lembo T, Hampson K, Ernest E, Estes A, Mentzel C et al. Rabies control in rural Africa: evaluating strategies for effective domestic dog vaccination. Vaccine. 2009;27(1):152–60.

14. Knobel DL, Arega S, Reininghaus B, Simpson GJ, Gessner BD, Stryhn H et al. Rabies vaccine is associated with decreased all-cause mortality in dogs. Vaccine. 2017;35(31):3844–9.

15. Bögel K, Meslin FX. Economics of human and canine rabies elimination: guidelines for programme orientation. Bull World Health Organ. 1990;68(3):281.

16. Cleaveland S, Kaare M, Knobel D, Laurenson MK. Canine vaccination – providing broader benefits for disease control. Vet Microbiol. 2006;117(1):43–50.

17. Léchenne M, Oussiguere A, Naissengar K, Mindekem R, Mosimann L, Rives G et al. Operational performance and analysis of two rabies vaccination campaigns in N'Djamena, Chad. Vaccine. 2016;34(4):571–7.

18. Durr S, Mindekem R, Kaninga Y, Moto DD, Meltzer MI, Vounatsou P et al. Effectiveness of dog rabies vaccination programmes: comparison of owner-charged and free vaccination campaigns. Epidemiol Infect. 2009;137(11):1558–67.

19. Birhane MG, Miranda ME, Dyer JL, Blanton JD, Recuenco S. Willingness to pay for dog rabies vaccine and registration in Ilocos Norte, Philippines (2012). PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(3):e0004486.

20. Morters MK, McNabb S, Horton DL, Fooks AR, Schoeman JP, Whay HR et al. Effective vaccination against rabies in puppies in rabies endemic regions. Vet Rec. 2015;177(6):150.

21. Freuling CM, Hampson K, Selhorst T, Schröder R, Meslin FX, Mettenleiter TC et al. The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. Phil Trans R Soc B. 2013;368(1623):20120142.

22. Estrada R, Vos A, De Leon R, Mueller T. Field trial with oral vaccination of dogs against rabies in the Philippines. BMC Infect Dis. 2001;1(1):23.

23. Smith TG, Millien M, Vos A, Fracciterne FA, Crowdis K, Chirodea C et al. Evaluation of immune responses in dogs to oral rabies vaccine under field conditions. Vaccine. 2017: doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.096.

24. Darkaoui S, Boué F, Demerson JM, Fassi Fihri O, Yahia KI, Cliquet F. First trials of oral vaccination with rabies SAG2 dog baits in Morocco. Clin Exp Vaccin Res. 2014;3(2):220–6.

25. Guidance for research on oral rabies vaccines and field application of oral vaccination of dogs against rabies. Geneva: World Health Organization; 2007.

26. Matter HC, Schumacher CL, Kharmachi H, Hammami S, Tlatli A, Jemli J et al. Field evaluation of two bait delivery systems for the oral immunization of dogs against rabies in Tunisia. Vaccine. 1998;16(7):657–65.

27. Scientific Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Update on oral vaccination of foxes and raccoon dogs against rabies. EFSA J. 2015;13(7):4164. Doi: 10.2903/j.efsa.2015.4164.

28. Chapter 5.11: Model veterinary certificates for international movement of dogs, cats, and ferrets originating from countries considered infected with rabies. In: Terrestrial Animal Health Code. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_certif_rabies.htm).

29. Chapter 8.14: Infection with rabies virus. In: Terrestrial Animal Health Code. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_aw_stray_dog.htm).

30. Taylor LH, Wallace RM, Balaram D, Lindenmayer JM, Eckery DC, Mutonono-Watkiss B et al. The role of dog population management in rabies elimination – a review of current approaches and future opportunities. Front Vet Sci. 2017;4:109.

31. Macpherson CNL, Meslin FX, Wandeler AI, editors. Dogs, zoonoses and public health. Second edition. Wallingford: CAB International; 2013.

32. Morters MK, Restif O, Hampson K, Cleaveland S, Wood JL, Conlan AJ. Evidence-based control of canine rabies: a critical review of population density reduction. J Anim Ecol. 2013;82(1):6–14.

33. Background of the Meeting of Directors of National Programs for the Prevention and Control of Rabies (REDIPRA). São Bento: Pan American Foot-and-Mouth Disease Center; 2017 (http://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_content&view=article&id=798:antecedentes-de-la-redipra&Itemid=0).

34. From concept to completion (website). Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/neglected_diseases/news/from-concept-to-completion-elimination-of-canine-rabies/en/).

35. Annual Report 2012. Dhaka: Communicable Disease Control Unit, Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare; 2012.

36. Annual report book. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2012.

37. Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. Vaccine. 1996;14(3):185–6.

10. Prévention et contrôle de la rage chez les animaux sauvages

La rage est une zoonose virale. De nombreuses espèces de carnivores et de chiroptères sont les hôtes primaires du RABV. En revanche, les chiroptères seuls sont les hôtes primaires de la plupart des autres espèces de lyssavirus (voir *chapitre 3*). La compréhension de l'épidémiologie des lyssavirus s'est grandement améliorée avec les progrès des approches moléculaires permettant l'identification et l'analyse phylogénique des variants viraux.

10.1 Épidémiologie et écologie de la rage chez les espèces carnivores

Le *Tableau 10* fournit une vue d'ensemble de l'épidémiologie et de l'écologie de la rage chez les espèces carnivores. Il reflète des cas documentés de transmission de la rage ; des cas non documentés chez d'autres carnivores restent possibles.

Tableau 10
Épidémiologie et écologie de la rage chez les espèces carnivores

Pays ou région	Espèces chez qui la rage est documentée	Note (référence)
Afrique	Chien domestique	Hôte primaire du RABV (*1*) Contaminations fréquentes des canidés sauvages d'Afrique tel le loup d'Éthiopie (*C. simensis*) ou le lycaon africain (*Lycaon pictus*) par RABV (*2–4*)
Afrique australe	Chacal (*Canis adustus* et *C. mesomelas*)	Transmission persistante du variant RABV des canidés (*5*)
	Chien oreillard (*Otocyon megalotis*)	Transmission persistante du variant RABV des canidés (*6*)
	Mangouste (famille des Herpestidae)	Transmission persistante d'un variant du RABV (*7*)
Namibie	Koudou (*Tragelaphus strepsiceros*)	Le RABV des canidés est responsable d'une mortalité importante (*8*) Une transmission orale de koudou à koudou est suspectée
Asie continentale	Renard roux (*Vulpes vulpes*)	Présent dans les steppes boisées ou non
Extrême-Orient russe, nord de la Chine et péninsule coréenne	Chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*)	(*9*)

Pays ou région	Espèces chez qui la rage est documentée	Note (référence)
Sud de la Chine et Taïwan	Blaireau-furet de Chine (*Melogale moschata*)	Considéré comme l'hôte primaire de la rage humaine Pourrait être l'unique hôte réservoir à Taïwan (*10*)
Israël, Cisjordanie, Bande de Gaza et Turquie	Renard roux (*V. vulpes*)	Le débordement permanent de RABV venant de chiens a provoqué une émergence récente en Turquie (*11*)
République islamique d'Iran, Sultanat d'Oman, Arabie Saoudite et Yémen	Renard roux (*V. vulpes*) Chacal doré (*C. aureus*)	Nombre de cas rapportés en augmentation (*12*)
Autres pays du Moyen-Orient et d'Asie	Renard roux (*V. vulpes*)	Des données phylogéniques limitées suggèrent que la faune sauvage ne représente pas un cycle de transmission indépendant dans les régions où la rage canine est endémique (*13*).
Europe	Renard roux (*V. vulpes*)	Northern, western and central Europe fEurope du nord, de l'ouest et Europe centrale indemnes (*14, 15*) Présente en Europe de l'est et du sud-est
	Chien viverrin (*N. procyonoides*)	Deuxième espèce la plus souvent rapportée comme infectée Pouvant potentiellement se comporter comme un hôte sauvage primaire (*16*) Aucune variant adapté prédominant identifié
Amérique du Nord	Nombreux hôtes primaires du RABV et répartition géographique se chevauchant, ce qui constitue un défi pour le contrôle de la rage. Chaque espèce sauvage maintient au moins un RABV adapté à son hôte prédominant mais peut être infectée par d'autres variants du RABV. Les transmissions à d'autres animaux sauvages ou domestiques sont fréquents dans toutes les régions.	
	Renard roux (*V. vulpes*)	Vaccination orale importante pour le contrôle
	Renard gris (*Urocyon cinereoargenteus*)	Hôte primaire, particulièrement au sud-ouest des USA Éliminé au Texas avec la vaccination orale
	Coyote (*Canis latrans*)	
Frontière orientale du Canada, USA	Raton laveur (*Procyon lotor*)	Hôte primaire (*17*)

Pays ou région	Espèces chez qui la rage est documentée	Note (référence)
Régions polaires	Renard polaire (*V. lagopus*)	Hôte primaire (*17*) Maintient des variants du RABV de la lignée arctique qui lui sont adaptés RABV des lignées pseudo-arctiques aussi trouvés en Asie centrale et dans le Sud-Est asiatique (*18, 19*)
Plaine centrale, Californie	Mouffette rayée (*Mephitis mephitis*)	Hôte primaire (*20*)
Mexique	Mouffette (*Spilogale spp.*) Coati (*Nasua nasua*)	Hôte primaire
Amérique du Sud	Ouistiti commun (*Callithrix jacchus*) Crab-eating fox (*Cerdocyon thous*) Kinkajou (*Potus flavus*) Coati	Virus distincts détectés dans de nombreuses espèces (*21–23*) Surveillance de la faune sauvage insuffisante pour permettre des déductions épidémiologiques majeures De plus amples informations disponibles sous *http:// www.paho.org/panaftosa*
Îles des Caraïbes, Cuba, République dominicaine, Grenade, Haïti et Porto Rico	Mangouste de Java (*Herpestes auropunctatus*)	Hôte primaire

10.2 Épidémiologie et écologie de la rage chez les chauves-souris

Des lyssavirus ont été détectés chez les chauves-souris dans le monde entier, même si différentes espèces sont présentes dans différentes régions (*Tableau 11*) (voir aussi *Tableau 3* au *chapitre 3*). Les chauves-souris ont été identifiées comme étant les vecteurs de toutes les espèces de lyssavirus, à l'exception du virus Mokola et du lyssavirus Ikoma (voir chapitre 3) dont l'hôte primaire n'a pas encore été identifié. Cette observation autorise à penser que les chauves-souris sont de véritables hôtes primaires pour les lyssavirus.

Les chauves-souris ont plusieurs caractéristiques qui les distinguent des hôtes carnivores de la rage : une petite taille, une longue vie, une démographie intrinsèque réduite et une variété de niches écologiques bien définies. Par conséquent, les propriétés des lyssavirus adaptés aux chauves-souris sont présumées différentes de celles des lyssavirus responsables de la rage chez les carnivores non volants. Les facteurs impliqués dans la conservation des lyssavirus chez les chauves-souris sont mal compris. On en sait peu sur les lyssavirus qui n'ont été isolés qu'une seule fois.

Tableau 11
Épidémiologie et écologie des lyssavirus chez les chauves-souris

Lyssavirus	Espèce chez laquelle le lyssavirus est documenté	Note (référence)
Virus rabique	Chauves-souris hématophages, y compris vampire commun (*Desmodus rotundus*) Chauves-souris insectivores, y compris chauve-souris argentée (*Lasionycteris noctivagans*) Sérotine brune (*Eptesicus fuscus*) Molosse du Brésil (*Tadarida brasiliensis*) Pipistrelle de l'Est (*Perimyotis subflavus*) Murins (*Myotis spp.*)	Variants distincts Transmission fréquente aux animaux terrestres Cause majeure de rage humaine (*24*)
Virus Lagos de la chauve-souris	*Eidolon helvum* (Nigéria) *Epomophorus spp.* (Afrique du Sud Autres espèces de chauves-souris (République centrafricaine, Sénégal et Afrique du Sud) *Nycteris gambiensis* (Gambie)	Aucun cas humain rapporté à ce jour Transmission rares aux mammifères rapportés (*25*) Surveillance et caractérisation du virus probablement insuffisante
Virus Duvenhage	*Miniopterus spp.* (Afrique du Sud)	Isolé pour la première fois chez un homme en 1970 dans le Transvaal, Afrique du Sud Des cas humains de rage dus au lyssavirus Duvenhage ont été rapportés deux fois en Afrique du Sud (*6*) et une fois aux Pays-Bas (contractée au Kenya) (*1*)
Virus Shimoni de la chauve-souris	Phyllorhine de Commerson (*Hipposideros commersoni*) (Kenya)	Détecté pour la première fois en 2009 (26)
Lyssavirus australien de la chauve-souris	Espèces géantes de chauves-souris frugivores: *Pteropidae poliocephalus* *P. alecto* *P. scapulatus* *P. conspicillatus* Chauve-souris à ventre jaune (*Saccolaimus flaviventris*)	Détecté pour la première fois en 1996 Trois décès humains confirmés, en 1996, 1998 et en 2013 Débordement à des chevaux détecté (20)

Lyssavirus	Espèce chez laquelle le lyssavirus est documenté	Note (référence)
Lyssavirus européen 1 de la chauve-souris	Sérotine (*Eptesicus serotinus*)	Cas sporadiques de rage diagnostiqués chez la chauve-souris La surveillance en Europe reste hétérogène (*27*) Trois cas autochtones confirmés de décès humain dus à la rage : deux en Fédération de Russie (1977, 1985) et un en Finlande (1985) (*28*)
Lyssavirus européen 2 de la chauve-souris	Murins (*M. dasycneme* et *M. daubentonii*)	Un cas autochtone confirmé de décès humain dû à la rage en Écosse (2002) (*28*)
Virus causasien de l'ouest de la chauve-souris	Minioptère de Schreibers (*Miniopterus schreibersii*)	Isolé en Fédération de Russie (2002) (*29*)
Lyssavirus Bokeloh de la chauve-souris	Murin de Natterer (*Myotis nattererii*)	Isolé en Allemagne (2010) et en France (2012) Antigéniquement et génétiquement proche du lyssavirus européen 2 de la chauve-souris et du virus Khujand (*30*)
Lyssavirus Lleida de la chauve-souris	Minioptère de Schreibers	Isolé dans la Péninsule ibérique (2012) (*31*)
Virus Aravan	Petit murin (*Myotis blythi*)	Isolé chez une chauve-souris apparemment en bonne santé au Kirghizistan (1991)
Virus Khujand	Murin à moustache (*Myotis mystacinus*)	Isolé au Tadjikistan (2001) (*32*)
Virus Irkut	Murin à ventre blanc (*Murina spp.*)	Classé comme étant un lyssavirus en 2002 Un cas de rage humaine rapporté en Fédération de Russie extrême-orientale (2007) (*29*)
Lyssavirus Gannoruwa de la chauve-souris	Chauve-souris géante d'Inde (*Pteropus medius*)	Isolé une fois au Sri Lanka (2014) (*33*)

10.2.1 La rage chez les chauves-souris insectivores des Amériques

À ce jour, tous les lyssavirus de chauve-souris isolés en Amérique ont été classés comme des RABV. Depuis l'élimination de la rage transmise par les chiens en Amérique du Nord, la plupart des cas autochtones de décès chez l'homme sont dus à des RABV associés aux chauve-souris (*23*). De nombreux variants génétiquement et antigéniquement distincts du RABV circulent dans de

nombreuses espèces de chauves-souris insectivores, voire même plusieurs au sein d'une seule espèce, et la distribution géographique des variants se chevauche. Il semblerait qu'il y ait une corrélation inverse entre la transmission inter-espèces et la distance phylogénique entre les espèces de chauves-souris insectivores (*34*). Des contaminations vers les animaux terrestres sont fréquemment observées.

10.2.2 La rage chez les chauves-souris hématophages

La rage transmise par les chauves-souris hématophages constitue un problème de santé publique majeur dans les régions subtropicales et tropicales d'Amérique, depuis le Mexique jusqu'en Argentine. Un variant du RABV apparenté aux autres virus des chauves-souris américaines est conservé chez les chauves-souris hématophages, principalement chez différentes sous-populations de chauve-souris vampires (*Desmodus rotundus*) (voir *Tableau 11*) (*34*) et se transmet fréquemment aux animaux domestiques et aux humains. Durant la dernière décennie, l'incidence des infections de l'homme par le RABV propagé par D. rotundus a considérablement augmenté en Amérique du Sud, notamment dans les régions reculées de la forêt amazonienne où ces chauves-souris se nourrissent généralement sur les humains (*35*). La rage bovine transmise par les vampires a un impact économique important sur le secteur de l'élevage.

10.3 La rage chez les rongeurs

L'analyse de dizaines de milliers de rongeurs sauvages et synantropiques dans les régions du monde où la rage est endémique n'a révélé que quelques cas exceptionnels d'infection par le RABV. Ces transmissions sont des culs-de-sacs épidémiologiques. Les rongeurs ne sont pas des hôtes primaires et ne jouent de rôle ni dans la transmission ni dans la persitance de la rage. Il n'y a donc pas lieu d'administrer une PEP après une morsure de rongeur (voir *paragraphe 8.3.2*)

10.4 Espèces sauvages menacées

La transmission fréquente du RABV à partir d'hôtes primaires présents en grand nombre (tels les chiens domestiques) contribue, estime-t-on, à la possible extinction de plusieurs espèces de carnivores parmi les plus menacées du monde. La rage constitue donc une menace, suite à des épisodes, pour la conservation des populations fortement menacées de loups éthiopiens (*Canis simensis*) dans le Parc national du Mont Balé, de lycaons africains (*Lycaon pictus*) en Afrique de l'Est et en Afrique australe ainsi que de renards de Blandford (*Vulpes cana*) en Israël. L'élimination de la rage transmise par les chiens réduirait cette menace de maladie et par conséquent le risque d'extinction de ces populations.

La rage a été enregistrée chez les loups (*Canis lupus*) en tous points de l'hémisphère nord où elle survient dans la faune sauvage ; toutefois, les loups ne

contractent la rage que par transmission à partir d'un hôte primaire et ne jouent pas de rôle majeur dans sa transmission. Même si les loups y sont sensibles et en meurent rapidement, ils ne peuvent pas maintenir la circulation du RABV indépendamment d'autres espèces sauvages, dans la mesure où la densité et la dynamique de leurs populations n'est pas compatible avec les épizooties et que la nature fortement territoriale des loups freine la propagation de la maladie d'une horde à l'autre. Une fois qu'un membre d'une horde est infecté, la maladie peut cependant décimer la horde en raison de la nature très sociale du loup et des contacts réguliers entre animaux. Le RABV isolé chez le loup est identique génétiquement à celui trouvé chez des hôtes carnivores primaires présents en plus grand nombre à proximité (chiens domestiques ou espèces sauvages). Même s'ils ne constituent pas un véritable réservoir primaire, les loups et la plupart des autres carnivores (p. ex. renards, coyotes) peuvent transmettre le RABV à des hôtes sensibles naïfs. Comme ils se déplacent sur de longues distances, les loups en période d'incubation du RABV sont considérés comme responsables de sa réintroduction chez la faune sauvage dans des régions qui s'étaient débarrassées de la rage.

10.5 Élimination de la rage chez les carnivores sauvages

10.5.1 Réduction des populations animales

Les stratégies d'élimination de la rage autrefois mises en œuvre dans la faune sauvage comprenaient la réduction de la densité d'hôtes primaires par l'abattage, suivant le raisonnement que la transmission de la rage est dépendante de la densité et que l'incidence de la maladie augmente proportionnellement à la densité des hôtes. La transmission de la rage dans la faune sauvage pourrait toutefois moins dépendre de la densité que ce qui était présumé jusqu'ici ; la réduction de la densité de la population hôte s'avère de fait peu efficace pour contrôler ou éliminer la maladie (*36*). La constatation que les campagnes d'abattage à large échelle destinées à réduire les populations de carnivores sauvages n'ont pas réussi à éliminer la maladie est venue confirmer ces conclusions (*37*). Pour des raisons éthiques, économiques et écologiques, la réduction de la densité d'hôtes primaires n'est donc par recommandée comme moyen de contrôler la rage dans la faune sauvage.

10.5.2 Immunisation

La vaccination de masse est une méthode de contrôle plus efficace que l'abattage et permet de réduire l'incidence de la maladie chez les espèces sauvages ayant le rôle d'hôtes primaires. Cette méthode a émergé de manière indépendante en Europe et en Amérique du Nord et la stratégie de VOR, développée pour les

renards à la fin des années 70, a été utilisée pour éliminer la rage chez les renards dans une grande partie du nord, de l'ouest et du centre de l'Europe, ainsi qu'au Canada et aux États-Unis. Son succès repose sur le développement de vaccins efficaces et sûrs, d'appâts industriels attractifs pour toutes sortes d'espèces, sur la distribution aérienne automatisée et assistée par ordinateur des appâts, sur des stratégies de vaccination adéquates et sur une volonté politique forte (*17*).

Une stratégie de VOR efficace pour une espèce carnivore sauvage jouant le rôle d'hôte primaire ne fonctionnera pas nécessairement pour d'autres espèces. Même si des stratégies de VOR modifiées pour les renards ont été utilisées avec un certain succès pour d'autres hôtes primaires de la faune sauvage, dont les coyotes, les renards gris ou les chiens viverrins, elles nécessitent par exemple une optimisation pour les ratons laveurs (*38*). D'autres stratégies sont également nécessaires pour certaines autres espèces d'hôtes primaires de la faune sauvage, telles les mangoustes ou les mouffettes.

Comme les programmes de VOR sont conçus pour éliminer la rage de la faune sauvage dans une région définie ou pour éviter la propagation de la maladie en créant une barrière immunologique (confinement, cordon sanitaire), elles doivent résulter dans une immunité collective suffisante pour réduire la transmission (soit un taux de reproduction effectif de la maladie inférieur à 1) chez l'hôte primaire cible. Le niveau d'immunité collective requis dépend de la dynamique de la transmission de la maladie dans populations des espèces cibles et des conditions locales.

Les stratégies de VOR utilisées sur le terrain doivent répondre aux exigences de l'OIE et de l'OMS ainsi qu'à celles des autorités réglementaires nationales ou internationales s'appliquant aux produits biologiques en termes d'immunogénicité, d'efficacité, de sécurité et de stabilité, et être homologuées ou autorisées (voir *paragraphe 9.2.3*). Les appâts doivent être conçus pour chaque espèce animale sauvage cible afin de garantir que le vaccin soit délivré dans le tissu sensible visé (muqueuse oropharyngée ou amygdales) pour induire une réponse immunitaire. L'habillage de l'appât doit remplir trois fonctions : véhiculer l'attractant pour l'espèce cible, contenir un biomarqueur utilisé dans les appâts (p. ex. tétracyclines) permettant d'évaluer l'absorption des proies par la population cible et enfin, protéger le blister, la capsule ou le sachet de vaccin des rayonnements ultraviolets afin de garantir la stabilité du titre de virus. Les exigences spécifiques à l'habillage des appâts sont stipulées dans les normes pertinentes (*39*). L'appât doit être thermostable afin de garantir sa palatabilité ainsi que la stabilité du titre de la souche vaccinale. Avant son autorisation de mise sur le marché, il doit être testé à différentes températures et dans différentes conditions topographiques, thermiques et hygrométriques réelles (*39*). Les appâts de vaccins distribués par voie aérienne ne doivent pas éclater lorsqu'ils touchent le sol. Des mises en garde doivent être imprimées sur le blister ou sur la matrice de l'appât.

Même en utilisant des appâts de vaccin antirabique oral à l'efficacité et la stabilité démontrées et dont l'habillage est attractif, l'absorption des appâts et l'immunité collective dans la population cible dépendent encore d'autres facteurs, comme la stratégie de vaccination, la distribution spatiale adéquate des appâts, le calendrier et la fréquence des campagnes de VOR ainsi que de l'abondance de la concurrence alimentaire de l'enrobage de l'appât.

10.5.3 Planification, mise en œuvre et évaluation des programmes de VOR pour la faune sauvage

Les vaccins antirabiques oraux sont devenus un outil essentiel pour prévenir la propagation géographique et pour contrôler et éliminer la rage lorsque l'hôte primaire est un animal sauvage. Une évaluation épidémiologique de la situation prévalant en termes de rage sur la base des résultats d'une surveillance fiable et d'examens en laboratoire des cas de rage dans les espèces cibles et non-cibles (sauvages ou domestiques) constitue le fondement de la planification d'un programme de VOR. Les exigences de base pour la planification, la mise en œuvre et l'évaluation de campagnes de vaccination à large échelle ou d'essai de terrain figurent en ligne sous: *https://rabiesblueprint.org/*. Les programmes de VOR devraient inclure une analyse des coûts au regard des bénéfices en termes de santé publique.

Planification

Une volonté politique forte est une condition indispensable à tout programme de VOR afin d'assurer son cadre légal, sa planification, son organisation et son évaluation ; un comité national participatif pour la rage devrait être mis sur pied. Un programme de VOR efficace s'appuie sur un plan complet qui décrit les bénéfices, les objectifs, les rôles (agences à impliquer), les responsabilités et les chaînes de commandement ainsi que les infrastructures (exigences et équipement de laboratoire, chaîne du froid), le calendrier, les coûts estimés et le financement. Ce plan inclura également des informations sur les régions à couvrir au fil des ans, en tenant compte des parcours empruntés par les populations de faune sauvage lors de leurs déplacements, des particularités topographiques, de la situation en termes de rage dans les pays voisins, de la stratégie de vaccination (calendrier, mode de distribution des appâts, densité des appâts, distance à vol d'oiseau), des considérations de sécurité ainsi que de la surveillance et du suivi des campagnes. La taille de la population cible devrait être estimée ainsi que les niveaux de référence du biomarqueur (le cas échéant) dans la population cible avant la mise en œuvre du programme.

Comme les approches à long terme et à grande échelle sont les plus efficaces, un soutien financier, administratif et logistique approprié devrait assurer la pérennité du programme à long terme. Les campagnes de VOR devraient se

poursuivre au moins deux ans au-delà du dernier cas de rage confirmé. L'OMS peut fournir l'expertise nécessaire sur demande.

Mise en œuvre

Une logistique et des infrastructures adéquates devraient être à disposition pour garantir une distribution optimale des appâts (aéroports, avions, locaux de stockage pour les appâts, personnel) et la couverture de zones potentiellement étendues. Le calendrier des campagnes de VOR et les schémas de distribution des appâts de vaccin seront fondés sur la biologie et l'habitat de l'espèce cible ainsi que sur les particularités topographiques. Dans les régions tempérées (Europe), les campagnes de VOR ont généralement lieu deux fois par an, au printemps et en automne, et une fois par an dans les régions où la densité des espèces cibles est plus faible (Amérique du Nord) ainsi que dans les régions subtropicales (Bassin méditerranéen). Les appâts sont principalement distribués par aéronef à voilure fixe ou par hélicoptère (*38*). Une distribution manuelle peut venir compléter la distribution aérienne ou peut constituer la seule manière de distribuer les appâts dans les zones densément peuplées ou habitées.

Avant de distribuer les appâts de vaccin, des réunions locales seront organisées par le comité national pour la rage à l'intention de toutes les parties impliquées, notamment des chasseurs, des trappeurs, du personnel des services de la faune, des agents forestiers, des médecins, des vétérinaires et des autorités locales, afin de discuter le programme en détails et de convenir des responsabilités de chacun. Des communiqués de presse seront publiés pour informer le public, avec des informations sur la région couverte par le programme, sur le calendrier des campagnes et sur les mesures appropriées à prendre en cas d'exposition accidentelle au vaccin.

Un stockage adéquat et des conditions de transport appropriées ainsi que les exigences de la chaîne du froid seront scrupuleusement respectés pendant la manipulation et la distribution des appâts de vaccin sur le terrain. En Europe par exemple, le schéma optimal de distribution des appâts de vaccin comprend des lignes de vol parallèles distantes de 500 m environ, les distances entre les lignes de vol pouvant être adaptées selon la densité de population de l'espèce cible et les particularités topographiques. Un système de géolocalisation (GPS) et l'enregistrement numérique des parcours de vol ainsi que les coordonnées des largages d'appâts peuvent être utilisés pour la distribution par voie aérienne.

Des installations de laboratoire appropriées et du personnel qualifié devraient être à disposition pour effectuer les analyses de base recommandées pour le dépistage systématique de la rage (voir *chapitre 5*) et pour le suivi des campagnes, dont la détection des biomarqueurs, la sérologie, le titrage du virus et la caractérisation des isolats de RABV. Des systèmes d'assurance qualité devraient être en place.

Évaluation

Les autorités responsables et le personnel seront sensibilisés à l'importance d'une surveillance adéquate et du suivi des campagnes de VOR. Le suivi des progrès de la campagne de vaccination comprend l'échantillonnage, la notification rapide des cas de rage, la gestion des bases de données, l'analyse rapide des données épidémiologiques et l'interprétation des résultats. La diffusion régulière d'informations aux parties prenantes, y compris aux autorités compétentes, est cruciale. Des spécialistes seront désignés pour étudier la situation épidémiologique existante et son évolution, chez l'homme comme chez l'animal, pour évaluer la campagne et rendre des rapports réguliers aux autorités en charge. Des réunions nationales se tiendront avec toutes les parties prenantes pour discuter les progrès du programme ainsi que toute adaptation de la stratégie potentiellement nécessaire pour les campagnes futures.

La surveillance et le suivi de l'efficacité de la vaccination sont importants pour évaluer et ajuster les campagnes de vaccination. L'incidence de la rage constitue le principal indicateur de la performance de tout programme de VOR et permet de certifier l'absence de maladie. Un schéma d'échantillonnage basé sur le risque sera utilisé, prévoyant l'examen d'« animaux sentinelles » (animaux malades, suspects d'être enragés, au comportement anormal, trouvés morts ou impliqués dans un cas d'exposition humaine). Le nombre de ces animaux devrait être suffisant pour fournir un degré de certitude statistiquement acceptable (*40*). En règle générale, la surveillance sera effectuée avant, pendant et après la distribution de vaccin, non seulement dans les zones de vaccination mais aussi dans les régions voisines, en particulier celles indemnes de rage, dans le but de détecter dès que possible une éventuelle propagation de l'épizootie ou la réinfection, afin de garantir une réponse et des contre-mesures rapides. Les RABV isolés sur des animaux dans la zone de vaccination seront caractérisés.

L'efficacité des programmes de VOR en termes de consommation des appâts, de séroprévalence et de caractérisation des isolats de RABV se mesure par un échantillonnage adéquat d'animaux de l'espèce cible chassés ou piégés. Aux États-Unis par exemple, cela comprend des sérologies avant et après la distribution des appâts ainsi qu'une surveillance sanitaire ciblée (animaux victimes de la route et rapports sur les animaux considérés comme nuisibles et mis à mort). Des zones de référence pour le suivi des campagnes de VOR seront choisies dans la zone de vaccination où un échantillon statistiquement suffisant et distribué de manière homogène pourra être garanti afin de tester la présence de tétracycline (utilisée dans les appâts) et de doser les marqueurs sérologiques dans l'espèce cible.

Des dénominateurs de base tels que l'espèce, la date de la découverte et de l'envoi, l'emplacement (latitude et longitude), l'âge, le sexe, les résultats des analyses de laboratoire (immunofluorescence ou isolement sur culture cellulaire, caractérisation du virus, détection des biomarqueurs, sérologie) seront consignés pour tous les animaux en vue d'une analyse épidémiologique incluant les schémas

temporels et spatiaux. Pour éliminer la rage dans la faune sauvage, des « processus de contrôle progressif » et des procédures de certification internationale du statut indemne de rage devraient être instaurés.

Coopération internationale

La coopération et la coordination internationale pour planifier, mettre en œuvre et évaluer les programmes de VOR sont garantes de leur succès et de leur rentabilité. Des contacts devraient être pris avec les pays limitrophes pour décider d'une politique et devraient être entretenus jusqu'à ce que la maladie soit éliminée. Des réunions multilatérales régulières avec les représentants de la santé publique et les autorités vétérinaires des régions et des pays limitrophes garantiront la coordination et la transparence des activités le long des frontières communes. L'implication des centres collaborateurs de l'OMS, des laboratoires de référence de l'OIE et d'autres organisations internationales est recommandée. La présentation des résultats des programmes de VOR lors de conférences internationales contribue à entretenir la prise de conscience et la détermination à éliminer la rage.

Autres options

La capture stratégique de carnivores sauvages et leur remise en liberté après vaccination parentérale (capturer-vacciner-relâcher) a été utilisée, semble-t-il, avec succès dans certaines régions d'Amérique du Nord, principalement pour les mouffettes et les ratons laveurs (*39*).

10.6 Contrôle de la rage chez les chauves-souris

L'élimination de cette maladie chez les chauves-souris est rendue difficile par l'absence de vaccins efficaces contre de nombreux lyssavirus ainsi que par l'absence de systèmes de distribution efficaces pour la vaccination des chauves-souris. C'est pourquoi l'élimination de la rage des chauves-souris n'est pas envisageable. Le risque de santé publique associé à la rage des chauves-souris (à l'exception de celle transmise par les vampires) est plus faible que le risque associé à la rage des carnivores, même si les conséquences de l'infection sont tout aussi graves.

Les chiroptères jouent un rôle important dans l'écologie de la planète, notamment dans la dispersion des graines et la pollinisation de nombreuses plantes de grande valeur, contribuant ainsi à la restauration des forêts tropicales disparues ou endommagées et garantissant la production de fruits qui subviennent aux économies locales et aux besoins de différentes populations animales. Parmi les quelques 1300 espèces de chauves-souris, nombreuses sont par ailleurs celles qui consomment de grandes quantités d'insectes, dont certains parasites agricoles extrêmement nuisibles. C'est pourquoi toute méthode de destruction

indiscriminée des chauves-souris doit être exclue, ne serait-ce qu'en raison du statut d'espèce protégée dont disposent les chauves-souris non hématophages dans la plupart des pays.

L'éducation du public est fondamentale pour prévenir la rage humaine transmise par les chauves-souris. Celle-ci devrait inclure des informations de base sur la manière d'éviter un contact potentiellement infectieux avec les chauves-souris, sur la nécessité de consulter un médecin après une exposition et sur les moyens d'empêcher les chauves-souris d'établir des colonies dans les bâtiments « sensibles » tels que les hôpitaux ou les écoles.

La rage bovine transmise par les vampires peut être contrôlée en vaccinant les bovins ou au moyen d'autres mesures sanitaires telles que l'identification, le suivi, le géoréférencement des abris naturels ou artificiels des chauves-souris hématophages. Dans la législation sanitaire de nombreux pays d'Amérique latine, le contrôle de la population de l'espèce hôte primaire constitue l'approche choisie pour contrôler la rage transmise par les vampires, ce qui a permis de prévenir la rage dans les populations de bovins. Les stratégies actuelles devraient être révisées et mises à jour, et des études devraient encourager l'innovation dans le contrôle des chauves-souris hématophages. Comme pour d'autres expositions potentielles à la rage, une PEP immédiate est recommandée en cas d'exposition humaine à des chauves-souris vampires. Compte tenu du risque élevé d'exposition de certaines populations reculées à la rage des vampires, la vaccination préventive des populations vivant dans des régions fortement enzootiques et disposant d'un accès limité aux produits biologiques antirabiques devrait être envisagée.

10.7 Autres mesures de santé publique

Le grand public devrait être mieux informé sur la nécessité d'éviter les contacts directs avec la faune sauvage en général et, en particulier, avec les animaux qui ont un comportement anormal ou qui sont malades. Toute personne mordue par un animal sauvage ou domestique, surtout dans les régions où la rage est endémique dans la faune sauvage, devrait demander un avis médical (voir *paragraphe 8.3*). Dans les pays qui ont été déclarés indemnes de rage terrestre, il est important que le public soit conscient que toute personne potentiellement exposée à la rage des chauves-souris devrait recevoir rapidement une PEP. Les transferts de faune sauvage pour toute autre raison que la conservation devraient être interdits ou vivement déconseillés.

10.8 Bibliographie

1. Weyer J, Szmyd-Potapczuk AV, Blumberg LH, Leman PA, Markotter W, Swanepoel R et al. Epidemiology of human rabies in South Africa, 1983–2007. Virus Res. 2011;155(1):283–90.
2. Haydon DT, Randall DA, Matthews L, Knobel DL, Tallents LA, Gravenor MB et al. Low-coverage vaccination strategies for the conservation of endangered species. Nature. 2006;443(7112):692.
3. Woodroffe R, Prager KC, Munson L, Conrad PA, Dubovi EJ, Mazet JA. Contact with domestic dogs increases pathogen exposure in endangered African wild dogs (*Lycaon pictus*). PloS One. 2012;7(1):e30099.
4. Johnson N, Mansfield KL, Marston DA, Wilson C, Goddard T, Selden D et al. A new outbreak of rabies in rare Ethiopian wolves (*Canis simensis*). Arch Virol. 2010;155(7):1175–7.
5. Zulu GC, Sabeta CT, Nel LH. Molecular epidemiology of rabies: focus on domestic dogs (*Canis familiaris*) and black-backed jackals (*Canis mesomelas*) from northern South Africa. Virus Res. 2009;140(1–2):71–8.
6. Sabeta CT, Mansfield KL, McElhinney LM, Fooks AR, Nel LH. Molecular epidemiology of rabies in bat-eared foxes (*Otocyon megalotis*) in South Africa. Virus Res. 2007;129(1):1–10.
7. Van Zyl N, Markotter W, Nel LH. Evolutionary history of African mongoose rabies. Virus Res. 2010;150(1–2):93–102.
8. Scott TP, Hassel R, Nel LH. Rabies in kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2012;125:226–41.
9. Shao XQ, Yan XJ, Luo GL, Zhang HL, Chai XL, Wang FX et al. Genetic evidence for domestic raccoon dog rabies caused by Arctic-like rabies virus in Inner Mongolia, China. Epidemiol Infect. 2011;139(4):629–35.
10. Chang JC, Tsai KJ, Hsu WC, Tu YC, Chuang WC, Chang CY et al. Rabies virus infection in ferret badgers (*Melogale moschata subaurantiaca*) in Taiwan: a retrospective study. J Wildl Dis. 2015;51(4):923–8.
11. Vos A, Freuling C, Eskiizmirliler S, Ün H, Aylan O, Johnson N et al. Rabies in foxes, Aegean region, Turkey. Emerg Infect Dis. 2009;15(10):1620.
12. Aylan O, El-Sayed AF, Farahtaj F, Janani AR, Lugach O, Tarkhan-Mouravi O et al. Report of the first meeting of the Middle East and Eastern Europe rabies expert bureau, Istanbul, Turkey (June 8–9, 2010). Adv Prev Med. 2011;2011:812515.

13. Horton DL, McElhinney LM, Freuling CM, Marston DA, Banyard AC, Goharrriz H et al. Complex epidemiology of a zoonotic disease in a culturally diverse region: phylogeography of rabies virus in the Middle East. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(3):e0003569.

14. Cliquet FE. Picard-Meyer E, Robardet E. Rabies in Europe: what are the risks? Milton Park: Taylor & Francis; 2014:905–8.

15. Freuling CM, Hampson K, Selhorst T, Schröder R, Meslin FX, Mettenleiter TC et al. The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. Phil Trans R Soc B. 2013;368(1623):20120142.

16. Bourhy H, Kissi B, Audry L, Smreczak M, Sadkowska-Todys M, Kulonen K et al. Ecology and evolution of rabies virus in Europe. J Gen Virol. 1999;80(10):2545–57.

17. Rupprecht CE, Barrett J, Briggs D, Cliquet F, Fooks AR, Lumlertdacha B et al. Can rabies be eradicated?. Dev Biol (Basel). 2008;131:95–121.

18. Nadin-Davis SA, Sheen M, Wandeler AI. Recent emergence of the Arctic rabies virus lineage. Virus Res. 2012;163(1):352–62.

19. Kuzmin IV, Hughes GJ, Botvinkin AD, Gribencha SG, Rupprecht CE. Arctic and Arctic-like rabies viruses: distribution, phylogeny and evolutionary history. Epidemiol Infect. 2008;136(4):509–19.

20. Gould AR, Kattenbelt JA, Gumley SG, Lunt RA. Characterisation of an Australian bat lyssavirus variant isolated from an insectivorous bat. Virus Res. 2002;89(1):1–28.

21. Vargas-Linares E, Romaní-Romaní F, López-Ingunza R, Arrasco-Alegre J, Yagui-Moscoso M. Rabia en *Potos flavus* identificados en el departamento de Madre de Dios, Perú [Rabies identified in *Potos flavus* in the province of Madre de Dios, Peru]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(1):88–93.

22. Aréchiga-Ceballos N, Velasco-Villa A, Shi M, Flores-Chávez S, Barrón B, Cuevas-Domínguez E et al. New rabies virus variant found during an epizootic in white-nosed coatis from the Yucatan Peninsula. Epidemiol Infect. 2010;138(11):1586–9.

23. Condori-Condori RE, Streicker DG, Cabezas-Sanchez C, Velasco-Villa A. Enzootic and epizootic rabies associated with vampire bats, Peru. Emerg Infect Dis. 2013;19(9):1463.

24. De Serres G, Dallaire F, Côte M, Skowronski DM. Bat rabies in the United States and Canada from 1950 through 2007: human cases with and without bat contact. Clin Infect Dis. 2008;46(9):1329–37.

25. Markotter W, Van CE, Kuzmin IV, Rupprecht CE, Paweska JT, Swanepoel R et al. Epidemiology and pathogenicity of African bat lyssaviruses. Dev Biol (Basel). 2008;131:317–25.

26. Kuzmin IV, Mayer AE, Niezgoda M, Markotter W, Agwanda B, Breiman RF et al. Shimoni bat virus, a new representative of the *Lyssavirus* genus. Virus Res. 2010;149(2):197–210.

27. Schatz J, Fooks AR, McElhinney L, Horton D, Echevarria J, Vázquez-Moron S et al. Bat rabies surveillance in Europe. Zoonoses Public Health. 2013;60(1):22–34.

28. Banyard AC, Hayman D, Johnson N, McElhinney L, Fooks AR. Bats and lyssaviruses. Adv Virus Res. 2011;79:239–89.

29. Kuzmin IV, Hughes GJ, Botvinkin AD, Orciari LA, Rupprecht CE. Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the *Lyssavirus* genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition. Virus Res. 2005;111(1):28–43.

30. Picard-Meyer E, Servat A, Robardet E, Moinet M, Borel C, Cliquet F. Isolation of Bokeloh bat lyssavirus in *Myotis nattereri* in France. Arch Virol. 2013;158(11):2333–40.

31. Ceballos NA, Morón SV, Berciano JM, Nicolás O, López CA, Juste J et al. Novel lyssavirus in bat, Spain. Emerg Infect Dis. 2013;19(5):793.

32. Kuzmin IV, Orciari LA, Arai YT, Smith JS, Hanlon CA, Kameoka Y et al. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. Virus Res. 2003;97(2):65–79.

33. Gunawardena PS, Marston DA, Ellis RJ, Wise EL, Karawita AC, Breed AC et al. Lyssavirus in Indian flying foxes, Sri Lanka. Emerg Infect Dis. 2016;22(8):1456.

34. Streicker DG, Recuenco S, Valderrama W, Benavides JG, Vargas I, Pacheco V et al. Ecological and anthropogenic drivers of rabies exposure in vampire bats: implications for transmission and control. Proc R Soc B. 2012;279(1742):3384–92).

35. Schneider MC, Romijn PC, Uieda W, Tamayo H, Silva DF, Belotto A et al. Rabies transmitted by vampire bats to humans: an emerging zoonotic disease in Latin America? Rev Panam Salud Publica. 2009;25(3):260–9.

36. Morters MK, Restif O, Hampson K, Cleaveland S, Wood JL, Conlan AJ. Evidence-based control of canine rabies: a critical review of population density reduction. J Anim Ecol. 2013;82(1):6–14.

37. King AA, Fooks AR, Aubert M, Wandeler AI. Historical perspective of rabies in Europe and the Mediterranean Basin. Paris: World Organisation for Animal Health; 2004.

38. Slate D, Algeo TP, Nelson KM, Chipman RB, Donovan D, Blanton JD et al. Oral rabies vaccination in North America: opportunities, complexities, and challenges. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(12):e549.

39. Scientific Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Update on oral vaccination of foxes and raccoon dogs against rabies. EFSA J. 2015;13(7):4164. Doi: 10.2903/j.efsa.2015.4164.

40. Cliquet F, Freuling C, Smreczak M, Van der Poel WH, Horton D, Fooks AR et al. Development of harmonised schemes for monitoring and reporting of rabies in animals in the European Union. Scientific report submitted to EFSA. Parma: European Food Safety Authority; 2010 (https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/67e).

11. Surveillance de la rage

Pour être efficaces, le contrôle et l'élimination d'une maladie requièrent une surveillance efficace. La surveillance en matière de santé publique inclue la collecte continue et systématique, l'analyse, l'interprétation et la diffusion des informations relatives aux événements sanitaires (*1, 2*). Son objectif peut être de démontrer la présence et la distribution des maladies chez l'homme ou chez l'animal dans le cadre d'un programme de contrôle, pour améliorer la prise de conscience de la situation ou, à terme, pour documenter l'absence de maladie (*3*). Selon cette définition, la surveillance est toujours associée à des activités spécifiques de contrôle et à une réponse immédiate ; elle se distingue en cela du suivi (« monitoring »). Le suivi, lui, est effectué de manière intermittente et repose sur l'analyse de processus de routine au sein d'un système de surveillance ou dans le cadre d'une intervention. Dans le contrôle de la rage, le suivi peut comprendre des investigations transversales des populations animales ou de la couverture vaccinale, le recensement des marques posées aux chiens lors des vaccinations parentérales de masse ou des appâts consommés après les campagnes de vaccination orale (VOR) (*4*). Un suivi moins systématique peut comprendre des mesures transversales des populations animales ou de la couverture vaccinale limitées à certaines activités. De plus amples détails sur le suivi des programmes de VOR et sur l'amélioration de la surveillance dans la faune sauvage figurent au chapitre 10. La capacité à identifier, évaluer, notifier et documenter les événements sanitaires est un élément essentiel du Règlement sanitaire international (2005) (*5*) et un principe fondamental pour des services vétérinaires de qualité.

11.1 Systèmes de surveillance

La conception et la mise en œuvre d'un système de surveillance doivent être adaptés aux objectifs ou aux interventions de santé publique définis (*6, 7*). Concernant la rage, les interventions doivent être adaptées à l'épidémiologie de la maladie et aux capacités dans le domaine étudié. Pendant la phase endémique, s'il n'existe aucun contrôle systématique de la rage, l'objectif principal doit viser à déterminer la charge de morbidité dans les populations à risque, pour l'homme et pour l'animal, dans l'espace et dans le temps. En pratique, la surveillance à ce stade peut revêtir un caractère passif, puisque, au vu de l'incidence élevée de la maladie, les cas seront vraisemblablement détectés même si peu d'hommes ou d'animaux sont évalués. Différents des test diagnostiques pour les animaux impliqués dans l'exposition d'un humain, les tests décrits au chapitre 5 de ce rapport et au *Chapitre 3.1.17* du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour*

les animaux terrestres de l'OIE (*8*) peuvent être utilisés en complément aux tests diagnostiques de référence, comme les tests d'immunofluorescence directe ou les tests immunohistochimiques rapides, afin d'augmenter le taux de détection des cas lorsque les ressources ou la logistique rendent les tests de confirmation impossibles (*9*). Les objectifs de la surveillance doivent être ajustés au fur et à mesure de la mise sur pied des programmes de contrôle de la rage dans une région. En plus d'une surveillance passive et permanente de la santé publique, un suivi actif ciblé est nécessaire pour vérifier la vaccination des animaux ou d'autres interventions. L'utilisation de tests diagnostiques de référence plus sensibles et les compétences du personnel qui effectue ces tests gagnent en importance à mesure que le contrôle s'améliore. La qualité des données de surveillance est directement liée à leur utilisation pour éclairer les décisions pour la conduite des interventions. À mesure que les activités de contrôle réduisent le nombre de cas de rage humaine pour approcher le zéro (validation) et qu'elles résultent potentiellement dans l'élimination de la rage chez les animaux cibles (vérification), une surveillance additionnelle sera nécessaire, comme exposé au *chapitre 12*.

Quel que soit le statut du contrôle de la rage, la probabilité de détecter des cas au cours des activités de surveillance est fonction de l'incidence de la rage, du niveau de sensibilisation et de vigilance ainsi que de l'existence d'infrastructures et d'une logistique pour la collecte et le transport des échantillons destinés à confirmer la rage. Pour promouvoir la sensibilisation et la vigilance et pour s'assurer que la rage soit reconnue comme une priorité, la rage humaine et animale doit figurer parmi les maladies à notification obligatoire du pays. Les définitions de cas type (*Tableaux 12 et 13*) doivent être largement diffusées par les services de santé et les services vétérinaires nationaux. Les données de surveillance doivent faire l'objet de rapports transmis par le biais des canaux appropriés et conformément aux protocoles connus de tous pour faciliter l'échange rapide et l'analyse des données, si possible au moyen d'une surveillance électronique nationale ou de systèmes de gestion des informations de santé dédiés à la déclaration des maladies infectieuses.

Tableau 12
Définitions de cas chez l'animal et activités de surveillance correspondantes

Case	Définition	Activité de surveillance
Suspect	Un cas compatible avec la définition d'un cas clinique de rage animale Définition d'un cas clinique: un animal qui présente l'un des signes suivants : (*10, 14*) ▪ hypersalivation, ▪ paralysie, ▪ léthargie, ▪ agressivité anormale non provoquée (p. ex. morsure de deux personnes ou animaux ou plus et/ou d'objets inanimés), ▪ vocalisations anormales et ▪ activité diurne des espèces nocturnes	NNotifier l'animal suspect de rage aux autorités locales pertinentes. Recueillir les informations primaires concernant l'animal, selon la disponibilité (propriété, statut vaccinal, exposition antérieure, date de l'apparition des symptômes) (voir *Annexe 2*). Récolter des échantillons du système nerveux central pour les analyses en laboratoire, selon la disponibilité.
Probable	Un cas suspect avec des antécédents avérés de contact avec un autre animal chez qui la rage est suspectée, probable ou confirmée et /ou avec un autre animal suspect de rage mis à mort, décédé ou disparu dans les 4-5 jours ayant suivi le constat de maladie	Enregistrer systématiquement les informations secondaires et les mettre en lien avec les sources primaires. Notifier aux autorités pertinentes conformément aux protocoles nationaux.
Confirmé	Un cas d'animal suspect ou probable dont le statut positif pour la rage est confirmé en laboratoire[a]	Notifier aux autorités responsables du suivi de toutes les expositions d'humains ou d'autres animaux. Enregistrer systématiquement le diagnostic de laboratoire et le mettre en lien avec le dossier du cas.
Non cas	Un cas suspect ou probable exclu suite aux analyses de laboratoire ou à l'enquête épidémiologique (c.à.d. quarantaine appropriée des animaux éligibles).	Notifier aux autorités responsables du suivi de toutes les expositions d'humains ou d'animaux. Enregistrer systématiquement le résultat du laboratoire et le mettre en lien avec l'information primaire concernant l'animal.

[a] La confirmation en laboratoire doit être effectuée au moyen d'un test diagnostique standard tel que défini par l'OMS (voir *chapitre 5*) ou par le *Manuel de l'OIE* (*8*). Si d'autres tests diagnostiques sont utilisés, la confirmation avec un test secondaire validé peut être requise, notamment en cas de résultat négatif, selon la sensibilité et la spécificité de ces autres tests.

Tableau 13
Définition de cas chez l'homme et activités de surveillance correspondantes

Cas	Définition	Activités de surveillance
Suspect	Un cas compatible avec la définition de cas clinique : une personne qui présente un syndrome neurologique aigu (encéphalite) dominé par des formes d'hyperactivité (rage furieuse) ou par un syndrome paralytique (rage paralytique) évoluant vers le coma et la mort, généralement due à une défaillance cardiaque ou respiratoire, typiquement dans les 7 à 10 jours qui suivent les premiers signes si aucun traitement intensif n'est mis en place. Ces syndromes peuvent inclure l'un des symptômes suivants : aérophobie, hydrophobie, paresthésies ou douleurs localisées, dysphagie, parésies localisées, nausées ou vomissements.	Notifier les autorités locales pertinentes conformément aux protocoles nationaux. Collecter des échantillons appropriés sur le patient selon les protocoles nationaux. Conduire une autopsie verbale pour recueillir l'historique du cas en vue d'une caractérisation ultérieure (*Annexe 11*).
Probable	Un cas suspect ayant des antécédents avérés de contact avec un animal chez qui la rage est suspectée, probable ou confirmée (voir *Tableau 12)*.	Identifier les contacts du patient et/ou les animaux impliqués pour le suivi.
Confirmé	Un cas suspect ou probable dont le statut positif pour la rage est confirmé en laboratoire a	Enregistrer systématiquement le résultat du laboratoire et le mettre en lien avec les informations fournies par l'autopsie verbale. Notifier les cas confirmés de rage humaine aux autorités locales responsables, conformément aux protocoles nationaux.

[a] Le diagnostic ante mortem de la rage humaine dépend des échantillons récoltés et des tests diagnostiques à disposition (voir *chapitre 5)*.

Les indicateurs épidémiologiques minimaux que la surveillance de la rage doit renseigner comprennent les informations sur l'incidence annuelle de la maladie, chez l'homme et chez l'animal, ainsi que l'incidence des PEP (pour estimer les expositions suspectées ou confirmées à la rage) (*Tableau 14*). Les estimations de l'incidence sont essentielles au contrôle et à la prévention de la rage afin de garantir une gestion appropriée des cas et des épisodes, de suivre les tendances, d'évaluer l'efficacité des interventions et d'estimer la charge de morbidité. Le dosage des anticorps antirabiques n'est pas recommandé pour la surveillance de routine.

Tableau 14
Suivi de l'utilisation chez l'homme de prophylaxies post-exposition

Définition de cas	Catégorie d'exposition ou de PEP	Activités de surveillance
Suspicion d'exposition	Une personne qui se présente pour des soins médicaux avec des antécédents de morsure, d'égratignure ou de contact avec du matériel infectieux provenant d'un animal chez qui la rage est suspectée, probable ou confirmée (voir *Tableau 12*).	Évaluer le risque (voir chapitre 8) conformément aux protocoles nationaux pour déterminer si une enquête supplémentaire est requise.
PEP reçue	Une PEP a été recommandée pour la personne supposément exposée et la personne a reçu au moins une dose de vaccin antirabique et/ou d'immunoglobuline antirabique.	Notifier aux autorités responsables conformément aux protocoles nationaux. Comme indiqué par les protocoles, investigation de l'exposition pour identifier l'animal suspect de rage et déterminer si d'autres personnes ou animaux ont été exposés. Enregistrement systématique des informations fournies par l'investigation. Enregistrement systématique des informations sur le patient recevant la PEP, y compris données démographiques de base et dates d'administration des produits biologiques jusqu'à ce que cela soit terminé ou que la trace soit perdue.
PEP non reçue	Une personne supposément exposée à qui une PEP a été recommandée et qui n'a pas reçu de vaccin antirabique ou d'immunoglobuline antirabique.	Si cela est indiqué, débuter l'enquête sur l'exposition supposée afin de documenter pourquoi aucune PEP n'a été entreprise et d'identifier les animaux suspects de rage et les autres expositions. Notifier aux autorités responsables conformément aux protocoles nationaux standards.

Une surveillance optimale ciblera tous les cas suspects de rage humaine et animale. Les définitions de cas doivent faciliter l'identification systématique des cas suspects et la catégorisation ultérieure des cas sur la base des éléments cliniques, épidémiologiques et diagnostiques. Les protocoles de surveillance doivent spécifier les activités requises pour chaque classification de cas (p. ex. cas suspect identifié, autorités sanitaires locales notifiées, collecte de données primaires débutée). Les protocoles de surveillance et de prise en charge des cas doivent être diffusés aux représentants officiels et aux personnes concernées au sein de la structure de notification. La confirmation en laboratoire constitue le critère de référence pour les cas de rage chez l'homme et chez l'animal, même si les cas cliniques peuvent aussi être confirmé par autopsie verbale (*Annexe 11*) pour les cas humains et, en ce qui concerne les chiens, par leur évaluation selon les définitions de cas (*Tableau 12*) et au moyen du formulaire d'investigation *(Annexe 12*).

La surveillance active d'animaux en bonne santé n'ayant provoqué aucune exposition chez l'humain fournit rarement des données de surveillance intéressantes, du fait qu'un grand nombre d'animaux doit être testé pour identifier un seul cas de rage. Lorsque ce grand nombre d'animaux négatif est agrégé avec les données de surveillance passive, la proportion de cas observés chez les animaux à haut risque (par exemple ceux impliqués dans l'exposition d'humains ou ceux victimes de collisions avec des véhicules) peut s'en trouver diluée, laissant croire à un risque global d'exposition à la rage plus faible si cela est mal interprété. Les professionnels de la santé animale (vétérinaires publics ou privés, para-professionnels vétérinaires, agents de contrôle des animaux et garde-chasse) sont les plus susceptibles d'être confrontés à un animal atteint de rage clinique dans le cadre professionnel. Ils sont également les plus susceptibles d'être impliqués dans la surveillance de la rage animale au niveau de la communauté, une fois les cas identifiés. Ils doivent connaître les signes cliniques lors de cas suspect, des méthodes de collecte des échantillons ainsi que du processus de notification.

Tous ces éléments se recoupent généralement lorsqu'une personne a été mordue par un animal suspect de rage. Une « prise en charge intégrée du cas de morsure » implique la conduite d'investigations des animaux enragés et le partage d'informations entre les investigateurs de santé humaine et animale pour une évaluation appropriée du risque (voir *chapitre 8*). De tels programmes sont gourmands en ressources, mais ils contribuent en fin de compte à prévenir les décès humains dus à la rage grâce à l'identification active des expositions suspectes (en particulier dans les régions où la rage transmise par les chiens est endémique) et peuvent améliorer la qualité globale de la surveillance (*10, 12*). Les morsures doivent entraîner un triage immédiat, inclure la détermination du statut vaccinal de l'animal qui a mordu ainsi qu'un suivi lors de suspicion de rage, par exemple avec l'observation de l'animal (10 jours pour les chats et les chiens)

ou l'analyse post mortem. Par ailleurs, une réponse rapide du personnel médical et vétérinaire sur le terrain garantit une prise en charge et un suivi appropriés des cas et améliore leur taux de détection; cela peut également encourager le personnel sur le terrain et à l'hôpital à continuer de notifier les cas. La réponse doit inclure un retour rapide d'information quant aux notifications et aux résultats d'analyses, des conseils sur la prise en charge des cas et sur les mesures à prendre en termes de contrôle de la rage. Dans les pays où les programmes de contrôle de la rage sont bien établis, la prise en charge intégrée des cas de morsure peut être garante d'une utilisation mieux ciblée de la PEP fondée sur l'évaluation du risque et les informations fournies par le dépistage, permettant ainsi de réduire l'administration de PEP en cas d'exposition à faible risque.

En plus des notifications systématiques, l'analyse épidémiologique des données de surveillance permet de définir les tendances et la dynamique spatiale ; la compréhension des tendances par espèce (y compris l'espèce humaine) constitue la base de tout programme d'intervention. Ces analyses doivent être faites systématiquement (p. ex. tous les mois) et faire l'objet de rapports détaillés tous les ans au moins. Les tendances de fond doivent être évaluées par rapport au nombre d'investigations et de cas (de PEP humaines, de cas de rage chez l'homme, d'animaux enragés, voir *Tableaux 12-14*). Les données de surveillance seront reportées sur des cartes pour illustrer la distribution des cas. Il convient, si possible, de reporter tant les cas que les non-cas notifiés au système de surveillance afin d'identifier d'éventuelles lacunes dans la couverture de la surveillance, lacunes susceptibles d'être responsables de l'absence de cas observés. Des rapports plus détaillés doivent inclure les activités de contrôle et leur impact sur la charge de morbidité.

Le système de surveillance doit également faire l'objet d'un suivi et être systématiquement évalué pour déterminer si les objectifs de surveillance sont atteints et pour améliorer le système dans son ensemble (*1, 5*). Un suivi systématique peut comprendre l'évaluation de la ponctualité et de l'exhaustivité des rapports mensuels. Des mesures doivent être prises lorsque des défaillances sont identifiées afin de garantir que les résultats annuels peuvent être analysés avec rapidité et précision. Les systèmes de surveillance doivent être évalués périodiquement de manière plus approfondie (p. ex. à quelques années d'intervalle si les objectifs évoluent) afin de s'assurer qu'ils fonctionnent de manière efficace et qu'ils fournissent des données de qualité, utiles pour les interventions de santé publique. Des recommandations pour l'évaluation des systèmes de surveillance de santé publique ont été publiées (*1*).

Dans toutes les situations et notamment dans les régions où l'objectif est l'élimination de la rage, la caractérisation systématique des isolats viraux provenant des cas humains et animaux est encouragée afin d'identifier les sources d'infection et leur origine géographique (*13*). La surveillance des humains et

des animaux doit être poursuivie, même après l'élimination, et comporter une caractérisation des virus afin de documenter l'importation de la rage ou une circulation méconnue de la rage dans la zone (*3*).

11.2 Notification à l'échelle mondiale

La notification rapide des cas de rage animale à l'OIE au moyen du Système Mondial d'Information sanitaire (www.oie.int/wahid) est une obligation légale pour les membres de l'OIE (3). Pour des raisons de transparence et pour permettre la comparaison et l'agrégation des données mondiales à des fins de sensibilisation, les données nationales doivent être partagées avec d'autres systèmes d'information mondiaux, tel l'Observatoire mondial de la santé de l'OMS (http://www.who.int/gho/neglected_diseases/rabies/en/), le logiciel District Health Information Software de l'OMS (version 2; DHIS2) ou d'autres bases de données régionales, tel le Bulletin européen de la rage (https://www.who-rabies-bulletin.org); le Système d'information régional pour la surveillance épidémiologique de la rage (SIRVERA, sirvera.panaftosa.org.br/index.php) ou le système d'information épidémiologique sur la rage (SIEPI) en Amérique latine; le Bulletin épidémiologique de la rage du Réseau panafricain pour le contrôle de la rage (PARACON) en Afrique (paracon.rabiesalliance.org/bulletin/).

Un modèle a été préparé pour l'enregistrement d'un ensemble minimum d'indicateurs (*Annexe 13*). Il peut être rempli en ligne en le téléchargeant sous http://www.who.int/rabies/advancing_global_rabies_data_collection/en/. Il fait partie d'une plateforme intégrée de surveillance et de contrôle des maladies tropicales négligées (sur la base du DHIS2) destinée à faciliter l'intégration des activités de surveillance spécifiques à chaque maladie dans un système d'information sanitaire plus efficace et pérenne. De nombreux programmes du département des Maladies tropicales négligées et d'autres départements de l'OMS, dont ceux de la tuberculose, du VIH/SIDA ou de la malaria, ainsi que les systèmes d'information sanitaires, de gestion et de technologie de l'information, travaillent de concert pour développer des capacités internes et soutenir cette intégration. Au niveau mondial, ce système servira d'entrepôt de données pour des données de qualité et il permettra l'identification et l'analyse des tendances ainsi que le suivi et l'évaluation de tous les programmes sur un seul site. La plateforme contribuera également à la validation et à la vérification des objectifs d'élimination (voir *chapitre 12*). Des données accessibles au public continueront à figurer sur l'Observatoire mondial de la santé. Lorsque cela est possible, les opérateurs de ces systèmes d'information régionaux et mondiaux collaboreront afin d'améliorer l'interopérabilité entre les systèmes dans l'objectif de réduire les demandes et les entrées de données redondantes de la part des autorités nationales.

11.3 Bibliographie

1. German RR, Lee LM, Horan J, Milstein R, Pertowski C, Waller M. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. MMWR Recomm Rep. 2001;50 (1–35).
2. Kasolo F, Yoti Z, Bakyaita N, Gaturuku P, Katz R, Fischer JE et al. IDSR as a platform for implementing IHR in African countries. Biosecur Bioterror. 2013;11(3):163–9.
3. Section 1. Animal disease diagnosis, surveillance and notification. In: Terrestrial Animal Health Code. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016.
4. Cliquet F, Freuling C, Smreczak M, Van der Poel WH, Horton D, Fooks AR et al. Development of harmonised schemes for monitoring and reporting of rabies in animals in the European Union. Scientific report submitted to EFSA. Parma: European Food Safety Authority; 2010 (https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/67e).
5. International Health Regulations (2005). Geneva: World Health Organization; 2005 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246107/1/9789241580496-eng.pdf?ua=1).
6. Technical guidelines for integrated disease surveillance and response in the African Region. Second edition. Brazzaville: WHO Regional Office for Africa; 2010 (http://www.afro.who.int/publications/technical-guidelines-integrated-disease-surveillance-and-response-african-region-0).
7. Thulke HH, Eisinger D, Freuling C, Fröhlich A, Globig A, Grimm V et al. Situation-based surveillance: adapting investigations to actual epidemic situations. J Wildl Dis. 2009;45(4):1089–103.
8. Chapter 2.1.17: Rabies (infection with rabies virus). In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016.
9. Duong V, Tarantola A, Ong S, Mey C, Choeung R, Ly S et al. Laboratory diagnostics in dog-mediated rabies: an overview of performance and a proposed strategy for various settings. Int J Infect Dis. 2016;46:107–14.

10. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost–effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. Am J Trop Med Hyg. 2017;96(6):1307–17.

11. Rabies (infection with rabies virus). Chapter 2.1.17. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2017.

12. Wallace RM, Reses H, Franka R, Dilius P, Fenelon N, Orciari L et al. Establishment of a canine rabies burden in Haiti through the implementation of a novel surveillance program. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(11):e0004245.

13. Mollentze N, Weyer J, Markotter W, Le Roux K, Nel LH. Dog rabies in southern Africa: regional surveillance and phylogeographical analyses are an important component of control and elimination strategies. Virus Genes. 2013;47(3):569–73.

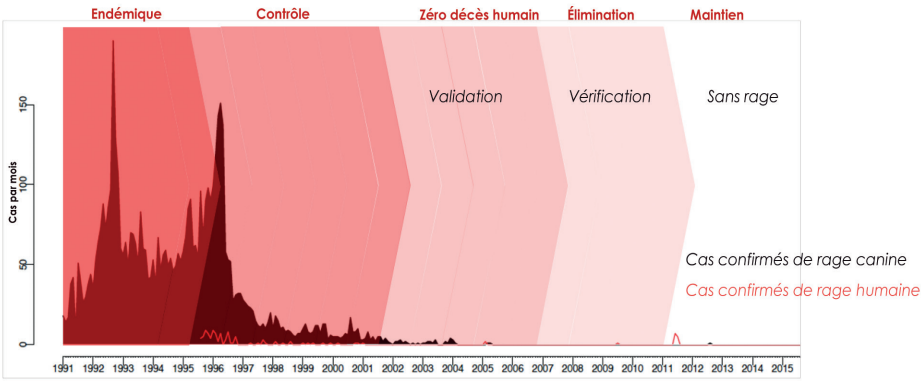
14. Tepsumethanon V, Wilde H, Meslin FX. Six criteria for rabies diagnosis in living dogs. J Med Assoc Thai. 2005 Mar 1;88(3):419–22.

12. Parvenir à zéro décès humain dû à la rage

L'objectif mondial de zéro décès humain dans le monde dû à la rage transmise par les chiens d'ici 2030 requiert des processus harmonisés pour identifier et mesurer les progrès de chaque pays (*1*). Ces processus doivent permettre de différencier les états d'avancement, à savoir de distinguer les pays qui n'ont pas encore atteint zéro décès humain dû à la rage (voir validation, ci-dessous) de ceux qui sont parvenus, ou sont sur le point de parvenir, à interrompre la transmission de la maladie.

La *Figure 5* repose sur des données nationales et représente l'élimination de la rage (en termes de cas de rage canine et humaine) dans un continuum de cinq phases, de l'endémicité à l'élimination et au maintien de l'absence de maladie. « Endémique » indique le nombre de cas de rage confirmés par mois dans un pays endémique avec des mesures de contrôle limitées en place. « Contrôle » indique une diminution brutale de l'incidence de la rage après des interventions de masse. « Zéro décès humain » représente l'interruption de la transmission de la rage du chien à l'homme et aucun cas de rage humaine. « Élimination » représente l'interruption de la transmission de la rage et aucun cas de rage canine tandis que « Maintien » désigne l'absence permanente de la maladie, par exemple en prévenant l'incursion et/ou la réémergence de la rage canine et humaine.

Figure 5
Progression des pays d'un statut de rage endémique vers l'élimination de la rage transmise par les chiens par la mise en œuvre de programmes continus de vaccination de masse des chiens



Le but de ce chapitre est de définir les activités qui permettent aux pays de :

- Valider l'élimination de la rage en tant que problème de santé publique, pour atteindre zéro décès humain dû à la rage, cette validation étant définie comme l'absence de décès humain dû à la rage transmise par les chiens pendant au moins 24 mois dans un pays qui effectue et poursuit une surveillance adéquate de la rage et justifie d'un programme de contrôle de la rage efficace dans les populations humaine et canine. La survenue de cas due à des variants rabiques autres que le virus de la rage canine ne doit pas exclure la validation de zéro décès humain dû à la rage ou la vérification de l'interruption de sa transmission. La validation de zéro décès humain dû à la rage sera effectuée par l'OMS avec une revue de l'évidence (voir *paragraphe 12.3* et *Annexe 14*).

- Vérifier l'élimination de la rage transmise par les chiens, c'est-à-dire de l'interruption de la transmission de la rage, cette vérification étant définie comme l'absence de rage transmise par les chiens pour une période d'au moins 24 mois en présence d'une surveillance de qualité conforme aux normes internationales. Les procédures proposées pour la vérification de l'interruption de la transmission de la rage sont en cours de discussion avec les organisations internationales impliquées (voir *paragraphe 12.4* et *Annexe 14*).

- Être déclaré indemne de rage, ce qui fait suite à la vérification et désigne les pays ou les régions indemnes de rage canine et de rage terrestre. L'objectif de cette définition est d'aider les autorités de santé publique à évaluer le risque de contracter la rage après un contact avec des animaux. Elle diffère de la définition actuelle de l'OIE du statut d'absence de rage à des fins de mouvements d'animaux (*2*).

Un pays ou une région indemne de rage canine est un pays où :

- Aucun cas d'infection d'origine autochtone due au RABV transmis par les chiens n'a été confirmé chez l'homme, le chien, le chat ou toute autre espèce animale à aucun moment durant les 24 mois précédents.
- La caractérisation moléculaire et les investigations épidémiologiques ont montré que les éventuels cas positifs autochtones étaient le fait d'un débordement provenant de la faune sauvage. Si un cas importé est confirmé chez les carnivores, le statut du pays ou de la région ne devrait pas être affecté, pour autant que la caractérisation moléculaire confirme que la source du virus n'est pas autochtone et que le traçage épidémiologique en amont et en aval n'apporte aucune preuve d'infection canine secondaire.

Un pays ou une région indemne de rage terrestre est un pays où :

- Aucun cas d'infection d'origine autochtone dû au RABV transmis par les chiens ou au RABV des carnivores sauvages n'a été confirmé chez l'homme ou chez une quelconque espèce domestique ou sauvage (à l'exception des chauves-souris) à aucun moment durant les 24 mois précédents.
- La caractérisation moléculaire et les investigations épidémiologiques ont montré que les éventuels cas positifs autochtones étaient le fait d'un débordement provenant des chauves-souris (qu'il s'agisse de variants rabiques ou de lyssavirus de la chauve-souris).

Si un cas importé est confirmé, le statut du pays ou de la région ne devrait pas être affecté, pour autant qu'une évaluation du risque et/ou une caractérisation moléculaire confirme que le virus n'est pas d'origine indigène et que le traçage épidémiologique en amont et en aval n'apporte aucune preuve d'infection secondaire chez un quelconque carnivore sauvage ou domestique. L'infection confirmée en laboratoire de certains animaux sauvages (p. ex. mangoustes) doit être considérée comme un indicateur de la présence et de la circulation de la rage.

12.1 Principaux éléments de la validation, de la vérification et de l'absence de rage

Les mesures pour valider l'absence de rage doivent être sous-tendues par des preuves et des données robustes, susceptibles d'être évaluées de manière indépendante, puisque l'abandon prématuré du contrôle peut entraîner la résurgence de la maladie, avec des répercussions majeures en termes de santé publique, d'économie et de politique. Les principales exigences pour la validation, la vérification et l'absence de maladie sont les suivantes :

- La rage, chez l'homme ainsi que chez toutes les espèces animales, est une maladie à déclaration obligatoire.
- Une surveillance continue, efficace est opérationnelle et répond aux normes de l'OMS et de l'OIE en termes de surveillance et d'analyses diagnostiques (voir *chapitres 5* et *11*).
- Un échantillonnage ciblé adéquat est effectué chez les principales espèces domestiques et sauvages sensibles dans tout le pays.
- Une stratégie nationale de contrôle de la rage (avec vaccination de masse des chiens et accès pour les humains à la PEP) s'est montrée efficace pour contrôler la rage.
- Des mesures pour empêcher l'importation d'animaux infectés par la rage sont en place (voir *paragraphe 9.3*).

Les *paragraphes 12.2* et *12.3* fournissent des résumés plus détaillés des processus de validation et de vérification, respectivement.

Les plateformes régionales de collecte des données, tels le Bulletin européen de la rage, le Bulletin épidémiologique de la rage du Réseau panafricain de contrôle de la rage (PARACON) ou le Système régional d'information pour la surveillance épidémiologique de la rage en Amérique latine, garantissent la cohérence entre régions et suffisent pour la validation et la vérification. La notification rapide à l'OIE par le Système mondial d'information sanitaire (WAHIS) et, le cas échéant, aux plateformes régionales de collecte des données est impérative. Ces plateformes doivent encourager la soumission des données concernant les indicateurs essentiels à la validation ou à la vérification et constituer un précieux recueil de dossiers contenant des informations pouvant servir à d'autres pays ou régions.

L'objectif de tous les pays des régions endémiques est de parvenir à zéro décès humain et, ainsi, d'interrompre la transmission de la rage véhiculée par les

chiens à l'échelle nationale, puis régionale. Comme dans le modèle utilisé pour la poliomyélite, des réunions régionales annuelles se tiendront pour examiner la documentation d'absence de rage soumise par les coordinateurs nationaux du programme ou par les Délégués concernés de l'OIE après 2 ans sans cas détecté et avec une surveillance renforcée, ce qui aboutira à la vérification régionale de l'interruption de la transmission de la rage.

12.2 Validation de zéro décès humain dû à la rage

Indicateur: Absence de décès humains dus à la rage pendant 24 mois

Pour qu'un pays soit internationalement reconnu comme ayant éliminé la rage en tant que problème de santé publique, avec zéro décès humain pendant 24 mois, la rage doit être une maladie à déclaration obligatoire chez l'homme comme chez l'animal et le pays doit apporter la preuve :

- d'une stratégie nationale efficace de contrôle et d'élimination de la rage;
- d'une diminution du nombre de cas de rage canine suite à la mise en œuvre de la stratégie nationale de contrôle et d'élimination de la rage ; et
- d'une diminution du nombre de décès humains dus à la rage suite à la mise en œuvre de la stratégie nationale de contrôle et d'élimination de la rage.

Si l'interruption de la transmission de la rage humaine transmise par les chiens (voir plus bas) est vérifiée dans un pays, l'élimination de la rage à titre de problème de santé publique sera également validée pour ce pays.

L'*Annexe 14* propose un modèle de dossier à soumettre pour valider, lorsqu'il est atteint, cet objectif de zéro décès humain dû à la rage.

12.3 Vérification de l'interruption de la transmission de la rage

Ce qui suit est proposé comme moyen de vérifier l'interruption de la transmission de la rage ; cependant, les exigences pour la vérification font encore l'objet de discussions.

Indicateur: Absence de rage transmise par les chiens pendant 24 mois

Pour qu'un pays soit internationalement reconnu comme ayant éliminé la rage transmise par les chiens, la rage doit être une maladie à déclaration

obligatoire chez l'homme comme chez l'animal et le pays doit être en mesure de documenter l'absence de cas de rage transmise par les chiens (c.à.d. l'absence de cas chez l'animal dus à un variant RABV canin) pendant au moins 24 mois et apporter la preuve :

- d'une stratégie visant à l'élimination ou d'un plan d'urgence couvrant l'accès à la vaccination des chiens et à la PEP ainsi que les procédures de surveillance et d'investigation épidémiologique en cas d'introduction de la rage en provenance d'autres pays ou d'autres régions;
- que la diminution à zéro du nombre de cas de rage animale transmise par les chiens est due à la mise en œuvre de la stratégie nationale d'élimination de la rage ; et
- du maintien de zéro cas de rage humaine transmise par les chiens.

Compte tenu du temps nécessaire à la vérification, il est recommandé aux pays de commencer par s'auto-déclarer indemnes de rage transmise par les chiens, selon les procédures de l'OIE (*3*). Les documents requis pour une auto-déclaration à l'OIE seront par la suite pris en considération et examinés pour vérifier que la transmission de la rage est bel et bien interrompue. L'*Annexe 14* propose un modèle de dossier à soumettre pour vérifier l'interruption de la transmission de la rage.

12.4 Bibliographie

1. Abela-Ridder B, Knopf L, Martin S, Taylor L, Torres G, De Balogh K. 2016: the beginning of the end of rabies? Lancet Global Health. 2016;4(11):e780–1.
2. Terrestrial animal health code. Paris: World Organisation for Animal Health; 2011 (https://www.oie.int/doc/ged/D10905.PDF).
3. Chapter 1.6. Procedures for self declaration and for official recognition by the OIE. In: Terrestrial Animal Health Code. Paris: World Organisation for Animal Health; 2011 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_selfdeclaration.htm).

13. Activités mondiales et régionales concernant la rage

Depuis qu'en 2011, la rage a été définie comme une priorité de la Tripartite (OMS, FAO et OIE), cette maladie est devenue un modèle d'approche coordonnée « Une seule santé » entre les secteurs de la santé humaine et vétérinaire (*1, 2*). Cet engagement a été réaffirmé en 2017 avec la publication, par la Tripartite, d'une note de synthèse révisée (*3*). En 2015, l'OMS et l'OIE, en collaboration avec la FAO et l'Alliance mondiale pour le contrôle de la rage (GARC) ont organisé une conférence mondiale sur la rage qui a réuni à Genève partenaires et parties prenantes de la santé humaine, de la santé vétérinaire, des gouvernements et du secteur privé (*4*), aboutissant au lancement du *Cadre mondial pour l'élimination de la rage humaine transmise par les chiens* qui résume l'engagement et les actions nécessaires pour parvenir à l'objectif commun de zéro décès humain dans le monde d'ici 2030 (*5*). De nombreux partenaires contribuent à la prévention, au contrôle et à l'élimination de la rage chez l'homme et chez l'animal, à l'échelle régionale et nationale, dont l'Association des nations de l'Asie du Sud-Est (ASEAN), l'Association sud-asiatique pour la coopération régionale, Humane Society International, Mission Rabies, Vets Beyond Borders, la Société mondiale de protection des animaux ainsi que la Fondation Bill & Melinda Gates. Ces partenaires aident à préparer les normes et les politiques mondiales, à mobiliser les ressources, participent à la coordination régionale et fournissent directement un appui aux programmes nationaux.

13.1 Activités mondiales et régionales de l'OMS

13.1.1 Siège de l'OMS

L'OMS définit des normes et des standards mondiaux, motive ses partenaires et ses parties prenantes et soutient les pays dans le contrôle et l'élimination de la rage. Depuis 2002, l'OMS alimente un site web fournissant des informations sur la rage chez l'homme et chez l'animal, du matériel de sensibilisation ainsi qu'une sélection de rapports de l'OMS et d'articles revus par des pairs (*http://www.who.int/rabies/en/*).

L'OMS facilite la collecte des données sur les cas de rage humaine dans le monde et travaille de concert avec l'OIE pour harmoniser les systèmes de notification nationaux, régionaux et mondiaux pour les animaux (au moyen du Système mondial d'information sanitaire WAHIS) et pour la rage humaine (via l'OMS). Ces données ont été utilisées pour dresser des cartes de la distribution mondiale de la rage (*6*) qui sont également publiées sur l'Observatoire mondial

de la santé (*http://www.who.int/gho/neglected_diseases/rabies/en/*), de manière à être partagées avec toutes les parties prenantes et tous les secteurs.

Entre 2009 et 2015, l'OMS a mené des programmes pilotes d'élimination de la rage financés par la Fondation Bill & Melinda Gates au Kwazulu-Natal, en Afrique du Sud, dans le sud-est de la République-Unie de Tanzanie ainsi que dans l'archipel des Visayas aux Philippines (*7*). Le succès de ces projets dans la réduction du nombre de cas de rage canine et humaine apporte la preuve que l'élimination de la rage est réalisable dans différents contextes nationaux. Les enseignements tirés de ces projets sont actuellement appliqués à des initiatives internationales pour accélérer le contrôle de la rage (*8*).

Depuis le lancement du Cadre mondial, l'OMS a travaillé avec ses partenaires à la préparation d'un plan stratégique mondial pour mettre fin aux décès humains dus à la rage transmise par les chiens d'ici 2030. Ce plan s'articule selon une approche centrée sur les pays, avec des partenaires internationaux (OMS, FAO, OIE et GARC) pour soutenir, outiller et catalyser les entités nationales afin de contrôler et d'éliminer la rage.

En 2017, la Position révisée de l'OMS sur les vaccins et les immunoglobulines antirabiques été entérinée par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur l'immunisation. Le document mis à jour fournit des recommandations plus réalistes pour améliorer l'accès à des produits biologiques antirabiques abordables, notamment pour les populations défavorisées. Les régimes de PEP et de PreP et les orientations pour une utilisation prudente des vaccins et des immunoglobulines antirabiques ont également été actualisés. Selon les estimations, l'utilisation du régime actualisé de PEP intradermique pourrait permettre de traiter quelques 500 patients supplémentaires par millier de flacons de vaccin antirabique, ce qui représente une augmentation supérieure au nombre de traitements faits avec les régimes intramusculaires traditionnels tels que le régime Essen.

L'OMS œuvre l'accumulation de l'évidence scientifique justifiant l'inclusion de la vaccination antirabique de l'homme dans la stratégie d'investissements en vaccins 2018 du GAVI, l'Alliance mondiale pour les vaccins. Si elle y réussit, cela garantira un accès subventionné aux vaccins antirabiques humains dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, éligibles par le GAVI. En 2013, le GAVI a investi dans l'évaluation de la faisabilité opérationnelle, de l'impact sur la santé publique et des coûts d'un accès amélioré à la PEP antirabique dans les pays à faible revenu d'Afrique et d'Asie. Des études ont été menées dans plus de 20 pays pour comprendre les systèmes de distribution et d'administration des PEP, la demande en vaccins antirabiques et la manière de prévoir les besoins en vaccins. Ces études ont clarifié la disponibilité, l'accessibilité et les coûts des PEP et des RIG, par pays, en zone rurale ou urbaine, montrant les causes et les facteurs de risque :

- de la disponibilité et l'approvisionnement limités des PEP dans certains pays,
- de la sous-déclaration des cas de rage,
- de l'absence d'un suivi régulier du recours à la PEP
- des cas où les patients renoncent à demander une PEP ou ne la poursuivent pas jusqu'au bout.

Il en est ressorti que les ruptures de stocks sont fréquentes, en raison soit de la précarité des budgets alloués aux produits biologiques antirabiques au niveau central, soit de l'utilisation inefficace de la PEP dans les centres de soins et /ou de l'absence de prévisions précises des besoins en vaccins. Dans les pays, ce projet a engendré des activités additionnelles, comme la mise à jour de la stratégie nationale ou des recommandations sur la rage ou l'amélioration des systèmes de notification ou de surveillance de la rage.

13.1.2 Bureaux régionaux de l'OMS

Asie du Sud-Est

Le Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est s'est employé à préparer des normes et des directives, émettant des recommandations et apportant son soutien technique aux États Membres pour la prévention et le contrôle de la rage humaine et animale dans la région. Il encourage l'utilisation de vaccinations intradermiques moins coûteux pour améliorer la disponibilité et l'accessibilité financière des vaccins antirabiques modernes ainsi que l'abandon de la production et de l'utilisation des vaccins à base de tissu nerveux. Les vaccins à base de tissu nerveux ont désormais été abandonnés au Bangladesh, au Cambodge, en Inde, en République démocratique populaire du Laos, au Myanmar, au Népal, au Pakistan et au Vietnam. Au Bangladesh, en Inde et au Sri Lanka, des formations pratiques ont été dispensées aux employés des laboratoires médicaux et vétérinaires sur l'utilisation du DRIT et des tests d'immunofluorescence directe pour le diagnostic de la rage.

L'objectif de la stratégie d'élimination régionale de l'ASEAN est d'éliminer la rage humaine dans la région d'ici 2020 grâce au contrôle progressif de la rage canine, à la prophylaxie humaine dans les pays où la rage est endémique ainsi qu'au maintien du statut sanitaire des régions indemnes de rage (9, 10). L'OMS travaille de concert avec le Secrétariat de l'ASEAN, les pays membres, la FAO et l'OIE pour fournir un appui technique au développement et à la mise en œuvre de cette stratégie.

Le Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est collabore également avec le Secrétariat de l'Association sud-asiatique pour la coopération régionale

ainsi qu'avec les pays qui en sont membres pour encourager, en Asie du Sud, la coordination régionale des activités de contrôle de la rage. Un atelier sur la prévention et le contrôle de la rage dans la région a eu lieu à Colombo, Sri Lanka, en 2015 et a recommandé le renforcement de la surveillance de la rage, des réseaux de laboratoire, des campagnes de vaccination et de la gestion sans cruauté des populations canines (*11*).

Amériques

En 1983, l'unité de santé publique vétérinaire de l'Organisation panaméricaine de la santé (PAHO) et le Bureau régional de l'OMS pour les Amériques ont initié un programme officiel d'élimination de la rage humaine transmise par les chiens dans la région des Amériques. Son objectif initial était d'éliminer la rage des principales villes d'Amérique latine. En 1992, cet objectif a été élargi à l'élimination de la rage humaine transmise par les chiens dans les petites agglomérations et dans les régions rurales. Depuis son lancement, ce programme a entraîné une diminution de plus de 90% du nombre de cas de rage humaine et canine aux Amériques.

Ce programme a fait de la surveillance une priorité et a amélioré l'accès à la prophylaxie humaine, à la vaccination de masse des chiens ainsi que la qualité de la gouvernance. Le Système d'information régional pour la surveillance épidémiologique de la rage dans les Amériques (*http://sirvera.panaftosa.org.br/*) publie des rapports sur la rage humaine et animale sur la base des données officielles fournies par les ministères de la santé et de l'agriculture des Pays Membres. Des données dont les premières remontent à 1970 sont disponibles en ligne. Grâce aux fonds renouvelables du PAHO, les Pays membres du PAHO peuvent se procurer des vaccins et des immunoglobulines antirabiques de bonne qualité pour une prophylaxie salvatrice. Depuis 2015, l'approvisionnement en vaccins antirabiques canins destinés aux campagnes de vaccination de masse des chiens est financé par le fonds renouvelable destiné aux programmes nationaux contre la rage.

Tous les deux ans se tient une Réunion des directeurs des programmes nationaux pour la prévention et le contrôle de la rage (REDIPRA) dans les Amériques lors de laquelle se discutent la situation épidémiologique et les stratégies de prévention et de contrôle de la rage. Les conclusions et les recommandations du REDIPRA sont soumises à l'examen et à l'approbation des ministères de la santé et de l'agriculture lors de réunions ministérielles interaméricaines à haut niveau sur la santé et l'agriculture, organisées par le département de santé vétérinaire publique du PAHO. En 2016, durant le 59e Conseil directeur du PAHO, la Résolution CD55.R9 a été approuvée ; elle contient le *Plan d'action pour l'élimination des maladies infectieuses négligées ainsi que les mesures de post élimination pour 2016-2022* et plaide pour l'élimination de la rage humaine

transmise par les chiens dans toutes les régions restantes des Amériques d'ici 2022 ou avant cette date (*12*).

13.1.3 Réseau de centres collaborateurs de l'OMS pour la rage

Un réseau de centres collaborateurs de l'OMS contre la rage apporte son soutien aux activités de l'OMS au niveau national, multinational, régional, interrégional et mondial (*http://apps.who.int/whocc/List.aspx?tor=rabies&*). Les centres collaborateurs renforcent les capacités institutionnelles des États Membres en fournissant des informations, des services, des recherches et des formations pour les activités relatives à la rage, y compris le diagnostic, la surveillance, la recherche, le suivi et l'évaluation des programmes d'élimination de la rage humaine et animale.

Les centres collaborateurs sont officiellement désignés par l'OMS sur la base d'un plan de travail approuvé conjointement, en général pour 4 ans, renouvelable après l'évaluation annuelle de leur performance par l'OMS. Le plan de travail dépend de l'expertise ou de la spécificité du centre, mais couvre habituellement :

- la collecte, la compilation et la diffusion d'informations sur la rage ;
- la standardisation des réactifs pour le diagnostic de la rage et des substances prophylactiques et thérapeutiques ainsi que des méthodes et des procédures pour leur utilisation ;
- la conception et la mise en œuvre de techniques appropriées ;
- la mise à disposition de substances de référence et d'autres services ;
- la participation à des recherches collaboratives sous la direction de l'Organisation ;
- la formation, y compris à la recherche ; et
- la coordination des activités menées par différentes institutions.

Les centres collaborateurs désignés de l'OMS pour les recherches de référence sur la rage sont au nombre de 14. Quatre d'entre eux sont en Asie, cinq en Europe et cinq en Amérique (*Annexe 15*).

13.2 Exemples d'activités réalisées par des partenaires

Les trois principales organisations internationales impliquées dans la rage (OMS, FAO et OIE), le GARC, ainsi que des organisations non gouvernementales,

des organismes de protection des animaux et d'autres parties prenantes publiques ou privées se sont unies pour réduire la charge mondiale de la rage.

13.2.1 Activités mondiales

Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO)

La FAO contribue au contrôle de la rage par son action de sensibilisation et par ses conseils politiques et son soutien technique pour le contrôle de rage chez l'animal. Elle soutient la mise sur pied de clubs de santé animale dans les écoles en Sierra Leone et s'intéresse tout particulièrement à l'impact de la rage sur la production animale (*13*). Dans le cadre de l'approche par étapes vers l'élimination de la rage, la FAO a organisé des consultations mondiales avec ses parties prenantes sur la prévention de la rage en Afrique, dans le Caucase et en Asie afin d'aider les pays à identifier leurs besoins en matière de contrôle de la rage (*14*).

Au niveau des pays, la FAO a déployé des missions de son Centre de gestion des urgences – Santé animale pour contrôler des épisodes de rage à Bali, Indonésie, et au Vietnam. À Bali, cela a abouti à une prise en charge intégrée des cas de morsure, avec une meilleure communication entre les secteurs de la santé humaine et animale, ainsi qu'à des formations pour assurer le succès de la capture et de la vaccination des chiens de rue difficiles à manipuler (*15*). La FAO renforce les capacités diagnostiques grâce à l'Institut de zooprophylaxie expérimentale à Venise, Italie (le centre de référence de la FAO pour la rage) et au Réseau ouest-africain des laboratoires pour la rage (RESOLAB) ainsi qu'en effectuant des essais inter-laboratoires d'aptitude dans des laboratoires en Afrique australe.

La FAO s'est aussi impliquée dans la gestion des populations canines, de concert avec la Société mondiale de protection des animaux et dans la réalisation de formations sur la capture, la manipulation et la vaccination des chiens après l'identification d'un foyer de rage en République du Congo (*16*). En 2013, la rage figurait sur la liste des priorités du *Cadre mondial de la FAO pour le contrôle progressif des maladies animales transfrontalières* (*17*).

Organisation mondiale de la santé animale (OIE)

L'OIE est l'organisation intergouvernementale qui édicte des normes, des directives et des recommandations basées sur l'évidence scientifique pour améliorer la santé et le bien-être des animaux tout en œuvrant au renforcement des services vétérinaires dans le monde.

Les méthodes diagnostiques de laboratoire internationalement approuvées et les exigences pour la production et le contrôle des vaccins antirabiques et d'autres produits biologiques pour les animaux sont publiées dans le *Manuel des tests diagnostiques et des vaccins pour les animaux terrestres* (*18*). Le Code

sanitaire pour les animaux terrestres (*19*) dresse la liste des mesures adoptées par la communauté internationale pour le contrôle de la rage chez les animaux et pour le contrôle des populations de chiens errants, y compris en encourageant une possession responsable des chiens.

Le Système mondial d'information sanitaire (*www.oie.int/wahid*) est un système mondial de notification en ligne qui aide les Pays membres de l'OIE à notifier les cas de rage chez l'animal. Le « processus d'évaluation de la performance des services vétérinaires », le programme de jumelage des laboratoires ainsi que le réseau de laboratoires de référence et de centres collaborateurs fournissent des conseils pour étayer des politiques de développement, un appui à la conception des stratégies et une assistance technique pour le diagnostic, le contrôle et l'élimination de la rage chez les animaux, tout en aidant les pays à renforcer leurs services vétérinaires, leurs laboratoires, leur surveillance et leur système de déclaration.

Lors de l'Assemblée mondiale des Délégués de l'OIE de 2016, les Pays membres se sont engagés à poursuivre leurs efforts pour encourager les volontés politiques et l'engagement social à long terme vers une élimination de la rage (*20*). Ils ont exhorté l'OIE et les parties intéressées à poursuivre leurs efforts pour éliminer la rage humaine transmise par les chiens d'ici 2030, en tant que priorité d'intérêt public.

Alliance mondiale pour le contrôle de la rage (GARC), Partenaires pour la prévention de la rage et Journée mondiale de la rage

Le GARC est le principal organisme de bienfaisance enregistré à se vouer spécifiquement à réduire le fardeau mondial de la rage. Sa mission est de mettre un terme aux décès humains dus à la rage et d'atténuer le fardeau de la rage chez les animaux, en particulier chez les chiens (*www. rabiesalliance.org/*).

Le GARC a contribué à la création de Partenaires pour la prévention de la rage (*Partners for Rabies Prevention, 21*), un groupe informel qui comprend les principales agences internationales ayant un intérêt pour la rage, dont l'OMS, la FAO, l'OIE, les centres collaborateurs et les laboratoires de référence de l'OMS et de l'OIE, les organisations non gouvernementales pour la protection des animaux, les réseaux d'experts de la rage et des représentants de l'industrie. Les Partenaires pour la prévention de la rage ont initié des études et des projets pour les activités de contrôle et la promotion de l'élimination de la rage, dont : une réévaluation du fardeau mondial de la rage transmise par les chiens (*22*), une enquête mondiale sur le caractère obligatoire de la notification de la rage (*23*) ainsi que le *Blueprint for rabies prevention and control* (24) qui inclut l'approche par étapes vers l'élimination de la rage (*25*).

La Journée mondiale de la rage, une campagne du GARC (*https://rabiesalliance.org/world-rabies-day*), a été inaugurée en 2006 afin d'augmenter la

prise de conscience et de mobiliser des ressources pour prévenir la rage chez l'homme et contrôler la rage chez l'animal. Au cours des 10 dernières années, la campagne a organisé 1717 manifestations dans 116 pays, avec des activités allant de campagnes de sensibilisation à des séminaires de formation professionnelle en passant par des promenades de chien, ce qui a engendré des annonces gouvernementales d'engagement dans les politiques de contrôle de la rage (*26*).

Plus récemment, le GARC a organisé plusieurs cours sanctionnés par un certificat pour renforcer les capacités dans le contrôle de la rage, cours qui sont en accès libre sur la plateforme d'éducation du GARC (*https://rabiesalliance.org/capacity-building*). Ces cours comprennent un certificat d'éducateur à la rage (pour former les éducateurs communautaires), un certificat de manipulation et de vaccination des animaux (pour les techniciens en santé animale et le personnel de vaccination des chiens), un certificat de prestataire de soins communautaire (pour les volontaires de la communauté) et un certificat de soins de santé communautaire (pour les professionnels de la santé).

Mission Rabies

Mission Rabies est une organisation internationale non gouvernementale qui met en œuvre des programmes d'élimination de la rage dans les régions endémiques. Ses projets phares se déploient dans l'état indien de Goa, dans la ville de Ranchi au Jahrkhand et dans le sud du Malawi et se font en partenariat avec les gouvernements locaux. Les campagnes comprennent la vaccination de masse des chiens, l'éducation à la rage, la sensibilisation des communautés et la surveillance de la rage transmise par les chiens. Une application pour smartphones unique en son genre et fondée sur les technologies géospatiales a été développée pour améliorer l'évaluation épidémiologique des stratégies de contrôle et pour diriger les équipes dans les régions reculées. À ce jour, plus de 800'000 données ont été saisies sur cette plateforme en Asie, en Afrique et en Europe. En 2016, un total de 213'423 chiens a été vacciné, 540'000 enfants ont été sensibilisés à la rage et 64 chiens enragés testés positifs pour la rage. La campagne du Malawi repose sur une combinaison de vaccinations en point central et en porte-à-porte, tandis que pour les campagnes en Inde, des approches capture-vaccin-relâche ou porte-à-porte sont utilisées. À Goa, le soutien financier de la campagne est assuré par le gouvernement de Goa et les installations d'analyses par FAT sont établies dans l'unité gouvernementale d'investigation diagnostique pour garantir des analyses rapides et la déclaration des cas de rage. Depuis l'intensification du contrôle de la rage en 2014, le nombre de décès humains dus à la rage est passé de 17 en 2014 à 5 en 2015 et à 1 en 2016. Des campagnes pilotes ont également été menées au Sri Lanka, en Ouganda et en République-Unie de Tanzanie par l'intermédiaire d'organisations partenaires afin d'appuyer des protocoles de terrain efficaces à plus grande échelle.

Société mondiale de protection des animaux

La Société mondiale de protection des animaux est une organisation internationale non gouvernementale engagée à lutter contre toutes les formes de cruauté envers les animaux ; elle dispose d'une expertise particulière dans la gestion des chiens errants dans diverses communautés du monde. L'organisation travaille avec les gouvernements et avec les organismes internationaux, y compris l'OMS, l'OIE, la FAO et le GARC, ainsi qu'avec d'autres organisations non gouvernementales et avec les communautés locales pour veiller à ce que les populations de chiens soient gérées sans cruauté (*https://www.worldanimalprotection.org/*).

La Société mondiale de protection des animaux préconise une approche « Une seule santé » pour gérer les populations canines et des interventions efficaces, éthiques et durables pour permettre une coexistence harmonieuse entre le chien et l'homme (*27*). L'objectif de sa campagne « Collier rouge » de 2011 à 2016 était de mettre fin à l'abattage cruel des chiens en réponse à la rage au Bangladesh, en Chine, en Indonésie, aux Philippines et en République-Unie de Tanzanie (Zanzibar). En Afrique, la Société mondiale de protection des animaux travaille de concert avec le gouvernement kenyan pour une évaluation pilote de sa stratégie nationale d'élimination de la rage et avec la Sierra Leone au développement de sa stratégie nationale d'élimination de la rage et de gestion de la population canine. Elle travaille en partenariat avec le GARC pour l'élimination de la rage dans plusieurs autres pays d'Afrique par l'intermédiaire du PARACON et œuvre également au Brésil, en Chine et au Costa Rica pour développer une approche « Une seule santé » de la gestion de la population canine.

13.2.2 Réseaux régionaux

Afrique

Le PARACON a été créé en 2015 pour renforcer les capacités d'un réseau d'experts de la rage en Afrique, né de la fusion du Groupe pour la rage d'Afrique australe et d'Afrique de l'Est et du Bureau africain d'experts de la rage, et incluant des pays africains qui n'étaient jusqu'alors pas associés à l'une ou à l'autre de ces organisations. Par le biais d'ateliers menés par le PARACON ou par des réseaux régionaux similaires, le GARC et les partenaires internationaux utilisent des outils comme le « rabies blueprint » et l'approche par étapes de l'élimination de la rage pour aider les pays à progresser vers l'élimination de la rage transmise par les chiens (*28*). Le nouveau Bulletin épidémiologique du PARACON améliorera la perception et la visibilité de la surveillance et des autres données nécessaires pour suivre les progrès du contrôle (*29*).

Amériques

En Amérique latine, le REDIPRA se tient tous les 2 ans pour réviser les stratégies de contrôle de la rage, émettre des recommandations à l'intention des pays et coordonner la réponse régionale. Le 15e REDIPRA, organisé au Brésil en 2015, a exhorté à la surveillance des derniers sites de rage transmise par les chiens (*30*). En 2015, un sous-groupe a été créé pour la Bolivie, le Chili, la Colombie, l'Équateur, le Pérou et le Venezuela, coordonné par le PANAFTOSA–PAHO, par l'Organisme andin de la santé et par l'Organisation du traité de coopération amazonienne. Une conférence internationale sur la rage aux Amériques (*http://www.rabiesintheamericas.org/*) est organisée chaque année pour examiner et discuter les recherches en matière de rage ainsi que son contrôle dans la région. Cette réunion dispose d'un comité international composé de membres du Brésil, du Canada, du Mexique et des États-Unis.

Asie

L'OMS, la FAO et l'OIE ont mis sur pied en 2010 un mécanisme fonctionnel de coordination pour la collaboration intersectorielle afin de prévenir et de contrôler les zoonoses de l'Asie-Pacifique, soutenu par la Commission européenne et financé par le projet « maladies émergentes hautement pathogènes » (*31*). Un atelier tripartite a depuis été organisé pour mettre en œuvre le concept « Une seule santé » dans les Pays membres.

L'OMS, l'Institut Pasteur et l'Université de Lausanne ont organisé le premier cours de formation international sur la surveillance et le contrôle de la rage pour les pays asiatiques à Phnom Penh, Cambodge, en octobre 2015, afin de mettre en place des réseaux de sensibilisateurs locaux dans sept pays. Ce cours avait eu lieu au Sénégal en 2013 avant d'être repris au Cambodge en 2015, puis au Cameroun en 2016. Le prochain cours sera organisé à Téhéran, République islamique d'Iran, en octobre 2017 pour les pays du Moyen-Orient et d'Asie centrale.

Europe

Le Bulletin européen de l'OMS sur la rage a été créé en 1977 et est hébergé par le Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance et la recherche en matière de rage à l'Institut

Friedrich-Loeffler en Allemagne. Cette base de données est utilisée dans plus de 40 pays d'Europe pour déclarer chaque trimestre les cas confirmés de rage chez l'homme ainsi que chez les animaux sauvages ou domestiques. Des cartes créées par l'agrégation des données nationales de surveillance sont en accès libre en ligne (*https://www.who-rabies-bulletin.org/*).

Les cas de rage humaine et l'épidémiologie de la rage sont également présentés dans

Eurosurveillance, un journal scientifique à comité de lecture publié par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (*http://www.eurosurveillance.org/*).

Le sous-groupe rage du comité de réflexion sur l'éradication des maladies animales de l'Union européenne comprend des experts du secteur privé et public. Sa tâche est d'évaluer et de fournir des recommandations sur les campagnes de VOR cofinancées dans les États membres de l'Europe et dans les pays limitrophes non membres. Ses rapports sont publiés en ligne et sont accessibles au public (https://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/surveillance_en).

Depuis 2008, le Laboratoire de référence pour la rage de l'Union européenne à Nancy, France, organise des réunions annuelles des laboratoires nationaux d'Europe pour la rage afin d'harmoniser les techniques diagnostiques.

Moyen et Extrême-Orient

Le bureau d'experts de la rage pour le Moyen-Orient et l'Europe de l'Est est un réseau interrégional mis sur pied en 2010. Il se compose de représentants des pays d'Asie centrale, d'Europe, du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord où la rage est enzootique qui travaillent à améliorer le contrôle et la prévention de la rage au niveau local, régional et mondial. Ses membres se sont réunis pour la troisième fois en 2015 à Lyon, France, afin d'examiner la situation actuelle en matière de rage au sein du réseau et de discuter de l'utilisation de l'approche « Une seule santé » contre la rage (*32*).

13.3 References

1. Rabies is a tripartite (WHO–FAO–OIE) priority. Paris: World Organisation for Animal Health; 2014.
2. The FAO–OIE–WHO collaboration. A tripartite concept note. Geneva: World Health Organization; 2010.
3. FAO, OIE, WHO. The tripartite's commitment. Providing multi-sectoral, collaborative leadership in addressing health challenges. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2017 (I7377EN/1/06.17) (http://www.fao.org/3/b-i7377e.pdf).
4. Global elimination of dog-mediated rabies: report of a global rabies conference, 10–11 December 2015. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204621/1/WHO_HTM_NTD_NZD_2016.02_eng.pdf).

5. Fahrion AS, Taylor LH, Torres G, Müller T, Dürr S, Knopf L et al. the road to dog rabies control and elimination – What keeps us from moving faster? Front Public Health. 2017;5:103.

6. Fahrion AS, Mikhailov A, Abela-Ridder B, Giacinti J, Harriesa J. Human rabies transmitted by dogs: current status of global data, 2015. Wkly Epidemiol Rec. 2016;91(2):13–20.

7. From concept to completion (website). Geneva: World Health Organization (http://www.who.int/neglected_diseases/news/from-concept-to-completion-elimination-of-canine-rabies/en/).

8. Stimulus package for eliminating dog-mediated human rabies: a concept. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254044/1/WHO-HTM-NTD-NZD-2016.6-eng.pdf).

9. Gongal G, Wright AE. Human rabies in the WHO Southeast Asia Region: forward steps for elimination. Adv Prev Med. 2011;2011:383970.

10. Strategic framework for elimination of human rabies transmitted by dogs in the South-East Asia region. Geneva: World Health Organization; 2012.

11. Prevention and control of Rabies in SAARC countries. New Delhi: WHO Regional Office for South East Asia; 2016 (http://www.searo.who.int/entity/emerging_diseases/documents/sea_cd_316.pdf).

12. Resolution CD55R9. Plan of action for the elimination of neglected infectious diseases and post-elimination actions 2016–2022. 55th Directing Council. 68th Session of the Regional Committee of WHO for the Americas; Wahington DC: Pan American Health Organization; 2016 (http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=36408&Itemid=270&lang=en).

13. AGA in action (website). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2012 (http://www.fao.org/ag/againfo/home/en/news_archive/aga_in_action/2010_Animal_Health_Clubs_3.html).

14. An introduction to FAO's rabies stakeholder consultations (RASC) (website). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; undated (http://aphca.org/publications/Tool_I_Introduction_FAO_Rabies_stakeholder_consultations1_final.pdf).

15. The rabies A-teams in action on Bali! (video). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2014; (https://www.youtube.com/watch?v=ZFZxfnQsPyw).

16. Dog population management. FAO/WSPA/IZSAM expert meeting, Banna, 2011. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2014.

17. Sixth meeting of the GF-TADs Global Steering Committee. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2013 (http://www.fao.org/3/a-bl340e.pdf).

18. Rabies (infection with rabies virus). In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016 (http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.17_RABIES.pdf).

19. Terrestrial animal health code. Paris: World Organisation for Animal Health; 2011 (https://www.oie.int/doc/ged/D10905.PDF).

20. Resolutions adopted by the World Assemby of Delegates of the OIE during its 84th General Session. Paris: World Organisation for Animal Health; 2017 (http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/About_us/docs/pdf/Session/2016/A_RESO_2016_public.pdf).

21. Lembo T, Attlan M, Bourhy H, Cleaveland S, Costa P, De Balogh K et al. Renewed global partnerships and redesigned roadmaps for rabies prevention and control. Vet Med Int. 2011;2011:923149.

22. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(4):e0003709.

23. Taylor LH, Knopf L. Surveillance of human rabies by national authorities – a global survey. Zoonoses Public Health. 2015;62(7):543–52.

24. Lembo T, Partners for Rabies Prevention. The blueprint for rabies prevention and control: a novel operational toolkit for rabies elimination. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(2):e1388.

25. Coetzer A, Kidane AH, Bekele M, Hundera AD, Pieracci EG, Shiferaw ML et al. The SARE tool for rabies control: current experience in Ethiopia. Antiviral Res. 2016;135:74–80.

26. Balaram D, Taylor LH, Doyle KA, Davidson E, Nel LH. World rabies day – a decade of raising awareness. Trop Dis Travel Med Vacc. 2016;2(1):19.

27. Humane dog management (website). London: World Animal Protection (https://www.worldanimalprotection.org/sites/default/files/int_files/humane-dog-management.pdf).

28. Scott TP, Coetzer A, De Balogh K, Wright N, Nel LH. The Pan-African rabies control network (PARACON): a unified approach to eliminating canine rabies in Africa. Antiviral Res. 2015;124:93–100.

29. Scott TP, Coetzer A, Fahrion AS, Nel LH. Addressing the disconnect between the estimated, reported, and true rabies data: the development of a regional African rabies bulletin. Front Vet Sci. 2017;4:18.

30. EU funded Highly Pathogenic and Emerging Diseases 3rd Steering Committee Meeting 2012. Paris: World Organisation for Animal Health; 2012 (https://www.oie.int/doc/ged/D11881.PDF).

31. 15th REDIPRA, 16–17 September 2015, Brasilia (http://www.panaftosa.org/redipra15/index.php?option=com_content&view=article&id=81&Itemid=78&lang=en).

32. Picot V, Rasuli A, Abella-Rider A, Saadatian-Elahi M, Aikimbayev A, Barkia A et al. The Middle East and eastern Europe rabies expert bureau (MEEREB) third meeting: Lyon, France (7–8 April, 2015). J Infect Public Health. 2017;10(6):695–701.

14. Recherche

Les axes de recherches futures concernent le moyen de limiter l'impact de la rage sur les individus et les populations, de fournir à la fois des preuves et de nouveaux outils pour améliorer les stratégies de prévention et de gestion ainsi que l'exécution des interventions chez l'humain et chez l'animal. Les domaines de recherche future considérés prioritaires sont énumérés ci-après.

14.1 Améliorer l'exécution des programmes d'intervention en matière de rage

Les programmes existants nécessitent de meilleures méthodes de mise en place des interventions, tant pour la rage humaine que chez l'animal. Des protocoles bien conçus, des indicateurs statistiques rigoureux et un échantillonnage non biaisé sont essentiels à la recherche opérationnelle, tandis que des groupes témoins appropriés devraient si possible être inclus dans l'évaluation des interventions. La recherche devrait porter notamment sur :

- L'innovation et le développement de nouveaux vaccins en collaboration avec l'industrie pour optimiser leur rapport coût-efficacité, l'approvisionnement des communautés, leur stockage, leur thermostabilité et leur durée de conservation, tout en préservant la sécurité et l'efficacité des vaccins.
- Des méthodes novatrices et coût-efficaces pour fournir des produits biologiques antirabiques aux populations reculées n'ayant qu'un accès limité, voire aucun accès aux soins de santé. Ces méthodes incluent notamment la formation du personnel de santé à l'administration intradermique des vaccins antirabiques, l'innovation en matière de chaîne de température contrôlée, la recherche pour faciliter l'administration des vaccins antirabiques (p. ex. par voie sous-cutanée), l'emploi coordonné des chaînes du froid existantes et la décentralisation des centres de prise en charge des morsures d'animaux.
- Des études de démonstration de faisabilité concernant l'impact de l'éducation en matière de prévention des morsures en termes de réduction du nombre de morsures de chiens et de l'exposition potentielle de personnes à la rage.
- L'amélioration des recommandations actuelles pour atteindre une couverture vaccinale de 70% de la population canine afin d'interrompre la transmission de la rage. Celles-ci devraient préciser si la vaccination ciblée des chiens à risque doit être prioritaire dans les régions où la transmission est élevée.
- Des recherches appliquées sur l'intégration du contrôle de la rage canine dans d'autres programmes de santé humaine ou animale.

14.2 Améliorer la qualité et l'accessibilité des données sur la rage

Il est essentiel de disposer de données précises sur le fardeau de la maladie et sur le risque pour définir des priorités régionales, nationales et infranationales en termes de prévention et de contrôle de la rage. Des recherches sont nécessaires pour améliorer les capacités de diagnostic et de surveillance, en particulier dans les contextes endémiques à faible revenu. Ces priorités comprennent notamment:

- L'évaluation de nouvelles méthodes pour améliorer la surveillance dans les contextes endémiques, comme des études de démonstration de faisabilité concernant l'impact de la prise en charge intégrée des cas de morsure (*1*), de l'autopsie verbale des cas de rage, du diagnostic

chez les patients atteints d'encéphalite (*2*) ainsi que de nouvelles technologies pour améliorer la détection et la notification des cas de rage.

- L'innovation en termes de stratégies pour stimuler l'adoption, sur le terrain, de tests diagnostiques décentralisés de la rage et l'évaluation de leur impact sur l'efficacité (c'est à dire la sensibilité, la représentativité et la rapidité) de la surveillance. Ceci passe par exemple par l'optimisation des méthodes de recueil et de préparation des échantillons sur le terrain ou au chevet du patient, ou par l'élaboration d'un test ante mortem spécifique et sensible qui puisse être utilisé sur le terrain ou en milieu de soins.

- Des plateformes de saisie des données robustes et pérennes pour faciliter le transfert des données du terrain aux services sanitaires centraux et aux bases de données régionales et mondiales. Cela améliorerait les estimations du fardeau de la maladie au niveau national, régional et mondial. La modélisation pourrait servir à obtenir des estimations en cas de données insuffisantes.

- Des normes internationales pour le diagnostic de la rage, y compris pour les techniques moléculaires ainsi qu'au niveau des moyens de contrôle de la qualité de ces tests afin de garantir des résultats fiables.

- Des méthodes pour quantifier la robustesse des systèmes de surveillance de la rage qui puissent être utilisées en conjonction avec les processus visant à valider et à vérifier que l'objectif de zéro décès humain dû à la rage canine est atteint (voir chapitre 12). Cela pourrait notamment porter sur une meilleure compréhension des processus responsables du maintien ou de l'élimination de la rage dans certains lieux ainsi que la caractérisation virale pour déduire les liens épidémiologiques entre les infections et déterminer l'origine de la transmission.

14.3 Données probantes et nouveaux outils pour améliorer la prévention et la prise en charge de la rage

De nouveaux outils pourraient simplifier la mise en place des programmes, améliorer les capacités diagnostiques et rendre la PPE et les RIG plus accessibles. En ce qui concerne les produits biologiques antirabiques, des recherches devraient être menées pour obtenir des données cliniques solides sur les résultats immunologiques de protocoles accélérés de PPE ou de PrEP ainsi que sur des alternatives aux RIG, tels les mAb. Ces priorités comprennent ntamment :

- Des recherches plus poussées sur le rapport coût-efficacité, la faisabilité et l'avantage potentiel de nouveaux outils pour l'administration des vaccins, tels que systèmes d'injection sans aiguille, à micro-aiguille ou les dispositifs transdermiques.

- L'utilisation de nouveaux produits d'immunocontraception pour améliorer la gestion des populations animales et pour associer une stérilisation chirurgicale ou non chirurgicale à la vaccination antirabique parentérale ou orale (3). Ces produits devraient être testés sur des chiens pouvant être étroitement suivis afin de déterminer leur innocuité, leur effet à long terme au niveau de la population, leur faisabilité et leur rapport coût-efficacité.

- Des protocoles concernant les données et la taille des échantillons nécessaires pour prouver na non-infériorité de nouveaux régimes de PEP ou de PrEP. Ces protocoles serviraient aussi à établir des réglementations pour l'évaluation des produits biologiques antirabiques ou d'autres nouveaux produits, tels que les anticorps monoclonaux.

- Des recommandations pour l'immunisation des individus exposés de manière répétée, qu'il s'agisse de l'espacement optimal des PEP ou du nombre de rappels au cours de la vie. Une meilleure compréhension des facteurs qui déterminent la séroconversion et l'issue clinique chez les individus immunodéprimés serait utile.

- Le développement de vaccins conférant une protection contre les autres souches de lyssavirus (lyssavirus des phylogroupes II et III), par exemple sous forme de vaccins multivalents, et des études supplémentaires sur l'activation et la protection induites par les nouveaux vecteurs vaccinaux et adjuvants à utiliser en PEP. La caractérisation de nouvelles espèces de lyssavirus devrait spécifier si les produits biologiques disponibles sur le marché offrent une protection croisée.

- Des études sur l'administration intraveineuse des immunoglobulines antirabiques (notamment pour les expositions sans morsure) et sur les titres d'anticorps requis pour assurer une immunisation passive ainsi que sur la durée de celle-ci (en particulier pour les anticorps monoclonaux).

- Le développement et la validation de médicaments efficaces pour la PEP et/ou de traitements antiviraux pour les patients atteints de rage clinique (voir *chapitre 6*). Les nouveaux traitements devraient être validés uniquement par des centres de référence dotés de ressources adéquates et dont les équipes sont qualifiées et expérimentées (ou sous la direction d'experts) dans la prise en charge des patients atteints de rage, selon des protocoles éthiquement admis, après discussion avec la famille et décision collégiale et après que les autres maladies (diagnostics différentiels de l'encéphalite rabique) accessibles à un traitement ont été exclues..

Le Comité a souligné l'importance de recherches axées sur des programmes destinés à surmonter les défis que constitue actuellement le contrôle de la rage, permettant de catalyser les efforts pour atteindre l'objectif mondial de zéro décès humain dû à la rage transmise par le chien d'ici 2030. Au-delà de cet objectif, des recherches devraient être menées sur l'interruption de la transmission de la rage et sur le suivi du statut indemne de rage d'un territoire, tout en s'élargissant pour inclure les lyssavirus autres que le virus de la rage. Les priorités de recherche identifiées peuvent être biaisées dans la mesure où le sondage n'a été ouvert qu'aux participants à la réunion. De manière générale, la recherche devrait améliorer les résultats de santé publique pour les populations à risque de rage.

14.4 References

1. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost–effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. Am J Trop Med Hyg. 2017;96(6):1307–17.
2. Mallewa M, Fooks AR, Banda D, Chikungwa P, Mankhambo L, Molyneux E et al. Rabies encephalitis in malaria-endemic area, Malawi, Africa. Emerg Infect Dis. 2007;13(1):136.
3. Carroll MJ, Singer A, Smith GC, Cowan DP, Massei G. The use of immunocontraception to improve rabies eradication in urban dog populations. Wildl Res. 2011;37(8):676–87.

15. Conclusions

Le Docteur Rungrueng Kitphati (Directeur, Département thaïlandais de lutte contre les maladies) a clos la réunion en remerciant les participants, les organisateurs, les médias et l'Université Chulalongkorn au nom du Ministère thaïlandais de la santé publique. La Docteure Bernadette Abela-Ridder a remercié l'Université Chulalongkorn ainsi que les organisateurs, les groupes de travail et les participants pour leurs contributions, leur participation et leur soutien.

Le Docteur Gowri Yale, Mission Rabies, a partagé un exemple de réussite observé à Goa, un petit état indien peuplé d'environ 2,4 millions d'habitants et de quelques 150 000 chiens. Depuis 2013, le projet a vacciné 50 000 chiens par année et a mis à disposition une équipe éducative pour sensibiliser à la rage dans les écoles et les communautés ainsi qu'une hotline pour signaler les chiens enragés. Le nombre annuel de décès humains dus à la rage est passé de 24 à 5 et aucun cas n'a été rapporté à ce jour pour 2017. Cet exemple éloquent vient s'ajouter à un ensemble de preuves et montre que l'élimination de la rage est réalisable avec les outils existants. Un engagement, une collaboration et un soutien continu pour mettre en œuvre les mesures de contrôle constituent la clé qui permettra d'atteindre l'objectif de zéro décès humain dans le monde d'ici 2030.

16. Remerciements

La Consultation d'experts et le Secrétariat de l'OMS remercient les Dr A. Be-Nazir, Dr J. Blanton, Dr H. Bourhy, Dr D. Briggs, Dr S. Cleaveland, Dr F. Cliquet, Dr V. Del Rio Vilas, Dr H. Ertl, Dr C. Fehlner-Gardiner, Dr T. Fooks, Dr C. Freuling, Dr G. Gongal, Dr K. Hampson, Dr A. Jackson, Dr J. Kotze, Dr M. Lechenne, Dr R. Mani, Dr F.X. Meslin, Dr S. Moore, Dr T. Müller, Dr S. Recuenco, Dr C.E. Rupprecht, Dr S. Schwiff, Dr R. Steffen, Dr A. Tarantola, Dr L. Taylor, Dr G. Torres, Dr A. Vos, Dr M. Vigilato et Dr R. Wallacepour pour leur précieuse contribution à de la rédaction des documents préparatoires et à la mise à jour des chapitres.

Le travail de l'Université de Chulalongkorn, Centre collaborateur de l'OMS pour la recherche et la formation sur les zoonoses virales, pour accueillir cette Consultation a été vivement apprécié et des remerciements particuliers vont aux Dr Thiravat Hemachudha, Dr Supaporn Wacharapleusadee et à Mme Siriporn Ghai.

Annexes

Annexe 1. Liste des participants

Centres collaborateurs de l'OMS

Dr Jesse D. Blanton, Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche pour la rage, Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, Atlanta (GA), USA

Dr Hervé Bourhy, Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche pour la rage, Institut Pasteur, Paris, France

Dr Florence Cliquet, Centre collaborateur de l'OMS pour la recherche et la gestion en matière de lutte contre les zoonoses, Laboratoire de la rage et de la faune sauvage de Nancy, Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Malzeville, France

Dr Christine Fehlner-Gardiner, Centre collaborateur de l'OMS pour le contrôle et l'épidémiologie de la rage chez les carnivores, Centre d'expertise pour la rage, Laboratoire d'Ottawa (Fallowfield), Agence Canadienne d'inspection des aliments, Canada (coprésidence)

Dr Anthony R. Fooks, Centre collaborateur de l'OMS pour la caractérisation du virus de la rage et des virus apparentés, Département de virologie, Agence de santé des animaux et des végétaux, Weybridge, Royaume-Uni

Dr Thiravat Hemachudha, Centre collaborateur de l'OMS pour la recherche et la formation en matière de zoonoses virales, Faculté de médecine, Université de Chulalongkorn, Hôpital du roi Chulalongkorn, Bangkok, Thaïlande (coprésidence)

Dr Boonlert Lumlertdacha, Centre collaborateur de l'OMS pour la recherche sur la pathogénèse et la prévention de la rage, Institut de la reine Saovabha, Croix-Rouge thaïlandaise, Bangkok, Thaïlande

Dr Reeta S. Mani, Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche pour la rage, Département de neurovirologie, Institut national de santé mentale et de neurosciences, Bengaluru, Inde

Dr Thomas Müller, Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance et la recherche sur la rage, Institut de virologie moléculaire et de biologie cellulaire, Institut Friedrich-Loeffler-Institut, Institut fédéral de recherche en santé animale, Greifswald-Insel Riems, Allemagne

Dr Simmi, Centre collaborateur de l'OMS pour l'épidémiologie de la rage, Division des zoonoses, Centre national pour le contrôle des maladies, New Delhi, Inde

Dr Ravi Vasanthapuram, Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche pour la rage, Département de neurovirologie, Institut national de santé mentale et de neurosciences, Bengaluru, Inde

Membres du Groupe consultatif d'experts de l'OMS sur la rage

Dr François-Xavier Meslin, consultant, Genève, Suisse

Dr Louis Hendrik Nel, Alliance mondiale pour le contrôle de la rage et Université de Pretoria, Pretoria, Afrique du Sud

Dr Beatriz Quiambao, Institut de recherche en médecine tropicale, Manille, Philippines

Dr Charles E. Rupprecht, Institut Wistar, Philadelphie (PA), USA

Dr Naseem Salahuddin, Hôpital Indus de Karachi, Karachi, Pakistan

Dr Mysore Kalappa Sudarshan, Institut Rajiv Gandhi de santé publique et Centre pour le contrôle des maladies, Bengaluru, Inde

Autres experts

Dr Hossein Bannazadeh Baghi, Centre de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales, Tabriz, Université des sciences médicales, Tabriz, République islamique d'Iran

Dr Deborah Briggs, Collège de médecine vétérinaire de l'Université d'État du Kansas, Manhattan (KS), USA

Dr Andrea Britton, Vets Beyond Borders, Melbourne (VIC), Australie

Dr Joel Jackson Changalucha, Ifakara Health Centre, Morogoro, République-Unie de Tanzanie

Dr Sarah Cleaveland, Université de Glasgow, Glasgow, Royaume-Uni

Dr Victor J. Del Rio Vilas, École de médecine vétérinaire, Université du Surrey, Guildford, Royaume-Uni

Dr Sampath Gade, Secunderabad, Inde

Dr Amila Gunesekera, Hôpital national du Sri Lanka, Mattegoda, Sri Lanka

Dr Katie Hampson, Université de Glasgow, Glasgow, Royaume-Uni

Dr Soawapak Hinjoy, Ministère de la santé publique, Bangkok, Thaïlande

Dr Alan C. Jackson, Département de neurologie, Université de Manitoba, Winnipeg, Canada

Dr S.M. Golam Kaisar, Contrôle des maladies émergentes, ré-émergentes et des maladies transmissibles, Direction générale des services de santé, Dhaka, Bangladesh

Dr Sim Kheng, Ministère de la santé, Phnom Penh, Cambodge

Dr Rungrueng Kitphati, Département du contrôle des maladies, Ministère de la santé publique, Bangkok, Thaïlande

Dr Johann Kotzé, consultant, Malelane, Afrique du Sud

Dr Mohammed Lakranbi, Ministère de la santé, Rabat, Maroc

Dr Monique Léchenne, Institut tropical et de santé publique suisse, Bâle, Suisse

Dr Sowath Ly, Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodge

Dr Gina R Manlapig, Département de la santé, Bureau régional III, San Fernando, Philippines

Dr Susan Moore, Collège de médecine vétérinaire de l'Université d'État du Kansas, Manhattan (KS), USA (co-rapporteur)

Dr Thumbi Mwangi, Institut de recherche médicale du Kenya et Université d'État de Washington, Kisumu, Kenya

Dr Athman Mwatondo, Département des services préventifs et consultatifs de santé, Unité des maladies zoonotiques, Ministère de la santé, Nairobi, Kenya

Dr Ashwath Narayana, Institut des sciences médicales de Kempegowda, Bengaluru, Inde

Dr Thi Thanh Huong Nguyen, Institut national d'hygiène et d'épidémiologie, Hanoi, Vietnam

Dr Sergio Recuenco Cabrera, Département de médecine préventive et de santé publique, Université nationale de San Marcos, Lima, Pérou

Dr Amadou Sall, Institut Pasteur du Sénégal, Dakar, Sénégal

Dr Robert Steffen, Centre collaborateur de l'OMS pour la médecine des voyages, Institut d'épidémiologie, de biostatistique et de prévention, Université de Zurich, Zurich, Suisse

Dr Richard Suu-Ire, Commission forestière du Ghana, Accra, Ghana

Dr Arnaud Tarantola, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, Noumea, Nouvelle-Calédonie

Dr Tenzin Tenzin, Centre national de santé animale, Timphu, Bhoutan

Dr Pornchai Thurin, Ministère de la santé publique, Bangkok, Thaïlande

Dr Caroline Trotter, Université de Cambridge, Département de médecine vétérinaire,

Cambridge, Royaume-Uni

Dr Eduardo Undurraga, Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, Atlanta (GA), USA

Dr Ryan Wallace, Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, Atlanta (GA), USA

Dr Henry Wilde, Centre collaborateur de l'OMS pour la recherche et la formation en matière de zoonoses virales, Faculté de médecine, Université de Chulalongkorn, Hôpital du roi Chulalongkorn, Bangkok, Thaïlande

Dr Wenwu Yin, Centre chinois pour le contrôle et la prévention des maladies, Pékin, Chine

Représentants d'autres organisations

Dr Katinka de Balogh, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Bangkok, Thaïlande

Observateurs

Dr Xinghua Che, Affaires réglementaires internationales, Liaoning Cheng Da Biotechnology Co. Ltd, Shenyang, Chine

Dr Nirav Desai, CPL Biologicals Pvt. Ltd., Gujarat, Inde

Ms Siriporn Ghai, Centre collaborateur de l'OMS pour la recherche et la formation en matière de zoonoses virales, Faculté de médecine, Université de Chulalongkorn, Hôpital du roi Chulalongkorn, Bangkok, Thaïlande

Mr Saleh Khan, consultant, Genève, Suisse

Dr Sanjeev Kumar, Zydus Cadila, Gujarat, Inde

Dr Emily Mudoga, Société mondiale de protection des animaux, Nairobi, Kenya

Dr Valentina Picot, Fondation Mérieux, Lyon, France

Dr Scott Preiss, GlaxoSmithKline, Wavre, Belgique

Ms Gill Sivyer, consultant, Genève, Suisse

Dr Supaporn Wacharapluesadee, Centre collaborateur de l'OMS pour la recherche et la formation en matière de zoonoses virales, Faculté de médecine, Université de Chulalongkorn, Hôpital du roi Chulalongkorn, Bangkok, Thaïlande

Dr Gowri Yale, Mission Rabies, Bengaluru, Inde

Secrétariat de l'OMS

Dr Bernadette Abela-Ridder, Cheffe de l'Unité des zoonoses négligées, Département de lutte contre les maladies tropicales négligées

Dr Elkhan Gasimov, Paludisme et autres maladies à transmission vectorielle, Bureau régional pour l'Europe, Copenhague, Danemark

Dr Gyanendra Gongal, Sécurité des aliments et zoonoses, Bureau regional pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde

Mme Joss Kessels, Unité des zoonoses négligées, Département de lutte contre les maladies tropicales négligées (co-rapporteur)

Dr Lea Knopf, Unité des zoonoses négligées, Département de lutte contre les maladies tropicales négligées

Dr Marco Vigilato, Zoonoses, Organisation panaméricaine de la santé/Bureau regional pour les Amériques, Washington DC, USA

Ms Naoko Obara, Unité des zoonoses négligées, Département de lutte contre les maladies tropicales négligées

Dr Nhu Nguyen Tran Minh, Agent technique, Bureau régional pour l'Est de la Méditerranée, Le Caire, Égypte

Annexe 2. Formulaire d'enregistrement des cas d'exposition potentielle à la rage

Cas no. : Date : Heure :

Détails concernant le patien

Nom : Âge : Sexe :

Adresse :

Téléphone (privé et portable) :

Téléphone (professionnel) :

Médecin traitant et tél. :

Détails concernant l'exposition

Pays et ville : Date de l'exposition :

Date du voyage :

Nature de l'exposition: morsure/léchage/salive/griffure/autre (à spécifier) :

Site d'exposition :

La peau est-elle perforée ? Oui/Non La/les blessures ont-elles saigné ? Oui/Non

Nombre de blessures :

Profondeur de la / des morsures : Superficiel/profond

Catégorie d'exposition de l'OMS: I / II / III :

Details of animal

Type d'animal : sauvage/domestique Espèce :

Morsure : provoquée/non provoquée: (détails) :

Le propriétaire/le domicile de l'animal sont-ils connus ? Oui/Non

Des efforts ont-ils été faits pour suivre l'animal ? Oui/Non

Quand l'animal a-t-il été vu en vie pour la dernière fois ?

Statut vaccinal de l'animal, au cas où il serait connu :

Détails concernant le traitement

Antécédents de vaccination antirabique du patient:

A-t-il/elle reçu précédemment deux doses au moins de vaccin antirabique par voie intramusculaire ou intradermique, à titre de prophylaxie pré- ou post-exposition? Oui/Non

Détails (jour/ date / nom du vaccin / no de lot):

A-t-il/elle reçu précédemment des immunoglobulines antirabiques? Oui/Non
Détails (jour/ type (eRIG/hRIG/mAb) / emplacement / volume) :
Autres informations :

Veuillez contacter un virologue ou un médecin et lui présenter les informations ci-dessus.
À défaut, veuillez contacter :

Une prophylaxie antirabique post-exposition a-t-elle été administrée précédemment ? Oui/Non
Quel était le vaccin antirabique administré ? Détails (jour/date etc.) :
Des immunoglobulines antirabiques ont-elles été administrées ? Oui/Non
Localement/par voie systémique :
Autres informations :

Veuillez contacter un virologue ou un médecin et lui présenter les informations ci-dessus.
À défaut, veuillez contacter :

Traitement recommandé

Nettoyage approfondi des plaies avec eau / savon / agent antiviral.
Immunoglobulines antirabiques :
Immunoglobuline antirabique humaine, dose max. 20 UI/kg de poids corporel
Immunoglobuline antirabique équine, dose max. 40 UI/kg de poids corporel
Site d'injection :
Poids du patient (kg) : Volume recommandé (UI et ml) :
Cycle post-exposition défini ? Oui/Non

- Vaccination antirabique (recommandée pour les expositions de catégorie II et III de l'OMS) :
  - Intradermique deux jours, deux sites: jours 0 et 3 (2 sites)
  - Intramusculaire deux jours, un site: jours 0 et 3 (1 site)
  - Intradermique un jour, quatre sites: jour 0 (4 sites)
- Régime standard pour les sujets sans immunisation préalable* :
  - Intradermique, une semaine, deux sites: (2 sites) jours 0, 3 et 7
  - Intramusculaire, deux semaines, un site: (1 site) jours 0, 3, 7, et entre les jours 14 et 28

– Intramusculaire, trois semaines: jours 0 (2 sites), 7 (un site), et 21 (un site)
– Autre (veuillez spécifier)

* Les sujets sont considérés comme préalablement vaccinés contre la rage s'ils ont reçu au moins deux doses de vaccin antirabique par voie intramusculaire/intradermique, à titre de prophylaxie pré- ou post-exposition.

Le médecin traitant a-t-il été informé par lettre/e-mail/téléphone/SMS ? Oui/Non

Nom, téléphone et signature du médecin ayant rempli le formulaire:

Annexe 3. Vaccins antirabiques humains et leurs producteurs, dans le monde (état : août 2017)

Vaccin	Marque	Producteur	Pays	Lignée cellulaire	Pré-qualifié par l'OMS	Type
PVRV	N/A	Butantan Institute	Brésil	Cellules Vero	Non	Liquide
HDCV	Chengdu Kanghua	Chengdu Kanghua	Chine	Cellules diploïdes humaines	Non	Lyophilisé
PVRV	SPEEDA	Liaoning Chengda Co.	Chine	Cellules Vero	Non	Lyophilisé
PVRV	N/A	Changchun Changsheng Life Sciences Ltd.	Chine	Cellules Vero	Non	Lyophilisé
PVRV	N/A	Guangzhou Nuocheng Biological Products Co.	Chine	Cellules Vero	Non	Lyophilisé
PVRV	N/A	Ningbo RongAn Biological Pharmaceutical Co.	Chine	Cellules Vero	Non	Lyophilisé
PVRV	N/A	Jilin Maifeng Biological Pharmaceutical Co.	Chine	Cellules rénales de hamster	Non	Liquide
PPHKCV	N/A	Zhongke Biological Pharmaceutical Co.	Chine	Cellules rénales de hamster	Non	Liquide
PPHKCV	N/A	Henan Yuanda Biological Pharmaceutical Co	Chine	Cellules Vero	Non	Liquide
PIKA, inactivé, avec adjuvant à base de TLR3		Yisheng Biopharma Inc.	Chine	Cellules Vero	Non	?
PVRV	Verorab	Sanofi Pasteur	France	Cellules Vero	Oui	Lyophilisé
HDCV	Imovax	Sanofi Pasteur	France	Cellules diploïdes humaines	Non	Lyophilisé

Vaccin	Marque	Producteur	Pays	Lignée cellulaire	Pré-qualifié par l'OMS	Type
PCECV	Rabavert	GSK	Allemagne	Cellules d'embryons de poulet	Oui	Lyophilisé
PCECV	Rabipur	GSK	Inde	Cellules d'embryons de poulet	Oui	Lyophilisé
HDCV	Rabivax	Serum Institute of India	France	Cellules diploïdes humaines	Non	Liquide
PDEV	Lyssavac-N/ Vaxirab	Zydus-Cadila	Inde	Cellules d'embryons de canard	Production arrêtée	Lyophilisé
PCECV	Vaxirab-N	Zydus-Cadila	Inde	Cellules d'embryons de poulet	Non, successeur de Vaxirab	Lyophilisé
PVRV	Indirab	Bharat Biotech	Inde	Cellules Vero	Non	Lyophilisé
PVRV	Abhayrab	Indian Immunologicals	Inde	Cellules Vero	Non	Lyophilisé
BHKV	Kokav Vaccination	Tarasevich Institute	Fédération de Russie	Cellules rénales de hamster	Non	?
NTV	?	Pasteur Institute Algiers	Algérie	Tissu cérébral de souriceau	Non	Liquide?
NTV	?	Instituto Biológico "Tomás Perón"	Argentine	Tissu cérébral de souriceau	Non	Liquide
NTV	?	Instituto Nacional de Laboratorios de Salud INLASA	Bolivie	Tissu cérébral de souriceau	Non	Liquide
NTV	?	Ethiopian Public Health Institute	Éthiopie	Tissu cérébral de mouton?	Non	Liquide?

BHKV, baby hamster kidney cell vaccine – vaccin préparé sur culture de cellules rénales de hamster nouveau-né ; HDCV, human diploid cell vaccine; vaccin préparé sur culture de cellules diploïdes humaines ; N/A, not available; non disponible ; NTV, nerve tissue vaccine; vaccin à base de tissu nerveux ; PCECV, purified chick embryo cell vaccine; vaccin purifié préparé sur culture de cellules d'embryon de poulet ; PDEV, purified duck embryo cell vaccine; vaccin purifié préparé sur culture de cellules d'embryon de canard ; PPHKCV, purified primary hamster kidney cell vaccine; vaccin purifié préparé en culture primaire de cellules rénales de hamster ; PVRV, purified Vero cell vaccine ; vaccin purifié préparé sur cellules Vero ; PIKA, Polyinosinic Polyctidylic Acid Based Adjuvant

Annexe 4. Quatre étapes pour remplacer les vaccins à base de tissu nerveux par des vaccins antirabiques modernes préparés sur cultures cellulaires ou sur œufs embryonnés

Les pays qui produisent ou utilisent encore des vaccins à base de tissu nerveux devraient suivre cette stratégie en quatre étapes pour remplacer les vaccins à base de tissu nerveux par des vaccins modernes.

Étape 1: Les autorités nationales pertinentes, généralement sous la direction des autorités nationales de santé, prennent la décision définitive de passer des vaccins à base de tissu nerveux aux vaccins modernes. Après examen de la sécurité, de l'immunogénicité et de l'efficacité des vaccins modernes, les autorités évaluent les conditions locales et estiment la faisabilité et le coût du remplacement des vaccins à base de tissu nerveux. L'utilisation de régimes intradermiques moins coûteux pour la prophylaxie pré- et post-exposition de la rage est prise en compte.

Étape 2: Des directives nationales sont formulées pour donner des instructions claires sur l'emploi des vaccins modernes pour la prophylaxie pré- et post-exposition, notamment sur leur utilisation et sur les voies d'administration. De manière analogue, des orientations sont fournies pour l'utilisation des immunoglobulines et des autres produits contre la rage. Ces directives sont rédigées par des experts aux compétences techniques avérées sur la base des recommandations figurant dans les rapports du Groupe consultatif d'experts de l'OMS sur la rage ou d'autres groupes consultatifs de l'OMS ainsi que sur la base de la littérature scientifique récente, de l'expérience des experts internationaux et nationaux et des observations. Elles sont distribuées à tous les centres qui dispensent des prophylaxies pré- et post-exposition. Ces directives reposent sur des politiques claires concernant par exemple la subvention des vaccins (le cas échéant) ou la manipulation des reliquats de vaccin ; elles sont régulièrement mises à jour.

Étape 3: Les centres pour la rage sont constamment approvisionnés en vaccins et en immunoglobulines antirabiques sûrs, efficaces, recommandés par l'OMS et provenant d'un poste central. Une fois la décision prise d'abandonner la production et l'utilisation de vaccins à base de tissu nerveux, l'acquisition de vaccins modernes commence afin d'éviter toute rupture dans l'offre thérapeutique lorsque les vaccins à base de tissu nerveux arriveront à épuisement. La coordination avec les organes réglementaires pour l'homologation de nouveaux produits antirabiques et pour la surveillance des nouveaux vaccins et immunoglobulines antirabiques après leur mise sur le marché est également importante.

Étape 4: Un réseau de centres spécialisés dans les morsures est mis sur pied et forme du personnel à l'administration de prophylaxie pré- et post-exposition et à la prise en charge des effets indésirables ; des quantités adéquates de produits biologiques antirabiques dans ces centres sont assurées. Un système d'orientation est mis sur pied pour maximiser

les bénéfices du régime intradermique et pour réduire la quantité de reliquats de vaccin. Un système d'assurance qualité est institué, avec des normes à suivre par tous les centres. Les gouvernements des provinces et des municipalités sont impliqués dans la création de nouveaux centres, veillant à un approvisionnement pérenne de vaccins, d'immunoglobulines et d'autres produits contre la rage et garantissant la notification et l'investigation des cas de rage humaine ainsi que le suivi des programmes de contrôle de la rage.

Annexe 5. Immunoglobulines antirabiques (RIG) et leurs producteurs, dans le monde (état : août 2017)

Catégorie	Nom du produit ou nom de marque	Formulation	Taille du flacon	Compagnie	Pays
eRIG	Sérum antirabique	200 UI /ml	5 ml	Butantan Institute	Brésil
eRIG	Rabix-IG	200 UI /ml	5 ml	Incepta Pharmacueticals	Inde
eRIG	VINRIG 1500 IU	300 UI /ml	5 ml	Vins Bioproducts Ltd	Inde
eRIG	VINRAB 1000 IU	200 UI /ml	5 ml	Vins Bioproducts Ltd	Inde
eRIG	Abhay-RIG	300 UI /ml	5 ml	Indian Immunological	Inde
eRIG	Sérum antirabique	300 UI /ml	5 ml	Haffkine	Inde
eRIG	EquiRab	300 UI /ml	5 ml	Bharat Serums and Vaccines	Inde
eRIG	EquiRab	200 UI /ml*	5 ml	Bharat Serums and Vaccines	Inde
eRIG	Sérum antirabique	300 UI ml	5 ml	Serum Institute of India	Inde
eRIG	Sérum antirabique	300 UI ml	5 ml	Central Research Institute Kasauli HP	Inde
eRIG	Plasmarab	300 UI /ml	5 ml	Premium Serums	Inde
eRIG	PremiRab (Antisérum rabique I.P)	300 UI /ml	5 ml	Kings Global Biotech Limited	Inde
eRIG	PremiRab	300 UI /ml	5 ml	Premium Serums	Inde
eRIG	PremiRab	200 UI /ml*	5 ml	Premium Serums	Inde
eRIG	Vinrig	300 UI /ml	5 ml	Vins Bioproducts	Inde
eRIG	Vinrab	200 UI /ml*	5 ml	Vins Bioproducts	Inde
eRIG	TRCS eRIG	200 UI ml	5 ml	Queen Saovabha Memorial Institute	Thaïlande

Catégorie	Nom du produit ou nom de marque	Formulation	Taille du flacon	Compagnie	Pays
hRIG	Immunoglobuline antirabique humaine	100 UI ml	2 ou 5 ml	Hualan Biological Bacterin Co.	Chine
hRIG	Immunoglobuline antirabique humaine	100 UI /ml	1, 2 ou 5 ml	Sichuan Yuanda Shuyang Pharmaceutical Co. Ltd	Chine
hRIG	Immunoglobuline antirabique humaine	100, 200 or	N/A	China National Biotec Group (Sinopharm subsidiary)	China
500 UI/ flacon	N/A	China National Biotec Group (filiale de Sinopharm)	Chine	China Biologic Product, Inc.	China
hRIG	Immunoglobuline antirabique humaine	200 UI/ flacon	2 ml	China Biologic Product, Inc.	Chine
hRIG	WeiGuang	100 UI/ flacon	2 ml	Shenzhen Weiguang Biological products Co., Ltd	Chine
hRIG	Imogram Rabies-HT	150 UI/ml	2 ou 10 ml	Sanofi Pasteur	France
hRIG	Berirab-P	150 UI/ml	2 ou 5 ml	CSL Behring AG	USA
hRIG	KamRAB/ KedRAB	150 UI/ml	2 ou 10 ml	Kamada Ltd	Israël
hRIG	Immunoglobuline antirabique humaine	150 UI/ml	500 UI	Bio Products Laboratory Limited	Royaume-Uni
hRIG	HyperRAB S/D	150 UI/ml	2 ou 10 ml	Grifols USA	USA
hRIG	Rabigam	150 UI/ml	2 ml	National Bioproducts	Afrique du Sud
RmAb	Rabishield	40 ou 100 UI/ml	2.5 ml	Serum Institute of India	Inde

*Cette formulation est utilisée pour l'exportation à d'autres pays

Annexe 6. Technique d'administration intradermique des vaccins antirabiques et précautions à observer

La voie intradermique est sûre, immunogène et plus économique que la voie intramusculaire standard. Elle est donc recommandée, en particulier lorsque les ressources en termes de vaccins et de finances sont limitées. Les vaccins antirabiques administrables par voie intramusculaire peuvent être utilisés sans risque par voie intradermique, même si cela constitue une utilisation autre que celle prévue.

L'administration intradermique peut être utilisée chez les sujets immunodéficients ou chez ceux qui reçoivent de la chloroquine, de l'hydroxychloroquine, des corticoïdes à long terme ou d'autres traitements immunosuppressifs.

Le volume d'une dose intradermique de vaccin est inférieur à celui d'une dose intramusculaire. La voie intradermique est donc particulièrement adaptée pour traiter plusieurs patients dans le même centre, dans l'intervalle recommandé de 6 heures après reconstitution du vaccin. Comme les vaccins antirabiques actuellement disponibles ne contiennent pas d'agent conservateur, ils doivent être réfrigérés après reconstitution et jetés après 6 heures.

Étapes préliminaires avant l'administration intradermique de vaccins antirabiques :

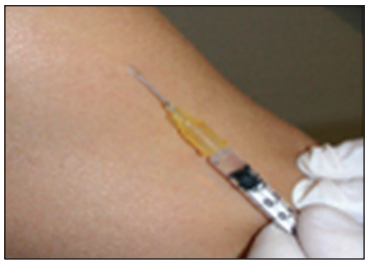
Avant d'administrer un vaccin antirabique par voie intradermique :

- L'ensemble du personnel doit être correctement formé à la technique d'administration intradermique.
- Si le vaccin est administré dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition, des étapes supplémentaires doivent être observées : la plaie doit être nettoyée (lavage et antisepsie) et, s'il y a lieu, la dose adéquate d'immunoglobuline antirabique administrée.
- Une seringue de 1.0 ml appropriée (seringue à insuline ou à tuberculine) et une aiguille hypodermique fine seront utilisées. L'emploi de seringues munies d'une aiguille fixe permet, en réduisant l'espace mort de l'aiguille, de maximiser les économies tout en assurant l'administration d'un volume précis.
- Le protocole intradermique est à choisir. L'OMS recommande le régime intradermique sur une semaine, deux sites (2-2-2-0-0) pour la prophylaxie post-exposition (voir *paragraphe 8.3.3*).

Administration intradermique des vaccins antirabiques

Étape 1

Reconstituez le vaccin avec le volume approprié de diluant fourni par le fabricant, juste avant son administration et en respectant les mesures usuelles d'asepsie. Veillez à ne pas utiliser un diluant différent ou une quantité différente de diluant.



Remplissez la seringue avec la quantité de vaccin nécessaire pour injecter un patient, en prenant les précautions de stérilité adéquates. Expulsez soigneusement les bulles d'air.

Désinfectez le site d'injection avec un antiseptique puis étirez la surface de la peau et introduisez l'extrémité de l'aiguille (le biseau regardant vers le haut) dans la couche supérieure de la peau (derme) en vous assurant que l'aiguille et la seringue sont quasiment parallèles à la surface de la peau.

Étape 2

Commencez à injecter le vaccin. Si l'aiguille n'est pas dans la bonne position, vous sentirez une résistance considérable.

Une papule en relief, dont la surface ressemble à une pelure d'orange et d'un diamètre de 6 à 8 mm, apparaîtra immédiatement.

Si le vaccin s'injecte facilement ou qu'aucune papule n'apparaît, c'est qu'il a été administré par voie sous-cutanée, à savoir trop profondément. Dans ce cas, l'injection sera répétée de manière correcte.

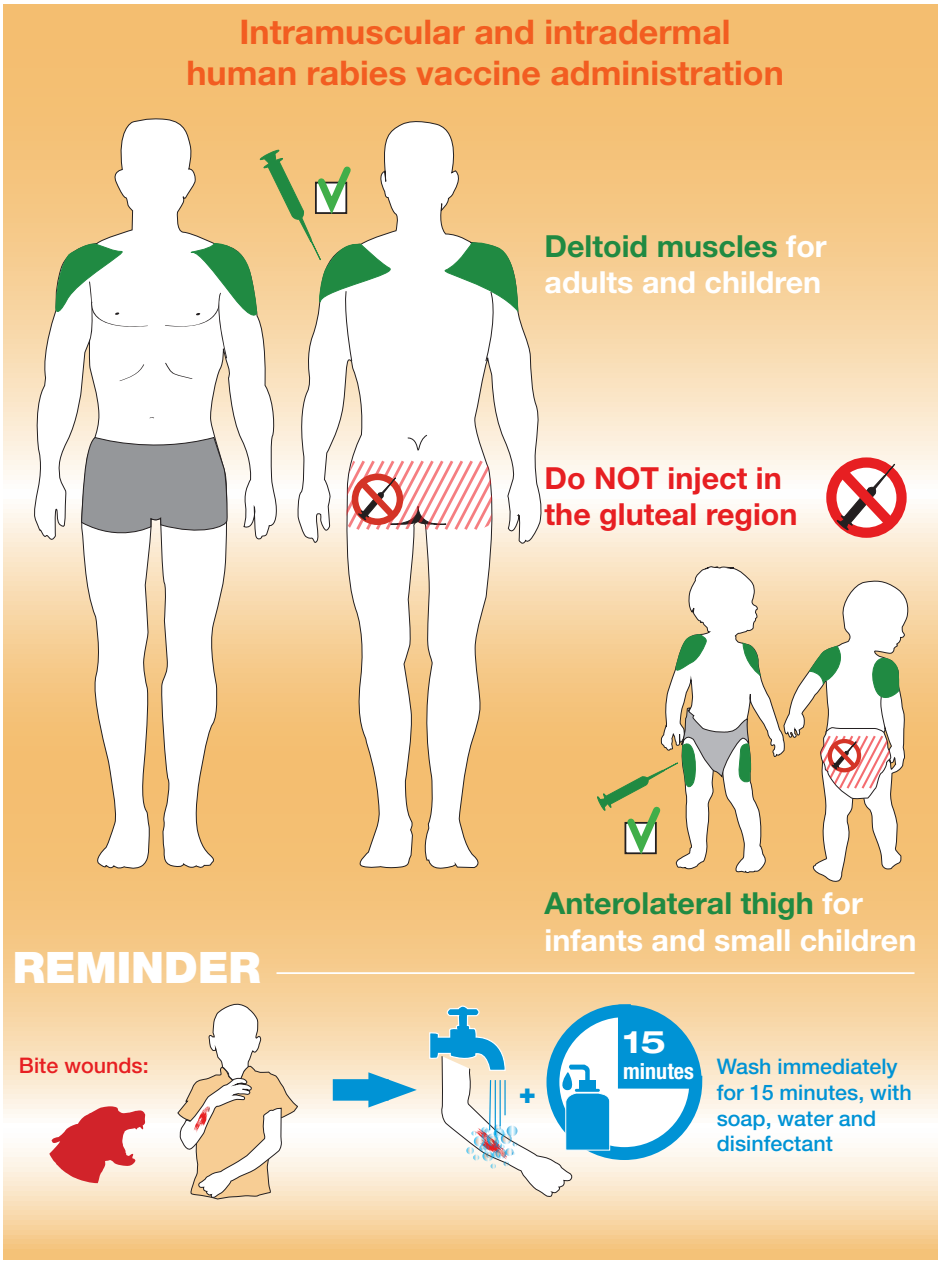
Étape 3

Une fois que toutes les doses de 0.1 ml de vaccin ont été injectées au même patient, éliminez l'aiguille et la seringue.

Le vaccin reconstitué peut être utilisé pour plusieurs patients ; néanmoins, le prélèvement du vaccin dans le flacon se fera au moyen d'une seringue et d'une aiguille à usage unique stériles différentes pour chaque patient.

Le vaccin reconstitué sera conservé au réfrigérateur à 2-8 °C et utilisé dans les 6 heures..

Annex 7. Sites for intramuscular and intradermal administration of human rabies vaccine



Annexe 8. Prophylaxie post-exposition recommandée selon le type d'exposition

Catégorie d'exposition	Type d'exposition à un animal domestique ou sauvage chez lequel la rage est suspectée ou avérée ou qu'on ne peut soumettre à des tests	Prophylaxie post-exposition recommandée
I	Toucher ou nourrir l'animal, léchage de la peau intacte (pas d'exposition)	Aucune, si l'on dispose d'une anamnèse fiable[a]
I I	Mordillage de la peau nue, griffures ou égratignures superficielles sans saignement (exposition)	Administrer immédiatement le vaccin Interrompre la prophylaxie si l'animal demeure en bonne santé tout au long d'une période d'observation de 10 jours[b] ou s'il est testé négatif pour la rage par un laboratoire fiable utilisant des techniques d'analyse appropriées. Traiter comme une catégorie III en cas d'exposition à une chauve-souris.
I I I	Morsures ou griffures uniques ou multiples ayant traversé le derme[c], contamination des muqueuses ou de la peau lésée par de la salive après léchage, exposition due à un contact avec des chauves-souris (exposition grave).	Administrer le vaccin antirabique immédiatement et des immunoglobulines antirabiques le plus tôt possible une fois la prophylaxie post-exposition entamée. Les immunoglobulines antirabiques peuvent être injectées jusqu'à 7 jours après l'administration de la première dose de vaccin. Interrompre la prophylaxie si l'animal demeure en bonne santé tout au long d'une période d'observation de 10 joursb ou s'il est testé négatif pour la rage par un laboratoire fiable utilisant des techniques d'analyse appropriées.

[a] Si un chien ou un chat apparemment en bonne santé ou provenant d'une région à risque faible est placé en observation, la prophylaxie post-exposition peut être différée.

[b] Cette période d'observation s'applique uniquement aux chiens et aux chats. Tous les animaux domestiques ou sauvages suspects de rage, à l'exception des espèces menacées ou en voie de disparition, doivent être euthanasiés et leurs tissus soumis à la recherche d'antigènes rabiques selon des techniques de laboratoire appropriées.

[c] Les morsures à la tête, à la nuque, au visage, aux mains et aux parties génitales constituent des expositions de catégorie III en raison de l'innervation particulièrement dense de ces zones.

Annexe 9. Proposition de certificat de vaccination antirabique pour l'homme

Le certificat de vaccination ci-dessous est fourni à titre d'exemple. Les certificats seront soigneusement conservés par la personne vaccinée avec ses documents personnels de santé. Des certificats vierges devraient être fournis par le fabricant de vaccins.

Certificat de vaccination pré- ou post-exposition

Nom :

Date de naissance : Sexe :

Adresse :

No de téléphone :

Pour la prophylaxie pré-exposition, voir 2.1.

Prophylaxie post-exposition

Date de l'exposition: Catégorie d'exposition selon l'OMS : I / II / III

Animal mordeur : en bonne santé/malade Animal vacciné contre la rage : Oui / Non

Titre d'anticorps antirabique neutralisants/méthode :

Observations après 10 jours (s'il y a lieu) :

Détails du traitement

1. Plaie lavée avec eau/savon/agent antiviral : Oui / Non

Immunoglobuline antirabique

Date du traitement : Nom de la clinique / de l'hôpital :

Lieu :

Type d'immunoglobuline antirabique : humaine/équine/Acm

Nom de l'immunoglobuline antirabique :

Fabricant (no de lot / date de péremption) :

Poids du patient :

Dose (UI) :

Volume total infiltré dans et autour de la plaie (ml) :

2. Vaccination antirabique en prophylaxie pré- ou post-exposition

2.1 Protocoles de vaccination pré-exposition :

- Intradermique, une semaine, deux sites: jours 0 et 7
- Intramusculaire, une semaine, un site: jours 0 et 7

2.2 Protocole de vaccination post-exposition modifié (pour les individus préalablement immunisés*) :

- Intradermique, trois jours, deux sites: jours 0 et 3
- Intramusculaire, trois jours, un site: jours 0 et 3
- Intradermique, un seul jour, quatre sites: jour 0

2.3 Protocole de vaccination post-exposition (pour les sujets n'ayant pas été immunisés au préalable*) :

- Intradermique, une semaine, deux sites: jours 0, 3 et 7
- Intramusculaire, deux semaines, un site: jours 0, 3, 7 en entre les jours 14–28
- Intramusculaire, trois semaines: jour 0 (2 sites), 7 (un site) et 21 (un site)
- Autre (veuillez spécifier)

* Les sujets qui ont reçu deux sessions au moins de vaccination antirabique intramusculaire ou intradermique, que ce soit à titre de prévention pré- ou post-exposition, sont considérés comme préalablement immunisés contre la rage.

Carnet de vaccination prophylactique pré- ou post-exposition

Date de la vaccination	Jour 0	Jour 3	Jour 7	Jour 14	Jour 21	Jour 28
Date de la vaccination						
Centre/lieu de vaccination						
Type/nom du vaccin						
Fabricant (no de lot)/ Date de péremption						
Dose (ml)						
Voie (intradermique ou intramusculaire)						
Site de la vaccination						
Effet indésirable, le cas échéant						
Titre d'anticorps RABV neutralisants, le cas échéant/ méthode						
Signature du médecin						

Remarques générales (le cas échéant) :

Annexe 10. Vaccins antirabiques oraux actuellement disponibles

Souche vaccinale	Nom du produit ou nom de la marque	Formulation	Taille du flacon	Compagnie	Homologation
SPBN-GASGAS	IDT Biologika	RABV	3e	Génétique inverse avec mutagénèse dirigée	Homologué pour la faune sauvage
ERA G333	Prokov	RABV	3e	Génétique inverse avec mutagénèse dirigée	Homologué pour la faune sauvage
SAG2*	Virbac	RABV	2e	Mutant monoclonal sélectionné	Homologué pour la faune sauvage
SAD B19	IDT Biologika	RABV	1ère	Séries de passages in vivo/ in vitro	Homologué pour la faune sauvage
SAD Bern	Bioveta	RABV	1ère	Séries de passages in vivo/ in vitro	Homologué pour la faune sauvage
RB-97	FGBI "ARRAIH"	RABV	1ère	Séries de passages in vivo/ in vitro	Homologué pour la faune sauvage
VRC-RZ2	Pas d'informations	RABV	1ère	Séries de passages in vivo/ in vitro	Pas d'informations
KMIEV-94	Pas d'informations	RABV	1ère	Séries de passages in vivo/ in vitro	Pas d'informations
V-RG*	Merial	Virus de la vaccine		Recombinant, exprimant une glycoprotéine rabique	Homologué pour la faune sauvage
AdRG1.3	Artemis Technologies	Adénovirus		Recombinant, exprimant une glycoprotéine rabique	Homologué pour la faune sauvage

Annexe 11. Questionnaire d'autopsie verbale

Suspicion de rage

Nom de l'enquêteur : _____ Date de l'entretien : – – / – – / – – – –

Nom du sujet décédé : _____

État/Province : _____ Ville/Localité : _____

Rue : _____

Coordonnées GPS : _____ / _____

I. Informations sur le répondant

1.1 Nom du répondant principal _____

1.2 Coordonnées

État/Province : _____ Ville/Localité: _____

Rue : _____

Coordonnées GPS: _____ / _____

1.3 Âge du répondant principal _____ (en années)

1.4 Questions à poser au répondant principal :

Quel était votre lien de parenté avec [nom du sujet décédé]?

- Père/mère
- Epoux/épouse
- Frère/sœur
- Enfant
- Beau-fils/belle-fille
- Beau-père/belle-mère
- Ami ou voisin
- Chef de la communauté
- Agent de santé (nom de l'établissement) : _____
- Autre (spécifiez) _____

II. Informations sur le patient

2. Données démographiques

2.1 Pays d'origine du sujet décédé : _____

2.2 Groupe ethnique (facultatif) : _____

2.3 Nationalité (facultatif) : _____

2.4 Sexe : _____

2.5 Âge : (années) _____ Ne sait pas

2.5.1 Pour les enfants en bas âge, notez le plus adéquat : mois_____ semaine(s) _____ jour(s) _____

2.6 Profession : _____

2.7 Niveau de formation :

- Illettré
- Inférieur au primaire
- Primaire ou moyen
- Secondaire ou supérieur
- Diplôme universitaire
- Formation post-graduée
- Diplôme professionnel
- Autre (spécifiez) _____
- Ne sait pas

III. Exposition (au cours des 12 derniers mois)

3.1 L'un des animaux de la famille (animaux de compagnie ou bétail) est-il mort dans les 12 mois qui ont précédé la maladie du patient ?

- Oui (Date du décès : – – / – – / – – – –)
- Non
- Ne sait pas

3.2 Did [deceased's name] have any contact with animals (bite, scratch, lick) within the 12 months before the illness that led to death?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

3.3 En cas de réponse positive, veuillez décrire le contexte de ces contacts

	Animal 1	**Animal 2**	**Animal 3**
3.3.1 À quelle date [nom du sujet décédé] a-t-il eu un contact avec cet animal ?	– – / – – / – – – –	– – / – – / – – – –	– – / – – / – – – –
3.3.2 De quel type d'animal s'agissait-il ?	– Chien – Chat – Chauve-souris – Bétail – Autre: _____	Chien – Chat – Chauve-souris – Bétail – Autre: _____	Chien – Chat – Chauve-souris – Bétail – Autre: _____
3.3.3 L'animal avait-il un propriétaire ?	– Propriété du sujet décédé – Propriété de la communauté – Sans propriétaire – Sauvage – Ne sait pas	–– Propriété du sujet décédé – Propriété de la communauté – Sans propriétaire – Sauvage – Ne sait pas	– Propriété du sujet décédé – Propriété de la communauté – Sans propriétaire – Sauvage – Ne sait pas
3.3.4 L'animal présentait-il des signes de maladie (décrivez) ?	□ Oui □ Non □ Ne sait pas	□ Oui □ Non □ Ne sait pas	□ Oui □ Non □Ne sait pas
	– Agressivité – Paralysie – Mordeur – Hypersalivation – Léthargie – Autre:	– Agressivité – Paralysie – Mordeur – Hypersalivation – Léthargie – Autre:	– Agressivité – Paralysie – Mordeur – Hypersalivation – Léthargie – Autre:
3.3.5 L'animal est-il actuellement encore en vie ? (dans le cas contraire, estimation de la date de la mort ?)	□ Oui □ Non □ Ne sait pas – – / – – / – – – –	□ Oui □ Non □ Ne sait pas – – / – – / – – – –	□ Oui □ Non □ Ne sait pas – – / – – / – – – –
3.3.6 L'animal a-t-il pu être observé pendant 10 jours au moins après l'exposition ?	– Oui, toujours vivant après 10 jours – Oui, mort pendant l'observation – Non – Ne sait pas	– Oui, toujours vivant après 10 jours – Oui, mort pendant l'observation – Non – Ne sait pas	– Oui, toujours vivant après 10 jours – Oui, mort pendant l'observation – Non – Ne sait pas
3.3.7 L'animal a-t-il été testé pour la rage ?	– Oui, positif à la rage – Oui, négatif à la rage – Non – Ne sait pas	– Oui, positif à la rage – Oui, négatif à la rage – Non – Ne sait pas	– Oui, positif à la rage – Oui, négatif à la rage – Non – Ne sait pas

	Animal 1	**Animal 2**	**Animal 3**
3.3.8 Le sujet décédé a-t-il été mordu par cet animal ?	□ Oui □ Non □ Ne sait pas *Localisation de la morsure :* – Tête – Tronc – Membres supérieurs – Mains – Membres inférieurs – Parties génitales – Autre:	□ Oui □ Non □ Ne sait pas *Localisation de la morsure :* – Tête – Tronc – Membres supérieurs – Mains – Membres inférieurs – Parties génitales – Autre:	□ Oui □ Non □ Ne sait pas *Localisation de la morsure :* – Tête – Tronc – Membres supérieurs – Mains – Membres inférieurs – Parties génitales – Autre:
3.3.9 Le sujet décédé a-t-il eu d'autres contacts avec l'animal (léchage, griffures) ?	– Griffures – Contact de la salive avec des plaies ouvertes ou avec les muqueuses – Contact de tissu nerveux avec des plaies ouvertes ou des muqueuses – Autre :	– Griffures – Contact de la salive avec des plaies ouvertes ou avec les muqueuses – Contact de tissu nerveux avec des plaies ouvertes ou des muqueuses – Autre :	– Griffures – Contact de la salive avec des plaies ouvertes ou avec les muqueuses – Contact de tissu nerveux avec des plaies ouvertes ou des muqueuses – Autre :
3.3.10 Quel traitement le patient a-t-il reçu pour ce contact ?	– Plaie nettoyée – Reçu des soins médicaux – Reçu une vaccination antirabique	– Plaie nettoyée – Reçu des soins médicaux – Reçu une vaccination antirabique	– Plaie nettoyée – Reçu des soins médicaux – Reçu une vaccination antirabique

Notes:

4. Traitement antirabique

4.1 [Nom du sujet décédé] a-t-il reçu un traitement pour l'une des expositions à un animal décrites ci-dessus ?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

4.2 L'un de ces traitements a-t-il été reçu à domicile?

- Nettoyage de la plaie
- Médicaments en vente libre
- Remèdes traditionnels
- Autre :_____
- Aucun
- Ne sait pas

4.3 Où [nom du sujet décédé] s'est-il rendu pour recevoir des soins médicaux suite à l'une des expositions ci-dessus ?

	Guérisseur traditionnel	**Médecin**	**Autre: _____**
Nom de l'établissement			
Emplacement de l'établissement			
Date(s) des visites	1: – – / – – / – – – – 2: – – / – – / – – – – 3: – – / – – / – – – –	1: – – / – – / – – – – 2: – – / – – / – – – – 3: – – / – – / – – – –	1: – – / – – / – – – – 2: – – / – – / – – – – 3: – – / – – / – – – –
	– Antibiotiques – Tétanos – Nettoyage de plaie – Prophylaxie ou traitement antirabique post-exposition – Médecine traditionnelle – Autre (spécifiez)	– Antibiotiques – Tétanos – Nettoyage de plaie – Prophylaxie ou traitement antirabique post-exposition – Médecine traditionnelle – Autre (spécifiez)	– Antibiotiques – Tétanos – Nettoyage de plaie – Prophylaxie ou traitement antirabique post-exposition – Médecine traditionnelle – Autre (spécifiez)

4.4 Si le patient a reçu un vaccin antirabique, veuillez indiquer le type de vaccin et les dates de son administration :

- Vaccin à base de tissu nerveux
  - Nombre d'injections _____
  - Date du début : – – / – – / – – – –
  - Série de vaccinations achevée ? ___Oui _____Non _____Ne sait pas
  - Si oui, date de la fin : – – / – – / – – – –
- Vaccin préparé sur culture cellulaire
  - Nombre d'injections _____
  - Date du début : – – / – – / – – – –

Vaccin préparé sur culture cellulaire	**RIG**	**Vaccin 1**	**Vaccin 2**	**Vaccin 3**	**Vaccin 4**	**Vaccin 5**
Dose reçue	– Oui – Non – Ne sait pas	– Oui – Non – Ne sait pas	– Oui – Non – Ne sait pas	– Oui – Non – Ne sait pas	– Oui – Non – Ne sait pas	– Oui – Non – Ne sait pas
Date de l'administration						

4.5 Le patient avait-il déjà été vacciné contre la rage avant cette exposition ?

- Oui: année de la vaccination : – – / – – / – – – –
- Non
- Ne sait pas

5. Signes et symptômes

5.1 Date de l'apparition des symptômes et du décès

Enquêteur : Je vais vous poser quelques questions concernant les activités de [nom du sujet décédé] au cours des 3 mois précédant le début de la maladie ainsi que pendant la maladie.

5.1.1 Quand a débuté la maladie qui a entraîné le décès ?

Jour – – Mois – – Année – – – – Ne sait pas

5.1.2 Si vous ne vous rappelez pas de la date précise, à quand remonte, à peu près, le début de la maladie?

Jour – – Mois – – Année – – – – Ne sait pas

5.1.3 Après combien de jours de maladie [nom du sujet décédé] est-il décédé ?
Nombre (le cas échéant, estimation) : _____

5.2 Durant sa maladie, [nom du sujet décédé] a-t-il obtenu des soins médicaux ?

- Oui : (Date) : – – / – – / – – – –
- Non
- Ne sait pas

5.3 Durant sa maladie, [nom du sujet décédé] a-t-il été admis dans un hôpital ?

- Oui : (Date) : – – / – – / – – – –
- Non
- Ne sait pas

5.4 Particularités de la maladie qui a entraîné le décès

5.5 Des analyses de laboratoire correspondantes ont-elles été effectuées ?

Maladie	**Analyse effectuée**	**Date**	**Résultat**	**Commentaire**
Encéphalite	Ponction lombaire Formule sanguine		Leucogramme	
Rage	DFA ou DRIT			
Encéphalite transmise par les moustiques				
Virus de l'herpès simplex				
Encéphalite zostérienne				
Entérovirus				
Rougeole				
Méningite bactérienne				
Paludisme				
Toxoplasmose				

5.6 Date du décès

5.6.1 Quelle est la date du décès de [nom du sujet décédé] ?
Day____ /Month____ /Year_____

5.6.2 Où [nom du sujet décédé] est-il décédé ?

- À la maison
- À l'hôpital (spécifiez) _____
- Dans un autre établissement de soins (spécifiez) _____
- Autre (spécifiez) _____

5.6.3 D'autres personnes ont-elles développé une maladie similaire à [nom du sujet décédé] dans la communauté au cours des 12 derniers mois? (Si "oui", recueillez les coordonnées des autres cas suspects afin de procéder à une autopsie verbale des cas supplémentaires)

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Si oui, veuillez décrire :

6. Informations post mortem

6.1 Rapport d'autopsie disponible (le cas échéant) :

- Oui
- Non
- Ne sait pas

6.2 Certificat de décès disponible ?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

6.3 [Nom du sujet décédé] présentait-il des plaies récentes ?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

6.4 [Nom du sujet décédé] présentait-il des plaies guéries ?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Enquête à propos des contacts

Recueillez les noms et les coordonnées de chaque membre de la famille, de la communauté ou du personnel soignant ayant été en contact avec le cas suspect de rage dans la période allant de 14 jours avant l'apparition des symptômes jusqu'au décès.

Recueillez les noms et les coordonnées de toute personne ayant été en contact avec l'animal suspecté d'avoir transmis la rage au sujet décédé.

Des évaluations du risque doivent être effectuées avec ces personnes pour exclure une exposition éventuelle.

Informations pour aider les recenseurs à décider de la probabilité de rage humaine

Exposition humaine à la rage

Exposition possible : Une personne qui a eu des contacts étroits (généralement morsure ou griffure) avec un animal sensible à la rage dans une région (ou provenant d'une région) où la rage sévit (question 3.2).

Exposition probable : Une personne qui a eu des contacts étroits (généralement morsure ou griffure) avec un animal qui présentait des signes cliniques évocateurs de la rage au moment de l'exposition ou dans les 10 jours suivant l'exposition, dans une région où la rage sévit (questions 3.3.4, 3.3.5, 3.3.6).

Exposition confirmée : Une personne qui a eu des contacts étroits (généralement morsure ou griffure) avec un animal que le laboratoire a confirmé comme enragé (question 3.3.7).

Définition de cas clinique chez l'homme :

Une personne avec de la fièvre (question 5.4.3); ET deux ou plusieurs signes cliniques évocateurs de la rage (questions 5.4.5, 5.4.6, 5.4.7, 5.4.8, 5.4.9, 5.4.10, 5.4.11, 5.4.12, 5.4.14, 5.4.15, 5.4.16, 5.4.17); ET sans vaccination antirabique préalable (questions 4.4 et 4.5); ET décès dans les 21 jours suivant l'apparition des symptômes (question 5.1.3); ET sans autre résultat d'analyses évocateur d'un autre diagnostic (question 5.5).

OU

Une personne dont le dossier médical contient un diagnostic de rage (question 5.5).

OU

Une personne dont le certificat de décès mentionne la rage comme une cause de décès ou une pathologie ayant significativement contribué au décès (questions 6.1 et 6.2).

Classification de la rage humaine

Non-cas : Ne correspond pas à la définition clinique
Suspect : Un cas compatible avec la définition de cas clinique chez l'homme
Probable : Un cas suspect avec exposition probable ou confirmée à la rage
Confirmé : Un cas suspect ou probable confirmé en laboratoire

Détermination de la catégorie de cas

Nom du ou des enquêteurs, signatures des informateurs locaux et fonction

1. _____ _____
2. _____ _____
3. _____ _____
4. _____ _____

Annexes complémentaires (description) à titre de preuve de la rage

1. _____ (Pages_____)
2. _____ (Pages_____)
3. _____ (Pages_____)
4. _____ (Pages_____)

Annexe 12. Formulaire d'enquête sur la morsure d'un animal

Date de la notification : _ _/ _ _ / _ _ _ _ Nom: _____
ID de l'animal : |__|__| |__|__| |__||__|

NOTIFICATION

1. Rapport provenant de : ☐ L'unité de surveillance _____

Nom du contact médical : _____
Numéro de téléphone : _____
Nom du patient : _____
Âge : _____
Numéro de téléphone : _____

☐ Service de santé : _____
☐ Hôpita l: _____

☐ Agent vétérinaire : _____
☐ Vétérinaire
☐ Public

2. Raison du rapport :
☐ Exposition humaine (morsure ou griffure) ☐ Animal malade
☐ Heurté par un véhicule ☐ Autre _____

3.Type d'animal : ☐ Chien ☐ Chat ☐ Chèvre ☐ Porc ☐ Mongouste
☐ Autre_____

4. S'agissait-il d'un animal : ☐ ayant un propriétaire ☐ errant ☐ Ne sait pas

5. Lieu de l'exposition à l'animal : District :_____
Commune : _____ Rue :_____
Notes:

ENQUÊTE

6. Date de l'enquête : _ _/ _ _ / _ _ _ _

7. Type d'enquête ? ☐ Entretien téléphonique ☐ Entretien en personne

8. Quel est le nombre personnes mordues par l'animal ? _____
Quel est le nombre de personnes griffées par l'animal ? _____

9. Combien de personnes ont entrepris une vaccination antirabique ? _____
Combien de personnes avez-vous référées pour un traitement médical ? _____

10. D'autres animaux ont-ils été mordus par l'animal ? Combien ?
☐ Chien _____ ☐ Chat _____ ☐ Chèvre_____ ☐ Autre _____

11. L'animal a-t-il été localisé? ☐ Oui ☐ Vivant ☐ A échappé à la capture
☐ Mort, tué par son propriétaire ☐ Mort, tué par la population

☐ Mort, tué par une voiture ☐ Mort, de cause naturelle ☐ Mort, de cause inconnue

Non ☐ Introuvable ☐ Mort, tué par son propriétaire ☐ Mort, tué par la population
☐ Mort, tué par une voiture ☐ Mort, de cause naturelle ☐ Mort, de cause inconnue

12. Où l'animal a-t-il été localisé? Département/Commune _____
Coordonnées GPS : _____ / _____

13. Quel est l'âge de l'animal ?
☐ Chiot ☐ Junior ☐ Adulte ☐ Senior ☐ Ne sait pas

14. Quel est le sexe de l'animal ? ☐ Mâle ☐ Femelle

15. L'animal avait-il été vacciné contre la rage ?
☐ Oui, date (année) : _____ ☐ Non ☐ Ne sait pas

Notes:

ÉVALUATION

16. Signes de maladie : ☐ Agressivité ☐ Mordeur ☐ Hypersalivation ☐ Paralysie ☐ Léthargie ☐ Ne sait pas ☐ Autre (Spécifiez) _____

17. Évaluation quant à la rage :
☐ En bonne santé ☐ Malade, signes de rage ☐ Malade, pas de la rage ☐ Mort
☐ Autre (spécifiez) _____

18. Décision suite à l'évaluation :
☐ Quarantaine ☐ Euthanasier ☐ Mort ☐ Autre _____

☐ Euthanasié ☐ Cause naturelle ☐ Autre _____
☐ Tué par son propriétaire ☐ Tué par la communauté

19. Résultats de la quarantaine : ☐ En bonne santé après 14 jours

20. L'animal a-t-il été envoyé pour analyse ? ☐ Oui, date: _____ ☐ Non

Notes:
Suivi au jour 5 :
Suivi au jour 10 :

LAB

21. Date de réception des échantillons par le laboratoire : _____

22. Numéro ID du laboratoire : _____

23. Date des analyses : _____

24. Résultats des analyses : ☐ Positif ☐ Negatif ☐ Douteux

☐ Hôpital notifié, date : _ _/ _ _ / _ _ _ _
☐ Services de santé notifiés, date : _ _/ _ _ / _ _ _ _

Annexe 13. Modèle de collecte de données de l'OMS

Pays (code de 3 lettres) :
Subdivision du pays (si applicable) :
Point focal (Ministère de santé, etc., veuillez préciser) :

Année	Rage humaine							Rage animale				
	Rage humaine	Cas de morsure chez les humains				Prophylaxie post-exposition (PEP)**		Rage animale		Population de chiens		Remarques
	Nbre de cas de rage humaine*	Nbre de morsures de chien			Nbre de morsures par d'autres animaux†	Nbre de personnes ayant reçu une PEP	Nbre de personnes ayant reçu des RIG en complément à la PEP	Nbre de cas de rage chez les chiens	Nbre de cas de rage chez les autres animaux	Nbre de chiens dans le pays	Nbre de chiens vaccinés	
		Cat. II	Cat. III	Cat. inconnue								
2018												
2017												
2016												
-												
Source ‡												

Terminer votre dernière rangée vide avec un signe « - »

‡ Veuillez indiquer la source des données pour chaque indicateurs (ex : ministère de santé, bureau national des statistiques, rapport nationale de la santé, ou estimation)

† D'autre mammifères seulement. Veuillez indiquer des espèces dans la colonne remarque.

* Les décès humains dus à la rage doivent inclure à la fois les cas confirmés par un laboratoire et diagnosiqués sur des bases cliniques

** Ces données proviennent d'un rapport de prophylaxie d'exposition à la rage qui est un rapport volontaire qui pourrait être un nombre estimé

Annexe 14. Modèle de dossier pour la validation et la vérification

Ce modèle de dossier a été conçu pour aider les responsables des programmes nationaux de lutte contre la rage à préparer un dossier accompagné de pièces justificatives à soumettre à l'OMS, pour demander la validation de l'élimination de la rage en tant que problème de santé publique et/ou la vérification de l'élimination de la rage transmise par les chiens. Les informations présentées dans ce dossier aideront les examinateurs à comprendre les résultats du programme en apportant les preuves épidémiologiques ainsi qu'une description plus large du contexte.

(Pays)

Date d'envoi :

Date d'examen :

1. Contexte

Un pays où la rage était auparavant endémique peut demander à être reconnu comme ayant éliminé la rage en tant que problème de santé publique (validation) s'il n'a pas eu de décès humain dû à la rage transmise par les chiens pendant 2 ans au moins (24 mois), s'il effectue et continue à maintenir une surveillance adéquate, dispose d'un système de notification de la rage et démontre la mise en œuvre effective d'un programme de lutte contre la rage dans les populations humaine et animale.

Un pays peut demander à être reconnu comme ayant éliminé la rage transmise par les chiens (vérification) si, en plus de répondre aux critères de validation décrits ci-dessus, il effectue et continue à maintenir une surveillance, dispose d'un système de notification pour la rage et démontre une stratégie efficace pour maintenir l'absence de rage transmise par les chiens.

1.1 Documents généraux (facultatif)

Les documents adéquats fournissant les données essentielles pour la validation et la vérification sont nécessaires. Il est préférable que ces données et les documents qui s'y rapportent soient standardisés dans les différents pays d'une même région.

Pour la *validation* comme pour *la vérification,* veuillez fournir:

a. Un aperçu des caractéristiques démographiques et économiques du pays
b. Une vue d'ensemble du système de santé du pays
c. Une vue d'ensemble du système de santé animale du pays
d. Des informations sur l'évolution de l'épidémiologie de la rage dans le pays, y compris sur les interventions menées avant l'entrée en vigueur du programme national actuel de lutte contre la rage

Pour la *vérification*, veuillez également fournir une vue d'ensemble :

a. Des procédures pour l'approvisionnement en prophylaxie post-exposition
b. Des procédures pour le diagnostic clinique et le diagnostic de laboratoire des cas de rage chez l'homme et chez l'animal
c. Si cet objectif est atteint, les preuves de l'absence de décès humains dus à la rage (c.à.d. les documents soumis pour la validation)

2. Vue d'ensemble du programme de lutte contre la rage (exigé)

Pour la *validation*, veuillez décrire sous forme narrative :

a. Les preuves d'un programme national de contrôle de la rage comprenant :
    i. Un cadre réglementaire pertinent pour la rage, y compris pour sa notification
    ii. Une stratégie nationale de lutte contre la rage, comprenant sa mise en œuvre, l'attribution des responsabilités par secteur, sa structure et l'année de sa création
    iii. Un système de collecte et de gestion des données

b. Les preuves que des activités de contrôle sont en place, dont :
    i. La disponibilité et la mise à disposition de PEP dans le pays
    ii. Des campagnes de sensibilisation à la rage et de prévention des morsures de chien
    iii. Une vue d'ensemble des campagnes de vaccination des chiens
    iv. Des informations sur les mesures de gestion de la population canine en place, y compris la réglementation qui encadre les mouvements des chiens
    v. L'approbation par l'OIE[1], si celle-ci a été obtenue, d'un programme de contrôle officiel de la rage transmise par les chiens

Pour la *vérification*, veuillez décrire sous forme narrative :

a. Pour les pays auparavant endémiques, les preuves que les programmes de vaccination de masse des chiens ont permis de contrôler la rage, soit :
    i. Une vue d'ensemble des campagnes de vaccination des chiens sur les 5 dernières années au moins, y compris les programmes de vaccination de masse des chiens dans les régions à risque ou d'autres preuves de la réussite du contrôle de la rage canine
    ii. Une estimation de la taille de la population canine, les méthodes utilisées pour l'estimation de la couverture et de la population

[1] Les processus d'approbation de l'OIE pour les programmes de contrôle de la rage transmise par les chiens sont en préparation et devraient prendre effet en 2019

b. Des informations sur les mesures de gestion de la population canine en place

Des preuves que le programme national de lutte a permis de contrôler la rage

iii. Pour les pays avec une histoire récente de rage endémique, une diminution de l'occurrence de la rage sur les 5 dernières années au moins

iv. Une auto-déclaration à l'OIE de l'absence de rage, au cas où elle aurait été déposée (http://www. oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_selfdeclaration.htm) (facultatif)

3. Mise en œuvre de la stratégie nationale de contrôle et de prévention de la rage

3.1 Preuves des activités de contrôle (exigé)

Pour la *validation* comme pour la *vérification*, décrivez sous forme narrative :

- La disponibilité des PEP et leur mise à disposition dans le pays, y compris :
  - le type de vaccins et de RIG disponibles ainsi que leurs mécanismes de distribution au niveau infranational
  - le nombre et la proportion de centres de traitement des morsures d'animaux ou de centres de santé primaire à même de dispenser une PEP (mise à disposition des vaccins seulement versus mise à disposition des vaccins et des RIG)
  - les procédures opératoires normalisées pour l'administration des PEP
  - le nombre de doses de vaccins et de RIG administrées chaque année
  - la proportion des cycles de PEP administrés selon un régime intramusculaire ou intradermique
  - les systèmes de paiement des PEP

- Le nombre et la couverture géographique des campagnes de sensibilisation à la rage et de prévention des morsures de chien
- Les campagnes de vaccination des chiens au cours des 5 dernières années, y compris :
  - le nombre de chiens vaccinés par année et par subdivision administrative appropriée
  - la couverture vaccinale par année et par subdivision administrative concernée
  - une estimation de la population canine du pays
  - les populations canines ciblées par la vaccination
  - le type de vaccins utilisés
  - la source des vaccins
  - les stocks actuels de vaccins

- La gestion de la population canine, y compris la réglementation des mouvements de chiens.

Pour la *vérification*, décrivez également:

- La méthode utilisée pour estimer la couverture vaccinale des chiens et la taille de la population canine pendant 5 ans au moins.
- Le plan de préparation et de réponse aux urgences à mettre en œuvre en cas de réintroduction ou de réémergence de la rage transmise par les chiens.

3.2 Surveillance de la rage (exigé)

Pour la *validation* comme pour la *vérification*, décrivez :

a. Les preuves qu'une surveillance de la rage est en place permettant de détecter, s'il devaient survenir, les décès dus à la rage, comprenant:
   i. La déclaration obligatoire des cas de rage chez l'homme comme chez l'animal
   ii. Les capacités de diagnostiquer les cas de rage à l'aide des tests diagnostics standard recommandés par l'OMS/OIE
   iii. La preuve que sont analysés des échantillons en provenance de toutes les zones endémiques et des zones adjacentes (indemnes de rage) du pays ainsi que des cartes montrant les résultats d'analyses positifs et négatifs afin d'évaluer la couverture et les éventuelles lacunes dans la surveillance
   iv. Le nombre annuel de cas suspects ou probables de rage humaine ou d'expositions probables à la rage ayant donné lieu à des investigations et la nature de ces investigations (y compris diagnostic clinique et analyses de laboratoire, autopsie verbale, enquêtes communautaires, enquêtes de retraçage)
   v. L'incidence des cas de syndrome d'encéphalite aiguë (acute encephalitis syndrome, AES)[2] pour 100 000 individus par année et la description du système de surveillance pour la détection, la notification et l'investigation des cas d'AES chez l'homme dans toutes les régions du pays; OU

[2] L'AES est défini cliniquement comme un syndrome susceptible de toucher des sujets de tout âge, à n'importe quel moment de l'année, caractérisé par l'apparition aiguë de fièvre et d'au moins un des signes suivants : (a) modification de l'état mental (symptômes tels que confusion, désorientation, coma ou incapacité à parler); (b) apparition de convulsions (à l'exception des convulsions fébriles simples). D'autres signes cliniques précoces peuvent comprendre une irritabilité accrue, une somnolence ou un comportement anormal plus prononcé par rapport à ce qui est observé avec les maladies fébriles habituelles. L'incidence d'AES sera évaluée par rapport aux niveaux attendus.

vi. Si aucune donnée sur les AES n'existe, ou si celles-ci sont incomplètes, la démonstration d'un système de surveillance capable de détecter, de notifier et d'investiguer les cas suspects de rage humaine dans toutes les régions du pays

vii. La surveillance de la rage chez les animaux conformément au Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE (Chapitre 1.4: https://www.oie.int/fr/normes/code-terrestre/acces-en-ligne/?htmfile=chapitre_surveillance_general.htm), y compris :

- Le nombre de cas de rage chez des chiens ou chez d'autres animaux (cliniques et confirmés en laboratoire)
- Le nombre annuel d'incidents de morsures de chiens ou d'autres animaux suspects de rage chez les hommes et chez les animaux
- Le nombre d'investigations épidémiologiques systématiques concernant les cas suspects ou probables de rage chez le chien ainsi que les procédures pour la collecte et le transport rapide des échantillons des cas suspects jusqu'à un laboratoire de diagnostic
- La stratégie d'échantillonnage utilisée
- Les méthodes de suivi de la couverture vaccinale des chiens

Pour la *vérification*, décrivez également :

b. Les preuves qu'une surveillance accrue de la rage canine est en place depuis au moins 24 mois après le dernier cas détecté de rage, dont :

i. Une évaluation du risque que des cas d'exposition probable se présentent dans les établissements de soins

- Le nombre d'expositions probables rapportées (et le nombre de cycles de PEP entamés)
- Le nombre d'alertes autour de cas importés et de détections précoces de ces cas

ii. L'investigation épidémiologique des expositions probables effectuées rapidement (<14 jours après la présentation clinique) et les résultats de ces investigations, y compris ::

- Le nombre rapporté d'animaux probablement enragés
- La collecte et l'analyse de tous les animaux suspects de rage, morts ou tués. On estime qu'il est possible de prélever des échantillons sur ~50% des animaux suspects. Tous les animaux qui n'ont pas survécu à la période d'observation de 10 jours doivent être analysés.

– En présence d'un cas confirmé de rage humaine ou animale, la caractérisation moléculaire de l'isolat viral afin de déterminer si le cas est dû à une infection par un variant de la faune sauvage, à un lyssavirus des chauves-souris ou à une infection non-autochtone (si possible).

3.3 Procédures pour maintenir la validation et/ou la vérification (exigé)

Pour la *validation* comme pour la *vérification*, décrivez sous forme narrative:

a. La planification de la surveillance de la rage post-validation et/ou post-vérification, y compris :
   i. Les procédures et les preuves d'une surveillance continue permettant de garantir la détection précoce de tout cas importé ainsi que le traitement approprié des sujets exposés à des variants non canins de la rage ou à des lyssavirus et de ceux qui ont été mordus en voyage
b. Les plans pour l'approvisionnement ininterrompu de prophylaxies post-exposition pour l'homme
c. Une stratégie transfrontalière pour prévenir la réintroduction de la rage en provenance des pays voisins

Pour la *vérification*, décrivez également :

a. L'auto-déclaration à l'OIE de l'absence, dans le pays, d'infections dues au RABV transmis par les chiens (voir Chapitre 1.6 du Code sanitaire des animaux terrestres: https://www.oie.int/index.php?id=169&L=1&htmfile=chapitre_selfdeclaration.htm
b. Les preuves qu'un plan d'urgence est en place pour répondre de manière efficace à une introduction
   i. Une réglementation encadrant les mouvements d'animaux
   ii. Une évaluation régulière du risque
      – d'incursions en provenance d'autres pays/régions
      – d'autres variants de la rage/lyssavirus circulant dans la faune sauvage
   iii. Une stratégie de réponse aux foyers épidémiques, y compris la preuve d'un accès aux vaccins pour chiens et à la PEP en cas de survenue

4. Ressources et partenariats (facultatif)

Pour la *validation* comme pour la *vérification*, veuillez fournir :

a. une brève description des ressources humaines employées pour mettre en œuvre le programme
b. une estimation des ressources financières internes et externes utilisées, dans la durée, pour le programme
c. une stratégie pérenne de mobilisation des ressources pour la phase de post-validation/vérification

5. Problématiques particulières (facultatif)

Pour la *validation* comme pour la *vérification*, veuillez fournir:

a. la description de toutes les circonstances spéciales ayant affecté le programme. Cela devrait inclure, sans s'y restreindre:
   i. les problèmes de stabilité ou de sécurité dans le pays ; et/ou
   ii. la réintroduction en provenance d'autres pays où la rage est endémique
b. la description de tous les efforts particuliers pour investiguer les cas de rage et/ou la couverture des interventions dans les populations difficiles d'accès (p. ex. populations nomades, déplacés internes ou réfugiés).

6. Bibliographie (exigé)

Joignez une bibliographie de tous les sources de données utilisées pour élaborer ce dossier, y compris :

- les archives du Ministère de la santé
- les archives des Services vétérinaires
- les articles publiés (scientifiques, politiques, etc.)
- les thèses académiques et les travaux de doctorat

Des copies des documents non publiés sont susceptibles d'être demandées par l'OMS.

7. Abréviations (exigé)

Joignez une liste de toutes les abréviations utilisées dans le dossier, avec leurs définitions.

Annexe15. Centres collaborateurs de l'OMS pour la rage, la neurovirologie, les zoonoses virales et le contrôle des zoonoses

Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche pour la rage, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris, France
Directeur, Dr Hervé Bourhy; e-mail: herve.bourhy@pasteur.fr

Centre collaborateur de l'OMS de recherche et de gestion pour le contrôle des zoonoses, Laboratoire de la rage et de la faune sauvage de Nancy, Technopôle agricole et vétérinaire, PO 40009, 54220 Malzéville, France
Directrice, Dr Florence Cliquet; e-mail: florence.cliquet@anses.fr

Centre collaborateur de l'OMS pour la caractérisation du virus de la rage et des virus apparentés, Agence de santé animale et de laboratoires vétérinaires, Weybridge, Surrey KT15 3NB, Royaume-Uni
Directeur, Dr Anthony Fooks; e-mail: tony.fooks@apha.gsi.gov.uk

Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance et la recherche sur la rage, Institut fédéral Friedrich-Loeffler de recherche en santé animale, Sudufer 10, 17493 Greifswald-Insel Reims, Allemagne
Directeur, Dr Thomas Müller; e-mail: thomas.mueller@fli.bund.de

Centre collaborateur de l'OMS pour la santé des voyageurs, Université de Zurich, Hirschengraben 84, 8001 Zurich, Suisse
Directeur, Dr Christoph Hatz, e-mail: christoph.hatz@unibas.ch

Centre collaborateur de l'OMS pour le contrôle et l'épidémiologie de la rage chez les carnivores, Agence canadienne d'inspection des aliments, 3851 Fallowfield Road, Nepean, ON, Canada
Directrice, Dr Christine Fehlner-Gardiner; e-mail: Christine.Fehlner-Gardiner@inspection.gc.ca

Centre collaborateur de l'OMS de neurovirologie, Thomas Jefferson University, 233 South 10th Street, Philadelphia, PA 19107, USA
Directeur, Dr Matthias Schnell; e-mail: matthias.schnell@jefferson.edu

Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage, Wistar Institute, 3601 Spruce Street, Philadelphia, PA 19104, USA
Directrice, Dr Hildegund Ertl; e-mail: ertl@wistar.upenn.edu

Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage, Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, 1600 Clifton Road, Atlanta, GA 30333, USA
Directeur, Dr Jesse Blanton; e-mail: asi5@cdc.gov

Centre collaborateur de l'OMS sur la rage, Institut Pasteur de São Paulo, Av. Paulista, 393, São Paulo, Brésil
Directrices, Dr Lucianna Gomes / Dr Juliana Galera Castilho; e-mail pasteur@pasteur.saude. sp.gov.br / jgcastilho@pasteur.saude.sp.gov.br

Centre collaborateur de l'OMS pour l'épidémiologie de la rage, Division des zoonoses, Centre national pour le contrôle des maladies, 22-Sham Nath, Delhi 110054, Inde
Directrice, Dr Mala Chabra; e-mail: malachhabra@yahoo.co.in

Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage, Département de neurovirologie, Institut national de santé mentale et de neurosciences, PO Box 2900, 560029 Bangalore, Inde
Directeurs, Professor V. Ravi / Dr Reeta Mani; e-mail: virusravi@gmail.com / drreeta@gmail.com

Centre collaborateur de l'OMS pour la recherche sur la pathogénèse et la prévention de la rage, Institut de la reine Saovabha, Société de Croix-Rouge thaïlandaise, 1871 Rama IV Road, 10330 Bangkok, Thaïlande
Directeurs, Professor Visith Sitprija; e-mail: sitprija@yahoo.com; et Dr Pakmanee Narumol; e-mail: npakmanee@yahoo.com

Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage, Institut Pasteur d'Iran, Pasteur No. 69, 1316943551, Téhéran, République islamique d'Iran
Directeur, Dr Alireza Gholami; e-mail: a.gholami@pasteur.ac.ir

BIBLIOGRAPHIE OMS THÉMATIQUE

WHO Position Paper on Rabies Vaccines
Weekly Epidemiological Record, 2010, 85: 309-320

WHO Expert Consultation on Rabies. Second report.
Geneva, World Health Organization, 2013
WHO Technical Report Series, No. 982

WHO Expert Consultation on Rabies. First report.
Geneva, World Health Organization, 2005
WHO Technical Report Series, No. 931

WHO Expert Committee on Rabies. Eighth report.
Geneva, World Health Organization, 1992
WHO Technical Report Series, No. 824

Laboratory Techniques in Rabies. Fourth edition.
Geneva, World Health Organization, 1996

Pour plus de détails sur ces ouvrages et sur les autres publications de l'OMS, s'adresser à : WHO Press, Organisation mondiale de la Santé ▪ 1211 Genève 27, Suisse ▪ www.who.int/bookorders
tél. : +41 22 791 3264; **téléc :** +41 22 791 4857; **courriel :** bookorders@who.int

Depuis le lancement du cadre mondial en 2015, pour l'élimination de la rage humaine transmise par les chiens d'ici 2030, l'OMS a travaillé avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, l'Organisation mondiale de la santé animale, l'Alliance mondiale pour la lutte contre la rage et d'autres parties prenantes et des partenaires pour préparer un plan stratégique global. Cela comprend une approche centrée sur le pays pour soutenir, habiliter et catalyser les entités nationales pour lutter contre la rage.

Dans ce contexte, l'OMS a réuni son réseau de centres collaborateurs sur la rage, d'institutions spécialisées, de membres du Groupe consultatif d'experts de l'OMS sur la rage, d'experts de la rage et de partenaires pour examiner les orientations stratégiques et techniques sur la rage afin de soutenir la mise en œuvre des programmes nationaux et régionaux.

Ce rapport fournit des orientations mises à jour sur la base de données probantes et de l'expérience programmatique sur les multiples facettes de la prévention, de la lutte contre la rage et de l'élimination. Les principales mises à jour comprennent: (i) les stratégies de surveillance, y compris la liaison intersectorielle des systèmes et des diagnostics appropriés; (ii) les dernières recommandations sur l'immunisation humaine et animale; (iii) les soins palliatifs dans les milieux à faibles ressources; (iv) l'évaluation des risques pour guider la prise en charge des victimes de morsures; et (v) un processus proposé pour la validation et la vérification des pays atteignant zéro décès humain dû à la rage.

La réunion a soutenu les recommandations approuvées par le Groupe consultatif stratégique d'experts de l'OMS sur la vaccination en octobre 2017, afin d'améliorer l'accès à des produits biologiques antirabiques abordables, en particulier pour les populations mal desservies, et d'accroître la faisabilité des programmes conformément aux objectifs de la couverture sanitaire universelle.

Les mécanismes de collaboration nécessaires pour prévenir la rage sont un modèle de collaboration sur une santé unique à tous les niveaux et entre de multiples intervenants et sont la recette du succès.

La rage est une maladie que l'on peut prévenir par la vaccination. La fourniture d'un soutien aux pays mettra fin à la douleur et aux souffrances dues à la rage qui pèse sur les personnes, en particulier sur les enfants. Investir dans la lutte contre la rage et l'élimination, renforce les systèmes de santé, améliore l'équité et l'accès aux soins de santé et contribue au développement durable. L'investissement dans l'élimination de la rage vise non seulement à éliminer cette maladie mortelle mais évitable, mais aussi à renforcer les capacités dans les régions les plus négligées du monde.

Ce rapport, demandé par les pays, fournit des conseils pratiques pour faire progresser l'élimination de la rage.

9789240027718