

Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation tables. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf:

The position papers are intended for use mainly by national public health officials. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media and the general public.

This position paper replaces the 2010 WHO position on rabies vaccines.¹ It presents new evidence in the field of rabies and the use of rabies vaccines, focussing on programmatic feasibility, simplification of vaccination schedules and improved cost-effectiveness. The recommendations

Vaccins antirabiques: Note de synthèse de l'OMS – avril 2018

Introduction

Conformément à son mandat qui est de donner aux États Membres des conseils sur les questions de politique de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant un impact sur la santé publique au niveau international. Elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins dans le contexte mondial.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans les tableaux de données à l'appui des recommandations. Une description du processus suivi pour l'élaboration de ces notes est disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur les vaccins, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

Le présent document remplace la note de synthèse de l'OMS sur les vaccins antirabiques publiée en 2010.¹ Il présente de nouvelles données scientifiques dans le domaine de la rage et de l'utilisation des vaccins antirabiques, en mettant l'accent sur la faisabilité programmatique, la simplification des sché-

¹ See No. 32, 2010, pp. 309–320.

¹ Voir N° 32, 2010, pp. 309-320.

concern the 2 main immunization strategies, namely vaccination for post-exposure prophylaxis and vaccination for pre-exposure prophylaxis. In the context of post-exposure prophylaxis, recommendations are also provided on the use of rabies immunoglobulins.

Recommendations on the use of rabies vaccines were discussed by SAGE in October 2017; evidence presented at the meeting can be accessed at: www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/

Background

Epidemiology

Rabies is a viral zoonotic disease responsible for an estimated 59 000 human deaths and over 3.7 million disability-adjusted life years (DALYs) lost every year.² Rabies is almost invariably fatal once clinical signs appear, as a result of acute progressive encephalitis. Rabies occurs mainly in underserved populations, both rural and urban, and has been documented for more than 4000 years.³

Most cases occur in Africa and Asia, with approximately 40% of cases in children aged <15 years. All mammals are susceptible to infection by the rabies virus (RABV). Transmission of RABV by dogs is responsible for up to 99% of human rabies cases in rabies-endemic regions, with a small proportion due to transmission via wildlife (such as foxes, wolves, jackals, bats, racoons, skunks or mongoose).⁴ Mass vaccination campaigns targeting dogs constitute the principal strategy for rabies control by interrupting RABV transmission between dogs and reducing transmission to humans and other mammals. This strategy has been effective in different settings in Africa, Asia, Europe and the Americas. As dog-mediated rabies incidence declines as a result of effective control programmes, rabies from other sources, although rare, becomes more prominent, as currently noted in the Americas. Wild carnivore species and bats (*Carnivora* and *Chiroptera*) represent a higher risk for RABV transmission than other wildlife, as they are reservoirs for RABV.^{5,6} Human-to-human transmission of rabies has never been confirmed, except extremely rarely as a result of infected tissue and organ transplantation.^{7,8}

mas de vaccination et l'amélioration du rapport coût-efficacité. Les recommandations concernent les 2 principales stratégies de vaccination, à savoir la vaccination préventive post-exposition et la vaccination préventive pré-exposition. Dans le cadre de la prophylaxie post-exposition (PPE), des recommandations portant sur l'utilisation des immunoglobulines antirabiques sont également fournies.

Les recommandations sur l'utilisation des vaccins antirabiques ont été discutées au sein du SAGE en octobre 2017; les données scientifiques présentées à cette réunion peuvent être consultées à l'adresse http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/presentations_background_docs/en/.

Généralités

Epidémiologie

La rage est une zoonose virale responsable d'environ 59 000 décès humains et de plus de 3,7 millions d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY) perdues chaque année, d'après les estimations.² La rage est presque toujours mortelle une fois les signes cliniques apparus, à la suite d'une encéphalite aiguë évolutive. La rage touche principalement les populations mal desservies, tant rurales qu'urbaines, et elle est documentée depuis plus de 4000 ans.³

La plupart des cas surviennent en Afrique et en Asie, et environ 40% sont des enfants âgés de <15 ans. Tous les mammifères sont sensibles à l'infection par le virus rabique. La transmission de ce virus par les chiens est responsable de 99% des cas de rage humaine dans les régions où cette maladie est endémique, une petite proportion étant due à la transmission par des animaux sauvages (tels que le renard, le loup, le chacal, la chauve-souris, le raton laveur, la mouffette ou la mangouste).⁴ Les campagnes de vaccination de masse ciblant les chiens constituent la principale stratégie de lutte contre la rage, interrompant la transmission du virus rabique entre les chiens et réduisant la transmission à l'homme et aux autres mammifères. Cette stratégie a été efficace dans différents contextes en Afrique, en Asie, en Europe et dans les Amériques. À mesure que l'incidence de la rage à médiation canine diminue grâce à des programmes de lutte efficaces, la rage provenant d'autres sources, bien que rare, devient plus importante, comme on l'observe actuellement dans les Amériques. Les espèces sauvages de carnivores et les chauves-souris (*Carnivora* et *Chiroptera*) représentent un risque plus élevé de transmission du virus rabique que les autres espèces sauvages, car elles constituent des réservoirs pour ce virus.^{5,6} La transmission interhumaine de la rage n'a jamais été confirmée, sauf très rarement à la suite d'une greffe de tissus et d'organes infectés.^{7,8}

² Hampson K et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *Trop Dis.* 2015; 9 (5):e0003786.

³ Tarantola A. Four Thousand Years of Concepts Relating to Rabies in Animals and Humans, Its Prevention and Its Cure. *Trop Med Infect Dis.* 2017; 2, 5.

⁴ WHO fact sheet on rabies. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>, accessed March 2018.

⁵ Birhane MG et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. *J Am Vet Med Assoc.* 2017; 250(10):1117–1130.

⁶ Rupprecht CE et al. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2017:918–942.

⁷ Rupprecht CE et al. Current Status and Development of Vaccines and Other Biologics for Human Rabies Prevention. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(6):731–749.

⁸ WHO Expert Consultation on Rabies, third report: WHO Technical Series Report No. 1012, Geneva, 2018 (ISBN 978-92-4-121021-8).

² Hampson K et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *Trop Dis.* 2015; 9 (5):e0003786.

³ Tarantola A. Four Thousand Years of Concepts Relating to Rabies in Animals and Humans, Its Prevention and Its Cure. *Trop Med Infect Dis.* 2017:2–5.

⁴ Aide-mémoire OMS sur la rage. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/fr/>, consulté en mars 2018.

⁵ Birhane MG et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. *J Am Vet Med Assoc.* 2017; 250(10):1117–1130.

⁶ Rupprecht CE et al. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2017:918–942.

⁷ Rupprecht CE et al. Current Status and Development of Vaccines and Other Biologics for Human Rabies Prevention. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(6):731–749.

⁸ WHO Expert Consultation on Rabies, third report: WHO Technical Series Report No. 1012, Geneva, 2018 (ISBN 978-92-4-121021-8).

Exposure to infection

Animal-to-human exposures

Most cases of rabies result from the bite of an infected dog. The consequence of an exposure to RABV depends on several factors, including the severity of the wound, the location of the bite on the body, the quantity and variant (genotype) of virus inoculated into the wound(s), and the timeliness of post-exposure prophylaxis (PEP). Without PEP, the average probability of developing rabies following a bite by a rabid animal to the head is 55%, upper extremity 22%, the trunk 9% and a lower limb 12%.⁹ Virus load in the saliva of RABV-infected dogs varies during the course of the disease and influences the risk of infection for human bite victims.¹⁰

The following categories describe the risk of a RABV exposure according to the type of contact with the animal suspected of having rabies. The category of exposure determines the indicated PEP procedure:⁸

- | | |
|--------------|--|
| Category I | touching or feeding animals, animal licks on intact skin (no exposure); |
| Category II | nibbling of uncovered skin, minor scratches or abrasions without bleeding (exposure); |
| Category III | single or multiple transdermal bites or scratches, contamination of mucous membrane or broken skin with saliva from animal licks, exposures due to direct contact with bats (severe exposure). |

RABV infection in rodents is very uncommon. No human rabies cases due to bites by rodents have been reported.⁸

Human-to-human RABV exposures

RABV can be found in saliva, tears, urine and nervous tissues of human rabies cases and exposure to these body fluids and tissues carries a theoretical risk of transmission. RABV is not found in blood. Human-to-human transmission of RABV is extremely rare and this very low risk should not hinder the care of patients. The only documented cases of human-to-human transmission occurred via tissue and organ transplants from RABV-infected individuals, and a single case of likely perinatal RABV transmission.^{7, 11} Based on pathobiology and epidemiology, transmission by breastfeeding is unlikely to occur, although there is a paucity of evidence.⁸

Other RABV exposures

No case of human rabies resulting from consumption of raw meat from a rabid animal has been documented. Infectious RABV has never been isolated from milk of

Exposition à l'infection

Exposition animal-homme

La plupart des cas de rage résultent de la morsure d'un chien infecté. Les conséquences d'une exposition au virus rabique dépendent de plusieurs facteurs, notamment la gravité de la plaie, l'emplacement de la morsure sur le corps, la quantité et la variante (génotype) du virus inoculé dans la plaie et l'administration en temps utile de la PPE. À défaut de PPE, la probabilité moyenne de développer la rage à la suite d'une morsure par un animal enragé est de 55% pour une morsure à la tête, 22% pour une plaie au niveau d'un membre supérieur, 9% au niveau du tronc et 12% au niveau d'un membre inférieur.⁹ La charge virale dans la salive des chiens infectés par le virus rabique varie au cours de la maladie et influe sur le risque d'infection des personnes victimes de morsures.¹⁰

Les catégories suivantes décrivent le risque d'exposition au virus de la rage selon le type de contact avec l'animal suspecté enragé. La catégorie d'exposition détermine la procédure de prophylaxie post-exposition (PPE) indiquée:⁸

- | | |
|---------------|---|
| Catégorie I | contact ou alimentation de l'animal, léchage d'une peau intacte (pas d'exposition); |
| Catégorie II | mordillage de la peau découverte, griffures bénignes ou excoriations sans saignement (exposition); |
| Catégorie III | morsures ou griffures uniques ou multiples ayant traversé le derme, contamination des muqueuses ou d'une peau érodée par la salive après léchage par un animal, exposition par contact direct avec des chauves-souris (exposition grave). |

L'infection par le virus rabique chez les rongeurs est très rare. Aucun cas de rage humaine due à des morsures de rongeurs n'a été rapporté.⁸

Exposition interhumaine

Le virus de la rage est présent dans la salive, les larmes, l'urine et les tissus nerveux des cas de rage humaine et l'exposition à ces liquides et tissus corporels comporte un risque théorique de transmission. Le virus n'est pas présent dans le sang. La transmission interhumaine du virus rabique est extrêmement rare et ce risque très faible ne doit pas compromettre les soins aux patients. Les seuls cas documentés de transmission interhumaine se sont produits lors de greffes de tissus et d'organes de personnes infectées par le virus rabique, et un seul cas de transmission périnatale probable du virus a été rapporté.^{7, 11} D'après la biopathologie et l'épidémiologie, la transmission par l'allaitement maternel est peu probable, bien que les données scientifiques soient très limitées.

Autres expositions au virus rabique

Aucun cas de rage humaine résultant de la consommation de viande crue provenant d'un animal enragé n'a été documenté. Le virus rabique infectieux n'a jamais été isolé à partir du lait

⁹ Shim E et al. Evaluating the cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis: a case study in Tanzania. *Vaccine*. 2009; 27(51):7167–7172.

¹⁰ Hemachudha T et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5):498–513.

¹¹ Aguèmon CT et al. Rabies transmission risks during peripartum –Two cases and a review of the literature. *Vaccine*. 2016;34(15):1752–1757.

⁹ Shim E et al. Evaluating the cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis: a case study in Tanzania. *Vaccine*. 2009; 27(51):7167–7172.

¹⁰ Hemachudha T et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5):498–513.

¹¹ Aguèmon CT et al. Rabies transmission risks during peripartum –Two cases and a review of the literature. *Vaccine*. 2016 Apr 4;34(15):1752–1757.

rabid cows and no documented human rabies case has been attributed to consumption of raw milk. In extremely rare cases, rabies was contracted by inhalation of virus-containing aerosols in laboratories handling materials that contained highly concentrated live RABV, or in caves with a high density of RABV-infected bats.¹²⁻¹⁴

Pathogen

Rabies viruses belong to the *Mononegavirales* order, the *Rhabdoviridae* family and the *Lyssavirus* genus. There are at least 14 individual *Lyssavirus* species, subdivided into 2 phylogroups based on genetic distance and serological cross-reactivity. RABV is an unsegmented, single-stranded, negative sense, enveloped RNA virus and belongs to Phylogroup 1.¹⁵

The genome encodes 5 proteins that form the functional and structural components of the virion. The ribonucleoprotein complex, essential for viral replication and protein translation, comprises nucleoprotein (N) bound-nucleic acids, RNA-dependent RNA polymerase (L) and phosphoprotein (P). The matrix (M) and glycoproteins (G) are associated with the host-derived lipid envelope to form the structure leading to the host cell receptor binding. The most important of these viral proteins is the G protein. The G protein includes the antigenic sites targeted by rabies vaccine-induced antibodies and rabies immunoglobulins (RIG).¹⁶

Disease

Rabies is an acute encephalitis caused by a lyssavirus infection.¹⁷ Human rabies can manifest clinically as either the widely recognized 'furious' form, or the paralytic form. Neither form can be correlated with a specific anatomical localization of RABV in the central nervous system. Rabies is almost always fatal once clinical signs appear.^{6, 18} The incubation period of the majority of cases is 1–3 months.⁴ An incubation period longer than 1 year has also been documented.⁸

After an exposure occurs, the first specific clinical symptom of rabies may be neuropathic pain at the bite site. This is caused by virus replication in the corresponding dorsal root ganglia and inflammation induced by a cellular immune response. The highly neurotropic RABV replicates in muscle tissue and enters peripheral nerves, spreads by way of the peripheral nervous system

de vaches enrégées et aucun cas documenté de rage humaine n'a été attribué à la consommation de lait cru. Dans des cas extrêmement rares, la rage a été contractée par inhalation d'aérosols contenant le virus dans des laboratoires manipulant des matières contenant une forte concentration de virus rabique vivant, ou dans des grottes à forte densité de chauves-souris infectées.¹²⁻¹⁴

L'agent pathogène

Les virus de la rage appartiennent à l'ordre des *Mononegavirales*, famille des *Rhabdoviridae*, genre *Lyssavirus*. Il existe au moins 14 espèces individuelles de *Lyssavirus*, subdivisées en 2 phylogroupes en fonction de la distance génétique et de la réactivité croisée sérologique. Le virus de la rage est un virus enveloppé à ARN non segmenté, simple brin, de sens négatif, qui appartient au phylogroupe 1.¹⁵

Le génome code 5 protéines qui forment les composantes fonctionnelles et structurales du virion. Le complexe ribonucléoprotéique, essentiel à la réplication virale et à la traduction des protéines, comprend des acides nucléiques liés à la nucléoprotéine (N), de l'ARN polymérase ARN-dépendante (L) et une phosphoprotéine (P). La matrice (M) et les glycoprotéines (G) sont associées à l'enveloppe lipidique dérivée de l'hôte pour former la structure permettant la liaison avec le récepteur de la cellule hôte. La plus importante de ces protéines virales est la protéine G. Celle-ci comprend les sites antigéniques ciblés par les anticorps induits par le vaccin antirabique et les immunoglobulines antirabiques.¹⁶

La maladie

La rage est une encéphalite aiguë causée par une infection à *Lyssavirus*.¹⁷ La rage humaine peut se manifester cliniquement soit sous la forme «furieuse» largement reconnue, soit sous la forme paralytique. Aucune de ces deux formes ne peut être corrélée avec une localisation anatomique spécifique du virus rabique dans le système nerveux central. La rage est presque toujours mortelle une fois les signes cliniques apparus.^{6, 18} Dans la majorité des cas, la période d'incubation est de 1 à 3 mois.⁴ Une période d'incubation de plus de 1 an a également été documentée.⁸

Après une exposition, le premier symptôme clinique spécifique de la rage peut être une douleur neuropathique au niveau de la morsure. Celle-ci est causée par la réplication du virus dans les ganglions correspondants de la racine dorsale et l'inflammation induite par une réponse immunitaire cellulaire. Le virus rabique hautement neurotrope se réplique dans le tissu musculaire et pénètre dans les nerfs périphériques, se propage par le

¹² Winkler WG et al. Airborne rabies transmission in a laboratory worker, JAMA. 1973;226:1219–1221.

¹³ Constantine DG. Rabies transmission by air in bat caves. Public Health Service Publication No. 1617, 1967, Atlanta Centers for Disease Control and Prevention.

¹⁴ Johnson N et al. Airborne transmission of lyssaviruses. J Med Microbiol. 2006;55(6):785–790.

¹⁵ The International Committee on Taxonomy of Viruses. Rhabdoviridae. Available at https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna_viruses/201/rhabdoviridae, accessed December 2017.

¹⁶ The immunological basis for immunization series: module 17: rabies vaccines. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at http://www.who.int/immunization/documents/policies/WHO_IVB_ISBN9789241513371/en, accessed February 2018.

¹⁷ Fooks AR et al. Current status of rabies and prospects for elimination. Lancet. 2014; 384(9951):1389–1399.

¹⁸ Jackson AC. Human Rabies: a 2016 Update. Curr Infect Dis Rep. 2017;18(11).

¹² Winkler WG et al. Airborne rabies transmission in a laboratory worker, JAMA. 1973; vol. 226 (pg. 1219–1221).

¹³ Constantine DG. Rabies transmission by air in bat caves. Public Health Service Publication no. 1617, 1967; Atlanta Centers for Disease Control and Prevention.

¹⁴ Johnson N et al. Airborne transmission of lyssaviruses. J Med Microbiol. 2006;55(Pt 6):785–790.

¹⁵ The International Committee on Taxonomy of Viruses. Rhabdoviridae. Disponible sur https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna_viruses/201/rhabdoviridae, consulté en décembre 2017.

¹⁶ The immunological basis for immunization series: module 17: rabies vaccines. World Health Organization, Geneva, 2017. Disponible sur http://www.who.int/immunization/documents/policies/WHO_IVB_ISBN9789241513371/en, consulté en février 2018.

¹⁷ Fooks AR et al. Current status of rabies and prospects for elimination. Lancet. 2014; 384(9951):1389–1399.

¹⁸ Jackson AC. Human Rabies: a 2016 Update. Curr Infect Dis Rep. 2017;18(11).

to the spinal cord and ascends to the brain. On arrival in the brain, RABV replicates and disseminates rapidly, via the nervous system, to many different tissues including the salivary glands.¹⁰ Death occurs due to neuronal dysfunction at the molecular level, with minimal or no signs of nonspecific or diffuse inflammation.

Survival from clinical rabies is extremely rare; it has been well documented in 15 cases, albeit with severe sequelae in most of those cases.¹⁸ Without intensive medical support, death usually occurs within 2–3 days following hospitalization. The management of clinical rabies should therefore emphasize palliative care.⁸

Diagnosis

The primary diagnosis of rabies relies on clinical presentation and history of exposure to a suspect rabid animal or RABV. The WHO case definition for human rabies defines a human clinical case as follows: A subject presenting with an acute neurological syndrome (encephalitis) dominated by forms of hyperactivity (furious rabies) or paralytic signs (paralytic rabies) progressing towards coma and death, usually by cardiac or respiratory failure, typically within 7–10 days after the first sign.⁸ Signs and symptoms of rabies include any of the following: hydrophobia, aerophobia, photophobia, paraesthesia or localized pain, dysphagia, localized weakness, nausea or vomiting. The standard human case classification for rabies is:

- suspected: a case that is compatible with a clinical case definition
- probable: a suspected case plus a reliable history of contact with a suspected, probable or confirmed rabid animal
- confirmed: a suspected or probable case that is laboratory-confirmed (usually post-mortem).

A case would also be considered confirmed even in the absence of clinical suspicion of encephalitis or a history of animal exposure if confirmed by appropriate laboratory diagnostic testing. Access to rabies confirmatory testing in endemic countries is extremely limited.⁸ RABV causes encephalitis, as do several other etiologies, therefore differential diagnosis and laboratory confirmation should be performed to exclude treatable conditions. RABV is widespread throughout the body at the time of clinical onset, but usually does not induce a detectable immune response at that stage; antibody testing in suspected rabies cases therefore serves no purpose.⁸ Laboratory confirmation in humans can be obtained ante-mortem, and more reliably post-mortem, using saliva, spinal fluid or tissue biopsies. Fluorescent antibody testing on brain tissue is the gold standard for rabies diagnosis. Direct rapid immunohistochemistry tests, enzyme-linked immunosorbent assays, and reverse transcriptase polymerase chain reaction are also used. Test sensitivity depends on stage of disease, immune status, viral shedding and technical expertise.⁸

système nerveux périphérique jusqu'à la moelle épinière et monte jusqu'au cerveau. Là, le virus rabique se réplique et se dissémine rapidement, par l'intermédiaire du système nerveux, vers de nombreux tissus différents, notamment les glandes salivaires.¹⁰ La mort est due à un dysfonctionnement neuronal au niveau moléculaire, avec très peu ou pas de signes d'inflammation non spécifique ou diffuse.

La survie à la rage clinique est extrêmement rare; elle a été bien documentée dans 15 cas, mais engendrait le plus souvent des séquelles graves.¹⁸ En l'absence de soins médicaux intensifs, la mort survient généralement dans les 2 à 3 jours suivant l'hospitalisation. La prise en charge de la rage clinique doit donc mettre l'accent sur les soins palliatifs.⁸

Le diagnostic

Le diagnostic primaire de la rage repose sur le tableau clinique et les antécédents d'exposition à un animal suspecté enragé ou au virus rabique. La définition de cas de l'OMS pour la rage humaine décrit un cas clinique humain comme suit: personne présentant un syndrome neurologique aigu (encéphalite) dominé par des formes d'hyperactivité (rage furieuse) ou des signes paralytiques (rage paralytique) évoluant vers le coma et la mort, généralement par insuffisance cardiaque ou respiratoire, habituellement dans les 7 à 10 jours après l'apparition du premier signe.⁸ Les signes et symptômes de la rage sont: hydrophobie, aérophobie, photophobie, paresthésie ou douleur localisée, dysphagie, faiblesse localisée, nausées ou vomissements. La classification standard des cas humains pour la rage est la suivante:

- cas suspect: cas compatible avec une définition de cas clinique;
- cas probable: cas suspect ayant des antécédents avérés de contact avec un cas animal suspect, probable ou confirmé de rage;
- cas confirmé: cas suspect ou probable confirmé en laboratoire (généralement post-mortem).

Un cas serait également considéré comme confirmé même en l'absence de suspicion clinique d'encéphalite ou d'antécédents d'exposition animale s'il est confirmé par des tests diagnostiques appropriés en laboratoire. L'accès aux tests de confirmation de la rage dans les pays d'endémie est extrêmement limité.⁸ Le virus rabique cause une encéphalite, comme le font plusieurs autres étiologies; par conséquent, un diagnostic différentiel et une confirmation en laboratoire doivent être effectués pour exclure les affections traitables. Le virus de la rage est présent dans tout l'organisme au moment de l'apparition des signes cliniques, mais il n'induit généralement pas de réponse immunitaire détectable à ce stade; le dosage des anticorps chez les cas suspects de rage est donc inutile.⁸ La confirmation en laboratoire chez l'homme peut être obtenue ante mortem, et de manière plus fiable post mortem, à partir d'échantillons de salive, de liquide céphalorachidien ou de biopsies tissulaires. Le dosage des anticorps par fluorescence dans le tissu cérébral est la méthode de référence pour le diagnostic de la rage. Les tests directs d'immunohistochimie rapides, les titrages immuno-enzymatiques et la réaction en chaîne de la polymérase après transcription inverse sont également utilisés. La sensibilité des tests dépend du stade de la maladie, de l'état immunitaire du patient, de l'excrétion du virus et de l'expertise technique.⁸

Post-exposure prophylaxis

The comparatively long incubation period provides an opportunity for highly effective PEP. PEP consists of: (i) thorough washing and flushing of the wound; (ii) a series of rabies vaccine administrations promptly started after an exposure, and if indicated (iii) RIG infiltration into and around the wound, promptly after exposure.

Thorough wound washing with soap or detergent and water and/or virucidal agents reduces the viral inoculum at the wound site.¹⁹ Antibodies induced by post-exposure vaccination lower the risk of RABV entering peripheral nerves after a bite from a rabid animal.^{20, 21} Additionally, timely administration of RIG neutralizes RABV at the wound site.

Rabies deaths occur mainly in those who cannot access timely and effective PEP.² Prompt PEP following severe exposures is 100% effective in preventing rabies.²¹ However, delay in seeking PEP, improper wound care, unnoticed wounds, direct nerve inoculation, and lack of patient compliance with vaccination schedules, among other factors, contribute to PEP failure and subsequent death.²¹

Prevention

Prevention of rabies relies heavily on the awareness of at-risk populations about the disease. Efforts to promote awareness should include education, engagement with relevant sectors on animal bite prevention, responsible dog ownership,²² and prompt first aid after exposure. These preventive measures can also have a beneficial impact on the control of other diseases and bite injuries (e.g. echinococcosis, leishmaniasis, leptospirosis, etc).

Rabies is a vaccine-preventable disease in both humans and animals. Mass dog vaccination aiming at 70% coverage in endemic areas interrupts RABV transmission at its animal source and saves human lives.^{23, 24} Human rabies vaccination is primarily used for PEP and pre-exposure prophylaxis (PrEP) for populations at high risk of exposure.

WHO and its partners²⁵ have endorsed a target of Zero Human Rabies Deaths from dog-transmitted rabies by 2030 (Zero by 30).²⁶ This is aligned with Goal 3 of the

Prophylaxie post-exposition

La période d'incubation relativement longue offre la possibilité de recourir à une PPE très efficace, qui consiste en: i) un lavage et un rinçage soigneux de la plaie; ii) une série d'administrations du vaccin antirabique démarrée rapidement après l'exposition et, si indiqué, iii) une infiltration d'immunoglobuline antirabique à l'intérieur et autour de la plaie, immédiatement après l'exposition.

Un lavage soigneux de la plaie avec du savon ou du détergent et de l'eau et/ou des agents virucides réduit l'inoculum viral au niveau de la plaie.¹⁹ Les anticorps induits par la vaccination post-exposition réduisent le risque que le virus rabique investisse les nerfs périphériques après une morsure d'animal enragé.^{20, 21} De plus, l'administration en temps utile d'immunoglobulines antirabiques neutralise le virus de la rage au niveau de la plaie.

Les décès dus à la rage surviennent principalement chez les malades qui n'ont pas accès à une PPE efficace en temps utile.² Une PPE administrée rapidement à la suite d'expositions graves est efficace à 100% pour prévenir la rage.²¹ En revanche, le fait de tarder à consulter pour mettre en route une PPE, une plaie mal soignée, une plaie passée inaperçue, une inoculation touchant directement les nerfs, et une mauvaise observance des schémas vaccinaux par les patients, entre autres facteurs, contribuent à l'échec de la PPE et au décès qui s'ensuit.²¹

Prévention

La prévention de la rage repose en grande partie sur la sensibilisation à la maladie des populations à risque. Les efforts de sensibilisation devraient inclure l'éducation, la collaboration avec les secteurs concernés pour la prévention des morsures d'animaux, la promotion d'une attitude responsable des propriétaires de chiens et les premiers soins à prodiguer immédiatement après une exposition. Ces mesures préventives peuvent aussi avoir un impact bénéfique sur la lutte contre d'autres maladies et blessures par morsure (par exemple, l'échinococcose, la leishmaniose, la leptospirose, etc).²²

La rage est une maladie évitable par la vaccination, tant chez l'homme que chez l'animal. La vaccination de masse des chiens visant une couverture de 70% dans les zones d'endémie interrompt la transmission du virus rabique à sa source animale et sauve des vies humaines.^{23, 24} La vaccination antirabique humaine est essentiellement réservée aux populations à haut risque d'exposition comme traitement prophylactique pré ou post-exposition.

L'OMS et ses partenaires²⁵ ont approuvé l'objectif de zéro décès humains dus à la rage d'ici 2030 (Zéro d'ici 2030).²⁶ Celui-ci est aligné sur l'objectif 3 des objectifs de développement durable,

¹⁹ Kaplan MM et al. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies. *Bull World Health Organ.* 1962;26:765–775.

²⁰ Franka R et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine.* 2009;27(51):7149–7155.

²¹ Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine.* 2007;25(44):7605–7609.

²² Terrestrial Animal Health Code Chapter 7.7, 6th Edition. World Organisation for Animal Health (OIE), France, 2017. Available at <http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/>, accessed March 2018.

²³ Coleman PG. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine.* 1996; 14(3): 185–186.

²⁴ Mindekem R 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.

²⁵ Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Organisation for Animal Health (OIE), Global Alliance for Rabies Control (GARC) and country partners.

²⁶ WHO. 0 by 30 our catalytic response. Available at http://www.who.int/rabies/United_against_Rabies/en/, accessed December 2017.

¹⁹ Kaplan MM et al. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies. *Bull World Health Organ.* 1962;26:765–775.

²⁰ Franka R et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine.* 2009;27(51):7149–7155.

²¹ Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine.* 2007;25(44):7605–7609.

²² Terrestrial Animal Health Code Chapter 7.7, 6th Edition. World Organisation for Animal Health (OIE), France, 2017. Disponible sur <http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/>, consulté en mars 2018.

²³ Coleman PG. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine.* 1996; 14(3): 185–186.

²⁴ Mindekem R 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.

²⁵ L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), l'Alliance Globale Contre la Rage (GARC) ainsi que d'autres partenaires.

²⁶ OMS. 0 by 30 our catalytic response. Disponible sur http://www.who.int/rabies/United_against_Rabies/en/, consulté en décembre 2017.

Sustainable Development Goals, to end epidemics of communicable diseases including neglected tropical diseases by 2030.²⁷

Rabies vaccines and immunoglobulins

The first live attenuated injectable rabies vaccine, developed by Louis Pasteur and Emile Roux, was first tested in a human bite victim in 1885. It was based on inactivated homogenates of RABV-infected rabbit nerve tissue. Since 1984, WHO has strongly recommended discontinuation of production and use of nerve tissue vaccines and their replacement by modern, concentrated, purified cell culture and embryonated egg-based rabies vaccines (CCEEVs).⁸ Nerve tissue vaccines can induce severe adverse reactions more frequently and are less immunogenic than CCEEVs. WHO recommendations apply only to inactivated CCEEVs; nerve-tissue based vaccines are not further discussed in this position paper. Since the early 1960s CCEEVs have been administered to millions of people worldwide. CCEEVs are intended for use in both PrEP and for PEP.

Vaccine characteristics and content

CCEEVs contain inactivated RABV that has been grown in embryonated eggs (e.g. embryonated duck or chicken eggs) or in cell culture (e.g. primary chick embryo cells, Vero cells or human diploid cells). The viral harvest is concentrated, purified, inactivated and lyophilized. In some CCEEVs, human albumin or processed gelatine is used as a stabilizer. Rabies vaccines for humans should meet WHO recommendations for manufacturing and clinical evaluation.^{28, 29} All CCEEVs should comply with the recommended potency of ≥ 2.5 international units (IU) per dose for intramuscular (IM) injection (0.5 mL or 1.0 mL volume after reconstitution, depending on the type of vaccine). Rabies vaccines are currently available only in single dose vials, and do not contain preservative.

Administration, manufacturers' stipulated schedules and storage

Evidence supports administration of CCEEVs by intradermal (ID) or IM injection. A systematic review of vaccine potency has shown that current vaccines (>2.5 IU/IM dose), when administered by the ID route for either PEP or PrEP, have efficacy equivalent to or higher than that of the same vaccine administered by the IM route.³⁰ For the ID route one dose is 0.1 mL of

à savoir mettre fin aux épidémies de maladies transmissibles, y compris les maladies tropicales négligées, d'ici 2030.²⁷

Vaccins et immunoglobulines antirabiques

Le premier vaccin antirabique vivant atténué injectable, développé par Louis Pasteur et Emile Roux, a été testé pour la première fois sur une personne mordue en 1885. Il utilisait des homogénats inactivés de tissu nerveux de lapin infecté par le virus de la rage. Depuis 1984, l'OMS recommande fortement l'arrêt de la production et de l'utilisation des vaccins à base de tissus nerveux et leur remplacement par des vaccins antirabiques préparés sur cultures cellulaires modernes, concentrés et purifiés, ou préparés sur œufs embryonnés (collectivement, VCCOE).⁸ Les vaccins utilisant des tissus nerveux peuvent provoquer des réactions indésirables graves plus fréquemment et sont moins immunogènes que les VCCOE. Les recommandations de l'OMS ne s'appliquent qu'aux VCCOE inactivés; les vaccins préparés à partir de tissus nerveux ne sont pas discutés plus en détail dans cette note de synthèse. Depuis le début des années 1960, les VCCOE ont été administrés à des millions de personnes dans le monde entier. Ils sont destinés à la fois à la prophylaxie pré-exposition (PPrEx) et à la PPE.

Caractéristiques et contenu des vaccins

Les VCCOE contiennent des virus rabiques inactivés qui ont été cultivés dans des œufs embryonnés (par exemple, des œufs de canard ou de poule embryonnés) ou dans des cellules (par exemple, des cultures primaires de cellules embryonnaires de poulet, des cellules Vero ou des cellules diploïdes humaines). La récolte virale est ensuite concentrée, purifiée, inactivée et lyophilisée. Certains VCCOE contiennent de l'albumine humaine ou de la gélatine traitée comme agent stabilisant. Les vaccins antirabiques destinés à l'homme doivent répondre aux recommandations de l'OMS en matière de fabrication et d'évaluation clinique.^{28, 29} Tous les VCCOE doivent contenir $\geq 2,5$ unités internationales (UI) par dose intramusculaire (volume après reconstitution de 0,5 ml ou 1,0 ml, selon le type de vaccin). Les vaccins contre la rage ne sont actuellement disponibles qu'en flacons à dose unique et ne contiennent pas d'agent de conservation.

Administration, schémas vaccinaux et conservation stipulés par les fabricants

Les données scientifiques sont en faveur d'une administration des VCCOE par injection intradermique (ID) ou intramusculaire (IM). Une revue systématique de l'activité vaccinale a montré que les vaccins actuels ($>2,5$ UI/dose IM), lorsqu'ils sont administrés par voie intradermique dans le cadre d'une prophylaxie pré ou post-exposition, ont une efficacité équivalente ou supérieure à celle du même vaccin administré par voie intramusculaire.³⁰ Pour la voie

²⁷ United Nations: Sustainable Development Goals. <https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300>, accessed December 2017.

²⁸ WHO recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs, Annex 2. WHO Technical report series 941, Geneva, 2007. Available at <http://who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/Annex%20%20inactivated%20rabies%20vaccine.pdf?ua=1>, accessed December 2017.

²⁹ WHO. International Standard: Sixth International Standard for Rabies vaccine, NIBSC code: 07/162 <http://www.nibsc.org/documents/ifu/07-162.pdf>, accessed December 2017.

³⁰ Denis M et al. An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. [Submitted.]

²⁷ United Nations: Sustainable Development Goals. Disponible sur <https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300>, consulté en décembre 2017.

²⁸ WHO recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs, Annex 2. WHO Technical report series 941, Genève, 2007. Disponible sur <http://who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/Annex%20%20inactivated%20rabies%20vaccine.pdf?ua=1>, consulté en décembre 2017.

²⁹ WHO. International Standard: Sixth International Standard for Rabies vaccine, NIBSC code: 07/162 <http://www.nibsc.org/documents/ifu/07-162.pdf>, consulté en décembre 2017.

³⁰ Denis M et al. An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. Submitted.

CCEEV (irrespective of the vaccine brand). The vaccine in one vial can therefore be fractionated to provide 5 to 10 doses for ID administration, depending on the vial size (0.5 mL or 1.0 mL). For the IM route one dose is one vial of vaccine per patient.⁸

The concentration of antigen-presenting cells in the dermis is responsible for the strong immunologic response to vaccine administered ID, despite the lower amount of antigen injected.¹⁶ ID administration of rabies vaccines provides a cost-saving and dose-sparing alternative to IM vaccination.³¹ ID PEP regimens use at least 25% less vaccine vials than IM PEP regimens. As numbers of patients seen in clinics increase, ID regimens become increasingly cost-effective, using up to 85% less vaccine vials.³² Evidence suggests that a change in the route of administration or in vaccine product during a PEP or PrEP course is safe and immunogenic.^{33, 34}

PEP and PrEP regimens require a series of vaccine injections according to the manufacturers recommended schedules. Most vaccine manufacturers currently recommend (i) for PrEP a 1-site IM 3-dose regimen and (ii) for PEP a 1-site IM 5-dose regimen on days 0, 3, 7, 14 and 28 or 4-dose Zagreb regimen (2-site IM on day 0 and 1-site IM on days 7 and 21).³⁵ Some manufacturers additionally include for PEP the 2-site ID Thai Red Cross regimen, with 4 clinic visits on days 0, 3, 7 and 28.³⁶

The shelf-life of these vaccines is ≥ 3 years, provided they are stored at 2–8 °C and protected from sunlight. Some products have a vaccine vial monitor.³⁵ After reconstitution with sterile diluent, the vaccines must be used within 6–8 hours.^{37, 38}

Immunogenicity and effectiveness

Modern CCEEVs are among the most immunogenic vaccines and are highly effective in preventing rabies.¹⁶ For fatal diseases, such as rabies, randomized controlled trials present ethical and logistical challenges, as they involve untreated comparison groups. Direct assessment of CCEEV-induced antibody levels is a surrogate for the

intradermique, une dose correspond à 0,1 ml de VCCOE (quelle que soit la marque du vaccin). Selon le volume contenu dans le flacon (0,5 ml ou 1,0 ml), le vaccin peut donc être fractionné pour fournir 5 à 10 doses intradermiques. Pour la voie intramusculaire, une dose correspond à un flacon de vaccin par patient.⁸

La concentration en cellules présentatrices de l'antigène dans le derme est responsable de la forte réponse immunologique au vaccin administré par voie intradermique, alors que la quantité d'antigène injecté est moindre.¹⁶ L'administration du vaccin anti-rabique par voie intradermique, qui permet de réduire les coûts et de faire des économies de doses, constitue une alternative à la vaccination par voie intramusculaire.³¹ Employée pour la prévention post-exposition, elle permet de réduire d'au moins 25% la quantité de flacons de vaccin utilisés, par rapport à la voie intramusculaire. Avec l'augmentation du nombre de patients qui se présentent aux dispensaires, la voie intradermique devient de plus en plus rentable, la réduction du nombre de flacons de vaccin utilisés pouvant atteindre 85%.³² Les données disponibles suggèrent qu'un changement de voie d'administration ou de produit vaccinal au cours d'une prophylaxie pré ou post-exposition est sûr et immunogène.^{33, 34}

Les traitements prophylactiques pré et post-exposition consistent en une série d'injections vaccinales selon les schémas recommandés par les fabricants. La plupart des fabricants de vaccins recommandent actuellement i) pour la PPrEx un schéma à 3 doses IM en 1 site d'injection et ii) pour la PPE un schéma à 5 doses IM en 1 site d'injection aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 ou un schéma Zagreb à 4 doses (2 doses IM en 2 sites d'injection au jour 0 suivies de 1 dose IM en 1 site d'injection aux jours 7 et 21).³⁵ Certains fabricants incluent également pour la PPE le schéma de la Croix-Rouge thaïlandaise d'injections ID en 2 sites lors de 4 visites au dispensaire les jours 0, 3, 7 et 28.³⁶

La durée de conservation de ces vaccins est de ≥ 3 ans, à condition qu'ils soient conservés entre 2 et 8 °C et protégés de la lumière du soleil. Certains produits sont fournis avec un témoin placé sur les flacons de vaccin.³⁵ Après reconstitution avec un diluant stérile, les vaccins doivent être utilisés dans les 6 à 8 heures.^{37, 38}

Immunogénicité et efficacité

Les VCCOE modernes comptent parmi les vaccins les plus immunogènes et sont très efficaces pour prévenir la rage.¹⁶ Pour les maladies mortelles, comme la rage, les essais contrôlés randomisés posent des problèmes éthiques et logistiques, car ils impliquent des groupes de comparaison non traités. L'évaluation directe des taux d'anticorps induits par les VCCOE est un indicateur substi-

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_25909

