



Contents

- 309 Rabies vaccines:
WHO position paper

Sommaire

- 309 Vaccins antirabiques:
note d'information de l'OMS

Rabies vaccines: WHO position paper

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. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on the use of vaccines in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO, and since 2006 they have been reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, scientific media and the public.

This article incorporates the most recent developments in the field of human rabies vaccines, in particular with regard to immunization schedules, and replaces the position paper on rabies vaccines published in the *Weekly Epidemiological Record* in December 2007. Footnotes provide a limited number of core references; abstracts of these references as well as a more comprehensive list of references can be found at <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Grading tables that assess the quality of scientific evidence for key conclusions are also available through this link and are referenced in the position paper.

Background

Epidemiology

Rabies is a viral zoonosis that occurs in >100 countries and territories. Although a number of carnivores and bat species serve

Vaccins antirabiques: note d'information de l'OMS

Conformément à son mandat qui prévoit l'établissement de recommandations destinées aux Etats Membres sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur les vaccins et associations vaccinales contre les maladies ayant un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes d'information, qui portent avant tout sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle, résument les données générales essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et donnent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial. Ces notes sont soumises à un certain nombre d'experts à l'intérieur et à l'extérieur de l'OMS et, depuis avril 2006, ont été examinées et approuvées par le groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) de l'OMS sur la vaccination. Principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et de programmes de vaccination, ces notes d'information peuvent également être utiles aux organismes internationaux de financement, aux fabricants de vaccins, aux membres des professions médicales, aux médias scientifiques et au grand public.

Le présent article intègre les évolutions les plus récentes dans le domaine des vaccins antirabiques humains, et notamment celles ayant trait aux schémas de vaccination, et remplace la note d'information sur les vaccins antirabiques publiée dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* de décembre 2007. Les notes de bas de page renvoient à un nombre restreint de références principales; le lecteur trouvera un résumé de ces références, ainsi qu'une liste de références plus complète à l'adresse <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index/html>.

Ce lien permet aussi d'accéder à des tableaux de cotation qui évaluent la qualité des preuves scientifiques étayant les principales conclusions et sont cités en référence dans la présente note d'information.

Généralités

Epidémiologie

La rage est une zoonose virale qui sévit dans >100 pays et territoires. Si nombre d'espèces de carnivores et de chauves-souris servent de réservoirs

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

08.2010
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

as natural reservoirs, rabies in dogs is the source of 99% of human infections and poses a potential threat to >3.3 billion people.¹ In humans, rabies is almost invariably fatal once clinical symptoms have developed.

In a number of countries, human deaths from rabies are likely to be grossly underreported, particularly in the youngest age groups. The vast majority of the estimated 55 000 deaths caused by rabies each year occur in rural areas of Africa and Asia. In India alone, 20 000 deaths (that is, about 2/100 000 population at risk) are estimated to occur annually; in Africa, the corresponding figure is 24 000 (about 4/100 000 population at risk). Although all age groups are susceptible, rabies is most common in children aged <15 years; on average 40% of post-exposure immunizations are given to children aged 5–14 years, and the majority of those immunized are male.² In the north-western part of the United Republic of Tanzania, the incidence of rabies was up to 5 times higher in children aged <15 years than in adults.

In industrialized countries and in most urbanized areas of Latin America, human rabies is close to being eliminated owing to the vaccination of domestic dogs and the implementation of other control measures. In Asian countries such as Thailand, mass vaccination of dogs and widespread immunization of humans following exposure have significantly reduced the number of human deaths from rabies. The internal market data of vaccine manufacturers suggest that at the global level, ≥ 15 million people receive rabies prophylaxis annually, the majority of whom live in China and India. It is estimated that in the absence of post-exposure prophylaxis, about 327 000 persons would die from rabies in Africa and Asia each year.¹

The pathogen and the disease

The rabies virus (RABV) belongs to the genus *Lyssavirus* in the family *Rhabdoviridae*. According to the International Committee on Taxonomy of Viruses, 11 species were classified under the *Lyssavirus* genus as of 2009. The RNA of RABV encodes 5 proteins, including the G glycoprotein that carries the main antigenic sites. Beside RABV, viruses belonging to all other known lyssavirus genotypes have been shown, or are expected, to cause an acute progressive encephalitis in humans. Hence, rabies is a form of encephalitis caused by a lyssavirus, and RABV is the major viral species representative of the genus.

Human infection usually occurs following a transdermal bite or scratch by an infected animal. Transmission may also occur when infectious material, usually saliva, comes into direct contact with the victim's mucosa or with fresh skin wounds. Human-to-human transmission by bite is extremely uncommon. Rarely, rabies may be contracted by inhalation of virus-containing aerosol or via transplantation of an infected organ. Ingestion of raw meat or other tissues from animals infected with rabies is not a known source of human infection.

naturels à la maladie, la rage chez le chien est à l'origine de 99% des infections humaines et menace potentiellement >3,3 milliards de personnes.¹ Chez l'homme, la rage est presque toujours mortelle une fois les symptômes cliniques apparus.

Dans un certain nombre de pays, il est probable que les cas de rage humaine sont grossièrement sous-notifiés, en particulier chez les plus jeunes. C'est dans les régions rurales d'Afrique et d'Asie que se produisent la grande majorité des 55 000 décès dus chaque année à cette maladie d'après les estimations. Pour l'Inde seulement, on estime à 20 000 (soit 2/100 000 habitants à risque) le nombre de décès annuel dus à la rage; en Afrique, cette estimation atteint 24 000 (soit 4/100 000 habitants à risque). Bien que toutes les classes d'âge y soient sensibles, la rage est plus courante chez les enfants de <15 ans; en moyenne, 40% des vaccinations post-exposition sont administrées à des enfants de 5 à 14 ans et la majorité des individus vaccinés sont des garçons.² Au nord-ouest de la République-Unie de Tanzanie, l'incidence de la rage était jusqu'à 5 fois plus élevée chez les enfants de <15 ans que chez les adultes.

Dans les pays industrialisés et dans la plupart des zones urbanisées d'Amérique latine, la rage est proche de l'élimination grâce à la vaccination des chiens domestiques et à la mise en œuvre de mesures de lutte contre cette maladie. Dans des pays d'Asie comme la Thaïlande, la vaccination de masse des chiens et la généralisation de la vaccination humaine après une exposition ont permis de réduire notablement le nombre de décès humains dus à la rage. D'après les données des fabricants de vaccins pour les marchés internes, ≥ 15 millions de personnes, vivant majoritairement en Chine ou en Inde, recevraient chaque année une prophylaxie antirabique. On estime qu'en l'absence d'une prophylaxie post-exposition, environ 327 000 personnes mourraient chaque année de la rage en Afrique et en Asie.¹

L'agent pathogène et la maladie

Le virus de la rage appartient au genre *Lyssavirus* de la famille des *Rhabdoviridae*. D'après le Comité international sur la taxonomie des virus, 11 espèces étaient classées sous ce genre en 2009. L'ARN du virus rabique code pour 5 protéines, dont la glycoprotéine G qui porte les principaux sites antigéniques. Outre le virus rabique, on a prouvé ou on subodore que tous les génotypes connus de lyssavirus peuvent être à l'origine d'une encéphalite aiguë évolutive chez l'homme. La rage est donc un type d'encéphalite provoquée par un lyssavirus et le virus rabique est la principale espèce virale représentative de ce genre.

L'infection humaine résulte généralement d'une morsure ou d'une griffure par un animal infecté ayant traversé le derme. La transmission est également possible par contact direct des muqueuses ou des lésions cutanées récentes de la victime avec une matière infectieuse, habituellement la salive. La transmission interhumaine par morsure est extrêmement rare. Dans certains cas peu fréquents, la rage peut être contractée par inhalation d'un aérosol contenant le virus ou par transplantation d'un organe infecté. L'ingestion de viande crue ou d'autres tissus provenant d'animaux infectés n'est pas une source connue d'infection humaine.

¹ Knobel DL et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:360–368.

² WHO Expert Consultation on Rabies: first report. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 931; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_931_eng.pdf).

¹ Knobel DL et al. Réévaluation de la charge que représente la rage en Afrique et en Asie. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2005, 83:360–368.

² WHO Expert Consultation on Rabies: first report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (Série de rapports techniques de l'OMS N° 931; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_931_eng.pdf).

The incubation period is typically 1–3 months, but may vary from <1 week to >1 year. The length of the incubation period depends upon factors such as the amount of virus inoculated, the degree of innervation at the site of viral entry, and the proximity of the bite to the central nervous system (CNS). Inoculated virus is transported to the CNS via the peripheral nerves. On arrival in the brain, it replicates and disseminates rapidly, again via the nervous system, to many different tissues including the salivary glands. Rabies virus is widespread throughout the body at the time of clinical onset, but usually without induction of a detectable immune response at that point.

The initial symptoms of rabies are fever and often pain or paraesthesia at the wound site. As the virus spreads through the CNS, progressive fatal encephalomyelitis develops, characterized by hyperactivity and fluctuating consciousness and, in cases of furious rabies, hydrophobia or aerophobia, or both. Death occurs by cardiorespiratory arrest within a few days.^{3,4,5} Paralytic rabies, which may represent as much as 30% of the total number of human cases, runs a less dramatic and usually longer course than the furious form, although it is still ultimately fatal. The paralytic form of rabies is often misdiagnosed and this contributes to the underreporting of the disease.

During infection, the rabies virus is concealed from immune surveillance by its intraneuronal location, and antibody responses in serum and cerebrospinal fluid (CSF) are unpredictable and rarely detected before the second week of illness.^{6,7,8,9} No tests are available to diagnose rabies infection in humans before the onset of clinical disease, and unless the rabies-specific signs of hydrophobia or aerophobia are present, the clinical diagnosis may be difficult. At the stage of clinical manifestations, saliva, urine, extracted hair follicles and CSF may be tested by virus isolation or by polymerase chain reaction, and serum and CSF may be tested for antibodies to rabies virus.¹⁰ Skin biopsy specimens may be examined for rabies antigen in the cutaneous nerves at the base of hair follicles.⁸

Postmortem, the standard diagnostic technique is to search for rabies virus antigen in brain tissue by fluorescent antibody test. A rapid tissue culture isolation test may also be used.¹¹ More recently, a direct rapid immu-

La période d'incubation est habituellement de 1 à 3 mois, mais elle peut durer de <1 semaine à >1 an. La durée de cette période dépend de facteurs tels que la quantité de virus inoculée, le degré d'innervation du site d'entrée du virus et la proximité de la morsure avec le système nerveux central (SNC). Le virus inoculé est transporté vers le SNC par les nerfs périphériques. A son arrivée dans le cerveau, il se réplique et se propage rapidement, encore une fois par le biais du système nerveux, à de nombreux tissus dont les glandes salivaires. Le virus rabique est présent dans tout l'organisme au début de la phase clinique, habituellement sans induction à ce stade d'une réponse immunitaire détectable.

Au départ, la rage se manifeste par la présence de fièvre et souvent par une douleur ou une paresthésie au niveau des plaies. A mesure que le virus se propage dans le système nerveux central, apparaît une encéphalomyélite évolutive et mortelle, caractérisée par une hyperactivité et une fluctuation de l'état de conscience, et dans les cas de rage furieuse, par une hydrophobie ou une aérophobie, voire les deux. Le décès survient par arrêt cardiorespiratoire dans les jours qui suivent.^{3,4,5} La rage paralytique, qui peut représenter jusqu'à 30% du nombre total des cas humains, suit une évolution moins dramatique et habituellement plus longue que la forme furieuse, bien qu'elle soit également mortelle en fin de compte. Cette forme paralytique est souvent mal diagnostiquée, ce qui contribue à la sous-notification des cas de rage.

Pendant la phase infectieuse, le virus rabique échappe à la surveillance du système immunitaire par sa localisation préférentielle dans les neurones et la réponse en anticorps dans le sérum et le liquide céphalorachidien (LCR) est imprévisible et rarement détectée avant la deuxième semaine de maladie.^{6,7,8,9} Il n'existe aucun test permettant de diagnostiquer une infection rabique chez l'homme avant l'apparition de la maladie clinique et, sauf si l'on observe les signes spécifiques de la rage que sont l'hydrophobie et l'aérophobie, le diagnostic clinique est difficile. Au stade des manifestations cliniques, il est possible de détecter le virus par isolement viral ou par amplification génique à partir de salive, d'urine, de follicules pileux extraits ou du LCR et de rechercher les anticorps antirabiques¹⁰ dans le sérum et le LCR. On peut également rechercher les antigènes rabiques dans les nerfs cutanés à la base des follicules pileux sur des biopsies cutanées.⁸

Postmortem, la technique diagnostique standard consiste à rechercher les antigènes rabiques dans les tissus cérébraux par l'épreuve d'immunofluorescence. On peut aussi faire appel à un isolement rapide en culture cellulaire.¹¹ Plus récemment, un test immunohisto-

³ Laothamatas J et al. MR imaging in human rabies. *American Journal of Neuroradiology*, 2003, 24:1102–1109.

⁴ Hemachudha T et al. Pathophysiology of human paralytic rabies. *Journal of Neurovirology*, 2005, 11:93–100.

⁵ Jackson AC. Human disease. In: Jackson AC, Wunner AH, eds. *Rabies*, 2nd ed. London, Elsevier Academic Press, 2007:309–340.

⁶ Crepin P et al. Intra vitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and CSF. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, 36: 1117–1121.

⁷ Dietzschold B et al. Concepts in the pathogenesis of rabies. *Future Virology*, 2008, 3:481–490.

⁸ Dacheux L et al. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 47:1410–1417.

⁹ Wacharapluesadee S et al. Ante- and post-mortem diagnosis of rabies using nucleic acid-amplification tests. *Expert review of molecular diagnostics*, 2010, 10:207–218.

¹⁰ Hemachudha T et al. Antemortem diagnosis of human rabies. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1085–1086.

¹¹ Bourhy H et al. Comparative field evaluation of the fluorescent-antibody test, virus isolation from tissue culture, and enzyme immunodiagnosis for rapid laboratory diagnosis of rabies. *Journal of Clinical Microbiology*, 1989, 27:519–523.

³ Laothamatas J et al. MR imaging in human rabies. *American Journal of Neuroradiology*, 2003, 24:1102–1109.

⁴ Hemachudha T et al. Pathophysiology of human paralytic rabies. *Journal of Neurovirology*, 2005, 11:93–100.

⁵ Jackson AC. Human disease. In: Jackson AC, Wunner AH, eds. *Rabies*, 2nd ed. London, Elsevier Academic Press, 2007:309–340.

⁶ Crepin P et al. Intra vitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and CSF. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, 36: 1117–1121.

⁷ Dietzschold B et al. Concepts in the pathogenesis of rabies. *Future Virology*, 2008, 3:481–490.

⁸ Dacheux L et al. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 47:1410–1417.

⁹ Wacharapluesadee S et al. Ante- and post-mortem diagnosis of rabies using nucleic acid-amplification tests. *Expert review of molecular diagnostics*, 2010, 10:207–218.

¹⁰ Hemachudha T et al. Antemortem diagnosis of human rabies. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1085–1086.

¹¹ Bourhy H et al. Comparative field evaluation of the fluorescent-antibody test, virus isolation from tissue culture, and enzyme immunodiagnosis for rapid laboratory diagnosis of rabies. *Journal of Clinical Microbiology*, 1989, 27:519–523.

nohistochemical test to detect rabies virus antigen in frozen or glycerol-preserved brain samples has been shown to be 100% sensitive and specific compared to the fluorescent antibody test.¹²

Rabies differs from many other infections in that the development of clinical disease can be prevented through timely immunization even after exposure to the infecting agent.

Rabies vaccines

Since their development more than four decades ago, concentrated and purified cell-culture (CCV) and embryonated egg-based (EEV) rabies vaccines (here jointly referred to as CCEEVs) have proved to be safe and effective in preventing rabies. These vaccines are intended for pre-exposure prophylaxis as well as post-exposure prophylaxis, and have been administered to millions of people worldwide. In a few countries, mainly in Asia and Latin America, populations at high risk of rabies may still depend on rabies vaccines derived from animal nerve tissues for post-exposure prophylaxis. Nerve tissue vaccines induce more severe adverse reactions and are less immunogenic than CCEEVs; therefore their production and use is not recommended by WHO.² In Africa and Asia, post-exposure rabies prophylaxis at its present level prevents approximately 272 000 deaths each year.¹

Cell-culture and embryonated egg-based vaccines available internationally

CCEEVs consist of rabies virus that has been propagated in cell substrates such as human diploid cells (embryonic fibroblast cells), fetal rhesus diploid cells, Vero cells (kidney cells from the African green monkey), primary Syrian hamster kidney cells, primary chick embryo cells or in embryonated duck eggs.¹³ The more recently developed vaccines based on chick embryo cells and Vero cells have safety and efficacy records comparable to those of the human diploid cell vaccines and are less expensive.

Following growth in the respective cell cultures (or embryonic egg), the viral harvest is concentrated, purified, inactivated and lyophilized. Some of the CCEEVs use human albumin or processed gelatine as a stabilizer. No rabies vaccines are supplied in multidose vials for intramuscular injection. Rabies vaccines prequalified by WHO do not contain preservatives such as thimerosal. The shelf-life of these vaccines is ≥ 3 years, provided they are stored at +2°C to +8°C and protected from sunlight. Following reconstitution with the accompanying sterile diluent, the vaccines should be used immediately, or within 6–8 hours if kept at the correct temperature.

All CCEEVs should comply with the WHO recommended potency of ≥ 2.5 IU per single intramuscular dose (0.5 ml or 1.0 ml volume after reconstitution, depending on the type of vaccine).

chimique direct et rapide, visant à détecter les antigènes rabiques dans des échantillons de cerveau congelés ou conservés dans le glycérol, s'est révélé sensible et spécifique à 100% par rapport à l'épreuve d'immunofluorescence.¹²

La rage diffère de nombreuses autres infections en ce que le passage à la maladie clinique peut être prévenu par une vaccination en temps utile, même après exposition à l'agent infectieux.

Vaccins antirabiques

Depuis leur mise au point il y a plus de 40 ans, les vaccins antirabiques préparés en culture cellulaire (VCC) ou sur œufs embryonnés (VOE), concentrés et purifiés (désignés collectivement dans cet article par l'abréviation VCCOE) se sont révélés sans risque et efficaces dans la prévention de la rage. Ces vaccins sont destinés à la prophylaxie avant et après exposition et ont été administrés à des millions de personnes dans le monde. Dans quelques pays, principalement en Asie et en Amérique latine, la prophylaxie post-exposition dispensée aux populations à haut risque de rage repose encore sur des vaccins antirabiques préparés à partir de tissus nerveux animaux. Les vaccins préparés sur tissus nerveux induisent des réactions indésirables plus sévères et sont moins immunogènes que les VCCOE). Par conséquent, leur production et leur utilisation ne sont pas recommandées par l'OMS.² A son niveau actuel, la prophylaxie antirabique post-exposition permet de prévenir environ 272 000 décès par an en Afrique et en Asie.¹

Vaccins préparés en culture cellulaire ou sur des œufs embryonnés et disponibles au niveau international

Les VCCOE sont constitués de virus rabiques qui se sont multipliés sur des substrats cellulaires tels que des cellules diploïdes humaines (fibroplastes embryonnaires), des cellules diploïdes de rhesus fœtal, des cellules Vero (cellules rénales de singe vert africain), des cultures primaires de cellules de rein de hamster syrien, des cultures primaires de cellules embryonnaires de poulet ou des œufs de canard embryonnés.¹³ La dernière génération de vaccins préparés sur des cellules d'embryons de poulet ou des cellules Vero donne des résultats comparables en termes d'innocuité et d'efficacité à ceux des vaccins préparés sur des cellules diploïdes humaines, et sont en revanche moins onéreux.

Après multiplication des virus dans leurs cultures cellulaires – ou œuf embryonnaire) respectives, la récolte virale est concentrée, purifiée, inactivée et lyophilisée. Certains VCCOE contiennent de l'albumine humaine ou de la gélatine traitée comme agent stabilisant. Aucun vaccin antirabique n'est fourni en ampoule multidoses sous forme d'injection intramusculaire. Les vaccins antirabiques présélectionnés par l'OMS ne contiennent pas de conservateurs comme le thimérosal. Ces vaccins peuvent être conservés pendant ≥ 3 ans à condition d'être stockés entre +2°C et +8°C et protégés de la lumière solaire. Après reconstitution avec le diluant stérile joint, les vaccins doivent être utilisés immédiatement ou dans les 6–8 heures qui suivent s'ils sont conservés dans la plage de températures prescrite.

Tous les VCCOE doivent avoir une activité $\geq 2,5$ UI par dose intramusculaire (volume après reconstitution de 0,5 ml ou de 1,0 ml selon le type de vaccin) conformément aux recommandations de l'OMS.

¹² Lembo T et al. Evaluation of a direct, rapid immunohistochemical test for rabies diagnosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:310–313.

¹³ Plotkin S et al. Rabies vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 5th edition. Saunders Elsevier, 2008:687–714.

¹² Lembo T et al. Evaluation of a direct, rapid immunohistochemical test for rabies diagnosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:310–313.

¹³ Plotkin S et al. Rabies vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 5th edition. Saunders Elsevier, 2008:687–714.

Intramuscular and intradermal administration

The cost of CCVs for intramuscular administration limits their widespread use in many areas where canine rabies is prevalent. Intradermal administration of CCVs offers an equally safe and immunogenic alternative that requires only 1–2 vials of vaccine to complete a full course of post-exposure prophylaxis, thereby reducing the volume used and the direct cost of vaccine by 60–80% compared with standard intramuscular vaccination.^{14,15,16,17,18} There is no evidence that intradermal administration requires vaccines with potency higher than that recommended for intramuscularly-administered rabies vaccines.^{19,20,21} Intradermal regimens have been successfully introduced for post-exposure prophylaxis in countries such as India, the Philippines, Sri Lanka and Thailand.^{16,17} However, in addition to using vaccines explicitly authorized for the intradermal route, proper delivery of the vaccine requires sufficient staff training to ensure correct storage, reconstitution and injection.

Vaccine efficacy and immunogenicity

Because rabies is a fatal disease, randomized controlled human trials involving untreated comparison groups could not be carried out for ethical reasons. Direct assessment of vaccine-induced protection is based on the efficacy of post-exposure prophylaxis following category II or III exposure to animals confirmed to be rabid through laboratory analysis. (For information on exposure categories, see *Post-exposure prophylaxis* below.) Furthermore, animal models serving as human surrogates have been used to demonstrate the protective efficacy of CCEEVs after experimental infection.²² An indirect assessment of vaccine efficacy can be made through immunogenicity studies. All CCEEVs induce a prompt and high rabies-virus neutralizing antibody response to the viral G protein. WHO's specified minimum titre of 0.5 IU/ml of serum, measured by the rapid fluorescent focus inhibition

Administration intramusculaire ou intradermique

Le coût des VCC sous forme d'injection intramusculaire s'oppose à leur utilisation généralisée dans de nombreuses zones de prévalence de la rage canine. L'administration intradermique des VCC représente une option tout aussi sûre et immunogène, ne nécessitant que 1-2 ampoules de vaccin pour l'administration d'une prophylaxie post-exposition complète, d'où une réduction des volumes de vaccin utilisés et de leurs coûts directs de 60-80 % par rapport à la vaccination par voie intramusculaire classique.^{14,15,16,17,18} Il n'existe pas de preuve que l'administration intradermique nécessite une activité vaccinale supérieure à celle recommandée pour les vaccins antirabiques administrés par voie intramusculaire.^{19,20,21} Des schémas de vaccination intradermiques ont été introduits avec succès en tant que prophylaxie post-exposition dans des pays tels que l'Inde, les Philippines, le Sri Lanka et la Thaïlande.^{16,17} Néanmoins, outre l'utilisation de vaccins explicitement autorisés pour la voie intradermique, la délivrance correcte du vaccin suppose que le personnel soit suffisamment formé pour garantir un stockage, une reconstitution et une injection convenables des doses.

Efficacité et immunogénicité des vaccins

La rage étant une maladie mortelle, il est impossible sur le plan éthique de réaliser sur l'homme des essais contrôlés et randomisés, qui supposent l'existence de groupes de comparaison non traités. L'évaluation directe de la protection induite par le vaccin se fonde sur l'efficacité de la prophylaxie après une exposition de catégorie II ou III à des animaux confirmés comme enrégés par des examens de laboratoire (pour plus d'informations sur les catégories d'exposition, voir *Prophylaxie post-exposition* ci-dessous). En outre, des modèles animaux servant de substituts humains ont permis de démontrer l'efficacité protectrice des VCCOE après une infection expérimentale.²² Il est possible d'évaluer indirectement l'efficacité des vaccins par des études d'immunogénicité. Tous les VCCOE induisent une réponse en anticorps antirabiques neutralisant à la protéine virale G, rapide et de grande ampleur. Le titre minimum de 0,5 UI/ml de sérum, mesuré par l'épreuve de réduction des foyers de fluorescence (RFFIT) ou par l'épreuve de neutra-

¹⁴ Warrell MJ et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet*, 1985, 1:1059–1062.

¹⁵ WHO Expert Committee on Rabies, 8th report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 824).

¹⁶ Briggs DJ et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78:693–698.

¹⁷ Quiambao BP et al. Reducing the cost of post-exposure rabies prophylaxis: efficacy of 0.1 ml PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. *Vaccine*, 2005, 23:1709–1714.

¹⁸ Ambrozaitis A et al. 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, 24:4116–4121.

¹⁹ 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. (WHO/HTM/NTD/NZD/2010.1); http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_NTD_NZD_2010.1_eng.pdf.

²⁰ Beran J et al. Potency requirements of vaccines administered intradermally using the Thai Red Cross regimen: investigation of the immunogenicity of serially diluted purified chick embryo cell rabies vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:3902–3907.

²¹ Sudarshan MK et al. Assessing the relationship between antigenicity and immunogenicity of human rabies vaccines. Results of a meta-analysis. *Human Vaccines*, 2005, 1:187–190.

²² Franka R et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine*, 2009, 27:7149–7155.

¹⁴ Warrell MJ et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet*, 1985, 1:1059–1062.

¹⁵ Comité OMS d'experts de la rage, huitième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992 (Série de rapports techniques de l'OMS N° 824).

¹⁶ Briggs DJ et al. Réponse en anticorps après vaccination antirabique de post-exposition par de petites doses intradermiques de vaccin purifié préparé sur cellules d'embryon de poulet ou sur cellules Vero. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2000, 78:693–698.

¹⁷ Quiambao BP et al. Reducing the cost of post-exposure rabies prophylaxis: efficacy of 0.1 ml PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. *Vaccine*, 2005, 23:1709–1714.

¹⁸ Ambrozaitis A et al. 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, 24:4116–4121.

¹⁹ Human and dog rabies prevention and control: report of the WHO/Bill & Melinda Gates Foundation consultation, Annecy, France, 7-9 octobre 2009. Genève, Organisation mondiale de la Santé. (WHO/HTM/NTD/NZD/2010.1); http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_NTD_NZD_2010.1_eng.pdf.

²⁰ Beran J et al. Potency requirements of vaccines administered intradermally using the Thai Red Cross regimen: investigation of the immunogenicity of serially diluted purified chick embryo cell rabies vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:3902–3907.

²¹ Sudarshan MK et al. Assessing the relationship between antigenicity and immunogenicity of human rabies vaccines. Results of a meta-analysis. *Human Vaccines*, 2005, 1:187–190.

²² Franka R et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine*, 2009, 27:7149–7155.

test (RFFIT) or the fluorescent antibody virus neutralization test (FAVN), is a widely used reference.²³ In healthy vaccinees, this level should be achieved in most individuals by day 14 of a post-exposure regimen, with or without simultaneous administration of rabies immunoglobulin and irrespective of age.

When new rabies vaccines are introduced, their immunogenicity is evaluated by comparing the rabies-virus neutralizing antibody titres induced by the vaccine being tested with those induced by a vaccine of demonstrated efficacy.²⁴

Studies from Thailand and several other countries in South-East Asia have established the immunogenicity and effectiveness of CCVs for both pre-exposure and post-exposure prophylaxis. The feasibility of using them either intramuscularly or intradermally in all age groups, including infants, has been clearly demonstrated.^{24,25} In both pre-exposure and post-exposure use, these vaccines induce an adequate antibody response in almost all individuals. Prompt post-exposure use of CCEEVs combined with proper wound management and simultaneous administration of rabies immunoglobulin is almost invariably effective in preventing rabies, even following high-risk exposure.²⁶ However, delays in starting or failure to complete correct prophylaxis may result in death, particularly following bites in highly innervated regions, such as the head, neck or hands, or following multiple wounds.²⁷ Rarely, true failures have been reported after patients received state-of-the-art treatment.²⁸

Duration of immunity

The development of immunological memory after vaccination with CCEEVs is critical for the establishment of long-lasting immunity against rabies in humans. Individuals who had received their primary series 5–21 years previously showed good anamnestic responses after booster vaccination.²⁹ Long-term immunity is also achieved with intradermal immunization,³⁰ and may persist even when antibodies

lisation virale par anticorps fluorescents (test FAVN), est une référence largement utilisée.²³ Chez les personnes vaccinées en bonne santé, ce niveau doit être atteint dans la plupart des cas au 14^{ème} jour du schéma prophylactique post-exposition, avec ou sans administration simultanée d'immunoglobuline antirabique et indépendamment de l'âge.

Lors de l'introduction de nouveaux vaccins antirabiques, on évalue leur immunogénicité en comparant les titres d'anticorps antirabiques neutralisants induits par le vaccin testé avec ceux induits par un vaccin d'efficacité démontrée.²⁴

Des études menées en Thaïlande et dans plusieurs autres pays d'Asie du Sud-Est ont déterminé l'immunogénicité et l'efficacité des VCC dans le cadre de la vaccination préventive et de la prophylaxie post-exposition. Elles ont clairement démontré la faisabilité d'une administration intramusculaire ou intradermique de ces vaccins chez toutes les tranches d'âges, y compris les nourrissons.^{24,25} Qu'ils soient utilisés avant ou après une exposition, ces vaccins induisent une réponse en anticorps suffisante chez pratiquement tous les individus. L'administration sans délai d'un VCCOE après l'exposition, combinée à un parage correct des plaies et à l'administration simultanée d'immunoglobuline antirabique, permet presque invariablement de prévenir la rage, même après une exposition à haut risque.²⁶ Cependant, un retard dans le démarrage de la prophylaxie ou une administration incomplète ou incorrecte de celle-ci peuvent entraîner la mort du patient, notamment en cas de morsures dans des régions fortement innervées telles que la tête, le cou ou les mains, ou de blessures multiples.²⁷ Quelques cas rares d'échec vrai ont été rapportés après le traitement de patients dans les règles de l'art.²⁸

Durée de l'immunité

Le développement d'une mémoire immunitaire après la vaccination par un VCCOE est une étape critique dans la mise en place d'une immunité durable contre la rage chez l'homme. Les individus ayant reçu une série primaire de vaccinations 5-21 ans plus tôt présentaient une bonne réaction anamnestic après l'injection de rappel.²⁹ L'immunité à long terme s'obtient aussi par une vaccination intradermique³⁰ et peut persister au-delà de la limite de détectabilité des

²³ WHO Expert Consultation on Rabies. First report (p.121). Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical Report Series, No. 931).

²⁴ WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs*. Annex 2. 56th meeting of the Expert Committee on Biological Standardization, October 2005. Geneva, World Health Organization, 2005 (<http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/en/index.html>).

²⁵ Kamoltham T et al. Rabies PrEP in children: anamnestic immune response to PCECV booster doses up to 5 years after primary vaccination. In: *Proceedings of the second rabies in Asia conference, Hanoi, 9–11 September 2009* (www.rabiesinasia.org).

²⁶ Grading table I (efficacy) with key references. Conclusion: high scientific evidence that using cell-culture-derived rabies vaccines is efficacious against rabies and/or induces antibodies against rabies virus following intramuscular or intradermal immunization (http://www.who.int/entity/immunization/rabies_grad_efficiency.pdf).

²⁷ Wilde H. Failures of rabies post-exposure prophylaxis. *Vaccine*, 2007, 25:7605–7609.

²⁸ Shantavasinkul P et al. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50:77–79.

²⁹ Suwansrinon K et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies-vaccinated subjects: a prospective study showing long-lasting immunity. *Vaccine*, 2006, 24:3878–3880.

³⁰ Brown D et al. Intradermal pre-exposure rabies vaccine elicits long-lasting immunity. *Vaccine*, 2008, 26:3909–3912.

²³ WHO Expert Consultation on Rabies First Report (p.121). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 931).

²⁴ Comité OMS d'experts de la standardisation biologique. *Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs*. Annexe 2. 56^{ème} réunion du Comité d'experts de la standardisation biologique, octobre 2005. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (<http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/en/index.html>).

²⁵ Kamoltham T et al. Rabies PrEP in children: anamnestic immune response to PCECV booster doses up to 5 years after primary vaccination. In: *Proceedings of the second rabies in Asia conference*, Hanoi, 9-11 septembre 2009 (www.rabiesinasia.org).

²⁶ Tableau de cotation I (efficacité) avec références clés. Conclusion: il existe des preuves scientifiques de niveau élevé que les vaccins antirabiques préparés en cultures cellulaires soient efficaces contre la rage et/ou induisent la formation d'anticorps contre le virus de la rage après une vaccination intramusculaire ou intradermique (http://www.who.int/entity/immunization/rabies_grad_efficiency.pdf).

²⁷ Wilde H. Failures of rabies post-exposure prophylaxis. *Vaccine*, 2007, 25:7605–7609.

²⁸ Shantavasinkul P et al. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50:77–79.

²⁹ Suwansrinon K et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies-vaccinated subjects: a prospective study showing long-lasting immunity. *Vaccine*, 2006, 24:3878–3880.

³⁰ Brown D et al. Intradermal pre-exposure rabies vaccine elicits long lasting immunity. *Vaccine*, 2008, 26:3909–3912.

are no longer detectable.^{31,32} The ability to develop an anamnestic response to a booster vaccination is related neither to the route of administration of the initial series (intramuscular or intradermal) nor to whether the patient completed a pre-exposure or post-exposure series.^{16,33}

For pre-exposure and post-exposure immunization schedules, see the section on the WHO position below.

Adverse events following immunization

In general, CCEEVs have been shown to be safe and well tolerated.^{16,34} However, in 35–45% of vaccinees, minor and transient erythema, pain and/or swelling may occur at the site of injection, particularly following intradermal administration of a booster.^{16,35,36} Mild systemic adverse events following immunization (AEFI), such as transient fever, headache, dizziness and gastrointestinal symptoms, have been observed in 5–15% of vaccinees.^{17,36,37} Serious AEFIs (for definition, see <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf>), mainly of allergic or neurological nature, rarely occur.^{38,39}

Contraindications and precautions

For pre-exposure prophylaxis, previous severe reaction to any components of the vaccine is a contraindication to further use of the same vaccine. Because rabies is a lethal disease, no contraindications exist to post-exposure prophylaxis following high-risk exposure. This is also the case for post-exposure prophylaxis during infancy or pregnancy, and for immunocompromised individuals, including children with HIV/AIDS.⁴⁰ People taking chloroquine for malaria treatment or prophylaxis may have a reduced response to intradermal rabies vaccination.⁴¹ These patients should receive the vaccine intramuscularly.

anticorps.^{31,32} La capacité à opposer une réponse anamnestic à une vaccination de rappel ne dépend ni de la voie d'administration de la série initiale (intramusculaire ou intradermique), ni de l'achèvement par le patient de la série prophylactique pré-exposition ou post-exposition.^{16,33}

Pour les schémas de vaccination avant ou après exposition, se reporter à la partie concernant la position de l'OMS ci-après.

Manifestations postvaccinales indésirables

En général, les VCCOE s'avèrent sûrs et bien tolérés.^{16,34} Néanmoins, chez 35–45% des personnes vaccinées, il peut apparaître un érythème, une douleur ou une tuméfaction mineur et transitoire au point d'injection, en particulier après une injection intradermique de rappel.^{16,35,36} Des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) systémiques et bénignes, telles qu'une fièvre transitoire, des céphalées, des vertiges ou des symptômes gastro-intestinaux, ont été observées chez 5–15% des sujets vaccinés.^{17,36,37} Les MAPI graves (pour la définition de ce terme, se reporter au document <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf>), de nature principalement allergique ou neurologique, sont rares.^{38,39}

Contre-indications et précautions d'emploi

Concernant la vaccination préventive, une réaction antérieure sévère à l'un quelconque des composants du vaccin représente une contre-indication à la réutilisation du même vaccin. La rage étant une maladie mortelle, il n'existe aucune contre-indication à une prophylaxie antirabique après une exposition à haut risque. Il en va de même pour la prophylaxie post-exposition dans le cas d'un nourrisson, d'une femme enceinte ou d'un individu immunodéprimé, et notamment d'un enfant vivant avec le VIH/sida.⁴⁰ Les personnes prenant de la chloroquine en tant que traitement ou prophylaxie antipaludique peuvent présenter une réponse réduite à la vaccination antirabique par voie intradermique.⁴¹ Ces patients doivent recevoir une vaccination intramusculaire.

³¹ Horman JT et al. Antibody response after a two-year intradermal booster of rabies human diploid cell vaccine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1987, 191:185–187.

³² Gherardin AW et al. Early rabies antibody response to intramuscular booster in previously intradermally immunized travellers using human diploid cell rabies vaccine. *Journal of Travel Medicine*, 2001, 8:122–126.

³³ Grading table II (duration of protection) with key references. Conclusion: Moderate scientific evidence that using cell-culture-derived rabies vaccines induces ≥ 10 years of immunity against rabies (http://www.who.int/entity/immunization/rabies_grad_duration_protection.pdf).

³⁴ Ajjan N et al. Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. *Vaccine*, 1989, 7:125–128.

³⁵ Dreesen DW et al. Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine. *Vaccine*, 1986, 4:45–49.

³⁶ Fishbein DB et al. Human diploid cell rabies vaccine purified by zonal centrifugation: a controlled study of antibody response and side-effects following primary and booster pre-exposure immunizations. *Vaccine*, 1989, 7:437–442.

³⁷ Lang J et al. Immunogenicity and safety in adults of a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV): a randomized, double-blind trial with purified Vero-cell rabies vaccine (PVRV). *Biologicals*, 1998, 26:299–308.

³⁸ Dobardzic A et al. Safety review of the purified chick embryo cell rabies vaccine: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1997–2005. *Vaccine*, 2007, 25:4244–4251.

³⁹ Grading table III (safety) with key references. Conclusion: moderate level of scientific evidence that cell-culture-based rabies vaccines are safe (http://www.who.int/entity/immunization/rabies_grad_safety.pdf).

⁴⁰ Thisyakorn U et al. Safety and immunogenicity of pre-exposure rabies vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30:218.

⁴¹ Pappaioanou M et al. Antibody response to pre-exposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *New England Journal of Medicine*, 1986, 214:280–284.

³¹ Horman JT et al. Antibody response after a two-year intradermal booster of rabies human diploid cell vaccine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1987, 191:185–187.

³² Gherardin AW et al. Early rabies antibody response to intramuscular booster in previously intradermally immunized travellers using human diploid cell rabies vaccine. *Journal of Travel Medicine*, 2001, 8:122–126.

³³ Tableau de cotation II (durée de protection) avec références clés. Conclusion: il existe des éléments scientifiques modérément probants en faveur d'une durée ≥ 10 ans de l'immunité contre la rage induite par les vaccins préparés en cultures cellulaires (http://www.who.int/entity/immunization/rabies_grad_duration_protection.pdf).

³⁴ Ajjan N et al. Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. *Vaccine*, 1989, 7:125–128.

³⁵ Dreesen DW et al. Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine. *Vaccine*, 1986, 4:45–49.

³⁶ Fishbein DB et al. Human diploid cell rabies vaccine purified by zonal centrifugation: a controlled study of antibody response and side-effects following primary and booster pre-exposure immunizations. *Vaccine*, 1989, 7:437–442.

³⁷ Lang J et al. Immunogenicity and safety in adults of a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV): a randomized, double-blind trial with purified Vero-cell rabies vaccine (PVRV). *Biologicals*, 1998, 26:299–308.

³⁸ Dobardzic A et al. Safety review of the purified chick embryo cell rabies vaccine: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1997–2005. *Vaccine*, 2007, 25:4244–4251.

³⁹ Tableau de cotation III (innocuité) avec références clés. Conclusion: il existe des preuves scientifiques de niveau moyen de l'innocuité des vaccins antirabiques préparés en cultures cellulaires (http://www.who.int/entity/immunization/rabies_grad_safety.pdf).

⁴⁰ Thisyakorn U et al. Safety and immunogenicity of pre-exposure rabies vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30:218.

⁴¹ Pappaioanou M et al. Antibody response to pre-exposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *New England Journal of Medicine*, 1986, 214:280–284.

As with all other immunizations, vaccinees should if possible be kept under medical supervision for at least 15–20 minutes following vaccination.

Rabies immunoglobulin

Rabies immunoglobulin should be administered in all people with category III exposure and to those with category II exposure who are immunodeficient. (For information on exposure categories, see *Post-exposure prophylaxis* below.) Human rabies immunoglobulin has a relatively slow clearance (the half-life is about 21 days), so it is the preferred product, particularly in cases of multiple severe exposures and bites on the head, face and hands. However, human rabies immunoglobulin is in short supply and available mainly in industrialized countries. Where it is not available or affordable, equine immunoglobulin or F(ab')₂ products of equine immunoglobulin should be used, although the F(ab')₂ have a faster clearance than human rabies immunoglobulin. Most of the new equine immunoglobulin preparations are potent, highly purified, safe and considerably less expensive than human rabies immunoglobulin. However they are of heterologous origin and carry a small risk of anaphylactic reaction (1/45 000 cases).^{42,43} There are no scientific grounds for performing a skin test prior to administering equine immunoglobulin because testing does not predict reactions, and it should be given whatever the result of the test. The treating physician should be prepared to manage anaphylaxis which, although rare, could occur during any stage of administration.

Economic and societal aspects of rabies

Model outputs on mortality and morbidity associated with rabies have been used to calculate an improved disability-adjusted life year (DALY) score for the disease in Africa and Asia.¹ Human mortality from endemic canine rabies was estimated to be 55 000 deaths/year (90% confidence interval [CI], 24 000–93 000). The authors estimated that deaths due to rabies would be responsible for 1.74 million DALYs lost each year (90% CI, 0.75–2.93) and that an additional 0.04 million DALYs were lost through morbidity and mortality following side-effects from nerve-tissue vaccines. The estimated annual cost of rabies including costs for post-exposure prophylaxis and rabies control in dogs was calculated at US\$ 583.5 million (90% CI, US\$ 540.1–626.3 million). Patient-borne costs for post-exposure treatment form the bulk of expenditure, accounting for nearly half the total cost of rabies.

In 2005, the estimated global expenditure for rabies prevention exceeded US\$ 1 billion. The frequency and costs of post-exposure prophylaxis are expected to rise dramatically in all countries where rabies is present in dogs, particularly in countries that are replacing nerve-tissue vaccines with the safer and more potent CCEEVs.^{1,19}

Comme pour toutes les autres vaccinations, les personnes vaccinées doivent si possible rester sous surveillance médicale pendant au moins 15–20 minutes après la vaccination.

Immunoglobuline antirabique

De l'immunoglobuline antirabique doit être administrée à toutes les personnes ayant subi une exposition de catégorie III ou ayant subi une exposition de catégorie II et immunodéficients (pour en savoir plus sur les catégories d'exposition, se référer à *Prophylaxie post-exposition* ci-dessous). L'immunoglobuline antirabique humaine a une clairance relativement faible (demi-vie d'environ 21 jours), de sorte qu'elle constitue le meilleur produit, notamment en cas d'expositions sévères multiples et de morsures à la tête, à la face et aux mains. Toutefois, l'immunoglobuline antirabique humaine est difficile à se procurer et n'est disponible essentiellement que dans les pays industrialisés. Lorsque ce produit est indisponible ou inabordable, il convient d'utiliser de l'immunoglobuline équine ou des fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine, même si les fragments F(ab')₂ ont une clairance plus rapide que l'immunoglobuline antirabique humaine. La plupart des nouvelles préparations d'immunoglobuline équine sont actives, hautement purifiées, sûres et considérablement moins coûteuses que l'immunoglobuline antirabique humaine. Elles sont néanmoins d'origine hétérologue et comportent un faible risque de réaction anaphylactique (1/45 000 cases).^{42,43} Il n'est pas justifié scientifiquement de pratiquer un test cutané avant l'administration d'immunoglobuline équine car un tel test ne permet pas de prévoir les réactions et l'immunoglobuline doit être administrée quel que soit le résultat du test. Le médecin traitant doit être préparé à prendre en charge une anaphylaxie qui, malgré sa rareté, peut intervenir à un stade quelconque de l'administration.

Aspects économiques et sociétaux de la rage

On a utilisé les sorties de modèles représentant la morbidité et la mortalité associées à la rage pour calculer un score amélioré en années de vie corrigées de l'incapacité (DALY) pour la maladie en Afrique et en Asie.¹ La mortalité humaine due à la rage canine endémique a été estimée à 55 000 décès/an (intervalle de confiance à 90% [IC]: 24 000–93 000). D'après les estimations des auteurs, les décès dus à la rage entraîneraient chaque année la perte de 1,74 millions de DALY (IC à 90%: 0,75–2,93) et une perte supplémentaire de 0,04 million de DALY serait imputable à la morbidité et à la mortalité dues aux effets secondaires des vaccins préparés sur tissus nerveux. Le coût annuel de la rage, y compris les coûts de la prophylaxie post-exposition et de la lutte contre la rage canine, a été évalué à US\$ 583,5 millions (IC à 90%: 540,1 à 626,3 millions de dollars des Etats-Unis). Le coût supporté par les patients du traitement post-exposition constituait le poste principal de cette dépense et représentait près de la moitié du coût total de la rage.

En 2005, on estimait la dépense mondiale pour la prévention de la rage à plus d'un milliard de dollars des Etats-Unis. On s'attend à une forte augmentation de la fréquence et du coût de la prophylaxie post-exposition dans tous les pays où la rage canine est présente et notamment dans ceux qui ont entrepris de remplacer les vaccins préparés sur tissus nerveux par des VCCOE plus sûrs et plus actifs.^{1,19}

⁴² Wilde H et al. Purified ERIG: a safe and affordable alternative to human RIG. *Bulletin of the World Health Organization*, 1989, 67:731–736.

⁴³ Suwansrinon K et al. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101:206–208.

⁴² Wilde H et al. Immunoglobuline équine antirabique purifiée: un substitut de l'immunoglobuline humaine antirabique sûr et relativement peu coûteux. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1989, 67:731–736.

⁴³ Suwansrinon K et al. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101:206–208.

WHO position on the use of rabies vaccines

Replacing nerve-tissue vaccines with CCEEVs

Despite the development of more-affordable CCEEVs and administration schedules that use less vaccine, a few countries – mostly in Asia and Latin America – are still producing and using nerve-tissue vaccines. These vaccines induce more-severe adverse reactions and are less immunogenic than CCEEVs. It is therefore imperative that production and use of nerve-tissue vaccines be discontinued as soon as possible and replaced with CCEEVs.

Intradermal administration of CCVs

For administration by the intradermal route, CCVs should meet the same WHO requirements for production and control as required for rabies vaccines delivered intramuscularly. In addition, the immunogenicity and safety of intradermally administered vaccines should be demonstrated in appropriate clinical trials using the WHO recommended post-exposure prophylaxis regimen and a volume of 0.1 ml per intradermal site.¹⁹ New post-exposure regimens, particularly those using intradermal administration, even if shown to be safe and efficacious, must have clear practical or economical advantages, or both, over existing regimens if they are to be endorsed. In countries where intradermal administration is an approved route for post-exposure prophylaxis, manufacturers of vaccines proved to be safe and efficacious by this route should be requested to state that their vaccine can be used intradermally.

Pre-exposure prophylaxis

Pre-exposure prophylaxis is recommended for anyone who will be at continual, frequent or increased risk of exposure to the rabies virus, either as a result of their residence or occupation (for example, laboratory workers dealing with RABV and other lyssaviruses, veterinarians and animal handlers). Travellers with extensive outdoor exposure in rural high-risk areas where immediate access to appropriate medical care may be limited should also be vaccinated regardless of duration of stay. Children living in or visiting rabies-affected areas are at particular risk. WHO encourages the implementation of carefully designed studies on the feasibility, cost-effectiveness and long-term impact of incorporating CCEEVs into the immunization programmes of infants and children where canine rabies is a public health problem.

Intramuscular administration for pre-exposure prophylaxis

Pre-exposure prophylaxis requires intramuscular doses of 1 ml or 0.5 ml (volume depending on the type of vaccine) to be given on days 0, 7 and 21 or 28. For adults and children aged ≥ 2 years, the vaccine should always be administered in the deltoid area of the arm; for children aged < 2 years, the anterolateral area of the thigh is recommended. Rabies vaccine should not be administered in the gluteal area, as the induction of an adequate immune response may be less reliable.

Position de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins antirabiques

Remplacement des vaccins préparés sur tissus nerveux par des VCCOE

Malgré la mise au point de VCCOE plus abordables et de schémas vaccinaux utilisant moins de vaccin, un petit nombre de pays – principalement en Asie et en Amérique latine – produisent et utilisent encore des vaccins préparés sur tissus nerveux. Ces vaccins induisent des réactions indésirables plus sévères et sont moins immunogènes que les VCCOE. Il est donc impératif de mettre fin dès que possible à leur production et à leur utilisation et de les remplacer par des VCCOE.

Administration intradermique des VCC

Pour être administrés par voie intradermique, les VCC doivent répondre aux mêmes exigences de l'OMS en matière de production et de contrôle que ceux délivrés par voie intramusculaire. En outre, l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins administrés par cette voie doivent être démontrées par des essais cliniques appropriés, appliquant le schéma prophylactique post-exposition recommandé par l'OMS et utilisant un volume de 0,1 ml par site intradermique.¹⁹ Pour être approuvés, les nouveaux schémas post-exposition, en particulier ceux administrés par voie intradermique, doivent, même si leur innocuité et leur efficacité sont prouvées, présenter des avantages pratiques ou économiques clairs par rapport aux schémas existants. Dans les pays où l'injection intradermique est une voie approuvée pour la prophylaxie post-exposition, il faut inviter les fabricants des vaccins dont l'innocuité et l'efficacité par cette voie ont été prouvées à indiquer que leur vaccin peut être utilisé par voie intradermique.

Vaccination préventive

La vaccination préventive est recommandée à toute personne soumise à un risque continu, fréquent ou accru d'exposition au virus de la rage, en raison de son lieu de résidence ou de la nature de sa profession (personnel de laboratoire manipulant ce virus ou d'autres lyssavirus, vétérinaires et manipulateurs d'animaux, par exemple). Les voyageurs devant séjourner durablement à l'extérieur dans des zones rurales à haut risque où il est difficile d'accéder sans délai à des soins médicaux appropriés doivent aussi être vaccinés, quelle que soit la durée de leur séjour. Les enfants vivant ou se rendant dans des zones touchées par la rage sont particulièrement menacés. L'OMS encourage la réalisation d'études soigneusement conçues sur la faisabilité, le rapport coût/efficacité et l'impact à long terme de l'incorporation des VCCOE dans les programmes de vaccination des nourrissons et des enfants s'appliquant aux endroits où la rage canine est un problème de santé publique.

Administration intramusculaire de la vaccination préventive

La vaccination préventive nécessite l'administration de doses intramusculaires de 1 ml ou 0,5 ml (le volume nécessaire dépendant du type de vaccin) aux jours 0, 7, 21 et 21 ou 28. Chez les adultes et les enfants de ≥ 2 ans, le vaccin doit toujours être administré dans le deltoïde; chez les enfants de < 2 ans, on recommande la face antérolatérale de la cuisse. Le vaccin antirabique ne doit pas être administré dans la zone fessière, où l'induction d'une réponse immunitaire suffisante peut être moins fiable.

Intradermal administration for pre-exposure prophylaxis

Intradermal administration of 0.1 ml volume on days 0, 7, and 21 or 28 is an acceptable alternative to the standard intramuscular route. To lead to significant savings, intradermal immunization sessions should involve enough individuals to utilize all opened vials within 6–8 hours.

Requirements for booster injections

Booster doses of rabies vaccines are not required for individuals living in or travelling to high-risk areas who have received a complete primary series of pre-exposure or post-exposure prophylaxis with a CCEEV.

Periodic booster injections are recommended as an extra precaution only for people whose occupation puts them at continual or frequent risk of exposure. If available, antibody monitoring of personnel at risk is preferred to the administration of routine boosters. For people who are potentially at risk of laboratory exposure to high concentrations of live rabies virus, antibody testing should be done every 6 months. Those professionals who are not at continual risk of exposure through their activities, such as certain categories of veterinarians and animal health officers, should have serological monitoring every 2 years. Because vaccine-induced immunity persists in most cases for years, a booster would be recommended only if rabies-virus neutralizing antibody titres fall to <0.5 IU/ml.

Post-exposure prophylaxis

The indication for post-exposure prophylaxis depends on the type of contact with the suspected rabid animal:

- category I – touching or feeding animals, licks on intact skin (that is, no exposure);
- category II – nibbling of uncovered skin, minor scratches or abrasions without bleeding;
- category III – single or multiple transdermal bites or scratches, contamination of mucous membrane with saliva from licks, licks on broken skin, exposures to bats.

For category I exposures, no prophylaxis is required; for category II, immediate vaccination is recommended; and for category III, immediate vaccination and administration of rabies immunoglobulin are recommended. For categories II and III, thorough washing and flushing (for about 15 minutes, if possible) with soap or detergent and copious amounts of water of all bite wounds and scratches should be done immediately, or as early as possible. Where available, an iodine-containing, or similarly viricidal, topical preparation should be applied to the wound. When it is impossible to complete post-exposure prophylaxis with the same CCEEV, another CCEEV should be used instead. However, since no study has been done yet on vaccine immunogenicity following changes in the route of vaccine administration (for example, from intramuscular to intradermal) during post-exposure prophylaxis, such changes should be the exception.

Post-exposure prophylaxis may be discontinued if the suspect animal is proved by appropriate laboratory ex-

Administration intradermique de la vaccination préventive

L'administration intradermique de 0,1 ml de vaccin aux jours 0, 7 et 21 ou 28 est une alternative acceptable à l'administration intramusculaire classique. Pour engendrer des économies utiles, les séances de vaccination intradermique doivent porter sur suffisamment d'individus pour utiliser toutes les ampoules ouvertes dans les 6-8 heures.

Exigences s'appliquant aux injections de rappel

Les doses de rappel de vaccin antirabique ne sont pas nécessaires chez les personnes vivant ou se rendant dans des zones à haut risque qui ont reçu une série primaire complète d'injections prophylactiques de VCCOE avant ou après l'exposition.

Des rappels périodiques sont recommandés à titre de précaution supplémentaire pour les personnes soumises par leur profession à un risque continu ou fréquent d'exposition. Si elle est disponible, la surveillance sérologique du personnel à risque est préférable à l'administration systématique de rappels. Les individus pouvant être exposés en milieu de laboratoire à des concentrations élevées de virus rabique vivant doivent subir un test sérologique tous les 6 mois. Les professionnels qui, dans leurs activités, ne sont pas soumis à un risque continu d'exposition, comme certaines catégories de vétérinaires ou de responsables de la santé animale, doivent bénéficier d'une surveillance sérologique tous les 2 ans. Comme l'immunité induite par le vaccin persiste dans la plupart des cas pendant plusieurs années, une injection de rappel n'est recommandée que si le titre d'anticorps antirabiques neutralisants tombe au-dessous de 0,5 UI/ml.

Prophylaxie post-exposition

Les indications de la prophylaxie post-exposition dépendent du type de contact avec l'animal supposé enragé:

- catégorie I – contact ou alimentation de l'animal, léchage de la peau intacte (c'est-à-dire: pas d'exposition);
- catégorie II – mordillage de la peau découverte, griffures bénignes ou excoriations sans saignement;
- catégorie III – morsures ou griffures uniques ou multiples ayant traversé le derme, contamination des muqueuses par la salive après léchage, léchage d'une peau érodée, exposition à des chauves-souris.

Après une exposition de la catégorie I, aucune prophylaxie n'est nécessaire, tandis qu'en cas d'exposition de catégorie II, la vaccination immédiate est recommandée et pour une exposition de catégorie III, la vaccination immédiate et l'administration d'immunoglobuline rabique sont préconisées. Pour les catégories II et III, toutes les morsures et les griffures doivent immédiatement ou le plus tôt possible faire l'objet d'un nettoyage et d'un lavage soigneux (pendant environ 15 minutes si possible) à grande eau et avec du savon ou un détergent. Lorsqu'on en dispose, une préparation topique iodée ou ayant une activité virucide similaire doit être appliquée sur les plaies. Lorsqu'il est impossible d'achever la prophylaxie post-exposition avec le même VCCOE, il convient d'utiliser un autre vaccin de ce type. Néanmoins, aucune étude n'ayant encore été menée sur les effets sur l'immunogénicité vaccinale de changements de voies d'administration (de la voie intramusculaire à la voie intradermique, par exemple) pendant la prophylaxie post-exposition, ces changements doivent être exceptionnels.

La prophylaxie post-exposition peut être abandonnée si un examen approprié en laboratoire prouve que l'animal suspect n'est pas

amination to be free of rabies or, in the case of domestic dogs, cats or ferrets, the animal remains healthy throughout a 10-day observation period starting from the date of the bite.

Factors that should be taken into consideration when deciding whether to initiate post-exposure prophylaxis include the epidemiological likelihood of the implicated animal being rabid, the category of exposure (I-III) and the clinical features of the animal, as well as its availability for observation and laboratory testing. In most situations in developing countries, the vaccination status of the implicated animal alone should not be considered when deciding whether to give or withhold prophylaxis.

Intramuscular administration for post-exposure prophylaxis

The post-exposure vaccination schedule is based on injecting 1 ml or 0.5 ml (the volume depends on the type of vaccine) into the deltoid muscle (or anterolateral thigh in children aged <2 years) of patients with category II and III exposures. The recommended regimen consists of either a 5-dose or a 4-dose schedule:

- (i) the 5-dose regimen prescribes 1 dose on each of days 0, 3, 7, 14 and 28;
- (ii) the 4-dose regimen prescribes 2 doses on day 0 (1 in each of the 2 deltoid or thigh sites) followed by 1 dose on each of days 7 and 21.

An alternative for healthy, fully immunocompetent, exposed people who receive wound care *plus* high quality rabies immunoglobulin *plus* WHO-prequalified rabies vaccines, is a post-exposure regimen consisting of 4 doses administered intramuscularly on days 0, 3, 7 and 14.⁴⁴

Intradermal administration for post-exposure prophylaxis

The 2-site regimen prescribes injection of 0.1 ml at 2 sites (deltoid and thigh) on days 0, 3, 7 and 28.^{16,17,45} This regimen may be used for people with category II and III exposures in countries where the intradermal route has been endorsed by national health authorities.

Post-exposure prophylaxis for previously vaccinated individuals

For rabies-exposed patients who can document previous complete pre-exposure vaccination or complete post-exposure prophylaxis with a CCEEV, 1 dose delivered intramuscularly or a CVV delivered intradermally on days 0 and 3 is sufficient. Rabies immunoglobulin is not indicated in such cases. This 1-site 2-day intradermal or intramuscular regimen also applies to people vaccinated against rabies who have demonstrated rabies-virus neutralizing antibody titres of ≥ 0.5 IU/ml. As an alternative to this regimen, the patient may be offered a single-visit

porteur de la rage ou, dans le cas d'un chien, d'un chat ou d'un furet domestique, si l'animal reste en bonne santé au bout d'une période d'observation de 10 jours après la morsure.

Parmi les facteurs à prendre en compte pour décider s'il y a lieu d'entreprendre une prophylaxie post-exposition, figurent la probabilité épidémiologique que l'animal impliqué soit porteur de la rage, la catégorie d'exposition (I à III) et les caractéristiques cliniques de l'animal, ainsi que la possibilité d'observer et de soumettre celui-ci à des examens de laboratoire. Dans les pays en développement la plupart du temps, le statut vaccinal de l'animal impliqué ne doit pas à lui seul être pris en compte lorsqu'il faut décider de donner ou renoncer à une prophylaxie.

Administration intramusculaire de la prophylaxie post-exposition

Le schéma de vaccination post-exposition repose sur l'injection de doses de 1 ml ou 0,5 ml (volume dépendant du type de vaccin) dans le muscle deltoïde (ou la face antélatérale de la cuisse pour les enfants de <2 ans) chez les patients ayant subi une exposition de catégorie II ou III. On recommande un schéma à 5 ou 4 doses:

- i) le schéma à 5 doses prévoit l'administration d'une dose aux jours 0, 3, 7, 14 et 28;
- ii) le schéma à 4 doses prévoit l'administration de 2 doses au jour 0 (1 dans chacun des 2 deltoïdes ou sites de la cuisse), suivies d'une dose les jours 7 et 21.

Dans le cas des personnes exposées en bonne santé et pleinement immunocompétentes, dont les plaies ont été soignées et qui ont reçu de l'immunoglobuline antirabique de haute qualité, ainsi qu'un vaccin antirabique présélectionné par l'OMS, il est possible d'administrer un schéma post-exposition composé de 4 doses, injectées par voie intramusculaire aux jours 0, 3, 7 et 14.⁴⁴

Administration intradermique de la prophylaxie post-exposition

Le schéma en 2 points prévoit l'injection de 0,1 ml en 2 sites (deltoïde et cuisse) aux jours 0, 3, 7 et 28.^{16,17,45} Ce schéma est applicable aux personnes ayant subi une exposition de catégorie II ou III dans les pays où la voie intradermique a été approuvée par les autorités sanitaires nationales.

Prophylaxie post-exposition applicable aux personnes antérieurement vaccinées

Pour les personnes exposées à la rage qui peuvent attester d'une vaccination préventive antérieure complète ou d'une prophylaxie post-exposition complète au moyen d'un VCCOE, il suffit de délivrer 1 dose par voie intramusculaire ou 1 VCC par voie intradermique aux jours 0 et 3. L'administration d'immunoglobuline antirabique n'est pas indiquée dans un tel cas. Ce schéma intradermique ou intramusculaire en 1 point et 2 jours s'applique aussi aux personnes vaccinées contre la rage dont il est prouvé que le titre d'anticorps neutralisants est $\geq 0,5$ UI/ml. En tant qu'alternative à ce schéma, il peut être proposé au patient un schéma intradermique en une séance

⁴⁴ Rupprecht CE et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine*, 2009, 27:7141-7148.

⁴⁵ Phanuphak P et al. Humoral and cell-mediated immune responses to various economical regimens of purified Vero cell rabies vaccine. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 1987, 5:33-37.

⁴⁴ Rupprecht CE et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine*, 2009, 27:7141-7148.

⁴⁵ Phanuphak P et al. Humoral and cell-mediated immune responses to various economical regimens of purified Vero cell rabies vaccine. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 1987, 5:33-37.

4-site intradermal regimen consisting of 4 injections of 0.1 ml equally distributed over left and right deltoids or thighs.¹⁹ Vaccination cards recording previous immunizations are invaluable for making correct decisions.

Immunization of immunocompromised individuals

In immunocompromised individuals including patients with HIV/AIDS, a complete series of 5 doses of intramuscular CCEEV in combination with comprehensive wound management and local infiltration with human rabies immunoglobulin is required for patients with category II and III exposures. When feasible, the rabies-virus neutralizing antibody response should be determined 2–4 weeks following vaccination to assess the possible need for an additional dose of the vaccine.

Rabies immunoglobulin for passive immunization

Rabies immunoglobulin for passive immunization is administered only once, preferably at, or as soon as possible after, the initiation of post-exposure vaccination. Beyond the seventh day after the first dose, rabies immunoglobulin is not indicated because an active antibody response to the CCEEV is presumed to have occurred.⁴⁶ The dose of human rabies immunoglobulin is 20 IU/kg body weight; for equine immunoglobulin and F(ab')₂ products, it is 40 IU/kg body weight. All of the rabies immunoglobulin, or as much as anatomically possible (but avoiding possible compartment syndrome), should be administered into or around the wound site or sites. The remaining immunoglobulin, if any, should be injected intramuscularly at a site distant from the site of vaccine administration. Rabies immunoglobulin may be diluted to a volume sufficient for all wounds to be effectively and safely infiltrated.¹⁹

Coordinated efforts towards rabies control

As demonstrated in industrialized countries and in most of Latin America, eliminating rabies from dog populations significantly reduces human exposure to the disease. Mass vaccination of dogs is the single most cost-effective intervention to control and eliminate canine rabies. However, successful rabies control also depends on measures such as managing the dog population, mainly by promoting responsible dog ownership; compulsory notification of rabies in humans and animals; ensuring the availability of reliable diagnostic procedures; conducting post-mortem examinations to confirm the cause of death in people suspected to have been infected with rabies; and improving coordination between all public sectors involved in rabies control.⁴⁷ ■

⁴⁶ Khawplod P et al. What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously? *Vaccine*, 1996,14:389–391.

⁴⁷ Rupprecht CE et al. Can rabies be eradicated? *Developmental Biology*, 2008, 131:95–121.

et 4 sites, comprenant 4 injections de 0,1 ml également réparties entre les deltoïdes gauche et droit ou les cuisses.¹⁹ Les carnets de vaccination indiquant les vaccinations précédentes ont une valeur inestimable pour prendre les bonnes décisions en pareil cas.

Vaccination des individus immunodéprimés

Chez les sujets immunodéprimés, y compris les personnes vivant avec le VIH/sida, ayant subi une exposition de catégorie II ou III, l'administration par voie intramusculaire d'une série complète de 5 doses de VCCOE, associée au parage complet des plaies et à une infiltration locale avec de l'immunoglobuline antirabique humaine, est nécessaire. Dans la mesure du possible, la réponse en anticorps antirabiques neutralisants doit être déterminée 2-4 semaines après la vaccination pour évaluer la nécessité d'une dose supplémentaire de vaccin.

Administration d'immunoglobuline antirabique pour l'immunisation passive

L'immunoglobuline antirabique destinée à l'immunisation passive est administrée en une seule fois, de préférence au début de la vaccination post-exposition ou le plus tôt possible après cette mise en route. Au-delà du septième jour suivant l'administration de la première dose, l'immunoglobuline n'est plus indiquée car on suppose que le VCCOE a déclenché une réponse active en anticorps.⁴⁶ La dose à administrer est de 20 UI/kg pour l'immunoglobuline humaine et de 40 UI/kg pour l'immunoglobuline équine ou les fragments F(ab')₂. Il convient d'administrer la totalité de l'immunoglobuline antirabique ou la plus grande quantité anatomiquement possible (en évitant le syndrome des loges) à l'intérieur ou autour des plaies. S'il reste de l'immunoglobuline, celle-ci sera injectée en un point distant du site de vaccination. L'immunoglobuline antirabique peut être diluée jusqu'à un volume suffisant pour que toutes les plaies soient sûrement et efficacement infiltrées.¹⁹

Efforts coordonnés de lutte contre la rage

Comme cela a été démontré dans les pays industrialisés et dans la plus grande partie de l'Amérique latine, l'élimination de la rage parmi les populations de chiens permet de réduire de manière importante l'exposition humaine à cette maladie. La vaccination de masse des chiens est la mesure simple la plus rentable pour endiguer et éliminer la rage canine. Cependant, le succès de la lutte contre la rage dépend aussi de mesures telles que la gestion des populations de chiens et principalement la responsabilisation des propriétaires; la notification obligatoire des cas de rage humains et animaux; la mise à disposition de procédures diagnostiques fiables; la réalisation d'autopsies pour confirmer la cause du décès sur les cas présumés de rage; ainsi que l'amélioration de la coordination entre l'ensemble des secteurs publics impliqués dans la lutte contre cette maladie.⁴⁷ ■

⁴⁶ Khawplod P et al. What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously? *Vaccine*, 1996,14:389–391.

⁴⁷ Rupprecht CE et al. Can rabies be eradicated? *Developmental Biology*, 2008, 131:95–121.