

Faculté de santé publique

**RISQUE DE RAGE POST-EXPOSITION CHEZ LES
VOYAGEURS EN PROVENANCE DES ZONES
ENDEMIQUES**

Mémoire réalisé par: **Doudou MAMPUYA WAMBA**

Promoteurs: **Professeur Annie ROBERT**

Dr. Charlotte MARTIN

Dr. Victor LUYASU

Année académique 2022-2023

Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée

Faculté de santé publique

**RISQUE DE RAGE POST-EXPOSITION CHEZ LES
VOYAGEURS EN PROVENANCE DES ZONES
ENDEMIQUES**

Mémoire réalisé par: **Doudou MAMPUYA WAMBA**

Promoteurs: **Professeur Annie ROBERT**

Dr. Charlotte MARTIN

Dr. Victor LUYASU

Année académique 2022-2023

Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée

REMERCIEMENTS

Je voudrais profiter de l'achèvement de ce travail pour adresser mes sincères remerciements à ma promotrice Professeure Annie ROBERT pour sa disponibilité, sa rigueur et ses conseils constructifs de même qu'au Dr. Charlotte MARTIN qui a bien voulu mettre à ma disposition des données du CHU Saint-Pierre qui nous ont été d'un grand apport pour ce mémoire.

Qu'il me soit également permis de rendre hommage au Dr. Victor LUYASU qui n'a malheureusement pas vu aboutir cette œuvre dont il est initiateur. Que sa mémoire en soit ici honorée.

J'exprime ma profonde gratitude à l'équipe du laboratoire national de référence de la rage de Sciensano, via les professeurs Steven Van GUCHT, Michael PEETERS et Sanne TERRYNN pour m'avoir permis de réaliser un stage au laboratoire de la rage de Sciensano.

A mes parents, je vous remercie pour votre amour, vos encouragements et vos prières depuis le début de mes études.

A mon épouse et mes enfants, pour leur patience et le sacrifice enduré durant les années d'études de mon master, qui trouveront en ces mots ma profonde gratitude.

A mes sœurs, frères et ami(e)s, vous n'avez cessé de constituer un soutien important pour l'aboutissement de ce mémoire. Je vous prie de trouver en ces mots l'expression de ma profonde reconnaissance.

Toute ma reconnaissance à toute personne qui, de près ou de loin, a participé à la réalisation de ce travail, et en particulier au Dr Donat BAZANA.

LE PLAGIAT

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie.

Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave sanctionnée par l'Université catholique de Louvain. »

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	I
LE PLAGIAT	II
TABLE DES MATIERES.....	III
LISTE DES TABLEAUX	V
LISTE DES FIGURES	VI
LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES	VII
I. Introduction.....	1
1. Contexte et justification	2
2. Question de recherche	2
3. Objectifs.....	3
3.1. Objectif général	3
3.2. Objectifs spécifiques.....	3
II. Généralités sur la rage	4
1. Histoire de la rage	4
2. Épidémiologie	5
2.1. Épidémiologie de la rage dans le monde	5
2.2. Épidémiologie de la rage en Europe	9
2.3. Épidémiologie de la rage dans les Amériques	10
2.4. Épidémiologie de la rage en Océanie.....	10
2.5. Épidémiologie de la rage en Asie	10
2.6. Épidémiologie de la rage en Afrique	11
III. Le virus de la rage	12
1. Taxonomie	12
2. Morphologie et structure	13
3. Réplication virale	14
4. Propriétés physicochimiques.....	16
5. Propriétés antigéniques et immunologiques	16
IV. Cycles de transmission	18
1. Réservoirs.....	18
2. Mode de transmission	19
V. Physiopathologie	20
VI. Méthodes diagnostiques de la rage.....	22
1. Les prélèvements.....	22
1.1. Les prélèvements ante-mortem	22
1.2. Les prélèvements post-mortem	23
2. Mise en évidence du virus rabique	23
2.1. Biologie moléculaire.....	23
2.2. L'immunofluorescence directe	23
2.3. Isolement du virus rabique par inoculation ou sur culture cellulaire	24
3. Identification du virus	24
4. Sérologie	25
VII. Caractéristiques cliniques	27
1. Chez l'animal	27
2. Chez l'homme	27
2.1. L'incubation	27
2.2. La phase prodromique	27

2.3. La période d'état.....	28
3. Diagnostic différentiel.....	29
VIII. Prévention.....	30
1. Lutte contre la rage animale.....	30
2. Prévention de la rage humaine.....	30
3. Vaccination préventive.....	31
4. Prévention post-exposition.....	32
5. Prise en charge intégrée des morsures.....	33
5.1. Traitement de la rage clinique.....	35
5.2. Exemple d'un cas clinique de la rage.....	35
IX. Considérations économiques et écologiques de la rage.....	36
X. Matériel et méthodes.....	37
1. Le site de l'expérimentation.....	37
2. Réseau de collaboration avec l'expérimentateur principal sur le site du CHU Saint-Pierre	37
3. Design de l'étude.....	38
4. Population cible.....	38
5. Critère d'intégration.....	38
6. Échantillonnage.....	38
7. Échantillon.....	38
8. Collecte des données.....	39
9. Variables étudiées.....	39
9.1. Variables dépendantes.....	39
9.2. Variables indépendantes.....	39
9.3. Analyses statistiques.....	43
XI. Résultats.....	44
XII. Discussion.....	54
1. Caractéristiques sociodémographiques.....	54
1.1. Age.....	54
1.2. Sexe.....	54
2. Le statut vaccinal préexposition.....	55
3. Les pays visités.....	55
4. topographie de la morsure.....	56
5. Le statut post-expositionnel.....	57
6. Prise en charge immédiate et délai de retour.....	57
7. traitement administré dans le pays visite.....	58
XIII. Forces et limites de l'étude.....	59
1. Forces.....	59
2. Limites.....	59
XIV. Conclusion.....	60
XV. Recommandations.....	61
XVI. Références.....	62

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Liste des pays avec leur statut relatif à la rage
- Tableau 2 : Classification et répartition géographique des espèces
- Tableau 3 : Mesures post-exposition à prendre en fonction du degré de risque d'exposition
- Tableau 4 : Prise en charge intégrée d'une morsure dans une région endémique de la rage en cas d'exposition suspecte ou avérée au virus
- Tableau 5 : Les variables indépendantes
- Tableau 6 : Les variables dépendantes
- Tableau 7 : Caractéristiques sociodémographiques
- Tableau 8 : Classe d'exposition et de prise en charge dans le pays visité
- Tableau 9 : Traitement administré dans les pays visités

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Épidémiologie de la rage dans le monde selon l’OMS
- Figure 2 : Ultrastructure du virus de la rage
- Figure 3 : Cycle réplcatif du virus de la rage
- Figure 4 : Réservoirs du virus de la rage
- Figure 5 : Cycle de transmission de la rage
- Figure 6 : Statut vaccinal pré-voyage des enquêtés
- Figure 7 : Cas selon le Continent de provenance
- Figure 8 : Nombre de cas selon le pays de provenance
- Figure 9 : Animal de contact
- Figure 10 : Animal de contact par continent
- Figure 11 : Topographie de la morsure

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

- ABLV : Australian bat lyssavirus
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ARN : Acide ribonucléique
- ARNm : Acide ribonucléique Messenger
- Av : Avant
- CHU : Centre hospitalier universitaire
- D1 : Première dose
- D2 : Deuxième dose
- D3 : Troisième dose
- DS : Deviation Standards
- DUVV : Duvenhage lyssavirus
- EBLV : European bat lyssavirus
- FAO : Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture
- FAT : Immunofluorescence directe
- gt : Génotype
- HLA : Human Leukocyt Anigen
- IFN : Interféron
- IMT : Institut de Médecine tropicale
- IGARH : Immunoglobulines antirabiques humains
- IREC : Institut de Recherche expérimentale et clinique
- IRF : Interferon regulatory factor
- ISG : Interferon-stimulated Genes
- J.-C. : Jésus-Christ
- J0 : Jour initial
- J14 : Quatorzième Jour
- J21 : Vingt-et-unième Jour
- J28 : Vingt-huitième Jour
- J7 : Septième jour
- kDa : KiloDalton
- kg : Kilogramme
- LBV : Virus Lagos bat lyssavirus

- LCR : Liquide céphalorachidien
- mL : Millilitre
- MOKV : Mokola lyssavirus
- OIE : Organisation mondiale de la Santé animale
- OMC : Organisation mondiale du Commerce
- OMS : Organisation mondiale de la Santé
- PCR : Polymerase chain reactive
- pH : Potentiel Hydrogène
- PPE : Prophylaxie Post-exposition
- PrEP : Prophylaxie pré-exposition
- RABV : Virus de la rage
- RFFIT : Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test
- RNP : Ribonucléoprotéine P
- SNC : Système Nerveux Central
- STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription
- UCL : Université catholique de Louvain
- UE : Union Européenne
- UI : Unités internationales
- UI/ml : Unités internationales par millilitre
- USA : United State of America
- USD : United State Dollar
- UV : Ultraviolet
- VIH : Virus de l'Immunosuppression Humain

I. Introduction

La rage est une maladie zoonotique négligée, bien qu'elle soit responsable d'environ 55 000 décès humains par an dans le monde [1,2]. Pourtant, des vaccins et autres moyens de traitement efficaces sont disponibles sur le marché. A ce titre, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) la considère comme la dixième cause de mortalité infectieuse dans le monde [3]. L'agent pathogène responsable de la rage est un virus du genre *Lyssavirus* de la famille des *Rhabdoviridae*. Il se transmet par une exposition de la muqueuse, généralement à la suite d'une effraction de la barrière cutanée consécutive à une morsure et à une exposition à du matériel contaminé, telle la salive d'un animal infecté [4]. Une fois déclarée, la rage est presque toujours mortelle [5].

La rage est endémique dans quelques régions du monde. On estime qu'elle est responsable de 44% à 56% des décès recensés principalement en Afrique et en Asie [6,7]. Actuellement, la rage sévit exclusivement dans des pays en développement, où les vaccins garantissant efficacité et bonne tolérance sont difficilement disponibles [5]. La rage est principalement due à des morsures de chiens (*rage terrestre domestique*) et, dans une moindre mesure, à des morsures d'animaux sauvages comme les canidés sauvages (*rage terrestre sylvatique*) et les chiroptères (*rage aérienne*) [6,7]. Outre les habitants des régions endémiques, les voyageurs qui s'y rendent sont aussi susceptibles d'être exposés au virus [3]. Le nombre de voyageurs traités contre la rage dans leur pays de résidence a plus que doublé en vingt ans [8]. Selon le guide des recommandations sanitaires pour les voyageurs, une vaccination antirabique préventive est recommandée « chez les jeunes enfants dès l'âge de la marche en cas de séjour prolongé ou aventureux et en situation d'isolement dans un pays à haut risque ». En outre, « la vaccination préventive ne dispense pas d'un traitement curatif qui doit être mis en œuvre le plus tôt possible en cas d'exposition avérée ou suspectée » [9].

1. CONTEXTE ET JUSTIFICATION

La rage sévit encore dans certaines régions du globe et est considérée comme une pathologie préoccupante par l'Organisation mondiale de la Santé [3]. Actuellement, on comptabilise 55 000 décès humains par an, principalement en Afrique et en Asie, bien que la découverte du vaccin par Louis Pasteur et les progrès actuels aient permis de contenir l'expansion de la rage dans les pays mieux équipés [2,6].

Beaucoup de pays développés ont obtenu le statut « indemne de la rage », grâce à la mise en œuvre de stratégies et de campagnes de vaccination des animaux de compagnies et sauvages [4]. Toutefois, les ressortissants de ces pays ne sont pas exemptés de risque d'exposition à la rage lors de voyages dans les régions endémiques, principalement en Afrique et en Asie [22].

L'Afrique et l'Asie devraient emboîter le pas aux autres pays du monde qui ont réussi à éradiquer la rage grâce à leurs politiques sanitaires axées sur des campagnes de vaccination canine domestique et/ou sauvage à grande échelle.

Cette étude se focalise sur les risques de la rage post-exposition chez les voyageurs en provenance de zones endémiques, en ayant été en contact direct ou indirect avec des mammifères vecteurs du virus. En outre, elle démontre le bénéfice de la vaccination antirabique en préexposition chez tous les voyageurs qui voudraient se rendre dans une zone endémique. Celle-ci reste à ce jour le seul moyen efficace pour contrôler et éradiquer la rage animale et humaine dans le monde.

2. QUESTION DE RECHERCHE

Quel est le risque de développer tôt ou tard une infection rabique après l'exposition chez les voyageurs en provenance des zones endémiques ?

3. OBJECTIFS

3.1. Objectif général

Sachant qu'un voyageur mordu par un animal domestique ou sauvage court le risque de développer, tôt ou tard, une infection rabique méconnue, nous avons décidé de revoir les dossiers des patients suivis par le *Travel and Vaccine Clinic* du CHU Saint-Pierre de 2017 à 2021.

3.2. Objectifs spécifiques

- ✓ Valider l'application des protocoles de prise en charge préconisés par l'Organisation mondiale de la Santé tant par le pays hôte que par celui de résidence.
- ✓ Statuer sur l'état de bien-être du patient en reconnaissant qu'il est, jusqu'à preuve du contraire, hors de danger de développer une rage clinique.

II. Généralités sur la rage

1. HISTOIRE DE LA RAGE

Étymologiquement, la rage vient du mot latin populaire *rabia*, (« altération »), et *rabies* (« rage » ou « folie »), désignant alors un état caractérisé chez l'homme par le besoin incessant de mordre son prochain, par des convulsions et par une salivation propre à inoculer la maladie [12].

Les premiers écrits sur la rage apparaissent dès l'Antiquité [10]. Le code babylonien d'Eshmuna (XXIII^e siècle av. J.-C.), l'Iliade d'Homère et les auteurs comme Aristote (vers le VIII^e siècle av. J.-C.) décrivent les symptômes de la maladie chez le chien et suggèrent qu'elle se transmet par morsure [11].

Notons également que Démocrite (IV^e siècle av. J.-C.), Thémisson (123-43 av. J.-C.), Celse (I^{er} siècle av. J.-C.), Pline (24-79) et d'autres auteurs comme Saranus ou Aretée, avaient décrit la rage et ses manifestations [10].

Au Moyen-Âge, ce sont les auteurs arabes comme Abulcassis ou Avicenne qui vont à leur tour décrire la rage, en traduisant les écrits médicaux gréco-latins [10,11].

A la Renaissance, s'inspirant de ces écrits médicaux gréco-latins et arabes, des auteurs célèbres comme Fracastor, Charles Etienne, Salius Diversus et d'autres parleront de la rage, mêlant obscurantisme et métaphysique [10].

Jusqu'à la fin du XIX^e siècle, la cautérisation de la plaie infectée constitue la seule alternative à la mort [13]. Zuke (1804) et Galtier (1879) apportent les premiers progrès dans la compréhension de la maladie en parvenant à transmettre la rage à des animaux sains [14]. En 1881, Pasteur, Roux, Chamberland et Thuillier démontrent que le système nerveux est le principal site de répllication du virus [15]. Enfin, en 1885, Pasteur met au point le premier vaccin contre cette maladie [16].

Certains pays ont obtenu le statut « indemne de la rage » (Tableau 1). Ce statut est une preuve fournie par un État, dans laquelle il présente des éléments probants appropriés et documentés de sa conformité aux dispositions des chapitres pertinents des Codes sanitaires, attestant la fin d'une maladie animale [22].

L'Organisation mondiale de la Santé animale (OIE) propose à ses membres d'introduire une auto-déclaration sur l'éradication ou l'absence totale d'une maladie animale, conformément aux dispositions du Code sanitaire pour les animaux terrestres ou du Code sanitaire pour les animaux aquatiques. Le pays qui fait cette déclaration doit respecter certaines conditions pour obtenir le statut « indemne de la maladie » comme la rage par exemple. Cette prérogative a été conférée à l'OIE par l'Organisation mondiale du Commerce (OMC) en 1998. Ceci permet de reconnaître officiellement des zones indemnes de certaines pathologies animalières dans le monde [22].

Tableau 1. Liste des pays avec leur statut relatif à la rage [19]

États et territoires indemnes de rage
 États membres de l'UE et autres États et territoires européens utilisant un passeport reconnu pour animaux de compagnie.

- **États membres de l'UE**

- | | |
|--|---|
| - AT Autriche | - GR Grèce |
| - BE Belgique | - HR Croatie |
| - BG Bulgarie | - HU Hongrie |
| - CY Chypre (partie du sud) | - IE Irlande |
| - CZ République tchèque | - IT Italie |
| - D Allemagne | - LT Lituanie |
| - DK Danemark | - LU Luxembourg |
| - EE Estonie | - LV Lettonie |
| - ES Espagne avec : Baléares XA Îles
Canaries XC Ceuta XA Melilla | - MT Malte |
| - FI Finlande | - NL Pays-Bas |
| - FR France avec : | - PL Pologne |
| ○ GF Guyane française | - PT Portugal avec les Açores et l'Île
de Madère |
| ○ GP Guadeloupe | - RO Roumanie |
| ○ MF Saint-Martin | - SE Suède |
| ○ MQ Martinique | |
| ○ RE Réunion | |
| ○ YT Mayotte | |

- **Autres États européens et territoires**

- | | |
|-----------------|----------------------|
| - AD Andorre | - LI Liechtenstein |
| - CH Suisse | - MC Monaco |
| - FO Îles Féroé | - NI Irlande du Nord |
| - GI Gibraltar | - NO Norvège |
| - GL Groenland | - SM Saint-Marin |
| - IS Islande | - VA Cité du Vatican |

Tableau 1 (suite)

- États ou territoires à risque faible de rage

Dans ces États et territoires qui jouissent d'une situation épizootique favorable au regard de la rage, le risque d'infection des chiens, des chats ou des furets par la rage urbaine est faible.

- | | |
|--------------------------------------|---|
| - AR Argentine | - LC Sainte-Lucie |
| - AU Australie | - MK Macédoine du Nord |
| - AW Aruba | - MS Montserrat |
| - BA Bosnie et Herzégovine | - MU Maurice |
| - BB Barbade | - MX Mexique |
| - BH Bahreïn | - MY Malaisie |
| - BM Bermudes | - NC Nouvelle-Calédonie |
| - BQ Bonaire, Saint-Eustache et Saba | - NZ Nouvelle-Zélande |
| - BY Bélarus | - PF Polynésie française |
| - CL Chili | - PM Saint-Pierre-et-Miquelon |
| - CW Curaçao | - RU Russie |
| - FJ Fidji | - SG Singapour |
| - FK Îles Malouines | - SH Sainte-Hélène |
| - HK Hong Kong | - TT Trinité-et-Tobago |
| - JM Jamaïque | - TW Taïwan (Taïpei chinois) |
| - KN Saint-Kitts-et-Nevis | - US États-Unis d'Amérique avec : AS
Samoa américaines |
| | - GU Guam |
| | - MP Îles Mariannes du Nord |
| | - PR Puerto Rico |
| | - VI Îles Vierges américaines |
| | - VC Saint-Vincent-et-les-Grenadines |
| | - VG Îles Vierges britanniques |
| | - VU Vanuatu |
| | - WF Wallis-et-Futuna |
-

- Pays à risque de rage

Tous les États et territoires qui ne sont pas énumérés ci-dessus. Dans ces pays où la rage urbaine ne peut être exclue, le risque d'infection des chiens, des chats ou des furets par la rage urbaine est à prendre au sérieux.

2.2. Épidémiologie de la rage en Europe

Les pays d'Europe de l'Ouest sont indemnes de la rage [23]. Au cours de ces dernières années, de nombreux pays d'Europe occidentale ont renforcé leurs efforts de lutte contre la rage en intensifiant les programmes de vaccination des chiens, en facilitant l'accès aux substances biologiques humaines pour la prophylaxie post-exposition et préexposition, et en associant les populations locales. La rage humaine d'origine canine a ainsi été éliminée. La rage sylvatique, à travers la vaccination du renard, a aussi été l'objet de campagnes massives dans toute l'Europe.

L'approche la plus efficace pour contrôler la rage terrestre est la mise en œuvre de la campagne de vaccination de masse tant des chiens domestiques que des carnivores sauvages. Les rares cas de rage humaine et vétérinaire diagnostiqués en Europe de l'Ouest proviennent de voyageurs en provenance de zones endémiques et d'animaux importés illégalement [4,24].

Selon *European Centre for Disease Prevention and Control*, pour l'année 2018, un cas de rage lié aux voyages a été signalé au Royaume-Uni. La personne avait été mordue par un chat au Maroc [4,5]. Et en 2019, cinq cas de rage humaine ont été rapportés en Italie, Espagne, Norvège et Lituanie. Quatre chez des voyageurs en provenance de Tanzanie, d'Inde, du Maroc et des Philippines, suite à la morsure d'un chien. Le dernier cas est survenu suite à la morsure d'un chat en Espagne. En France, un cas contact de la chauve-souris européenne a été rapporté également (EBLV-1) [25,26].

En outre, la réglementation européenne en matière de santé animale énonce les conditions de police sanitaire applicables aux mouvements non commerciaux d'animaux de compagnie entre États membres, ou depuis un pays tiers et à destination d'un État membre, et prévoit les contrôles y afférent.

En Europe de l'Est, la situation de la rage est différente malgré les campagnes de vaccinations. Des cas sont enregistrés dans certains pays comme la Russie, la Pologne et l'Ukraine [27]. La République tchèque a obtenu le statut d'indemne de la rage en 2004 [28]. La rage est à l'origine de 21 cas mortels en 2014 et 20 en 2015, la majorité des victimes étant signalée par le Tadjikistan et la Russie [27].

2.3. Épidémiologie de la rage dans les Amériques

Les deux pays d'Amérique du Nord, le Canada et les USA, ne sont pas exempts de la rage [29,30]. Aux USA, les chauves-souris, mouffettes et rats-laveurs restent les principaux vecteurs d'infection, bien que les USA aient le statut d'indemne de la rage grâce à une politique vaccinale à vaste échelle. Et au Canada, les chauves-souris, renards arctiques ou roux, mouffettes, rats-laveurs et animaux domestiques sont les principaux vecteurs de la maladie [31].

En Amérique centrale et du sud, des efforts considérables ont été fournis en vue de contrôler et d'éliminer la rage. En 2016, 10 cas de rage humaine transmise par les chiens ont été signalés en Haïti et au Guatemala. L'OMS a recensé en 2018 des décès dans les pays suivants : Mexique, Brésil, Pérou, Colombie et Guatemala [32].

2.4. Épidémiologie de la rage en Océanie

Les îles du continent subissent actuellement une émergence de la rage. La chauve-souris est le vecteur incriminé dans cette partie du monde, selon le rapport du comité des experts de l'OMS sur la rage en 2021 [33]. Seule l'Australie a le statut d'indemne de la rage [34].

2.5. Épidémiologie de la rage en Asie

L'Asie est l'un des deux foyers mondiaux de la rage avec 351 172 cas enregistrés par l'OMS en 2020. C'est aussi le continent qui enregistre le plus haut taux de décès dus à la rage au monde, soit 56%. Les enfants constituent le principal groupe à risque [2]. Alors que les moyens de prévention modernes sont de plus en plus accessibles, l'Asie reste à la traîne dans la mise en place de programmes nationaux pour une élimination de la maladie [35].

Parmi les pays les plus touchés, on peut citer l'Inde, qui recense 60 % des cas et 35% de décès du continent, du fait de l'inexistence de programme de lutte contre la rage animale [36].

La République populaire de Chine vient en deuxième position. En effet, le développement économique rapide a favorisé l'augmentation d'animaux de compagnie dans les ménages. En 2006, on a recensé un pic de 3 279 cas de rage humaine, dont la majorité dans les provinces du sud et du sud-est [37].

Et depuis 2010, on observe une baisse significative du nombre de cas humains de rage selon les statistiques, passant de 2 000 à moins de 1 000 cas notifiés par an, grâce à une campagne

de vaccination des animaux de compagnie menée en 2008. Plus 700 000 animaux ont ainsi été vaccinés [38,40].

Le cas de Taïwan est particulier. L'île était indemne de la rage entre 1961 et 2013. En 2013, la maladie ressurgit chez les furets [41,42]. Depuis, des cas de rage sont détectés dans le centre, le sud et l'est de Taïwan, et des traitements prophylactiques sont administrés aux personnes ayant été potentiellement exposées à la maladie [43].

Faisant suite au vote d'une loi pour lutter contre la rage en 1950, le Japon est indemne de la rage [44]. Les derniers cas ont été recensés en 1954 et 1957, au terme d'une campagne de vaccination canine et de lutte contre les chiens errants [45].

2.6. Épidémiologie de la rage en Afrique

En Afrique, on considère qu'une personne, et le plus souvent un enfant, meurt de la rage toutes les vingt minutes. L'OMS évalue le nombre de décès à 2 pour 1 000 dans les zones urbaines et à 3,6 pour 100 000 dans les zones rurales [47]. Ces chiffres s'expliquent par une couverture vaccinale canine très faible (30% – 50%) [48]. Celle-ci est insuffisante pour briser le cycle de transmission de la maladie.

En République centrafricaine, la rage se maintient à un niveau endémique, avec des enzooties à l'allure épizootique dans la capitale Bangui [49]. En Côte d'Ivoire et à Madagascar, elle sévit sur un mode endémique [50]. Au Mali, le nombre de décès était estimé à 32 cas dans le seul district de Bamako pour la période 1995-1999 [51]. Au Burkina Faso, 60 cas humains, dont 40% d'enfants de moins de quinze ans, ont été enregistrés dans la capitale Ouagadougou sur la période 2003-2014 [52]. À Kinshasa, entre 2009 et 2013, environ 116 cas suspects de rage humaine étaient notifiés [53].

III. Le virus de la rage

1. TAXONOMIE

Le virus de la rage (RABV) appartient à l'ordre Mononegavirales, famille *Rhabdoviridae* et genre *Lyssavirus* [54]. Le genre *Lyssavirus* est divisible en sept génotypes pouvant être regroupés en deux phylogroupes [55]. Le phylogroupe 1 comporte les génotypes (gt) 1, 4, 5, 6 et 7 et le phylogroupe 2 les génotypes 2 et 3 [5,56,57]. Le virus de la rage classique appartient au gt 1, tout comme les souches utilisées dans la fabrication des vaccins et sérums antirabiques [58]. Les virus Lagos bat lyssavirus (LBV), Mokola lyssavirus (MOKV), Duvenhage lyssavirus (DUVV), European bat lyssavirus (EBLV) 1, EBLV 2, Australian bat lyssavirus (ABLV) appartiennent aux gts 2, 3, 4, 5, 6 et 7 (Tableau 2) [57].

Tableau 2. Classification et répartition géographique des espèces [58]

RABV = virus de la rage ; DUVV = Duvenhage lyssavirus ; EBLV = European bat lyssavirus ;
ABLV = Australian bat lyssavirus; LBV = Lagos bat lyssavirus; MOKV = Mokola lyssavirus.

Espèces virales		Géographie	Principaux vecteurs
Phylogroupe 1	gt 1 : RABV	Monde	Carnivores, chauves-souris
	gt 4 : DUVV	Afrique	Chauves-souris insectivores
	gt 5 : EBLV1	Europe	Chauves-souris insectivores (<i>Eptesicus Sp.</i>)
	gt 6 : EBLV2	Europe	Chauves-souris insectivores (<i>Myotis Sp.</i>)
	gt 7 : ABLV	Australie	Chauves-souris frugivores (<i>Pteropus Sp.</i>) et insectivores
Phylogroupe 2	gt 2 : LBV	Afrique	Chauves-souris frugivores (<i>Edolon Sp.</i> , <i>Epomorphus Sp.</i>)
	gt 3 : MOKV	Afrique	Inconnu

2. MORPHOLOGIE ET STRUCTURE

Le virus de la rage est enveloppé de 100–300 nm de long sur 75 nm de diamètre de forme cylindro-conique [59]. L'enveloppe est constituée d'un double feuillet phospholipidique dans laquelle s'intègrent des spicules composés de trimères de glycoprotéines virales (G) de 70 kDa très immunogènes [60,61]. Quatre autres protéines sont exprimées par le virus de la rage : la matrice (M), la nucléoprotéine (N), l'ARN polymérase ARN dépendante (L) et la phosphoprotéine (P) [62]. Le génome viral est constitué d'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire de polarité négative, non segmenté et de 12 000 bases environ [63]. Le génome viral et les protéines L, N et P constitue la ribonucléoprotéine (RNP) de forme hélicoïdale. La figure 2 présente un schéma du virus de la rage.

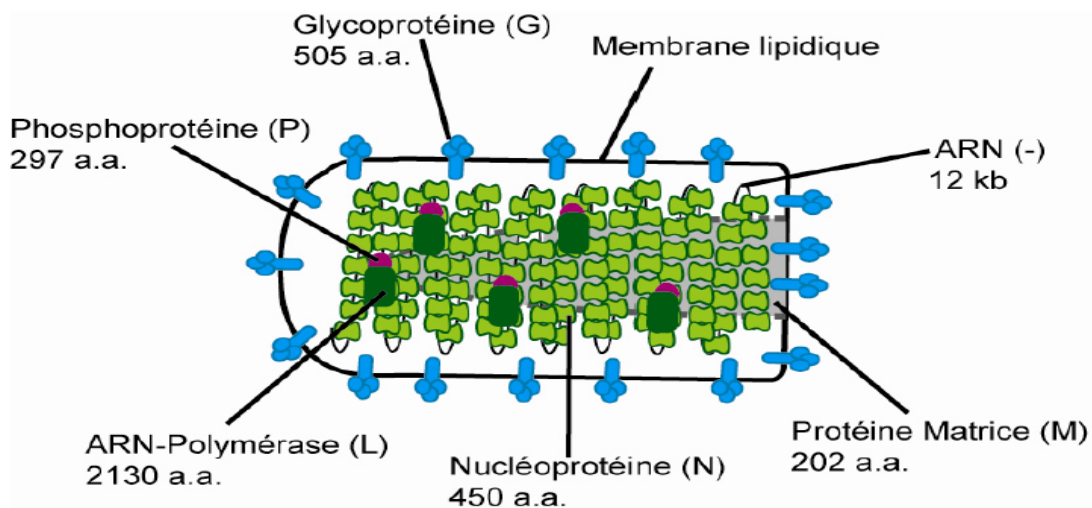


Figure 2. Ultrastructure du virus de la rage

Source : https://www.researchgate.net/figure/Visualisations-par-microscopie-electronique-du-virus-de-la-rage-A-Image-de_fig2_278632386

3. REPLICATION VIRALE

Le cycle viral se déroule entièrement dans le cytoplasme de la cellule hôte et peut être décomposé en quatre étapes : (1) entrée du virus ; (2) expression des protéines virale ; (3) réplication du génome viral ; (4) sortie du virus (Figure 3).

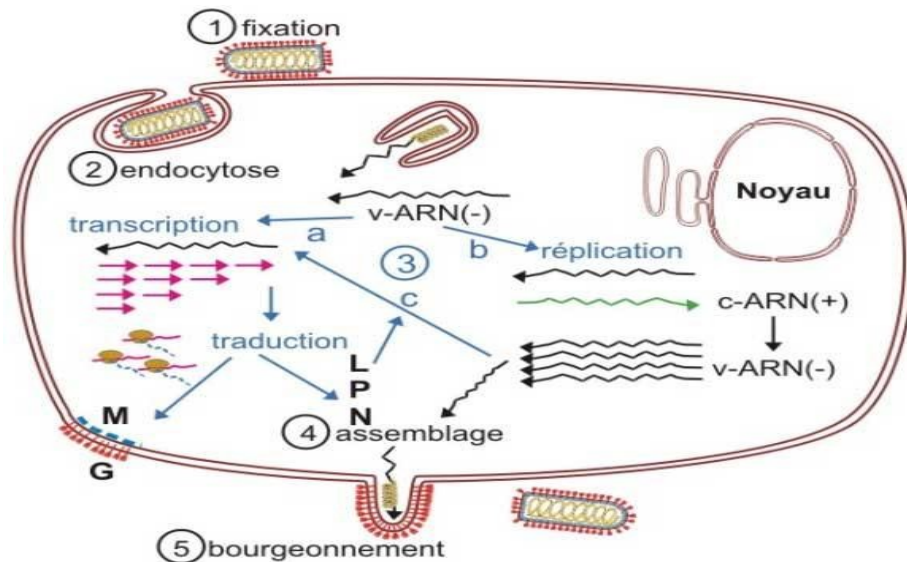


Figure 3. Cycle réplcatif du virus de la rage.

Source : www.microbes-edu.org/etudiant/rhabdoviridae.html

- **L'entrée du virus** débute lorsqu'il commence à se fixer à la surface des cellules hôtes. Les spicules de glycoprotéine à la surface du virus vont reconnaître les récepteurs cellulaires. Cette interaction induit l'endocytose ou l'internalisation du virus dans la cellule hôte [64]. Le processus de la décapsidation commence lorsque le pH baisse à l'intérieur de l'endosome, induisant un changement de conformation de glycoprotéine, le rendant fusiogénique. En d'autres termes, les membranes virales et cellulaires fusionnent, libérant ainsi le cœur RNP dans le cytoplasme. Il a été démontré que le phospholipide de charge négative phosphatidylsérine pouvait interagir avec la protéine G et qu'une augmentation de sa concentration dans la membrane des cellules pouvait augmenter l'infectivité du virus. [65]

- **L'expression des protéines virales** débute une fois la décapsidation effectuée. Le génome du virus (*i.e.* ARN de polarité négative) est transcrit en cinq ARN messagers (ARNm, *i.e.* cinq ARN de polarité positive). Les cinq ARNm sont ensuite traduits par la machinerie cellulaire pour donner les cinq protéines virales G, L, M, N et P [64,65].
- L'atténuation transcriptionnelle du virus de la rage est une caractéristique commune des virus au génome d'ARN non segmenté de polarité négative. Elle est due au fait qu'une certaine partie des ARN polymérases se dissocie de la matrice génomique suite à la polyadénylation d'un transcrit ou quelque part entre l'étape de terminaison et de réinitialisation de la transcription au gène situé en aval. L'atténuation transcriptionnelle aboutie est un gradient de synthèse des ARNm, tel que les ARNm de N sont les plus abondants à l'intérieur des cellules infectées par le VSV, alors que les ARNm de L sont les moins abondants [65].
- Une fois un certain niveau d'expression de la protéine N atteint, **le génome du virus** (*i.e.* ARN de polarité négative) **est répliqué** dans le cytoplasme grâce aux protéines L et P, via un intermédiaire ARN anti-génome (*i.e.* un ARN de polarité positive) [54].
- **La sortie du virus** : la formation de nouvelles particules virales ainsi terminée, les ARN viraux néoformés associés à la nucléoprotéine et à l'ARN polymérase virale seront transportés vers la membrane plasmique de la cellule hôte. Les glycoprotéines sont transportées via l'appareil de Golgi vers la région basolatérale de la membrane plasmique.

L'assemblage et le bourgeonnement des virions sont des phénomènes dynamiques où plusieurs réactions peuvent se dérouler simultanément ou en un court laps de temps. L'assemblage débute par l'association des protéines virales N, P et L avec le génome d'ARN nouvellement synthétisé pour former le cœur RNP. Quelques molécules de M cytosoliques pourraient aussi s'associer ou former un support à ce complexe [65]. La protéine de matrice M se place sur la face interne de la membrane plasmique, où elle interagit avec les queues cytoplasmiques des spicules de glycoprotéine ainsi qu'avec les nucléocapsides dont elle assure la condensation en hélice [64,65].

Les protéines G et M se mettent ensemble ensuite pour permettre le bourgeonnement des virions, car l'expression isolée de chacune de ces deux protéines dans des cellules provoque l'exocytose spontanée de vésicules. Enfin, la protéine G n'intervient pas seulement dans l'assemblage et la production de virus de morphologie normale, mais

elle contribue aussi à l'efficacité du bourgeonnement de ces derniers pour être exportés hors la cellule [64].

4. PROPRIETES PHYSICOCHEMIQUES

Le virus de la rage est très labile et fragile en milieu extérieur. Il est surtout sensible à la chaleur (50°C pendant 15 min.), à la lumière, aux ultraviolets (UV), à l'acidité (pH < 5) et à la dessiccation lente [54,69,70]. Son enveloppe est détruite rapidement par les micelles du savon de Marseille, l'eau de javel, l'éther, le chloroforme, l'alcool, les dérivés d'ammonium quaternaire et le chlorure de benzalkonium [70,72].

Le virus de la rage résiste cependant bien au froid (plusieurs jours à + 4°C, un an à -20 °C, plusieurs années à -70°C) et à une solution glycinée à 50% [71,72]. Ces propriétés physicochimiques sont mises à profit pour le transport (*i.e.* réfrigération) ou la conservation (*i.e.* glycérine) de prélèvements présumés contenir du virus rabique [58]. Par ailleurs, le virus est capable de survivre jusqu'à 8 jours dans des cadavres [71].

5. PROPRIETES ANTIGENIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

En raison de son exposition à la surface de l'enveloppe virale, la glycoprotéine G est la cible des anticorps neutralisants [73]. À ce titre, elle joue un rôle important dans la réponse humorale. Elle peut également être la cible de la réponse cellulaire en stimulant les lymphocytes T helpers et cytotoxiques [74].

Le virus de la rage est capable d'interférer avec la réponse immunitaire innée en empêchant la production et l'action d'interférons (IFN) (Figure 4A) [75]. Ceci pourrait expliquer l'absence de symptôme observée pendant la période d'incubation [50]. La phosphoprotéine P empêche l'expression d'IFN en se fixant à *Interferon regulatory factor* (IRF) 3/7, empêchant ainsi sa translocation nucléaire [76]. De plus, la phosphoprotéine P inhibe l'expression d'*Interferon-stimulated genes* (ISG) en se liant à *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT) 1/2 [75,76].

Par ailleurs, grâce à la faible expression des protéines virales en périphérie et à la localisation anatomique des cellules infectées, le virus de la rage n'induit pas de réponse immunitaire

adaptative avant la deuxième semaine de la maladie [76]. Ainsi, en infectant les neurones du système nerveux central (SNC), le virus se trouve protégé par la barrière hémato-encéphalique [33]. De plus, en régulant B7-H1, HLA-G et Fas-Ligand, il induit l'apoptose des lymphocytes qui infiltreraient le SNC [77].

Par conséquent, l'intérêt de la vaccination préventive repose principalement sur la production d'anticorps neutralisants [78]. Stimulés par la vaccination, ceux-ci ciblent la glycoprotéine G en cas d'infection ultérieure, conférant ainsi une protection efficace contre le virus de la rage.

IV. Cycles de transmission

1. RESERVOIRS

La rage est une anthroponose. Le virus se transmet à l'homme à partir d'un animal (Figure 5) [79]. Il convient de distinguer trois types de rage selon le réservoir du virus :

- **Rage terrestre domestique** : le chien, et plus rarement le chat, constitue le principal réservoir et vecteur du virus [5,66,68,80]. Le chien est ainsi à l'origine de 90% des cas de rage humaine [5,81].
- La **rage terrestre sylvatique** est observée surtout dans les pays industrialisés de l'hémisphère nord. Les canidés sauvages de grande taille (loups, renards, chacals et coyotes), suivis par les autres carnivores sauvages de petite taille (les mustélidés, mangoustes, mouffettes, rats-laveurs, blaireaux), constituent les réservoirs principaux [80]. Comparée à la rage domestique, la rage sylvatique représente un pourcentage très faible. Elle tend d'ailleurs à disparaître grâce à un programme de vaccination des carnivores sauvages.
- **Rage aérienne** : les chauves-souris en sont le réservoir principal. Elles la transmettent soit par voie aérienne indirectement, ou directement par morsure [2,82,83]. Elle est considérée comme la première cause de rage humaine dans certains pays d'Amérique du Sud, d'Asie et d'Océanie [84]. Elle touche un nombre limité d'individus, mais paraît plus difficile à contrôler. La chauve-souris a été incriminée dans la transmission de la rage aérienne, suite au diagnostic de rage chez des touristes ayant visité des grottes en Amérique du Sud [85].

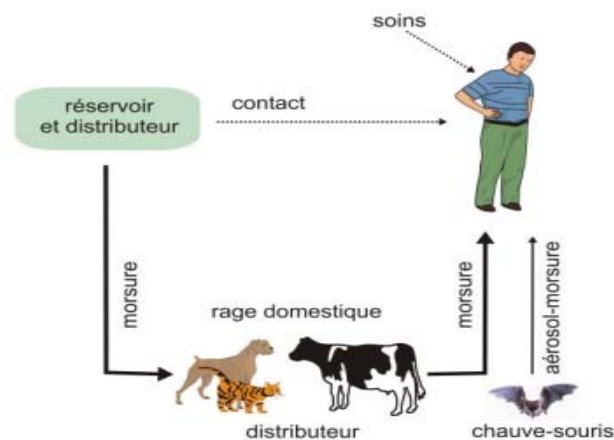


Figure 4. Réservoirs du virus de la rage.

2. MODE DE TRANSMISSION

Le virus de la rage se transmet exclusivement par contact direct. Il est incapable de traverser les téguments intacts, mais il peut franchir les muqueuses [84]. Les modes de transmission les plus courants sont (1) la morsure ; (2) le contact de la salive animale avec la muqueuse ; (3) la griffure [85]. Une contamination par aérosols, par exemple consécutive à la dissection de cadavres d'animaux enrégés et à des expériences en laboratoire, ou dans des grottes, peut être observée [3,57,86]. Ceci justifie les mesures de sécurité rigoureuses qui s'appliquent au personnel manipulant les prélèvements suspects.

La transmission interhumaine de la rage n'a jamais été démontrée, en dehors de greffes à partir de donneurs décédés de la maladie [66,82].

V. Physiopathologie

Le trajet du virus de la rage dans l'organisme est repris dans la figure 6. Après avoir pénétré dans l'organisme au travers de la peau endommagée, le virus de la rage entre dans une période de latence au cours de laquelle il se réplique à un faible niveau, au niveau des cellules musculaires adjacentes au site d'entrée [87]. Au cours de cette période d'incubation, aucun symptôme n'est observé. Le diagnostic est impossible et aucune séroconversion n'est notée.

Le virus de la rage traverse ensuite la jonction neuromusculaire pour atteindre un motoneurone [88]. Il voyage dans le nerf périphérique par transport axonal rétrograde vers le corps cellulaire. Le virus atteint finalement le SNC. A ce stade, aucune virémie ne peut être détectée.

Il faut attendre généralement de trois à quinze semaines, voire plusieurs années, avant que des symptômes n'apparaissent [89]. La durée de la phase asymptomatique dépend de plusieurs facteurs : site d'entrée du virus (*i.e.* nombre et profondeur des morsures, distance par rapport au SNC), charge virale inoculée et caractéristiques du virus (ex. souche) et de l'hôte (ex. phénotype) [90]. L'apparition des symptômes est corrélée à l'envahissement du SNC par le virus. Celui-ci se réplique activement dans les neurones [89]. Un prélèvement du liquide céphalorachidien (LCR) permet de mettre en évidence le virus à ce stade [4,91].

A un stade avancé, le virus se propage de façon centrifuge au travers des neurones jusqu'aux glandes salivaires, la peau, les cornées, les conjonctives, les terminaisons nerveuses des follicules pileux notamment [91]. Le virus est ainsi excrété dans la salive, matériel infectieux utilisé par le virus pour infecter un nouvel organisme, au travers d'une morsure par exemple [92]. Outre le prélèvement du LCR, un prélèvement de salive, de liquide lacrymal et de follicules pileux, de même qu'une biopsie cutanée, permettent de mettre en évidence le virus à ce stade [4,91].

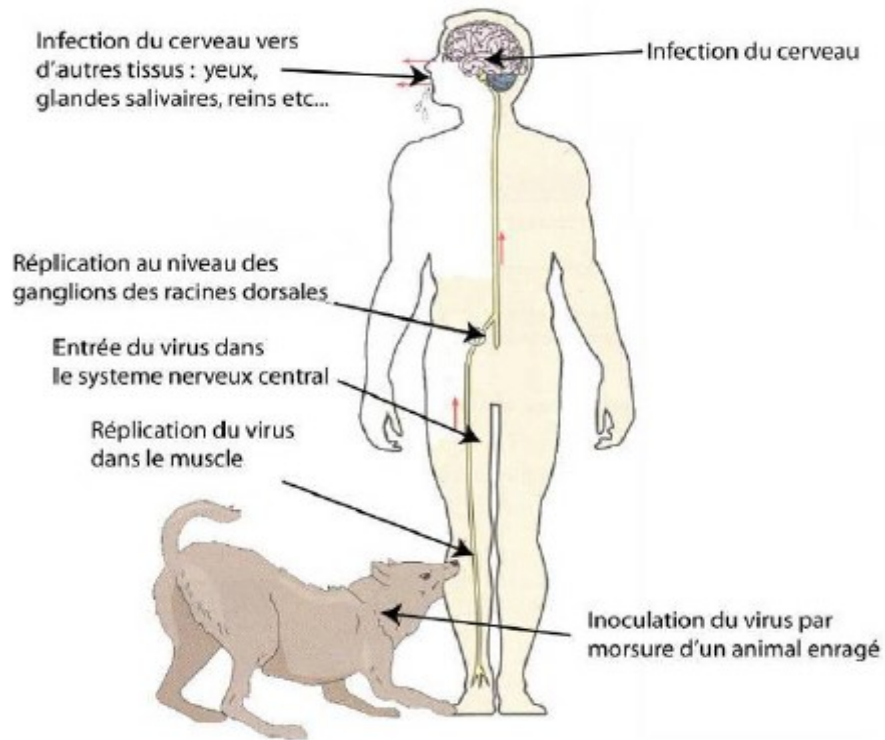


Figure 5. Cycle de transmission de la rage.

Source : <http://mag.monchval.com/les-zoonoses/>

VI. Méthodes diagnostiques de la rage

La mise en évidence du virus de la rage n'est envisagée qu'après l'apparition des symptômes patents. Quoique l'issue soit fatale, le diagnostic chez l'homme permet d'exclure les autres pathologies neurotropes aux symptômes similaires. Un diagnostic positif chez l'animal entraîne la mise en place de mesures visant à limiter la propagation du virus : notamment l'euthanasie des animaux vivant sous le même toit que l'animal enragé, la vaccination massive des animaux fréquentant la même zone et par la prise en charge prophylactique des personnes ayant eu un contact potentiel ou avéré avec l'animal enragé [93].

Il convient de distinguer un diagnostic vétérinaire *post-mortem* d'un diagnostic humain *ante- / post-mortem* [85].

1. LES PRELEVEMENTS

Il est impératif de conserver le prélèvement dans les meilleures conditions possibles afin de préserver l'intégrité de l'échantillon durant le transport. Les prélèvements sont acheminés au laboratoire dans une boîte isotherme avec une réserve de froid et dans un double emballage étanche [95].

1.1. Les prélèvements *ante-mortem*

Les prélèvements *ante-mortem* sont réservés au diagnostic chez l'homme. Ils nécessitent des mesures strictes de protection du personnel de laboratoire telles que le port de gants, de masques et de lunettes [58]. Le transport des échantillons doit être rapide et réfrigéré. Les prélèvements peuvent être de différents types, à savoir :

- **La prise de sang** : le prélèvement sanguin est réalisé dans le but d'identifier le sérum antirabique (anticorps) et non pour identifier le virus qui ne se retrouve pas dans le sang [96]. Le prélèvement sanguin se fait à deux reprises, espacées de 7 jours.
- **La salive** : le virus de la rage est activement excrété dans la salive. Elle permet donc la recherche du virus [85].
- **Les biopsies cutanées** : pour ce type d'échantillon, les prélèvements sont constitués de follicules pileux du menton ou de la nuque [97].
- **Appositions de cornée** : par attouchement du globe oculaire avec une lame de microscope, ce prélèvement permet la recherche du virus de la rage [98].

1.2. Les prélèvements *post-mortem*

Le diagnostic *post-mortem* est réalisé tant sur l'animal que sur l'homme. Lors de l'autopsie, on prélève la totalité du cerveau [58] ou une carotte de matière cérébrale par ponction rétro-orbitaire et placée dans un flacon de solution glycinée [58].

2. MISE EN EVIDENCE DU VIRUS RABIQUE

2.1. Biologie moléculaire

La réaction de polymérase en chaîne (PCR) est la méthode de choix pour le diagnostic humain de la rage sur des échantillons *ante-mortem* (salive, follicule pileux et biopsies cutanées) et *post-mortem* (cerveau) [99]. Dans certains cas, elle est également utile pour le diagnostic vétérinaire *post-mortem* effectué sur un prélèvement de cerveau [58].

La PCR est une méthode rapide, sensible et spécifique. Elle repose sur la sélection d'amorces permettant d'amplifier un fragment donné du génome du virus de la rage [99]. Outre le virus, grâce à un choix judicieux des amorces, la PCR permettra de mettre en évidence une infection par d'autres lyssavirus [100]. L'ARN est extrait des échantillons et purifié. Grâce à une transcription inverse, l'acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire est obtenu. Un fragment d'ADN complémentaire est amplifié par des cycles de dénaturation – hybridation des amorces – élongation. Un agent fluorescent intercalant permet de suivre l'amplification du fragment à l'aide d'un logiciel informatique [99,100].

2.2. L'immunofluorescence directe

L'immunofluorescence directe (FAT) est considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic vétérinaire de la rage en *post-mortem* [85]. Il s'agit aussi d'une méthode rapide à grande sensibilité et spécificité.

La corne d'Ammon est prélevée du cerveau [54] à l'aide d'outils qui vont éviter la production de matériels d'aérosol. Le personnel manipulant l'échantillon doit porter des équipements de protection. L'échantillon prélevé est ensuite placé sur une lame de microscopie fixée à l'acétone, puis séchée. Grâce à une molécule fluorescente couplée aux anticorps, le virus de la rage est détecté à l'aide d'anticorps dirigé contre un antigène. Une réponse positive est révélée

par la présence d'inclusions fluorescentes de formes et de tailles variables dans la préparation en lumière UV [85].

2.3. Isolement du virus rabique par inoculation ou sur culture cellulaire

Actuellement, pour des raisons d'éthique, l'isolement du virus de la rage par inoculation animale n'est plus utilisé, dans le but de réduire le nombre d'animaux de laboratoire [85]. Toutefois, il peut être utilisé lorsque la mise en évidence du virus par PCR et l'immunofluorescence directe ne donnent pas de résultats concluants. La technique d'isolement par inoculation permet d'obtenir le diagnostic en moins de 24 heures [6,58].

3. IDENTIFICATION DU VIRUS

Le séquençage du virus peut fournir des informations supplémentaires et précieuses sur la rage dans une région précise. Il faut signaler que cette technique de séquençage de première et deuxième génération n'est disponible que dans certains instituts. La séquence permet une analyse phylogénétique pour déterminer la variante du virus, les événements d'importation/translocation, la répartition géographique et identifier les regroupements [101].

Le virus de la rage possède un génome à ARN de sens négatif simple brin non segmenté d'environ 12 kilobases et code pour cinq protéines : une nucléoprotéine, une phosphoprotéine, une protéine de matrice, une glycoprotéine et une ARN polymérase dépendante de l'ARN. La nucléoprotéine est hautement conservée et est la plus abondante pendant l'infection. Son gène est régulièrement séquencé dans le monde entier pour le génotypage ou l'analyse phylogénétique du virus rabique, et la plupart des séquences accessibles au public sont des séquences partielles ou complètes du gène de la nucléoprotéine [102].

La glycoprotéine est impliquée dans la liaison aux récepteurs, l'entrée virale, la réponse immunitaire et l'adaptation à l'hôte [50]. Le séquençage du gène de la glycoprotéine est couramment effectué au cours d'études sur la phylogénie du virus, l'adaptation à l'hôte, l'immunogénicité et l'évolution virale. Le séquençage combiné des gènes de la nucléoprotéine et de la glycoprotéine permet une comparaison avec de nombreuses séquences de référence ainsi qu'une résolution accrue par rapport au séquençage de l'un ou l'autre gène seul [102].

Plusieurs étapes sont nécessaires pour réaliser le séquençage du virus de la rage :

- Culture cellulaire des cellules progénitrices neuronales et infection à lyssavirus
- Utilisation de l'Immunoblot
- Isolement d'exosomes et extraction d'ARN
- Extraction et séquençage d'ARN
- Prétraitement des données, expression différentielle et analyse d'apprentissage automatique [104]

4. SEROLOGIE

Le titrage des anticorps antirabiques neutralisants dans des sérums couplés obtenus à partir de prises de sang réalisées à sept jours d'intervalle peut être utilisé comme diagnostic humain de la rage [85]. Une augmentation du taux d'anticorps antirabiques neutralisants indique une infection par le virus de la rage. Cependant, la valeur prédictive du test est faible, les anticorps n'apparaissant que tardivement dans l'évolution de la maladie [6,58]. De plus, le test nécessite que le patient n'ait pas été vacciné [6,58].

Par contre, le test de séroneutralisation est la méthode de référence pour contrôler l'immunité antirabique de tout voyageur désirant se rendre dans une région endémique, ou d'un patient ayant été exposé potentiellement au virus de la rage et ayant été vacciné [105]. Dans le cas d'un contrôle de vaccination préventive, un titre ≥ 0.5 IU/mL confère une protection suffisante dans la majorité des cas. Cependant, un titre ≥ 3 UI/mL est recommandé pour les personnes exerçant une profession à risque et pour les voyageurs se rendant dans une région endémique reculée [104]. Dans le cas d'un contrôle de vaccination curative, un titre ≥ 3 UI/mL est conseillé. Un titre inférieur requiert un booster afin d'augmenter le niveau de protection [105]. En médecine vétérinaire, le titrage des anticorps antirabiques neutralisants permet de contrôler l'immunité d'un animal voyageant d'un pays à l'autre, en accord avec la législation du pays de destination [105]. Un titre ≥ 0.5 IU/mL indique un résultat satisfaisant permettant à l'animal de voyager sous certaines conditions.

La séroneutralisation virale sur cellule en microméthode (*Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test, RFFIT*) donne un résultat en 48 heures [105]. Le sérum est d'abord décomplémenté et dilué en série. Il est ensuite mis en contact avec le virus de la rage pendant 90 minutes. Si des

anticorps neutralisants sont présents, ceux-ci vont se fixer aux glycoprotéines G, neutralisant ainsi le pouvoir infectieux du virus. Au contraire, s'il n'y a pas d'anticorps neutralisants, le virus conserve son pouvoir infectieux. La préparation sérum – virus est ensuite ajoutée aux cellules et incubée pendant 22 heures à l'incubateur (37°C, 5% CO₂). Au terme de l'incubation, les cellules sont fixées à l'acétone et marquées à l'aide d'un anticorps dirigé contre un antigène du virus et couplé à une molécule fluorescente. Les virus qui n'ont pas été neutralisés par les anticorps neutralisants contenus dans le sérum ont infecté les cellules qui sont visibles au microscope à fluorescence [104,105].

VII. Caractéristiques cliniques

1. CHEZ L'ANIMAL

La période d'incubation varie de 14 jours à 6 mois. Il est à noter qu'une durée d'incubation supérieure à 6 mois est rarement observée [106,107].

Selon l'Organisation mondiale de la Santé animale (OIE), la période d'infectiosité de la rage chez les animaux débute 10 jours avant l'apparition des premiers signes cliniques [108].

2. CHEZ L'HOMME

La rage passe par plusieurs phases successives :

2.1. L'incubation

L'incubation est totalement asymptomatique. Elle dure généralement de trois à quinze semaines, voire plusieurs années [89,95]. L'incubation dure moins de vingt jours dans 10% des cas, entre 35 et 90 jours dans 85% des cas et plus de trois mois dans 5% des cas [109]. La durée d'incubation dépend de facteurs liés au site d'entrée (nombre et profondeur des morsures, richesse en terminaisons nerveuses présentes, distance par rapport au SNC, à la charge virale inoculée, au virus et à l'hôte proprement dits) [90]. Ainsi, la morsure est considérée comme d'autant plus grave si elle se situe dans une zone richement innervée, comme les extrémités des membres, les organes génitaux ou la tête.

2.2. La phase prodromique

La phase prodromique dure environ une semaine [10]. Les premiers signes cliniques apparaissent. Ceux-ci sont non spécifiques [84]. Ainsi, le patient développe de la fièvre, de l'asthénie et des myalgies diffuses par exemple. Des troubles neuropsychiatriques peuvent survenir tels que tristesse, anxiété, irritabilité et insomnie. Plus caractéristique de la rage, une sensation anormale au niveau de la région de la morsure (douleur, prurit, paresthésies) et une faiblesse du membre mordu est observée [110].

2.3. La période d'état

Au cours de cette phase, les troubles neuropsychiatriques s'accroissent, accompagnés d'une anxiété majeure [84]. Les douleurs irradiantes augmentent, tout comme la température corporelle, qui peut atteindre 42°C. Cette phase débute deux à dix jours après les premiers symptômes et dure entre deux et dix jours [110]. On distingue deux formes cliniques principales :

- **Forme furieuse** : l'hydrophobie est le signe pathognomonique de la rage humaine. La simple vue d'un verre d'eau ou le bruit de l'eau qui coule peut déclencher ces crises [57]. Cette forme se manifeste par de violentes contractures musculaires du larynx, du pharynx, du diaphragme avec parfois un arrêt respiratoire et un opisthotonos [108]. Toute excitation sensorielle de type lumineuse, auditive ou tactile déclenche des crises spastiques douloureuses. L'aérophobie, des épisodes de désorientation et d'hallucination témoignent de l'hyperexcitabilité nerveuse. On note aussi, au cours de cette phase, une agressivité du malade à l'égard de son entourage [109]. Ces épisodes furieux alternent avec des périodes d'abattement pendant lesquelles le patient très angoissé retrouve toute sa conscience. Il conserve sa lucidité jusqu'au coma terminal, précédé de peu par une paralysie flasque généralisée [109,110]. Dix jours après le début de la phase d'état, le centre cardiorespiratoire du bulbe rachidien est atteint, entraînant la mort par paralysie des muscles cardiovasculaires, si aucune réanimation n'est possible [110].
- **La forme paralytique** ne représente que 30% des cas [109]. Il n'y a ni hydrophobie ni aérophobie. On note d'abord une paralysie ascendante, des paresthésies au site de la morsure. Ensuite apparaît une paralysie flasque avec aréflexie évoluant vers une paraplégie ou une quadriplégie. Un tableau clinique de myélite transverse type syndrome Barré peut être dressé [110]. Le diagnostic différentiel peut se faire avec soit le botulisme ou la poliomyélite en l'absence de toute trace de morsure [109]. La mort suit la paralysie respiratoire en moins de quatorze jours [109]. La forme paralytique est plus fréquente dans les cas de rage transmise par les chauves-souris. En plus des symptômes cités plus haut, on peut également noter des troubles neurologiques focalisés : mydriase, ptôsis bilatéral, diplopie, paralysie faciale [58].

3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Comme évoqué plus haut, la rage n'est pas évidente à diagnostiquer dans ses phases précoces, en raison de l'absence de symptômes caractéristiques. Une sensation anormale au niveau du site de la morsure peut néanmoins servir à établir un diagnostic [111]. Même au cours de la période d'état, les symptômes observés – à l'exception de l'hydrophobie – sont évocateurs d'autres encéphalites et seule une analyse en laboratoire permet de confirmer le diagnostic [85].

Les diagnostics différentiels de la rage sont entre autres [112] :

- Syndrome de Guillain-Barré et ses différentes étiologies dont le virus de l'immunosuppression humaine (VIH) ;
- Encéphalites infectieuses : virales en premier lieu (arbovirus et entérovirus entre autres), bactériennes (notamment *Listeria monocytogenes* et *Mycobacterium tuberculosis*) et fongiques (à cryptocoques) ;
- Encéphalites non infectieuses ou coma comme les syndromes métaboliques, intoxications (d'origine toxicomaniaque ou non) et vascularites cérébrales.

VIII. Prévention

La rage est une anthroponose. Sa gestion doit se faire avec une approche « One Health », où la santé humaine, la santé animale et la santé environnementale sont à considérer dans leur globalité [113]. Ainsi, la prévention de la rage repose sur différents piliers :

1. LUTTE CONTRE LA RAGE ANIMALE

Le moyen le plus efficace de prévenir la rage domestique reste la vaccination [87]. Cette approche est maintenant favorisée par l'association tripartite OMS/OIE/Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), qui a pour objectif l'élimination de la rage humaine domestique d'ici 2030 [114]. Ainsi, une couverture vaccinale à 70 % des chiens – notamment dans les pays où ils sont la cause principale d'infection chez l'homme – permet d'interrompre la transmission et coûte dix fois moins cher qu'un traitement humain [87,115,116]. Cette efficacité a été largement démontrée dans les pays développés [87]. Des programmes de vaccination ont aussi été mis en place dans de nombreux pays en développement, dans lesquels il a été démontré que l'élimination de la rage canine est à la fois épidémiologiquement et opérationnellement faisable [87,115,117]. Cependant, leur implémentation à long terme reste un défi pour la plupart des pays en développement, qui échouent souvent à éliminer la rage durablement, voire à la contrôler efficacement et à large échelle [87].

Il va sans dire que sans vaccination totale, la rage sylvatique n'aurait pas pu être contrôlée dans les pays de l'hémisphère nord. De vastes campagnes de vaccination ont ciblé les animaux domestiques et certains animaux sauvages (particulièrement les renards). Des politiques cohérentes et adaptées ont ainsi permis à la plupart de ces pays d'éliminer la rage sylvatique [118].

2. PREVENTION DE LA RAGE HUMAINE

L'information du public est un moyen efficace pour lutter contre la rage [119]. Celle-ci doit cibler les enfants, qui sont les premières victimes de la maladie [120]. Ainsi, des campagnes menées sur le terrain visent notamment à faire comprendre aux populations locales les risques

liés à la rage, à responsabiliser les propriétaires d'animaux de compagnie, à enseigner les signes avant-coureurs d'une attaque animale, le comportement à adopter pour éviter les morsures, les mesures à prendre en cas de morsure pour éviter le développement de la maladie et à transmettre des informations sur le fonctionnement de la vaccination [121].

En parallèle, la vaccination préventive est le moyen le plus efficace pour se protéger de la rage, bien que plus onéreux [87]. Ceci sera abordé dans le point suivant.

3. VACCINATION PREVENTIVE

Le risque que prennent les voyageurs dépend de plusieurs facteurs : la destination, la durée du séjour, les activités pratiquées et l'accès aux soins médicaux. Ainsi, le risque est accru si les voyageurs pratiquent des activités en extérieur (ex. camping, randonnée, bicyclette) ou en contact étroit avec des animaux (ex. exploration de grottes, chasse). Les enfants sont particulièrement à risque, car ceux-ci jouent souvent avec des animaux et sont moins susceptibles de signaler les morsures et les griffures. De plus, leur plus petite taille les expose davantage à des morsures au visage ou au thorax [84,122].

La vaccination préventive n'offre pas de protection complète mais bien une mémoire immunologique, qui garantit la production rapide d'anticorps protecteurs après la revaccination, car un nouveau vaccin est nécessaire après chaque morsure. Dans ce cas, le nombre de vaccins sera inférieur à celui nécessaire lorsqu'aucun vaccin préalable n'a été administré et les immunoglobulines spécifiques antirabiques ne seront pas nécessaires. L'administration du vaccin peut se faire par voie intramusculaire ou intradermique (off-label). Selon l'OMS, ces méthodes de vaccination se valent. Cependant, plusieurs mesures techniques doivent être respectées pour le vaccin intradermique [123].

A partir du 1^{er} mai 2018, sur base de la nouvelle directive OMS rage, le schéma de vaccination préventive (ou prophylaxie avant exposition) est passé d'un schéma d'1 injection lors de 3 visites les jours 0, 7, 21 ou 28, à un schéma de 2 visites, les jours 0 et 7 :

- soit en dose intradermique double (2 x 0.1 ml) à deux endroits d'injection différents (ex. dans la partie antérieure des deux avant-bras),
- soit en une injection (1 ml) intramusculaire dans le muscle deltoïde.

Une fois que le touriste ou expatrié a reçu une vaccination de base complète de deux injections dans le cadre de la médecine des voyages, les rappels ne sont plus nécessaires.

Nous conseillons de mettre un cachet avec l'indication suivante dans la carte de vaccination : « *Rabies PrEP completed, additional vaccines needed after risk* » [125].

4. PREVENTION POST-EXPOSITION

Bien qu'il soit hautement recommandé de démarrer la vaccination le plus rapidement possible et de préférence dans les 24 heures après une suspicion d'exposition, la personne pourra tout de même commencer les injections (vaccination et/ou immunoglobulines) au retour de son voyage, parce que l'incubation est en général relativement longue [130].

Dans le cas d'une prophylaxie post-exposition (PPE) chez une personne non vaccinée au préalable (pas de prophylaxie avant exposition), l'OMS recommande 2 schémas :

- Schéma de 4 vaccins les jours 0 (2x), 7 et 21 avec un contrôle du titre d'anticorps 10 jours après la fin du schéma (donc à partir du jour 31).
- Schéma de 5 vaccins les jours 0, 3, 7, 14 et 28 avec un contrôle du titre d'anticorps 10 jours après la fin du schéma (donc à partir du jour 38). Si l'augmentation est suffisante, une vaccination complémentaire ne sera pas nécessaire [131].

Le schéma impliquant 5 vaccinations est combiné à des immunoglobulines spécifiques antirabiques (MARIG) 20 UI/kg, « antisérum » dans et autour de la blessure. Il existe des doses de 2 ml (300 UI) et de 5 ml (750 UI). L'administration de ces immunoglobulines spécifiques n'est plus utile après le huitième jour qui suit le début de la vaccination [132].

Le tableau 3 reprend les mesures de traitement post-exposition à prendre en fonction du degré de risque d'exposition, et ce risque dépend de certains facteurs :

- si la morsure est due à un mammifère qui est un réservoir ou un vecteur connu de la rage ;
- si l'exposition s'est produite dans une zone géographique où la rage est endémique ;
- si l'animal a l'air malade ou s'il a un comportement anormal ;
- si la morsure résulte d'une attaque non provoquée ;
- si l'animal n'a pas été vacciné [133].

Notons néanmoins que le statut vaccinal de l'animal mis en cause ne doit pas être un facteur décisif pour envisager d'entreprendre ou pas la prophylaxie contre la rage. Ce statut est en effet douteux, notamment en raison des programmes de vaccination insuffisamment réglementés ou appliqués par manque de ressources et de considération [136].

Tableau 3. Mesures post-exposition à prendre en fonction du degré de risque d'exposition [125].

Degré de risque d'exposition	Mesures de prophylaxie
<p>Catégorie I – Pas d'exposition</p> <p>Toucher ou nourrir l'animal, léchage de la peau saine</p>	<p>Lavage des surfaces cutanées exposées</p> <p>Pas de traitement post-exposition</p>
<p>Catégorie II - Exposition</p> <p>Mordillage de la peau nue, griffures ou égratignures superficielles sans saignement</p>	<p>Lavage de la plaie et vaccination antirabique immédiate</p>
<p>Catégorie III – Exposition grave</p> <p>Morsures ou griffures ayant traversé le derme ; contamination des muqueuses ou d'une peau lésée avec des liquides biologiques où le virus est présent à l'état infectieux (ex. salive, liquide lacrymal, LCR) ; contact direct avec des chauves-souris</p>	<p>Lavage de la plaie, vaccination et administration d'Ig antirabiques immédiate</p>

5. PRISE EN CHARGE INTEGREE DES MORSURES

Dans les régions où la rage est endémique, en cas de morsure par un animal suspect, les services vétérinaires doivent être alertés pour identifier l'animal responsable de la morsure et le mettre en quarantaine sous observation. S'il s'agit d'un animal mort ou présentant des signes cliniques de rage, il faut le soumettre à un examen immédiat en laboratoire [89]. La recherche conjointe des contacts, par les services vétérinaires et de la santé publique, est

encouragée pour identifier d'autres animaux présumés ou potentiellement porteurs de la rage, de même que d'éventuelles autres victimes humaines de morsures [130]. La prise en charge du patient se fait alors selon les recommandations reprises dans le tableau 4 [139].

Tableau 4. Prise en charge intégrée d'une morsure dans une région endémique de la rage en cas d'exposition suspecte ou avérée au virus [125].

Un animal est considéré comme suspect lorsqu'il provient d'une zone endémique ou s'il n'est pas vacciné, et s'il présente un comportement anormal ou des signes avérés ou possibles de la rage.

Information sur l'état de l'animal*	Surveillance de l'animal ou analyse en laboratoire vétérinaire	Prise en charge du patient après exposition
Animal non disponible	Non réalisée	Traitement antirabique
Animal mort	Acheminement de l'encéphale dans un laboratoire agréé pour analyse	Traitement antirabique à débiter. Le traitement sera interrompu si le résultat de l'analyse est négatif.
Animal vivant non suspect	Mise en surveillance et examen par un vétérinaire à J0, J7 et J14	Décision de traitement à différer
Animal vivant suspect	Mise en surveillance et examen par un vétérinaire à J0, J7 et J14	Traitement antirabique à débiter. Le traitement sera interrompu si le résultat de l'analyse est négatif.

5.1. Traitement de la rage clinique

Différentes molécules ont été testées *in vitro* et pour certaines *in vivo* dans le but d'un traitement de la rage clinique. Il s'agit notamment de la ribavirine, la vidarabine, la cytosine arabinosine, la minocycline, la kétamine, l'IFN et l'inosine pranobex [85]. Malheureusement, une fois la maladie déclarée, aucun traitement ne permet d'éviter l'issue fatale. Ces molécules trouvent leur intérêt dans l'accompagnement de la personne malade [84]. Quelques cas de survie prolongée ont été rapportés chez des patients ayant développé une symptomatologie de rage, mais ils avaient reçu un traitement post-exposition incomplet avant le début de la phase clinique [85,140].

5.2. Exemple d'un cas clinique de la rage

Un cas de survie en l'absence de vaccination antirabique antérieure a été décrit en 2004 [141]. Il concerne une jeune fille de quinze ans habitant le Wisconsin et mordue par une chauve-souris. Elle a développé un tableau neurologique sévère après un mois. Chez cette patiente présentant un tableau biologique atypique, le diagnostic de rage n'a été porté que sur l'anamnèse, la clinique et la cinétique sérologique, car le virus n'a pas pu être détecté de façon directe. Les signes cliniques se sont amendés après une prise en charge consistant en l'induction d'un coma, le maintien d'une hypothermie et l'administration de kétamine, de midazolam et de deux antiviraux (la ribavirine et l'amantadine). La jeune fille a pu reprendre une vie normale. Depuis, malgré l'utilisation de cette prise en charge appelée « protocole du Wisconsin » chez plus de trente patients, plus aucun cas de survie n'a été rapporté chez des personnes ayant développé la rage et pour lesquelles une identification directe du virus a été documentée [142].

IX. Considérations économiques et écologiques de la rage

La rage est une anthroponose négligée, bien que des vaccins et des moyens de traitement efficaces soient disponibles et qu'elle soit responsable d'environ 55 000 décès humains par an dans le monde [1,2]. Elle compte ainsi parmi les maladies infectieuses les plus mortelles communes à l'homme et aux animaux. L'OMS la considère d'ailleurs comme la dixième cause de mortalité infectieuse dans le monde [3].

La stratégie de prévention est basée sur la vaccination des animaux et des hommes, l'information des populations et la surveillance épidémiologique, tandis que la stratégie de contrôle de la rage est basée sur le traitement post-exposition [85]. Or, cette politique nécessite des moyens financiers colossaux. Selon l'OMS, le coût de la rage à l'échelle mondiale est estimé à 8,6 milliards USD par an, dont la majeure partie est destinée à la prophylaxie [33,48]. Afin de pallier ces coûts exorbitants, l'OMS a, par exemple, récemment validé des protocoles de vaccination par voie intradermique [136]. Ceci permettrait de limiter de 60 à 80 % les coûts de vaccination.

La rage reste un problème de santé publique pour de nombreux états du monde, principalement les pays en voie de développement qui, par manque de politique claire sur la vaccination antirabique, restent à ce jour le foyer de cette maladie.

Malgré tous ces défis, l'OMS, l'OIE et la FAO ont pour objectif commun l'éradication de la rage humaine domestique d'ici à 2030.

Au vu de ce qui précède, nous sommes convaincus que la rage constitue encore à ce jour une pathologie très dangereuse et mortelle, qui sévit dans certaines régions du globe et plus particulièrement dans les pays en voie de développement, qui tardent à mettre en œuvre les efforts nécessaires pour éradiquer cette maladie. Dès lors, il est important de sensibiliser les voyageurs en direction des zones endémiques à la prévention, sous forme d'un vaccin antirabique. En outre, il faut également leur recommander de ne pas rentrer en contact avec un mammifère vecteur de la rage.

X. Matériel et méthodes

1. LE SITE DE L'EXPERIMENTATION

L'étude se déroule en Belgique, à Bruxelles au CHU Saint-Pierre dans le service de *Travel and Vaccine Clinic*. Les données en rapport avec notre étude sont disponibles dans la base de données dudit service. Le centre hospitalier universitaire est composé de deux sites : le site César de Paepe (13 rue des Alexiens à 1000 Bruxelles) et le site Porte de Hal (322 rue Haute, à 1000 Bruxelles).

Aujourd'hui, la clinique du voyage et du vaccin regroupe une équipe de médecins généralistes, infectiologues, pédiatres et personnel soignant spécialisé dans la prise en charge des patients en termes de vaccinologie, de prévention ou de maladies tropicales. Tous jouissent d'une formation complémentaire en médecine tropicale et/ou une pratique dans des pays en voie de développement. Le centre hospitalier universitaire Saint-Pierre est, avec l'Institut de Médecine tropicale d'Anvers (IMT), l'une des deux structures les plus importantes du pays dans le domaine des conseils aux voyageurs et de leur prise en charge.

2. RESEAU DE COLLABORATION AVEC L'EXPERIMENTATEUR PRINCIPAL SUR LE SITE DU CHU SAINT-PIERRE

Une collaboration s'est établie :

D'une part avec le pôle de recherche en épidémiologie et biostatistique de l'Université catholique de Louvain. Ce pôle, rattaché à l'Institut de Recherche expérimentale et clinique IREC de l'Université catholique de Louvain, dispose d'un outil mathématique puissant et son expertise permet de réaliser une analyse statistique exhaustive des données de l'étude.

D'autre part avec le Centre de Référence national pour les maladies virales dans le cadre des activités de Sciensano. C'est dans ce service que sont développées notamment les techniques de recherche d'anticorps en vue de détecter l'immunité après une vaccination post-exposition.

3. DESIGN DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude analytique observationnelle utilisant des données provenant de la base de données du service de *Travel and Vaccine Clinic* du CHU Saint-Pierre de Bruxelles collectées à l'aide d'une fiche de collecte de données. L'analyse est basée sur les données préventives des voyageurs provenant d'une zone endémique.

4. POPULATION CIBLE

La population cible est constituée de voyageurs mordus lors de leur séjour dans un pays situé dans une zone endémique. Ils font appel au centre de vaccination du CHU Saint-Pierre pour achever l'exécution du protocole post-exposition initié par le pays hôte.

5. CRITERE D'INTEGRATION

Tout dossier des patients exposés au risque de rage en provenance d'une zone endémique et enregistré dans le service de *Travel and Vaccine Clinic* du CHU Saint-Pierre de Bruxelles.

6. ÉCHANTILLONNAGE

Nous avons utilisé l'échantillonnage non probabiliste dit de convenance, car seules les données disponibles ont été prises en compte dans notre étude.

7. ÉCHANTILLON

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étendant de 2017 à 2021. Tous les patients consécutifs ont été retenus. Cette série clinique de 5 ans était constituée de 245 patients.

8. COLLECTE DES DONNEES

Une fiche a été élaborée pour la collecte des données, lesquelles sont anonymisées et intègrent les aspects de confidentialité nécessaires à l'étude, après obtention de l'autorisation du comité d'éthique du centre hospitalier universitaire Saint-Pierre.

9. VARIABLES ETUDIEES

9.1. Variables dépendantes

- Pays visité
- Délai depuis le retour du pays visité
- Contact avec un animal
- Topographie de l'endroit de morsure
- Classification d'exposition
- Soins locaux
- Sérum antitétanique
- Immunoglobuline
- Traitement
- Laboratoire

9.2. Variables indépendantes

Ces variables ont été sélectionnées sur base de la littérature, de leur disponibilité dans la base de données et jugées nécessaires, à savoir : âge (ans), sexe, lieu de résidence et statut vaccinal pré-voyage.

Tableau 5 : les variables indépendantes

LIBELLÉ	DESCRIPTION	CATEGORIES	
Age	Ans	5 à 30 ans	
		31 à 45 ans	
		46 à 60 ans	
		60 ans et plus	
Sexe du patient	Le sexe du voyageur	Masculin	
		Féminin	
Résidence	Pays d'origine des voyageurs	Européenne	
		Non européenne	
Statut vaccinal pré-voyage	Notion ou pas de vaccination avant le voyage vers un pays à risque. Si vacciné, à quel rythme (Dose 1, Dose 2 et Dose 3)	Non vacciné	
		Sérologie vaccinale positive	Dose 1 (Jour 0)
			Dose 2 (Jour 7)
			Dose 3 (Jour 21-28)

Tableau 6 : les variables dépendantes

LIBELLÉ	DESCRIPTION	CATEGORIES
Pays visité	Pays de séjour ou de voyage correspondant à une zone à risque	Afrique
		Asie
		Europe de l'Est
		Amérique latine et du sud
Délai vs arrivée	Délai entre morsure et prise en charge au CHU Saint-Pierre	≤ 7 jours
		7–14 jours
		15–30 jours
Contact avec l'animal	Animal potentiellement dangereux ayant mordu le patient lors de son séjour en zone à risque	chien
		chat
		singe
		autre
Topographie	Localisation de la plaie sur le corps du patient	Cuisse/Jambe
		Bras/Avant-bras/Main
		Visage/Cou
		Thorax
Classe d'exposition	Classification du risque de la rage en fonction du contact avec l'animal [125].	Léchage de la peau saine
		Griffure superficielle sans saignement
		Griffure ayant traversée le derme
Soins locaux	Soin local administré au patient après morsure	Eau et savon
		Eau, savon et povidone
Vaccin antitétanique	Administration d'un vaccin antitétanique	Oui
		Non

Tableau 6 (suite)

LIBELLÉ	DESCRIPTION	CATEGORIES	
Immunoglobuline	Patient ayant reçu l'immunoglobuline antirabique.	Oui	
		Non	
Traitement	Schéma thérapeutique post-exposition chez un patient avec une morsure de catégorie III pour le type A et de catégorie II pour le type B [125].	Type A	Jour 0
			Jour 3
			Jour 7
			Jour 14
			Jour 28
		Type B	Jour 0X2
			Jour 7
			Jour 21
Laboratoire Test 1 Test 2	Contrôle d'immunité antirabique pour le dosage des anticorps antirabiques par le test de séroneutralisation.	Sans immunoglobuline 10 jours après Jour 14	
		Avec immunoglobuline 10 jours après Jour 28	

9.3. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel *IBM*. Le nettoyage, la fusion et le codage ont été effectués à l'aide d'Excel. L'analyse descriptive des données permet de prendre connaissance des caractéristiques sociodémographiques des patients inclus dans l'étude. La moyenne, la médiane, la déviation standard, l'étendue ont été utilisées pour les variables quantitatives, et les fréquences absolues et relatives pour les données catégorielles.

XI. Résultats

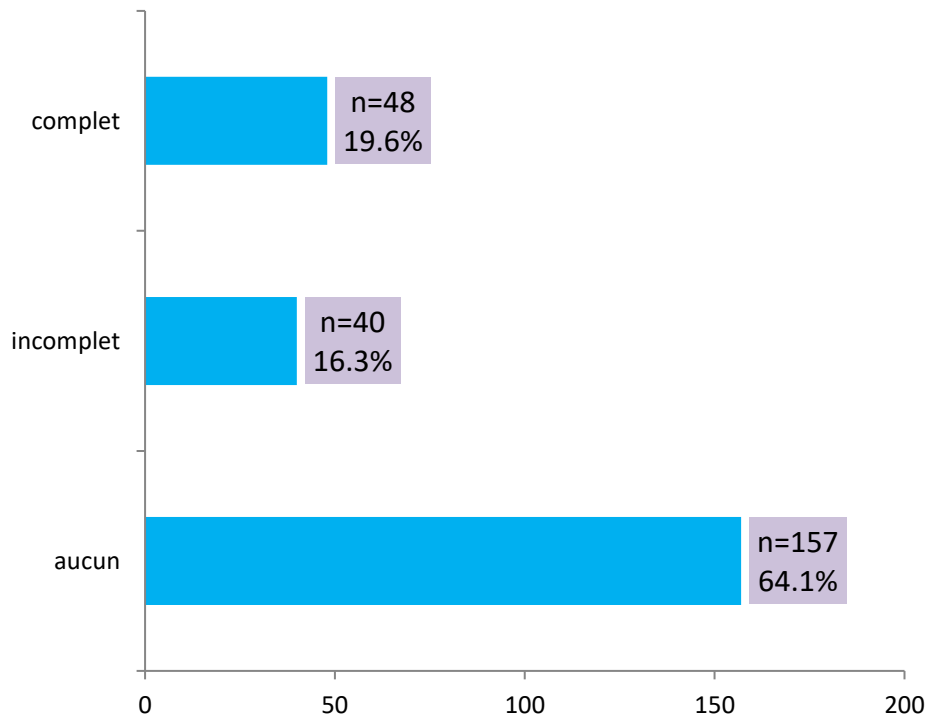
Sur la période de 2017 à 2021, 245 voyageurs ayant des antécédents d'exposition à la rage et de prise en charge possible de la rage a été identifié. Les données complètes pour chaque patient n'étaient pas extractibles de certains dossiers médicaux, en raison de la saisie des données et de la variabilité dans les dossiers cliniques.

Tableau 7 : caractéristiques sociodémographiques

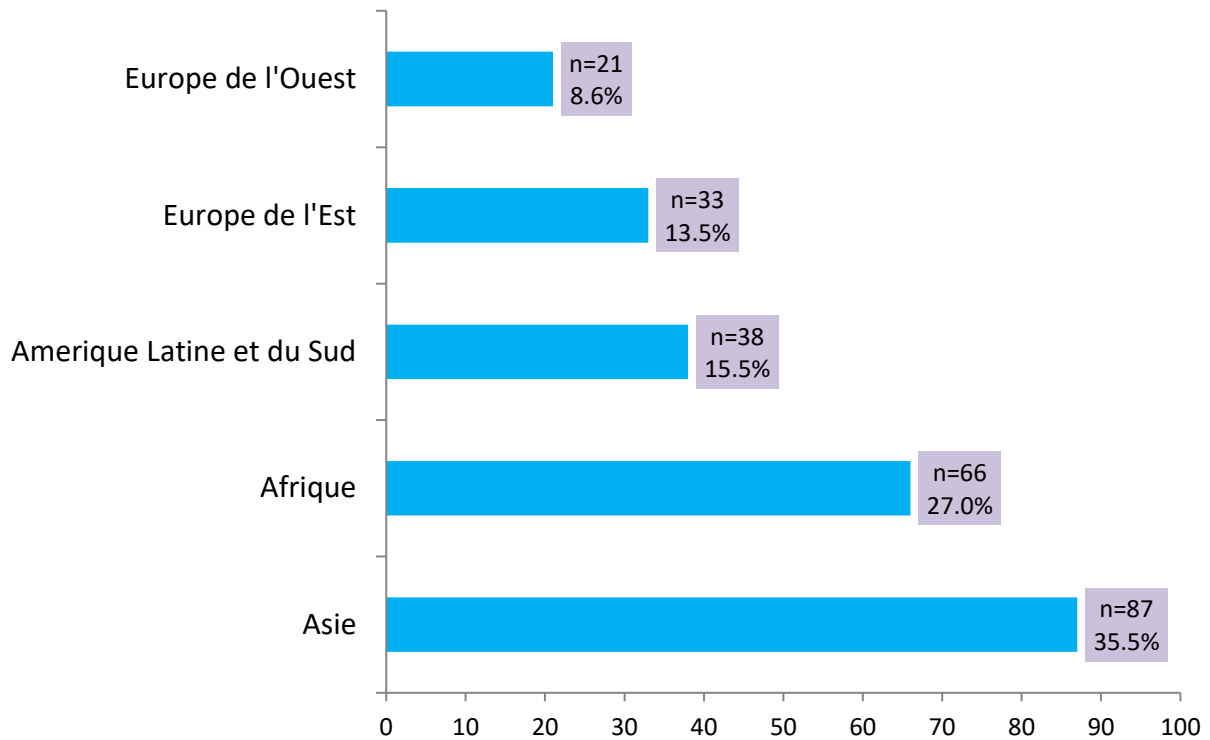
a) Age et sexe

Variables	n=245	Résultats n(%)
Age		
< 5 ans		14(5.7)
5 à 30 ans		114(46.5)
31 à 45 ans		58(23.7)
46 à 60 ans		37(15.1)
60 ans et plus		22(9.0)
Moyenne ± DS		31.5±18.2
Médiane (IQR)		18.7 (21.9-44.9)
Min-Max		3-77
Sexe		
Masculin		107(43.7)
Féminin		138(56.3)
Rapport Féminin/Masculin		0.80

La tranche d'âge la plus fréquente chez nos enquêtés se situait entre 5 et 30 ans, soit 46.5% avec comme extrême 3 ans et 77 ans. La moyenne d'âge était de 31.5 ± 18.2 ans. La médiane (IQR) était de 18.7 ans (21.9 – 4.9). On a observé une prédominance des enquêtés de sexe féminin, soit 56.3% vs 43.7% de sexe masculin et un rapport Féminin/Masculin de 0.80.

b) Statut vaccinal pré-voyage des enquêtés**Figure 6 : statut vaccinal pré-voyage des enquêtés**

En ce qui concerne le statut vaccinal, 48 enquêtés, soit 19.6%, avaient un statut vaccinal complet contre 40 enquêtés, soit 16.3%, qui avaient un statut vaccinal incomplet. Alors que 157 enquêtés, soit 64.1%, n'avaient pas été vaccinés avant leur voyage.

c) Cas selon le continent de provenance**Figure 7 : Cas selon les continents de provenance**

87 cas (35.5%) provenaient d'Asie, 66 (27.0%) du continent africain, 38 (15.5%) d'Amérique latine et du sud et 33 (13.5%) enquêtés revenaient d'un pays d'Europe de l'Est. Toutefois, 21 cas (8.6%) avaient été signalés en Europe de l'Ouest.

d) Nombre de cas selon le pays de provenance

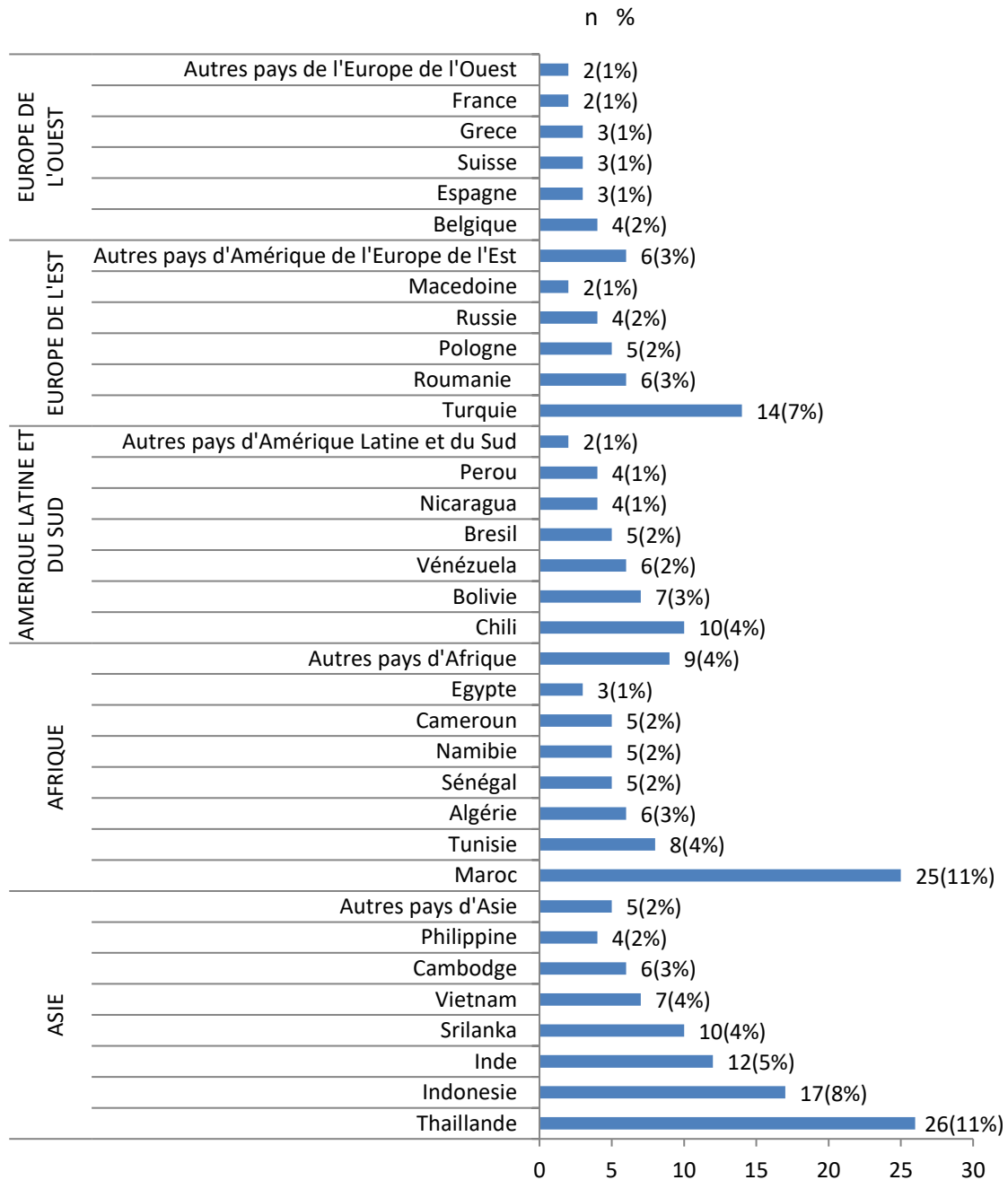


Figure 8 : Nombre de cas selon le pays de provenance

Deux pays avaient signalé un grand nombre de cas : la Thaïlande et le Maroc. Ces deux pays seraient potentiellement à haut risque de rage.

En Asie, de façon générale, la majorité des cas a été recensée en Thaïlande avec 26 cas (10.6%) et en Indonésie avec 17 cas (6.9%). En Afrique, le Maroc était en tête avec 25 cas (10.2%), suivi par la Tunisie avec 8 cas (3.3%). En Amérique latine et du sud, le Chili a

recensé 10 cas (4.1%) et la Bolivie 7 (2.8%). Et en Europe de l'Est, la Turquie et la Roumanie signalaient respectivement 14 (5.7%) et 6 cas (2.5%). Enfin, en Europe de l'Ouest, 6 cas (2.5%) ont été rapportés par la Belgique et 5 (2.0%) par l'Espagne.

e) Animal de contact

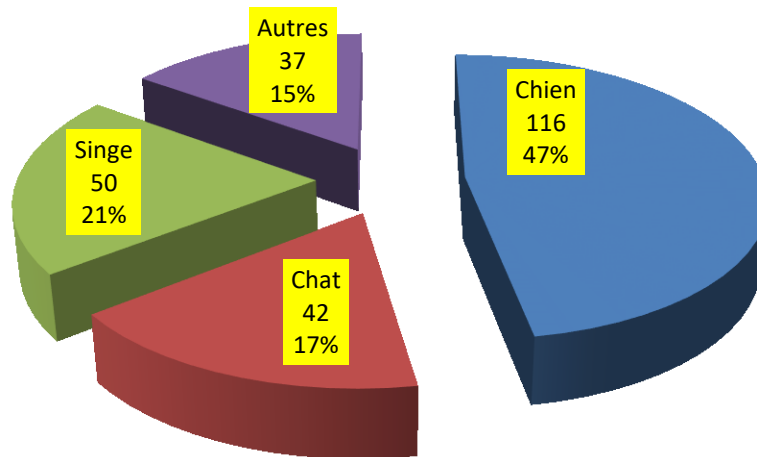


Figure 9 : Animal de contact

Le chien était le principal mammifère impliqué dans la morsure (116 cas, soit. 47%) suivi du singe (50 cas, soit 21%).

f) Animal de contact par continent

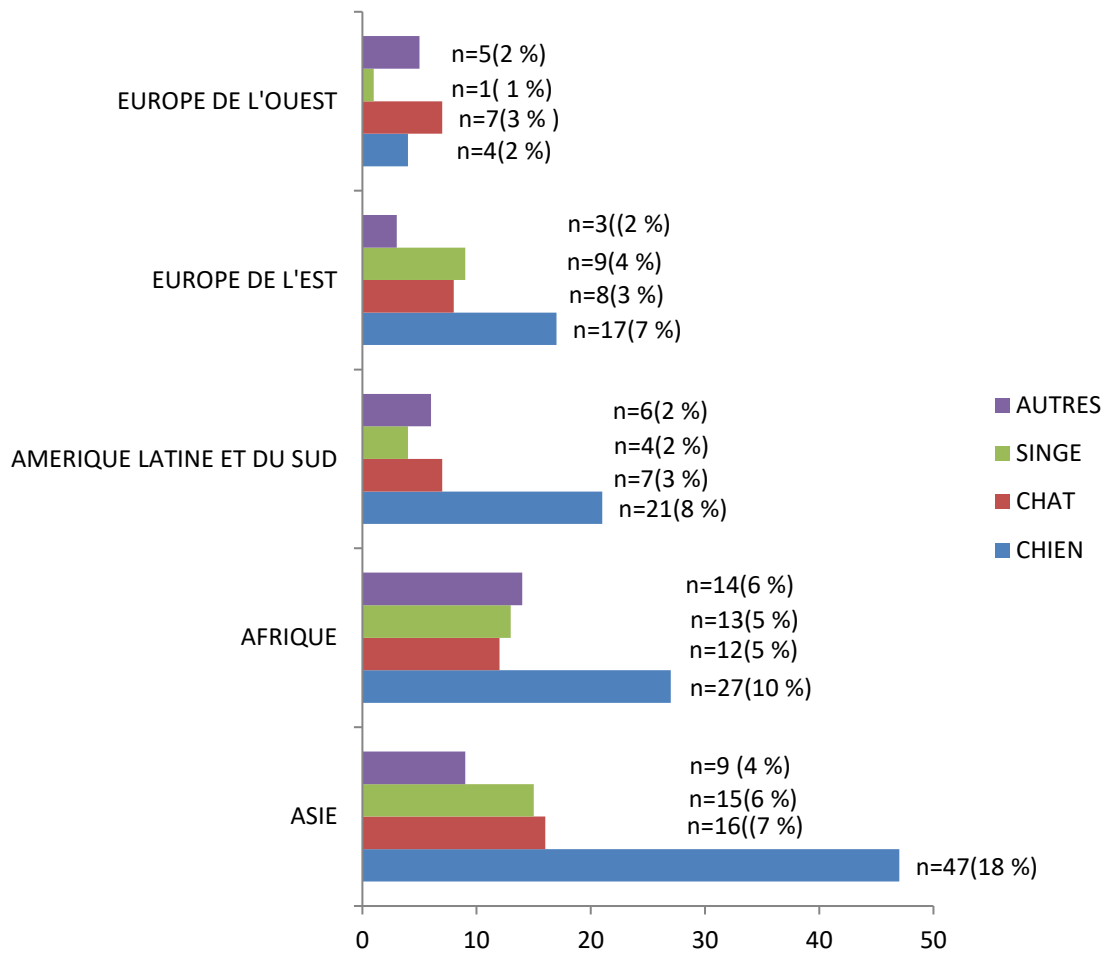
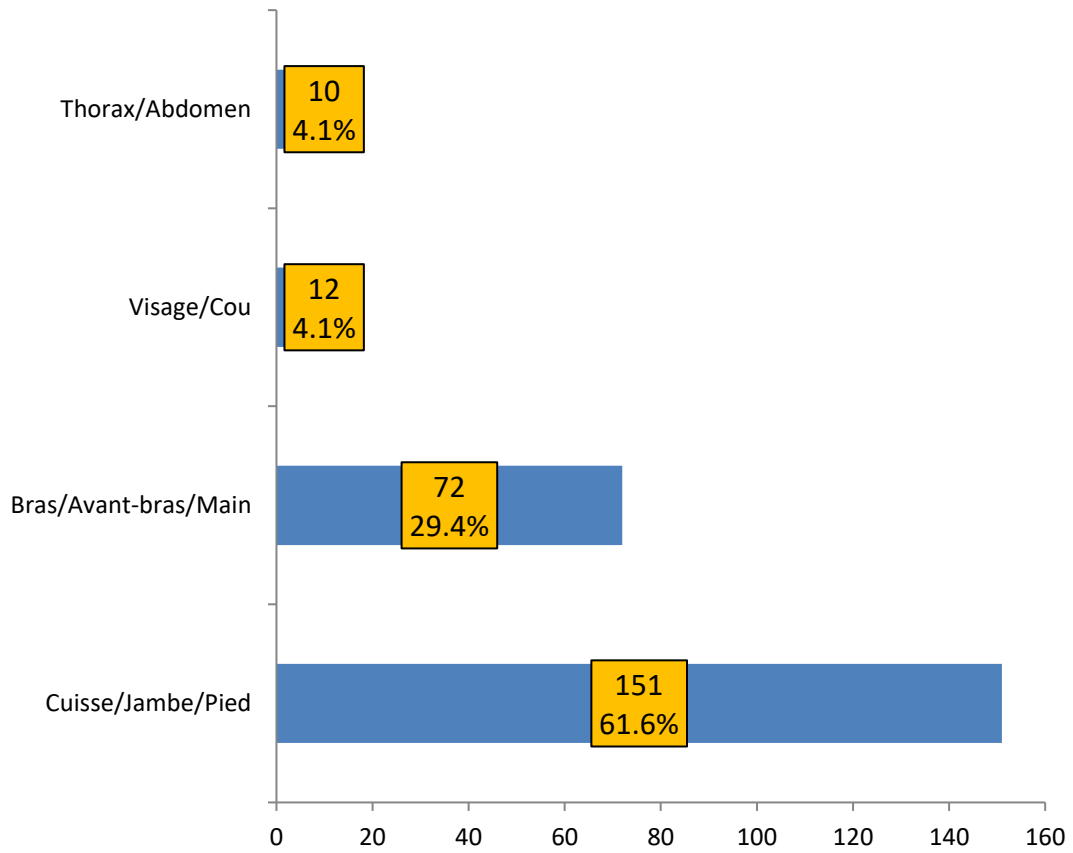


Figure 10 : Animal de contact par continent

Il ressort de cette figure que le chien était l'animal de contact le plus fréquent en Asie (18 %), en Afrique (10 %), en Amérique latine (8 %) et en Europe de l'Est (7 %). Par contre, le chat était le principal animal de contact en Europe de l'Ouest (3 %).

g) Topographie de la morsure**Figure 11 : Topographie de la morsure**

Les morsures les plus fréquentes se retrouvent au niveau des membres inférieurs (Cuisse/Jambe/Pied), avec 151 cas (61.6%). Viennent ensuite les membres supérieurs (Bras/Avant-Bras/Main) dans 72 cas (29.4%).

h) Classe d'exposition et de prise en charge dans le pays visité

Tableau 8 : Classe d'exposition et de prise en charge dans le pays visité

Variables	n=245	Résultats n(%)
Classe d'exposition		
Cat I		51(22.3)
Cat II		105(46.0)
Cat III		72(31.6)
Données manquantes		(17)
Soins locaux		
S1 (Eau et Savon)		107(48.9)
S2 (Eau et Povidone)		112(51.1)
Données manquantes		(26)
Vaccin antitétanique reçu		
Oui		154(72.3)
Non		59(27.7)
Données manquantes		(32)
Délai vs arrivée		
Moyenne		10.2±2.1
Médiane (IQR)		11(7-17)
Étendue		4–30
≤ 7 jours		50(22.2)
7 – 14 jours		97(43.1)
15 – 30 jours		78(30.6)
Données manquantes		(20)

En rapport avec la catégorie expositionnelle, 105 enquêtés (46%) étaient de la catégorie II suivis par 72 enquêtés (31.6%) de la catégorie III. Par rapport à la notion des soins reçus après morsure suspecte, 112 (51.1%) avaient reçu une association combinée (S1&S2) et 107 (48.9%), uniquement le soin de type S1 (Eau + Savon). Quant à la prophylaxie post-expositionnelle, le vaccin antitétanique était administré auprès de 154 personnes (72.4%) contre 59 (27.7%) qui n'en ont pas bénéficié. En outre, le délai entre la morsure et l'arrivée en

Belgique pour une meilleure prise en charge, était situé entre 7 et 14 jours avec une moyenne de 10.2 ± 2.1 jours.

i) Traitement administré dans les pays visités

Tableau 9 : Traitement administré dans les pays visités

Variables	n=245	Résultats n(%)
Immunoglobuline		
Oui		10(7.5)
Non		123(92.5)
Données manquantes		(112)
Type de traitement		
➤ Traitement Type A		112(78.9)
Complètement administré		37(33.0)
Non complètement administré		75(67.0)
Données manquantes		(133)
➤ Traitement Type B		30(21.1)
Complètement administré		10(33.3)
Non complètement administré		20(66.7)
Données manquantes		(215)
Test de laboratoire (vérification immunologique)		
➤ Contrôle au J24 (Traitement		10(50.0%)
0,5UI/ml		1(5.0%)
0,5 – 2,9 UI/ml		6(30.0%)
3UI/ml		3(15.0%)
Données manquantes		(102)
➤ Contrôle au J28 (Traitement B)		8(50,0%)
0,5UI/ml		1(6,3%)
0,5 – 2,9 UI/ml		5(31,2%)
3UI/ml		2(12,5%)
Données manquantes		(22)

Dans l'ensemble, l'Immunoglobuline (Ig) était administrée dans 10 cas (7.5%). En ce qui concerne le traitement antiviral, le traitement de type A (Schéma de 5 vaccins les jours 0, 3, 7, 14 et 28) était administré dans 112 cas (34.2%). 37 enquêtés (10.4%) étaient complètement vaccinés contre 75 (21.0%) non complètement vaccinés. Et le traitement de type B (Schéma de 3 vaccins les jours 0 (2x), 7 et 21) était administré dans 30 cas (12.2%). 10 enquêtés (33.3%) étaient complètement vaccinés contre 20 (66.7%) non complètement vaccinés.

Enfin, le contrôle de l'immunité au laboratoire était effectué au J24 pour le traitement de type A auprès de 10 enquêtés (50.0%), montrant une faible immunité dans 1 cas (5.0%) ; et au J28 pour le traitement de type B auprès de 8 enquêtés (50.0%), montrant une faible immunité dans 1 cas (6.3%).

XII. Discussion

Notre analyse porte sur une étude rétrospective observationnelle sur le risque de rage post-exposition chez les voyageurs en provenance des zones endémiques. L'échantillon est constitué de 245 enquêtés ayant été exposés à la rage lors de leur séjour dans une des régions endémiques.

1. CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES

1.1. Age

Les résultats de notre étude montrent que les enquêtés âgés de 5 à 30 ans représentaient 46.5% avec une moyenne d'âge de 31.5 ± 18.2 ans.

Nos résultats sont similaires à ceux de Díaz-Menéndez, et al en Espagne [143] et de Kardamanidis, K.et al en Australie [144], selon lesquels les personnes de 35 ans et 36 ans sont les plus touchées.

Cette similarité pourrait s'expliquer par le fait que beaucoup de trentenaires issus des pays occidentaux préfèrent les pays exotiques potentiellement à haut risque de la rage pour passer leurs vacances.

1.2. Sexe

Le sexe féminin représentait 56.3% des cas. Ces résultats sont superposables à bon nombre d'études, à savoir Díaz-Menéndez, et al en Espagne [143] et de Kardamanidis, K.et al en Australie [144], avec respectivement 53% et 50.2%. Cependant, ils s'opposent aux résultats de Moran GJ et al [145] aux USA, avec une prédominance du sexe masculin constatée à 59%. Cette divergence ne peut se comprendre que dans la variabilité des échantillons ayant servi à nos études.

2. LE STATUT VACCINAL PRE-EXPOSITION

Dans notre étude en pré-exposition, 19.6% des enquêtés avaient été complètement vaccinés et 16.3% incomplètement vaccinés, pour un pourcentage cumulé de 36%. Ces résultats sont largement supérieurs à ceux de Díaz-Menéndez, et al [143] en Espagne : dans leur étude, seulement 2.4% des enquêtés se sont fait vacciner avant leur voyage. Et selon Kira A. Christian et al [146] aux USA, le CDC a enregistré un nombre assez élevé de demandes de doses de vaccins en préexposition de 2006 à 2008.

Cette différence est le fait d'une taille d'échantillon différente dans les deux études. De plus, nous constatons que la prophylaxie vaccinale avant de voyager vers une destination à haut risque de la rage n'est pas pris en compte par nos enquêtés.

Enfin, concernant l'immunisation antirabique pré-exposition, l'OMS et le *US Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recommandent une administration de vaccin préparé sur culture cellulaire en 3 injections réalisées à J0, J7 et J21 ou J28 [122]. La vaccination préexposition est le moyen préventif le plus accessible dans les pays développés. Il est cependant peu accessible économiquement dans les pays en voie de développement [123].

3. LES PAYS VISITES

Dans notre étude, deux continents ont été le plus visités par nos enquêtés : l'Asie dans 35.5% des cas et l'Afrique dans 26.9% des cas. Ces résultats sont semblables à ceux de Díaz-Menéndez, et al [143] en Espagne (Asie à 57.3% et Afrique à 10.7%).

En Asie, la Thaïlande et l'Indonésie ont rapporté le plus grand nombre de cas, respectivement 26 (10.6%) et 17 (6.9%). En Afrique, le Maroc avec 25 cas (10.2%) et la Tunisie avec 8 cas (3.3%) étaient en tête. Cela est similaire aux résultats de Díaz-Menéndez, et al [143], en Espagne : en Asie, la Thaïlande (23.3%) et l'Indonésie (13.3%) ; en Afrique, le Maroc (3.3%). Ces pays endémiques de la rage constituent aussi des pays très touristiques.

Selon le rapport du comité des experts de l'OMS sur la rage [130], l'Asie et l'Afrique sont des foyers mondiaux de la maladie et constituent donc des destinations à haut risque pour bon nombre des touristes. [136].

L'absence de politique claire en matière de lutte contre la rage animale, grâce un contrôle vétérinaire, des programmes de vaccination spécifique animalière à vaste échelle ainsi que le défaut de traitement post-exposition (TPE), est la cause de cette épidémiologie constamment en hausse.

Selon notre étude, le chien (47%) et le singe (21%) étaient les mammifères les plus impliqués dans les cas de morsure suspecte. Pour Díaz-Menéndez, et al [143], en Espagne, c'était plutôt le chien (44.9%) alors que selon Kardamanidis, K. et al en Australie [144], il s'agissait plutôt du singe (32.3%). Enfin, selon l'étude menée par Moran GJ et al [145] sur les mammifères atteints de la rage en milieu urbain aux USA, le chien était le mammifère le plus contaminé.

Pour l'OMS [130], le chien est le mammifère domestique principal à l'origine des cas mortels de rage humaine, soit 99 % des cas de transmission à l'homme. La vaccination des chiens est, à ce stade, la stratégie la plus efficace et la plus économique pour éviter la rage chez l'homme. Une vaccination canine bien menée réduirait sensiblement le nombre de décès imputables à la rage d'origine canine, mais aussi le besoin d'une prophylaxie post-exposition dans le cadre des soins aux patients mordus par des chiens.

Les pays ayant obtenu le statut indemne de la rage ont su mettre à profit cette stratégie de campagne de vaccination malgré son coût.

4. TOPOGRAPHIE DE LA MORSURE

Notre étude a démontré que la topographie de la morsure la plus fréquente se situait, dans 61.6% cas, au niveau des membres inférieurs (Cuisse/Jambe/Pied), suivie des membres supérieurs (Bas/Avant-Bras/Main) dans 29.39% des cas. Ces résultats sont comparables à ceux de Díaz-Menéndez, et al [143] en Espagne, avec 54.9% et 39.4% respectivement pour les membres inférieurs (Cuisse/Jambe/Pied) et les membres supérieurs (Bras/Avant-Bras/Main).

Les membres inférieurs et supérieurs sont les deux zones de prédilection de la morsure du chien, du fait de leur accessibilité d'un côté, et de l'autre du fait de la posture défensive que prend la victime. Cette morsure conduit à une blessure superficielle ou profonde selon l'agressivité de l'animal.

5. LE STATUT POST-EXPOSITIONNEL

L'OMS a établi les mesures de prophylaxie post-exposition (PPE) qui dépendent du risque ou de la catégorie expositionnelle de l'enquêté, et ce risque dépend lui-même de certains facteurs [131,136] décrits ci-dessus. Dans cette étude, 42.9% des patients étaient de la catégorie II et 29.4% de la catégorie III. Díaz-Menéndez, et al [143], en Espagne, avaient obtenu un résultat contraire au notre avec une prédominance de la catégorie III sur la catégorie II. Cette différence est justifiée par la taille de l'échantillon beaucoup plus grande dans l'étude de Díaz-Menéndez, et al [143].

La PPE s'impose pour toutes les expositions des catégories II et III lorsqu'on estime que le sujet risque de développer la rage. Ce risque est accru si :

- la morsure est due à un mammifère appartenant à une espèce connue pour être un réservoir ou un vecteur de la rage ;
- l'exposition s'est produite dans une zone géographique où la rage est toujours présente ;
- l'animal a l'air malade ou présente un comportement anormal ;
- une blessure ou une muqueuse a été contaminée par la salive de l'animal ;
- la morsure résulte d'une attaque non provoquée ;
- l'animal n'a pas été vacciné [136].

6. PRISE EN CHARGE IMMEDIATE ET DELAI DE RETOUR

La prise en charge immédiate après morsure était dans 45.7% des cas une association combinée S1&S2 (S1 et POVIDONE®) contre 43.6% des cas qui avaient reçu uniquement le soin de type S1 (Eau + Savon). En outre, le vaccin antitétanique était administré dans 62.9% des cas contre 24.1% qui n'en ont pas bénéficié. En cas de morsure animale, un lavage d'au moins 15 minutes à l'eau et au savon est préconisé, car le virus est sensible au détergeant. On applique ensuite un antiseptique comme Povidone® après débridement et enfin, on injecte un vaccin antitétanique en prophylaxie contre le tétanos. Díaz-Menéndez, et al [143], en Espagne, démontrent que 31.2% des enquêtés avaient reçu le vaccin antitétanique, en dehors

des autres soins. Cette différence est justifiée par la taille de l'échantillon plus grande dans l'étude de Diaz-Menendez.

Quant au délai entre la morsure et l'arrivée dans le pays d'origine pour une meilleure prise en charge, le retour vers la Belgique était situé entre 7 et 14 jours (moyenne de 10.2 ± 2.1 jours) dans 39.6% des cas dans notre étude. En revanche, dans l'étude de Díaz-Menéndez, et al [143] menée en Espagne, ce délai était plus long et compris entre 15 et 30 jours dans 45.4% des cas. Cette discordance est due à la différence de taille de l'échantillon entre nos deux études.

7. TRAITEMENT ADMINISTRE DANS LE PAYS VISITE

Dans notre étude, les immunoglobulines antirabiques étaient administrées dans 10 cas (7.5%), tandis que pour la prise en charge post-exposition, le traitement de type A (Schéma de 5 vaccins les jours 0, 3, 7 et 14) était administrée dans 78.9% des cas. 33% des enquêtés étaient complètement vaccinés contre 67% incomplètement vaccinés. Le traitement de type B (Schéma de 4 vaccins les jours 0 (2x), 7 et 21) était administré dans 21.1% des cas. 33.3% des enquêtés étaient complètement vaccinés contre 66.7% incomplètement vaccinés.

Le résultat de Díaz-Menéndez, et al [143], est similaire au nôtre. Le traitement est aussi inégal avec des patients ayant reçu toute la dose et ceux n'ayant pas eu toute la dose.

XIII. Forces et limites de l'étude

1. FORCES

Cette étude a le mérite de parler de la rage, ce fléau mondial qui sévit encore dans beaucoup de régions du monde dans lesquelles elle devrait en principe être éradiquée, et de présenter les dangers que présentent certaines destinations touristiques.

D'une part, elle sert à démontrer l'importance d'une prophylaxie pré-expositionnelle pour tout voyageur désireux de se rendre dans une zone endémique de la rage et, d'autre part, à interpeller sur la recherche de solutions pour améliorer la prise en charge de la rage dans le pays visité.

2. LIMITES

Parmi les quelques limites de cette étude, notons que les données reprises dans le registre du service sont plus subjectives qu'objectives, car elles sont principalement recueillies auprès du voyageur revenant de pays endémiques. Un biais de mémoire pourrait donc s'être glissé lors de la collecte des données. Ensuite, l'absence d'information clinique et paraclinique dans le registre, pourtant nécessaire à notre étude qui est exposée au biais d'information. Enfin, nous ne pouvons manquer d'évoquer le manque de chronologie dans les différentes associations qui est une limite des études analytiques.

XIV. Conclusion

La rage est une zoonose majeure due à un virus neurotrope du genre *Lyssavirus*. Elle se caractérise cliniquement par le développement d'une encéphalomyélite aiguë associée à des signes nerveux variés qui aboutit à une paralysie puis entraîne la mort. Sans traitement curatif, seule la prévention par la vaccination antirabique protège durablement contre une exposition à risque après un contact animal (griffure, léchage ou morsure).

Depuis la première vaccination antirabique administrée par Louis-Pasteur (1885), la rage continue pourtant de sévir, posant un problème de santé publique grave pour l'OMS et les états dans le monde.

Notre étude a été menée au CHU Saint-Pierre dans le service *Travel and Vaccine Clinic*, et les données en rapport avec notre étude sont disponibles dans la base de données dudit service pour la période 2017-2021.

Au niveau épidémiologique, la rage sévit encore dans beaucoup de pays qui constituent des destinations touristiques. Elle est endémique notamment dans les pays en voie de développement, en raison d'une implication souvent insuffisante des états concernés à appliquer une politique claire de lutte pour l'éradication de la maladie (vaccination animale domestique ou sauvage à vaste échelle).

Au niveau animal, le chien (47%) est le mammifère domestique principal à l'origine des cas de rage humaine, suivi du singe (21%).

Au niveau prévention chez les voyageurs, un faible taux (19.6%) avait reçu complètement leur vaccin avant leur voyage, malgré les nombreux avertissements des services compétents et les alertes émises par rapport au pays de destination.

Au niveau thérapeutique, les premiers soins, à savoir la prise en charge de la morsure (45.7%) et une vaccination antitétanique (62.9%), ont été administrés aux personnes exposées. Ensuite, un traitement post-expositionnel rapide a été administré aux patients de catégorie II (42.9%) dans un contexte où l'accessibilité à la sérovaccination était moindre dans le pays visité. Par conséquent, un nombre réduit de sujets (7.5% avec le traitement A et 21.1% avec le traitement B) ont pu en bénéficier.

XV. Recommandations

Aux autorités étatiques de la santé animale et humaine des pays en voie de développement :

- Instaurer une politique drastique de lutte contre la rage domestique et sauvage qui doit passer par une vaccination à large échelle, selon des normes de l'Organisation mondiale de la Santé et de l'Organisation mondiale de la Santé animale.
- Organiser des journées de sensibilisation et de vulgarisation sur la rage afin d'éveiller la conscience des personnes sur l'importance et le danger de la maladie sur la santé humaine.
- Promouvoir la vaccination des chiens domestiques et autres animaux en subventionnant le prix des vaccins.
- Organiser des campagnes d'abattage programmées des chiens et autres animaux errants en vue de contrôler la population canine et/ou animale errante.
- Accroître l'accessibilité géographique et financière du traitement antirabique afin de rendre disponible les sérums et les vaccins antirabiques à usage humain dans leurs pays.

Aux autorités étatiques de la santé animale et humaine des pays des voyageurs :

- Vulgariser les messages d'avertissement et d'alerte sur les pays de destination des voyageurs.
- Garantir l'accès à une information actualisée (brochures, posters, affiches et autres) sur le niveau de risque d'exposition à la rage dans certaines destinations touristiques.
- Veiller au statut vaccinal des voyageurs à destination des pays endémiques de la rage.

XVI. Références

1. Tiembré I, Dagnan S, Douba A, Adjogoua EV, Bourhy H, Dacheux L, ... & Odehourikoudou P. Surveillance épidémiologique de la rage humaine dans un contexte d'endémie de rage canine en Côte d'Ivoire. *Médecine et maladies infectieuses*. 2010 ; 40 (7) : 398-403.
2. World Health Organization et al. Rabies, Asia, Rage, Asie. *Weekly Epidemiological Record*= Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2001 ; 76(41) :320-323.
3. Vilde JL, Frottier J, Leport C, Bricaire F, et Perronne. Rage. Pierre Godeau, Serge Herson, Jean-Charles Piette, dir. traité de Médecine. Paris: Flammarion; 2004 : p.1805-1807.
4. Peigne-Lafeuille H, Bourhy H, Abiteboul D et al. Human rabies in France in 2004: update and management. *Med Mal Infect*. 2004; 34: 551-560.
5. Bourhy H, Dacheux L, Strady C, Mailles A. Rabies in Europe in 2005. *Euro Surveill*. 2005; 10(11): 575.
6. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bull World Health Organ*. 2005 ; 83: 360-8.
7. Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Bourhy H. La rage. *Médecine/sciences*. 2013 ; 29(1):47-55.
8. Fooks AR, Johnson N, Brookes SM, Parsons G, Mc Elhinney LM. Risks factors associated with travel to rabies endemic countries. *J Applied Microbiol*. 2003 ; 94: 31–36.
9. Recommandations relatives à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine. Rapport du groupe de travail du CHSP. France. 2005. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshp/r_mt_140105
10. Julien P. La rage à travers les siècles : Jean Théodoridès, Histoire de la rage. *Cave canem. Revue d'histoire de la pharmacie*. 1986 ; 74 (270): 244-247.
11. Ardoin P. Historique de la rage jusqu'à Pasteur. *Médecine et maladies infectieuses*. 1984 ; 14 (4) :154-158.
12. Manchev Boyan. Rage. *Lignes*. 2010 ; 33 (3) : 72-75.

13. Gandilhon A, Jean Theodorides R. Histoire de la rage, cave canem; préface de Pierre Lépine. Paris: Masson. 1986; 8 (290) : 31
14. Rotivel Y, Goudal M, Perrin P, Tordo N. Une histoire de la vaccination contre la rage. *Virologie*. 2002 ; 6 (2) : 89-104.
- 15.Émile Roux. L'Œuvre médicale de Pasteur. Agenda du chimiste. Paris. 1896 : 34.
16. Toma B, Dufour B et al. La rage. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises. Lyon : Mérial. 2007 : 73.
17. Amengual B, Whitby JE, King A, Cobo JS. & Bourhy H. Evolution of European bat lyssaviruses. *Journal of General Virology*/ 1997 ; 78(9) : 2319-2328.
18. World Health Organization. Organisation Mondiale de la Santé. Vaccin antirabique : note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2010 ; 32 (85) : 309-20.
19. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2004 ; 26–27 :113–20.
20. Canton Ph, Sureau P. Le traitement des personnes contaminées. Pasteur et la rage. Paris: Rosset ; 1985 : 317-21.
21. Strady A, Rouger C, Vernet V. Morsures d'animaux, épidémiologie et risques infectieux. *Presse med*. 1988 ; 17 : 2229-33.
22. Servat A, Dacheux L, Picard-Meyer E, et al. Rage animale. *Santé animale-alimentation*. 2020 : 78.
23. Brochier B, Dechamps P, Costy F, et al. Élimination de la rage en Belgique par la vaccination du renard roux (*Vulpes vulpes*). *Annales de Médecine vétérinaire*. Université de Liege ; 2001 : 293-305.
24. Galpérine T, Neau D, Moiton MP, et al. Risque de rage en France et importation illégale d'animaux en provenance de zones d'endémie rabique. *La Presse Médicale*. 2004 ; 33(12) :791-792.

25. Public Health England. Rabies: epidemiology, transmission and prevention. London: PHE; 2018 [updated 2 July 2019]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/guidance/rabies-epidemiology-transmission-and-prevention>
26. Public Health England. Public Health England warns travellers of rabies risk. London: PHE; 2018 [updated 12 November 2018]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/news/public-health-england-warns-travellers-of-rabies-risk>
27. Dacheux L et Bourhy H. Le diagnostic de la rage. *Revue Francophone des laboratoires* 2011. 2011(430) :33-40.
28. Matouch O, Vitasek J, Semerad Z, et al. Rabies-free status of the Czech Republic after 15 years of oral vaccination. *Revue scientifique et technique*. 2007 ; 26(3) :577.
29. Tligui N, Bouziani N, Khayli M, Fassi-Fihri O. Épidémiologie de la rage au Maroc et programmes de lutte contre la maladie. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2020 ; 173(1) :111-116.
30. Nadia N et Bourhy H. La rage animale : risques autochtones et d'importation, mesures à prendre. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2015. 2015(472): 35-49.
31. Lobo D, Debenedet C, Fehlner-Gardiner C, et al. Rage du raton laveur en Ontario. 2018 :2.
32. World Health Organization, WHO Expert Consultation on Rabies : Third Report, WHO Press. 2018 : 183.
33. Organisation mondiale de la Santé. Comité OMS d'experts sur la rage, troisième rapport. 2021 : 23.
34. Barboza P, Tarantola A, Lassel L, et al. Viroses émergentes en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique. *Médecine et maladies infectieuses*. 2008 ; 38(10) : 513-523.
35. Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, & Bourhy H. La rage. *Médecine/Sciences* ; 29(1): 47-55.
36. World Health Organization – Organisation Mondiale de la Santé. Vaccin antirabique : note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2010 ; 32(85) : 309-20.
37. Fontaine I. Épidémie de rage en Chine [archive]. *Sciences et avenir*. 2008 : 12.

38. Zhu XQ, Cao L et Liu Q. Major emerging and re-emerging zoonoses in China: a matter of global health and socioeconomic development for 1.3 billion. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014 ; 25 :65–72.
39. Li YR, Zhu L, Zhu WY, et al. Epidemiology of human rabies in China, 2016. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2018 ; 39(1) : 40-43.
40. Keck F. 2. Surveiller les animaux, préparer les humains. *Le gouvernement des catastrophes*. Karthala. 2013 : 73-100.
41. Chiou HY, Hsieh CH, Jeng CR, Chan FT, Wang HY, Pang VP. Molecular characterization of cryptically circulating rabies virus from Ferret badgers, Taiwan. *Emerg. Infect. Dis*. 2013 ; 20: 790–798.
42. Shih TH, Chiang JT, Wu HY, Inoue S, Tsai CT, Kuo SC, Yang CY, Fei CY. Human Exposure to Ferret Badger Rabies in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(7): 1347.
43. Wu H, Chang SS, Tsai HJ, et al. Notes from the field: Wildlife rabies on an island free from canine rabies for 52 years—Taiwan, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 ; 63(8) :178.
44. Satoshi. Prevention and risk management of rabies in Japan. 2016 ; 55. Disponible sur : <http://www.npo-bmsa.org/ewf055.htm>
45. Yamada A. Challenges and risk for rabies free countries. 2016.
46. Tligui N, Bouziani N, Khayli M, Fassi-Fihri O. Épidémiologie de la rage au Maroc et programmes de lutte contre la maladie. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2020 ; 173(1) : 111-116.
47. Kone M. Contribution à l'épidémiologie de la rage humaine dans les localités urbaines du Mali thèses médecine. Bamako ; 2010. 151 p.
48. World Health Organization - Recommendations on Rabies PostExposure Treatment and the Correct Technique of Intradermal Immunization against Rabies. 1996. Disponible sur: <http://www.who.int/emc>

49. Georges-Courbot MC, Beraud-Cassel AM, Sureau P, Lafon M, Piollet M, Teulieres, et Georges AJ. Évaluation clinique du vaccin rabique inactivé (vero) pvr. *Médecine d'Afrique Noire*. 1991 ; 38(3): 207-211.
50. Tiembré I. Épidémiologie de la rage humaine en côte d'Ivoire de 2005 à 2011. V^e congrès International d'Épidémiologie Adelf-Epiter. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2012; 60: 97-148.
51. Delmas O, Holmes EC, Talbi C, Larrous F, Dacheux L, Bouchier C, et al. Genomic Diversity and Evolution of the Lyssaviruses. *Pybus OG. PLoS ONE*. 2008; 3(4): 2057.
52. Kaboré BE. Place de l'enfant parmi les cas de rage dans la ville de Ouagadougou : étude rétrospective sur 10 ans 6 mois. Thèse Méd., Université d'Ouagadougou. Burkina Faso : 2014 : 89.
53. Pyana PP, Mbilo C, Lannoy J, Bonas S, Luntadila B, Kabongo JB, Ngayi Lukusa I, Ntunuanga L, Zinsstag J, Mauti S, Dacheux L. Nearly Complete Genome Sequences of Eight Rabies Virus Strains Obtained from Domestic Carnivores in the Democratic Republic of the Congo. *Microbiol Resour Announc*. 2022 :0110921.
54. Albertini A. Étude structurale de la nucléoprotéine du virus de la rage (thèse biologie) : Grenoble ; 2006 : 145.
55. Constantine DG, Blehert DS, et al. Bat rabies and other lyssavirus infections. Virginia. US Geological Survey. 2009 : 23.
56. Rotivel Y, Goudal M. Rage. *Encycl Med Chir, Pédiatrie-Maladies Infectieuses*. 2007 : 85.
57. Rotivel Y, Goudal M, Perrin P, Tordo N. Une histoire de la vaccination contre la rage. *Virologie* 2002 ; 6(2): 89-104.
58. Dodet B. Report of the Fifth AREB Meeting. *Vaccine*. 2009; 27(18): 2403 7.
59. Mangué JS. Épidémiologie de la rage et aspects moléculaires du virus rabique à Bangui (République centrafricaine) au cour de la période de 2006 à 2008. p123.
60. Alfandari S. Rage : tableau clinique épidémiologique, prévention. Micoud M, dir. *Impact internat, Maladies infectieuses*. Paris : Edinter ; 1999. p91.

61. Dacheux L, Delmas O, Bourhy H. Human rabies encephalitis prevention and treatment: progress since Pasteur's discovery. *Infect Disord Drug Targets*. 2011; 11 : 251-99.
62. Jousset C. Rôle fonctionnel de protéines cellulaires interagissant avec la polymérase du virus de la rage. (Thèse de doctorat). Sorbonne université ; 2019. p145.
63. Libeau G, Lafon M, et Rollin PE. Étude de la spécificité d'anticorps monoclonaux obtenus avec la souche de virus de rage Pasteur PV. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*. 1984 ; 37(4) : 383-394.
64. Albertini A. Étude structurale de la Nucléoprotéine du virus de la rage. (Thèse de doctorat). Université Joseph-Fourier-Grenoble I ; 2006. p120.
65. Bergeron Girard JM. Caractérisation des formes plus courtes de la protéine M du virus de la stomatite vésiculeuse. (Thèse de doctorat). Université du Québec à Montréal ; 2006. p143.
66. Perrin P. Immunization of dogs with a DNA vaccine induces protection against rabies virus. *Vaccine*. 1999; 18(56): 479 86.
67. Mhacer N. Analyse épidémiologique des cas de rage humaine diagnostiqués au Maroc [Thèse]. Pharmacie : Rabat ; 2006. p156.
68. Tordo N, Ceccaldi PE, Gaudin Y, Wandeler AI. Rhabdoviruses: Rabies. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Virology*, Edward Arnold. London. 2005 ; 2 : 23-34.
69. Mammette A. *Virologie Médicale (coll.Azay)*.Lyon ; 2002 : p87-90.
70. Rotivel Y, Goudal M, Simons de Fanti A. Prophylaxie de la rage humaine en France. *Méd Mal Infect*. 2001 ; 31 (2) :193-201.
71. Barge A, Gaudin Y, Coulon P, Ruigrok RW. Vesicular stomatitis virus M protein may be inside the ribonucleocapsid coil. *J Virol*.1993; 67(12) :7246-53.
72. Terrien E. Implication de la kinase MAST2 et de la phosphatase PTEN dans la survie neuronale induite par la glycoprotéine du virus de la rage [Thèse de doctorat]. Université Pierre et Marie Curie ; 2012. p101.

73. Belot L. Étude structurale et fonctionnelle de la glycoprotéine des Rhabdovirus. (Thèse de doctorat). Université Paris-Saclay (ComUE) ; 2019. p120.
74. Lyssavirus. Les Chapitre 27 Rhabdoviridae : le virus de la rage. Virologie médicale. 2002 : p. 369.
75. Martin B et Decroly E. Mécanismes d'échappement des filovirus à l'immunité innée. Médecine/sciences. 2018 ; 34(8-9) : 671-677.
76. Maroui MA, El Asmi F, Dutrieux J, et al. Implication des corps nucléaires PML dans l'immunité intrinsèque et innée. Médecine/sciences. 2014 ; 30(8-9) :765-771.
77. Martinez A. Étude chez l'homme d'un super antigène viral: la nucléocapside du virus rabique. (Thèse de doctorat). Paris 6 ; 1994. p 89.
78. Bourhy H, De Melo GD, et Tarantola A. Nouveaux aspects de la lutte contre la rage. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 2020 ; 204(9) : 1000-1009.
79. Segondy M. Spécificité d'hôte des virus et passages inter-espèces. Revue Francophone des Laboratoires. 2010 ; (423) :37-42.
80. Krauss H., Weber A, Appel M, Enders B, Isenberg HD, Schiefer HG, Slenczka HG, von Graevenitz A, Zahner H. Viral Zoonoses. Zoonoses: Infectious diseases transmissible from animals to humans (3rd ed.). Washington, D.C.: ASM Press. 2003 : 113-119.
81. World Health Organization. Rapport de la cinquième Consultation OMS sur la vaccination antirabique orale des chiens. Genève: 22 juin 1994.
82. Strady C. Rage. Encycl Med Chir, AKOS (Traité de Médecine) 2010 :1-7 [Article 4-1260].
83. Ben Osman F, Haddad N. Experience in field rabies control programs. Rev Infect Dis. 1988 ; 10 (4): 703-6.
84. Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Bourhy H. La rage. Médecine/sciences. 2013 ; 29(1) : 47-55.
85. Dacheux L, Bourhy H. Le diagnostic de la rage. Revue Francophone des laboratoires. 2011 ; 2011(430) : 33-40.

86. Bevilacqua S, Rabaud C, May T. Rage. EMC-Médecine. 2004 ; 1(5) : 388-392.
87. Bourhy H, De Melo GD, Tarantola A. Nouveaux aspects de la lutte contre la rage. Bulletin de l'Académie Nationale de médecine. 2020 ; 204(9) :1000-1009.
88. Haddad N, Bourhy H. La rage animale : risques autochtones et d'importation, mesures à prendre. Revue Francophone des Laboratoires. 2015 ; 2015(472) : 35-49.
89. Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. N Engl J Med. 1991; 324:205–11.
90. Haddad N, Bourhy H. La rage animale : risques autochtones et d'importation, mesures à prendre. Revue Francophone des Laboratoires. 2015 ; 2015(472) : 35-49.
91. Houff SA, Burton RC, Wilson RW, Henson TE, London WT, Baer GM, et al. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. N Engl J Med. 1979 ; 300:603–4.
92. Pépin M, Blancou J, Aubert MFA, et al. Rage expérimentale des bovins : sensibilité, symptômes, réactions immunitaires humorales, lésions et excrétion du virus. Annales de recherches vétérinaires. 1984 : 325-333.
93. Aubert MFA. Sensibilité et fidélité du diagnostic de la rage au laboratoire. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. 1982 ; 5(1-3) :369-376.
94. Strady A, Lang J, Lienard M, Blondeau C, Jaussaud R, Plotkin SA. Antibody Persistence Following Preexposure Regimens of Cell-Culture Rabies Vaccines: 10-Year Follow-Up and Proposal for a New Booster Policy. J INFECT DIS. 1998;177(5):1290 5.
95. Traore AK, Kone O, et Diarra L. La rage en Afrique, maladie oubliée ou négligée – le cas d'une ville en Afrique de l'Ouest. RAFMI .2014 ; (2): 1-44.
96. Thiéry G. Que peut-on attendre de la méthode de précipitation en milieu gélifié pour le diagnostic de la rage dans la région de Dakar ? Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux. 1960 ; 13(4) :251-257.
97. Contou D, Brun-Buisson C. Un cas de rage humaine au retour du Mali. Pratique Neurologique-FMC. 2015 ; 6(1) :34-37.

98. Ndioubnane IEM. Aspects épidémiologiques cliniques et thérapeutiques de la rage au service des maladies infectieuses et tropicales. (Thèse de doctorat). USTTB ; 2021, p128.
99. Marié JL, Bourhy H, Davoust B. Problématique du diagnostic de la rage animale en milieu tropical. *Revue Française des Laboratoires*. 2005 ; (372) :41-46.
100. Bourhy H, Kissi B, Badrane H, et al. Analyse de la variabilité génétique des Lyssavirus. *Médecine et maladies infectieuses*. 1993 ;(23) :533-536.
101. Shi N, Zhang XY, Dong CY, Hou JL, Zhang ML, Guan ZH, et al. Alterations in microRNA Expression Profile in Rabies Virus-Infected Mouse Neurons. *Acta Virol*. 2014 ; 58 (2), 120–127.
102. Rahmadane I, Certoma AF, Peck GR, Fitriya Y, Payne J, Colling A, et al. Development and Validation of an Immunoperoxidase Antigen Detection Test for Improved Diagnosis of Rabies in Indonesia. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2017 ; 11 (11) : e0006079.
103. Shipley R, Wright E, Selden D, Wu G, Aegerter J, Fooks AR, et al. Bats and Viruses: Emergence of Novel Lyssaviruses and Association of Bats With Viral Zoonoses in the EU. *Trop. Med. Infect. Dis*. 2019 ; 4 (1) : 31.
104. Farr RJ, Godde N, Cowled C, Sundaramoorthy V, Green D, Stewart C, Bingham J, O'Brien CM, Dearnley M. Machine Learning Identifies Cellular and Exosomal MicroRNA Signatures of Lyssavirus Infection in Human Stem Cell-Derived Neurons. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;(11):783140. doi: 10.3389/fcimb.2021.783140. PMID: 35004351; PMCID: PMC8739477.
105. Wasniewski M. Apport des outils de détection de l'immunité adaptés au contexte épidémiologique pour le contrôle et la surveillance de la rage animale. Diss. Paris Est. 2018 : 120.
106. Hampson K, Dushoff J, Cleaveland S, Haydon DT, Kaare M, Packer C, et al. Transmission dynamics and prospects for the elimination of canine rabies. *PLOS Biol*. 2009; 7(3):e1000053

107. Lumlert dacha B, Boongird K, Wanghongsa S, Wacharapluesadee S, Chanhom L, Khawplod P, et al. Survey for bat lyssaviruses, Thailand. *Emerg Infect Dis.* 2005 ; 11(2): 232–6.
108. 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(2) :23.
109. Jaussaud R, Strady C, Lienard M, Strady A. La rage en France: actualité. *Rev. Med. Interne.* 2000 ;(21):679-83.
110. Baley L, Canas D, Gruaz M, et al. Manifestations épileptiformes « petit mal » ou « grand mal » chez le lapin. 2016. p45.
111. Diop SA, Dia NM, Fortes-Déguénonvo L, et al. La rage humaine, un diagnostic parfois difficile. *Médecine tropicale.* 2011 ; (71) :77-78.
112. Aubry P, Rotivel P. Rage. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses.* 2001. p65.
113. Simonis V et al. Mémoire, y compris stage professionnalisant [BR]-Séminaires méthodologiques intégratifs [BR]-Mémoire : "Gains d'efficience par l'approche One Health dans la maîtrise de la rage à Madagascar". 2020. p154.
114. Abela-Ridder B, Balogh de K, Kessels JA, Dieuzy-Labaye I, Torres G. Global rabies control : the role of international organisations and the Global Strategic Plan to eliminate dogmediated human rabies. *Rev Sci Tech Int.* 2018; 37(2):741-9.
115. Lembo T, Hampson K, Kaare MT, Ernest E, Knobel D, Kazwala RR, et al. The feasibility of canine rabies elimination in Africa: dispelling doubts with data. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4(2):e626.
116. Lavan RP, King AI, Mac G, Sutton DJ, Tunceli K. Rationale and support for a One Health program for canine vaccination as the most cost-effective means of controlling zoonotic rabies in endemic settings. *Vaccine.* 2017; 35(13):1668-74.
117. Cleaveland S, Thumbi SM, Sambo M, Lugelo A, Lushasi K, Hampson K, et al. Proof of concept of mass dog vaccination for the control and elimination of canine rabies. *Rev Sci Tech Int.* 2018; 37(2):559-68.

118. Bevilacqua S, Rabaud C, May T. Rage. EMC-Médecine. 2004 ; 1(5) : 388-392.
119. Salem KB, Soltani MS, Yangui M, et al. L'exposition à la rage dans la région sanitaire de Monastir (Tunisie): évaluation de la qualité de la prise en charge. Médecine et maladies infectieuses. 1999 ; 29(11) :682-688.
120. Dodet B, Adjogua EV, Aguemon AR, et al. Lutte contre la rage en Afrique: du constat à l'action. Bulletin de la Société de pathologie exotique. 2010 ; 103(1) :51-59.
121. Lignieres R. Prophylaxie de la Rage en France. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. 1982 ; 5(1-3) :377-382.
122. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human rabies prevention—United States, 2008 : recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Recomm Rep. 2008 ; 57(RR-3) :1-28.
123. <https://www.health.belgium.be/nl/brochure-vaccinatie-van-immunogecompromitteerde-en-chronische-zieke-kinderen-en-volwassenen-juli>.
124. Bourhy H. De nouveaux obstacles au contrôle de la rage. Bulletin de l'Académie vétérinaire de France. 2007 ; 160(5) :383-388.
125. Soentjens P, Declercq S. Prophylaxie post-exposition contre la rage. Septembre 2020
126. Janot C, Streiff F, Blancou J, et al. Immunité cellulaire et vaccination de l'homme contre la rage. Etude par le test de transformation lymphoblastique. Médecine et Maladies Infectieuses. 1981 ; 11(9) :497-501.
127. Valle JD. Consultation antirabique au CHU de Nancy [thèse]. Médecine : (Nancy) ; 2005, p120.
128. Wattanasri S, Boonthai P, Tchoncharoen P. Human rabies after late administration of human diploid cell vaccine without hyperimmune serum. Lancet 1982. p870.
129. Fescharek R, Schwarz S, Quast U, Gandhi N, Karkhanis S. Postexposure rabies prophylaxis: when the guidelines are not respected. Vaccine. 1991;(9):868-72.
130. WHO expert opinion on Rabies (April 2018)
<http://www.who.int/rabies/resources/who/trs1012/en/>

131. WHO position paper on rabies vaccines (April 2018)
<http://www.who.int/rabies/resources/who/wer9316/en/>
132. WHO Rabies Fact Sheet <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rabies>
133. World Health Organization. Eighth report of the Expert Committee on Rabies: WHO Tech Rep Ser, 1992.
134. CDC. Human Rabies Prevention-United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 1999 ; 48(RR-1):1-21.
135. CMIT. Rage.PillyE, dir : Vivactis plus. 2010 :396-398.
136. World Health Organization – Organisation Mondiale de la Santé. Vaccin antirabique : note d'information de l'OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2010 ; 32(85) :309-20.
137. World Health Organization : Current Who guide for rabies pre exposure and post exposure treatment in human. 2002.
138. Colombi D, Poletto C, Nakouné E, Bourhy H, Colizza V. Long-range movements coupled with heterogeneous incubation period sustain dog rabies at the national scale in Africa. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2020;14(5):e0008317.
139. APPIT. Infections par inoculation. LE POPI. 2003. p 93–97.
140. Jackson AC. Rabies: new insights into pathogenesis and treatment. Curr Opin Neurol. 2006 ; (19) : 267-70.
141. Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med. 2005 ; (352) : 2508-14.
142. Willoughby RE Jr. A cure for a rabies? Sci Am. 2007 ; 296(4) : 88-95.
143. Díaz-Menéndez, Marta, et al. "Rabies postexposure prophylaxis in international travellers: Results from a Spanish travellers referral unit." Medicina Clínica 154.2 (2020): 55-58.

144. Kardamanidis, K., P. Cashman, and D. N. Durrheim. "Travel and non-travel associated rabies post exposure treatment in New South Wales residents, Australia, 2007–2011: a cross-sectional analysis." *Travel Medicine and Infectious Disease* 11.6 (2013): 421-426.

145. Moran GJ, Talan DA, Mower W, et al. Appropriateness of Rabies Postexposure Prophylaxis Treatment for Animal Exposures. *JAMA*. 2000;284(8):1001–1007. doi:10.1001/jama.284.8.1001

146. Kira A. Christian, Jesse D. Blanton, Michael Auslander, Charles E. Rupprecht, Epidemiology of rabies post-exposure prophylaxis—United States of America, 2006–2008, *Vaccine*, Volume 27, Issue 51, 2009, Pages 7156-7161

