

Vaccinations contre la rage et prophylaxie post-exposition Recommandations

Collection
Avis et Rapports

RAPPORT

Vaccination antirabique préventive, traitement post-exposition et suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage (voyageurs, professionnels, chiroptérologues)

22 février 2013

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 22 février 2013, après consultation du Comité technique des vaccinations.

SOMMAIRE

SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
1 - Rappels sur la rage et situation épidémiologique au niveau international, européen et national	7
1.1 - Dans le monde	7
1.2 - En Europe	9
1.3 - En France	9
1.4 - Modalités de transmission	9
1.5 - Physiopathologie	9
1.6 - Clinique	10
1.7 - Méthodes diagnostiques	10
2 - Recommandations actuelles en France et dans quelques pays	12
2.1 - Concernant la prophylaxie pré-exposition	12
2.2 - Concernant la prophylaxie post-exposition (PPE)	12
3 - Les vaccins antirabiques	14
3.1 - Vaccins disponibles en France	14
3.1.1 - <i>Schéma de vaccination</i>	14
3.1.2 - <i>Mode d'administration</i>	14
3.2 - Profil de sécurité d'emploi des vaccins rabiques disponibles en France	14
3.2.1 - <i>Bilan de pharmacovigilance</i>	14
3.2.2 - <i>Données de la littérature</i>	15
3.2.3 - <i>Conclusion</i>	15
3.3 - Données sur l'immunité post-vaccinale à long terme et intérêt du rappel à un an	16
3.4 - Vaccination pré-exposition et suivi du voyageur	17
3.4.1 - <i>Le risque d'exposition des voyageurs</i>	17
3.4.2 - <i>Cas de rage chez les voyageurs</i>	18
3.4.3 - <i>Mesures de prévention</i>	18
3.4.4 - <i>Indications de la vaccination pré-exposition du voyageur</i>	18
3.4.5 - <i>Vaccination pré-exposition</i>	19
3.4.6 - <i>Couverture vaccinale des voyageurs</i>	19
3.4.7 - <i>Rappel de vaccination pré-exposition</i>	19
3.4.8 - <i>Vaccination post-exposition applicable aux personnes antérieurement vaccinées</i>	20
3.5 - Vaccination pré-exposition et suivi des professionnels et des chiroptérologues exposés à la rage	21
3.5.1 - <i>Suivi vaccinal des professionnels exposés à la rage</i>	21
3.5.2 - <i>Suivi vaccinal des chiroptérologues exposés à la rage</i>	23

ANNEXE	27
GLOSSAIRE	30
TABLE DES MATIERES	31

SAISINE



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous-direction Prévention des Risques Infectieux RI
Bureau RI 1
Dr Thierry Comolet, MISPT
Tél. 01 40 56 69 29
thierry.comolet@sante.gouv.fr

n°39

000088



Paris, le 11 JUIL 2012

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur Roger Salamon,
Président du Haut Conseil de Santé Publique
18 Place des cinq martyrs du Lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de Santé Publique concernant la mise à jour des recommandations de rappel des vaccinations contre la rage

Les instructions en vigueur concernant la vaccination contre la rage (effectuée avec un vaccin préparé sur culture cellulaire) recommandent de pratiquer des injections de rappel après une primo-vaccination. Le schéma vaccinal proposé pour la rage dans le calendrier vaccinal 2012 est le suivant : « **En pré-exposition : trois injections aux jours 0, 7 et 21 ou 28. Rappel 1 an plus tard ; puis tous les 5 ans** ». Ces rappels concernent donc, les chiroptérologues, les voyageurs itératifs, les professionnels exposés ainsi que les personnes, ayant déjà reçu un traitement post exposition, qui voudraient être protégées avant ou après une nouvelle exposition.

Cependant l'Organisation Mondiale de la Santé a publié (le 06 aout 2010 REH N°32, 2010, 85, 309-320) une note d'information précisant l'ensemble de sa position concernant les vaccins antirabiques : outre une prise de position sur l'injection intradermique de ces vaccins (pratique qui ne serait pas adossée à une d'AMM en France) l'OMS estime clairement qu'une première vaccination complète entrainera une bonne réponse anamnesticque 5 à 20 ans plus tard par un rappel. Pour l'OMS, pour une vaccination préventive dans la situation de nos voyageurs, les rappels ne sont pas nécessaires et indique : « **Exigences s'appliquant aux injections de rappel : Les doses de rappel de vaccin antirabique ne sont pas nécessaires chez les personnes vivant ou se rendant dans des zones à haut risque qui ont reçu une série primaire complète d'injections prophylactiques de vaccin antirabique [obtenu sur culture cellulaire] avant ou après l'exposition. En cas d'exposition** chez un sujet antérieurement vaccinés de façon complète avec un vaccin (cellulaire), l'OMS recommande de pratiquer de toute façon une prophylaxie post exposition mais en la limitant à deux injections de vaccin seulement (à J0 et J3).

En ce qui concerne les **professionnels à risque** (essentiellement en laboratoire), l'OMS conseille de subordonner d'éventuels rappels (de vaccination préventive) aux résultats d'un suivi sérologique qu'elle recommande tous les six à vingt quatre mois selon le risque d'exposition du professionnel à un virus rabique

Afin de clarifier les recommandations applicables en France pour la prévention de la rage chez les personnes susceptibles d'être exposées de par leur profession, leurs activités ou leurs voyages, je souhaiterais que le Comité Technique des Vaccinations du HCSP examine cette question des injections de rappel, et du protocole de prophylaxie post exposition chez un sujet vacciné et que vous me proposiez vos conclusions avant le 30 novembre 2012.

Le Directeur Général de la Santé,

Dr Jean-Yves GRALL

GROUPE DE TRAVAIL

Hervé BOURHY, CNR de la rage

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Thierry MAY, HCSP-CTV, président du groupe de travail

Isabelle MORER, ANSM

Florence RIBADEAU-DUMAS, CNR de la rage

Christophe STRADY, Infectiologue, Reims

DECLARATION PUBLIQUE D'INTERET

Pas de lien d'intérêt déclaré sur ce thème au Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

1 - Rappels sur la rage et situation épidémiologique au niveau international, européen et national

La rage est une zoonose virale due à un lyssavirus qui se caractérise par une encéphalite inéluctablement mortelle une fois les signes cliniques déclarés.

1.1 - Dans le monde

La rage est présente de manière enzootique dans plus de 100 pays (Fig. 1) et on estime qu'elle est responsable de 55 000 décès par an dans le monde (en particulier des hommes et des jeunes enfants en zone rurale) [1] ; 99 % de ces décès surviennent en Asie et en Afrique et plus de 98 % sont en lien avec une rage canine [2,3].

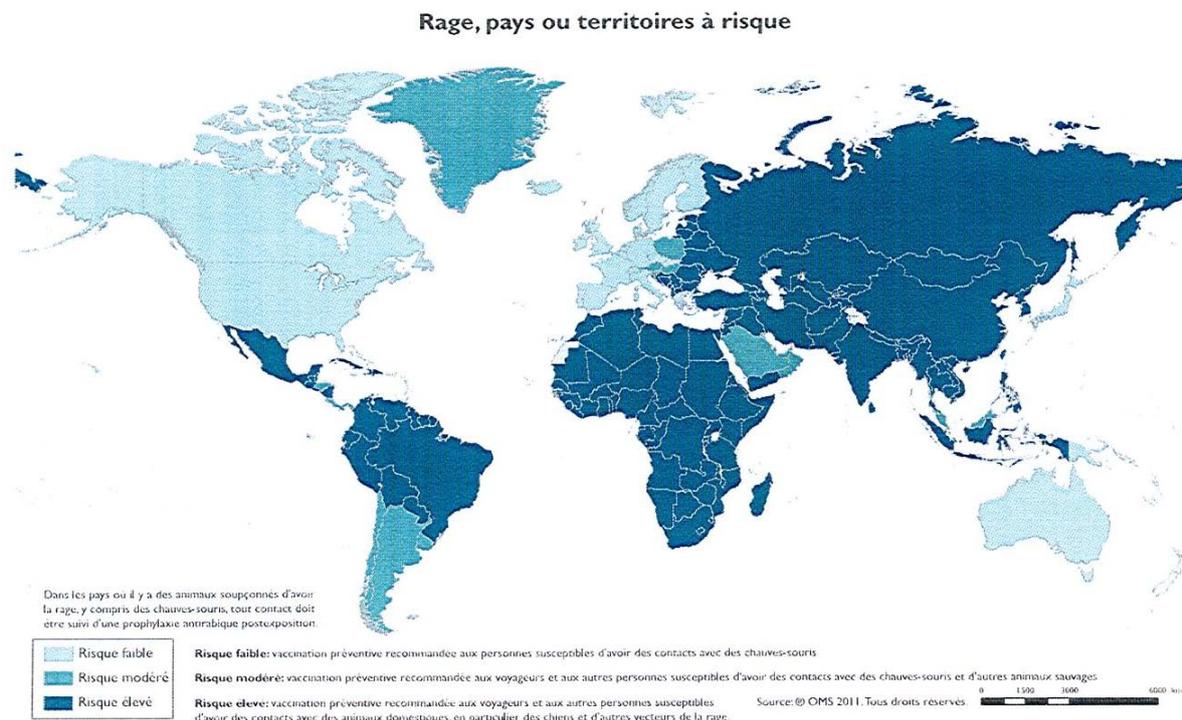


Fig. 1 - Répartition du risque de rage dans le monde (in Voyages Internationaux et Santé OMS 2012)

La rage est causée par un virus à ARN du genre lyssavirus (famille des Rhabdovirus). On dénombre actuellement 15 espèces de lyssavirus classifiées ou en cours de classification (Tableau 1). La principale pourvoyeuse de la rage humaine est de loin l'espèce RABV également responsable de la rage canine [1,4,5,6].

Tableau 1 - Classification des lyssavirus

Espèces	Abréviations (ancienne classification)	Origine géographique	Vecteurs connus	Autres hôte sensibles connus	Cas humains
virus de la rage	RABV (génotype 1)	Mondiale	Carnivores au niveau mondial, et chauves-souris en Amérique	Nombreux mammifères (dont l'homme)	55 000/an (99% liés au chien)
virus Duvenhage	DUVV (génotype 4)	Afrique du Sud, Kenya, Zimbabwe	Chauves-souris insectivores	Homme	3
lyssavirus des chauves-souris européennes type 1	EBVL-1 (génotype 5)	Europe	Chauves-souris insectivores (<i>Eptesicus serotinus</i>)	Homme (Ukraine et Russie), moutons (Danemark), fouine (Allemagne), chat (France)	1 confirmé 2 suspects
lyssavirus des chauves-souris européennes type 2	EBVL-2 (génotype 6)	Europe	Chauves-souris insectivores (<i>Myotis sp</i>)	Homme (Royaume-Unis et Finlande)	2
lyssavirus des chauves-souris australiennes	ABLV (génotype 7)	Australie	Chauves-souris frugivores/insectivores	Homme	2
virus Lagos bat	LBV (génotype 2)	Afrique Sub-saharienne	Chauves-souris frugivores (<i>Megachiroptera</i>)	Chiens et chats	Jamais décrit
virus Mokola	MOKV (génotype 3)	Afrique Sub-saharienne	Inconnu	Musaraignes, chiens, chats et homme	1 confirmé 1 suspect
virus Aravan	ARAV	Asie Centrale	Chauves-souris insectivore (<i>Myotis blythi</i>)	-	Jamais décrit
virus Khudjand	KHUV	Asie Centrale	Chauves-souris insectivores (<i>Myotis mystacinus</i>)	-	Jamais décrit
virus Irkut	IRKV	Sibérie de l'Est	Chauves-souris insectivores (<i>Murina leucogaster</i>)	-	Jamais décrit
virus West-Caucasian bat	WCBV	Caucase	Chauves-souris insectivores (<i>Miniopterus schreibersi</i>)	-	Jamais décrit
virus Ozernoe*	-	Russie orientale	Chauves-souris (?)	Homme	1 (en 2007)
virus Shimoni bat*	SHIBV	Kenya	Chauves-souris (<i>Hipposideros commersoni</i>)	-	Jamais décrit
Virus Bokeloh bat*	BBLV	Allemagne	Chauves-souris (<i>Myotis nattereri</i>)	-	Jamais décrit
Virus Ikoma*	IKOV	Afrique (Sérengeti)	Civette	-	Jamais décrit

*En cours de classification

Tous les mammifères peuvent être atteints, mais la réceptivité varie selon les espèces [3,7]
Les carnivores terrestres et les chauves-souris (chiroptères) constituent les espèces hôtes appelées aussi réservoirs du virus.

Parmi les principales espèces réservoirs on peut citer : le chien dans la plupart des pays tropicaux et subtropicaux, le renard roux en Europe, le renard arctique dans les régions polaires, le raton laveur, la mouffette et le coyote en Amérique du Nord ainsi que la mangouste en Afrique [5,7,8].

1.2 - En Europe

L'histoire récente est marquée par la réintroduction de la rage en Europe de l'Ouest par des renards à la frontière russo-polonaise en 1940 puis par sa progression jusqu'en France en 1968. La rage vulpine sévit alors de façon endémique jusqu'à ce que des campagnes concertées au niveau européen permettent, grâce à des largages d'appâts vaccinaux par hélicoptère, de la contrôler. Le dernier cas de rage vulpine autochtone en France a ainsi été diagnostiqué en 1998 sur un chat vendéen. Du fait de la persistance de la rage en Europe de l'Est, la situation de la maladie est fragile. Ainsi des passages transfrontaliers de renards enragés ont conduit à une réintroduction de la rage vulpine en Italie en 2008 (en Vénétie à la frontière avec la Slovénie), en Macédoine en 2011 (à la frontière avec la Serbie) et en Grèce en 2012 (dans la province de Macédoine).

1.3 - En France

La France a été déclarée libre de rage des animaux terrestre par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) en 2001. Suite à un cas d'importation de chien enragé en 2008, ce statut a été perdu puis retrouvé en 2010. Depuis 2001, 14 cas ont été diagnostiqués chez des mammifères non volants : 12 cas (chez des chiens) liés plus ou moins directement à des importations illégales, 2 cas chez des chats porteurs du variant du virus des chauves-souris européennes et 49 cas chez des chauves-souris porteuses du variant EBLV-1 ou -2. Il est important de noter qu'à ce jour l'EBLV porté par les chauves-souris européennes n'a jamais été responsable d'une chaîne de transmission chez des mammifères non volants. Aucun cas humain en lien avec cette espèce n'a jamais été rapporté en France alors que seulement 5 cas (dont 2 non confirmés biologiquement) ont été rapportés dans toute l'Europe depuis 1954.

La rage humaine en France métropolitaine est désormais une maladie d'importation.

1.4 - Modalités de transmission

La rage est une zoonose d'inoculation qui se transmet par contact direct, le virus responsable étant fragile dans le milieu extérieur et rapidement inactivé par la dessiccation et l'exposition aux rayons ultraviolets ou à certains désinfectants [7].

Les cas de rage humaine résultent dans l'immense majorité des cas de morsures, griffures, léchages sur une peau lésée ou sur une muqueuse par un animal enragé en phase d'excrétion salivaire. Des cas exceptionnels de transmission interhumaine de la rage liés à la réalisation de greffes de tissus, de cornée et d'organes solides ont été rapportés [8,9,10]. Ainsi, 15 cas de patients transplantés à partir de 7 donneurs ont été rapportés de 1978 à 2004 (dont 8 suite à une greffe de cornée). De façon anecdotique, la transmission a été rapportée suite à une inhalation d'aérosols contenant le virus [6].

1.5 - Physiopathologie

Le virus de la rage est neurotrope. Une première étape après l'inoculation est probablement la réplication locale au niveau des myocytes. Le virus rejoint ensuite le système nerveux où, caché au système immunitaire, il va infecter les neurones périphériques innervant la zone d'inoculation puis remonter de façon rétrograde jusqu'à la moelle épinière. Il se propage ensuite plus rapidement au système nerveux central où il va se multiplier massivement, en particulier au niveau de l'hippocampe et du tronc cérébral. A ce stade toute vaccination antirabique est rendue inefficace et le virus se dissémine de façon cette fois ci antérograde à tout l'organisme (tissus nerveux associés au cœur, foie, pancréas, poumon, rein, estomac, etc.). Le virus peut en particulier être retrouvé de façon intermittente au niveau de la salive, de la cornée ou du liquide céphalorachidien [7].

1.6 - Clinique

La période d'incubation dure classiquement de 3 semaines à 3 mois (avec des extrêmes allant de 4 jours à 7 ans). Dans 90 % des cas elle dure moins de 6 mois [3,11]. L'incubation est d'autant plus courte que l'inoculum est important et que les morsures sont profondes, multiples, proches des extrémités de la face, ou directement au niveau du système nerveux central [3].

Les deux formes cliniques classiques (forme encéphalitique dite « rage furieuse » et forme paralytique) sont marquées par un tableau neurologique d'évolution constamment fatale (en moins de 15 jours en l'absence de réanimation).

Un premier cas de survie chez un patient sans antécédent de vaccination antirabique a été rapporté dans le Wisconsin en 2004 chez une jeune fille ayant développé un tableau évocateur de rage (mais pas d'identification directe du virus) suite à une morsure de chauve-souris. La survie n'ayant jamais été observée chez un patient avec une identification directe du virus, la rage reste considérée comme constamment mortelle chez l'homme une fois les signes cliniques déclarés [3,6,7].

1.7 - Méthodes diagnostiques

Il n'existe pas de test permettant de mettre en évidence une infection en phase d'incubation. Des techniques de diagnostic *intra-vitam* et *post-mortem* existent cependant. Pour le diagnostic *intra-vitam* plusieurs méthodes sont utilisées :

- la détection des ARN viraux par RT-PCR à partir de salive, d'urine, de liquide céphalo-rachidien ou de prélèvement de peau au niveau des follicules pileux de la nuque ;
- la détection d'anticorps antirabiques à partir de sérum. Les deux méthodes de référence approuvées par l'OMS sont l'épreuve de réduction des foyers de fluorescence (RFFIT), disponible en France au CNR de la rage et l'épreuve de neutralisation virale par anticorps fluorescents (test FAVN). En France, en ville, seule la technique ELISA (de réalisation plus simple, plus rapide et moins coûteuse) est disponible [12]. Bien qu'une concentration protectrice d'anticorps neutralisants ne puisse être déterminée chez l'homme, un niveau minimum de 0,5 UI/ml est utilisé comme indicateur de protection avec les techniques de référence.

La sérologie antirabique ne présente pas d'intérêt pour le diagnostic clinique car la séroconversion apparaît en principe plus d'une semaine après le début des signes cliniques. Elle est surtout utile pour le suivi de l'efficacité vaccinale [6].

Références

- 1- WHO expert consultation on rabies : *first report*. WHO technical report series ; 931. Geneva: WHO, 2005; 88 p.
- 2 - Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fèvre EM, Meltzer MI, Miranda M, *et al*. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. Bull World Health Organ. 2005 May;83(5): 360-68.
- 3 - Nel LH, Rupprecht CE. Emergence of lyssaviruses in the Old World: the case of Africa. Curr Top Microbiol Immunol. 2007; 315:161-93.
- 4 - Hanna JN, Carney IK, Smith GA, Tannenberg AE, Deverill JE, Botha JA, Serafin IL, Harrower BJ, Filtzpatrick PF, Searle JW. Australian bat lyssavirus infection: a second human case, with a long incubation period. Med J Aust. 2000 Jun 19; 172(12): 597-99.

- 5 - Müller U, Kappeler A, Zanoni RG, Breitenmoser U. The development of rabies in Switzerland--landscape determines the spread of a wildlife epidemic. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2000 Aug; 142(8): 431-38.
- 6 - Ribadeau Dumas F., Dacheux L., Goudal M., Bourhy H. Rage. *EMC - Maladies infectieuses* 2010:1-20 [Article 8-065-C-10].
- 7 - Current Who guide for rabies pre exposure and post exposure treatment in human. 2002.
Disponible sur
http://www.who.int/rabies/en/WHO_guide_rabies_pre_post_exp_treat_humans.pdf
- 8 - Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet Infect Dis.* 2002 Jun; 2(6): 327-43.
- 9 - Hellenbrand W, Meyer C, Rasch G, Steffens I, Ammon A. Cases of rabies in Germany following organ transplantation. *Eurosurveillance* 2005; 10: 1.
- 10 - Bronnert J, Wilde H, Tepsumethanon V, Lumlertdacha B, Hemachudha T. Organ transplantations and rabies transmission. *J Travel Med* 2007; 14: 177-80.
- 11 - Hemachudha T. Human rabies: clinical aspects, pathogenesis, and potential therapy. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1994; 187: 121-43.
- 12 - Feyssaguet M., Dacheux L., Audry L., Compoint A., Morize J. L., Blanchard I., *et al.* Multicenter comparative study of a new ELISA, PLATELIA RABIES II, for the detection and titration of anti-rabies glycoprotein antibodies and comparison with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) on human samples from vaccinated and non-vaccinated people. *Vaccine* 2007; 25(12): 2244-51.

2 - Recommandations actuelles en France et dans quelques pays

2.1 - Concernant la prophylaxie pré-exposition

Se rapporter aux paragraphes 3.4.5, 3.5.1.1, et 3.5.2.1.

2.2 - Concernant la prophylaxie post-exposition (PPE)

Pour une même situation on observe de nettes divergences dans les recommandations selon les instances.

- **Les recommandations OMS** établies pour les zones d'enzootie sont les suivantes :

Tableau 2 - Recommandations OMS - Indication des immunoglobulines et du vaccin antirabique en fonction de l'exposition chez le sujet non préalablement vacciné [1]

Catégorie d'exposition	Type de contact*	Indication de la séro-vaccinale antirabique
I	Contact simple Léchage de la peau intacte Ingestion de viande cuite	Aucune si une anamnèse fiable peut être obtenue
II	Mordillage peau découverte, griffure bénigne ou excoriation Sans saignement	Vacciner** immédiatement Ne pas poursuivre la vaccination si l'animal est confirmé négatif pour la rage à l'issue de la période d'observation*** ou si la recherche de rage au laboratoire par une technique suffisamment sensible est négative.
III	Morsure ou griffure transdermique Léchage des muqueuses Léchage d'une peau érodée Exposition à des chauves-souris	Vacciner et administrer immédiatement les immunoglobulines antirabiques Ne pas poursuivre la vaccination si l'animal est confirmé négatif pour la rage à l'issue de la période d'observation*** ou si la recherche de rage au laboratoire par une technique suffisamment sensible est négative.

* Un contact avec des rongeurs, lapins, lièvres exige de façon exceptionnelle un traitement ceux-ci n'étant nulle part dans le monde un réservoir de la rage.

** S'il s'agit d'un chat, d'un chien ou d'un furet identifié provenant d'un secteur à faible risque ou vacciné et qu'il est placé en observation, on pourra retarder la mise en route du traitement.

*** La période d'observation vétérinaire est de 10 jours selon l'OMS (14 jours en France) et ne s'applique qu'aux chiens, aux chats et aux furets pour lesquels la phase de contagiosité précédant les signes cliniques ne dépasse pas cette durée. On ne peut tenir compte des résultats de la période d'observation en pratique clinique si un animal autre que le chien, le chat ou le furet est impliqué. Les animaux domestiques ou sauvages suspects de rage seront euthanasiés (à l'exception des espèces protégées) pour permettre la réalisation des examens de laboratoire appropriés.

Pour l’OMS, la France est un pays indemne de rage depuis 2010 mais il convient lorsque l’animal (chien, chat ou furet) est surveillable, de le placer sous surveillance vétérinaire et de ne débiter la prophylaxie post-exposition qu’en cas de problème au cours de la surveillance. Lorsqu’on ne peut mettre en place la surveillance animale et qu’aucun diagnostic animal n’est disponible, il convient de mettre en route une PPE. Cette PPE consiste en un protocole de vaccination antirabique pour les grades II associé à une sérothérapie antirabique (SAR) pour les grades III.

- **Selon l’ACIP établi par le CDC aux Etats-Unis [2]**, les sujets non antérieurement vaccinés exposés à un animal dont la surveillance ne peut être prise en compte, doivent recevoir une PPE comprenant également une SAR que l’exposition soit de grade II ou III.

- **En Grande-Bretagne**, le *Health Protection Agency* a émis des recommandations par pays d’exposition [3].
L’agence de santé a retenu le statut de pays libre de rage des mammifères non volant selon l’OIE et classe la France en pays sans risque de rage (et non à faible risque de rage comme l’OMS). En conséquence, l’agence ne recommande pas de PPE en cas de morsure par un chien non surveillable en France (l’OMS retient pour sa définition de zone libre de rage, une zone libre de toute circulation de lyssavirus alors que l’OIE ne prend en compte que l’espèce RABV de lyssavirus).

- **En Suisse et en Belgique**, pays libres de rage au même sens que la France selon l’OIE, les recommandations sont celles de l’OMS pour les pays à faible risque de rage.

- **En France**, il n’existe pas de recommandations nationales officielles concernant la prise en charge post-exposition au risque de rage.

Les seules recommandations officielles sont que la prise en charge post-exposition du risque rabique doit être initiée dans un Centre antirabique (CAR) et poursuivie dans un CAR ou une antenne antirabique.

Actuellement les pratiques s’appuient sur les recommandations de l’OMS avec une grande variabilité selon les CAR [1].

Références

- 1 - World Health Organization – Organisation Mondiale de la Santé. Vaccin antirabique : note d’information de l’OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2010, 32, 85, 309-20.
Disponible sur <http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf>
- 2 - 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: 1-26.
- 3 – HPA guidelines on managing rabies post-exposure prophylaxis, January 2013
Disponible sur http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1224745729371

3 – Les vaccins antirabiques

3.1 – Vaccins disponibles en France

Les vaccins autorisés sont des vaccins inactivés produits soit sur cellules de lignée continue de type Vero, soit sur cellules d'embryon de poulet.

- **Le vaccin inactivé produit sur culture cellulaire de lignée continue Vero** utilisant la souche Wistar Pitman Moore L503 3M est le vaccin rabique Pasteur®. L'activité protectrice du vaccin est supérieure ou égale à 2,5 UI par dose humaine. Il se présente sous forme d'une poudre en flacon et d'un solvant en seringue préremplie (0,5 ml).
- **Le vaccin inactivé produit sur cellules d'embryon de poulet** utilisant la souche Flury LEP est le vaccin Rabipur®. L'activité protectrice du vaccin est supérieure ou égale à 2,5 UI par dose humaine. Il se présente sous forme d'une poudre en flacon et d'un solvant en ampoule avec ou sans seringue jetable (1 ml).

3.1.1 -Schéma de vaccination

Vaccination post-exposition

- *Chez les sujets non-immunisés ou ayant un statut immunitaires incertain*
 - Le protocole dit de « Essen » comprend cinq injections de vaccin aux jours 0, 3, 7, 14 et 28.
 - Le protocole « 2-1-1 ou de Zagreb » comprend deux injections de vaccin au jour 0, une dans chaque deltoïde, puis une injection aux jours 7 et 21.

Lorsqu'elles sont indiquées, les immunoglobulines antirabiques doivent être administrées en même temps que la première injection de vaccin (J0).

- *Chez les sujets complètement immunisés antérieurement*
Deux doses administrées, une au jour 0 et l'autre au jour 3.

Vaccination pré-exposition

La vaccination rabique avant exposition comprend trois injections de vaccin aux jours 0, 7 et 21 ou 28

3.1.2 - Mode d'administration

La vaccination contre la rage est pratiquée par voie intramusculaire, dans le deltoïde chez l'enfant et l'adulte ou dans la face antérolatérale de la cuisse chez l'enfant en bas âge.

3.2 – Profil de sécurité d'emploi des vaccins rabiques disponibles en France

L'analyse des données de pharmacovigilance à ce jour disponibles, ainsi que des données de la littérature, ont permis d'évaluer le profil de sécurité d'emploi des vaccins rabiques inactivés commercialisés en France.

3.2.1 - Bilan de pharmacovigilance

L'analyse des données de pharmacovigilance de ces deux vaccins recueillies par les laboratoires concernés sur cinq années de commercialisation dans le monde plaident en faveur d'un profil de sécurité d'emploi rassurant avec un taux de notifications estimé de l'ordre de 0,4 à 3,6 cas/100 000 doses et de 0,2 à 0,6 cas graves/100 000 doses.

La fréquence de survenue des effets indésirables majoritairement observés est conforme à celle décrite dans la littérature avec un érythème, une douleur ou une tuméfaction mineure et transitoire au point d'injection chez 35-45 % des personnes vaccinées et, des réactions systémiques bénignes, telles qu'une fièvre transitoire, des céphalées, des vertiges ou des

symptômes gastro-intestinaux chez 5-15 % des sujets vaccinés. Quant aux effets indésirables graves de nature principalement allergique ou neurologique, ils sont rares [1].

Une interrogation de la base nationale des données de pharmacovigilance fait état de 27 cas d'effets indésirables survenus au décours d'une vaccination avec les deux vaccins rabiques disponibles sur le marché français. Parmi ces 27 cas rapportés, il a été dénombré quatre observations graves d'évolution favorable ayant nécessité l'hospitalisation du sujet vacciné et jugées non imputables aux vaccins :

- Syndrome myalgique fébrile (39,9°C) chez une femme de 47 ans ;
- Infarctus du myocarde chez un homme de 43 ans polymédicamenté ;
- Céphalées associées à une fièvre (39°C) et des nausées chez une femme de 34 ans ;
- Accident vasculaire du tronc cérébral chez un homme de 60 ans.

Au vu des données cliniques fournies pour un cas d'évolution fatale rapporté sur les 27 observations notifiées, le décès a été jugé non imputable au vaccin : il s'agit d'une interruption de grossesse chez une femme de 31 ans, atteinte d'un hygroma. Elle présentait des antécédents de malformation du tractus urinaire. Le délai de survenue du décès après la vaccination n'est pas connu.

Parmi les 22 observations restantes, y prédominent des réactions majoritairement attendues c'est-à-dire déjà mentionnées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP): érythème (4), réaction fébrile (2), rash (2), urticaire (2), asthénie (2), adénite (2), réaction locale (1), céphalées (1), myalgie (1), prurit (1) et malaise (1).

3.2.2 - Données de la littérature

De nombreuses données rassurantes liées au profil de sécurité d'emploi des vaccins rabiques inactivés font régulièrement l'objet d'une publication. Ils concernent généralement :

- l'analyse globale de leur rapport bénéfice/risque par le biais des recommandations d'organismes sanitaires tel que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1] ;
- des résultats d'études comparatives [2,3].

3.2.3 - Conclusion

L'ensemble de ces données de pharmacovigilance associées à celles de la littérature permet de confirmer la bonne tolérance de ces vaccins (taux de notification de cas de pharmacovigilance pour 100 000 doses vaccinales vendues dans le monde sur 5 années compris entre 0,4 et 3,6).

Au total, l'analyse de l'ensemble de ces données n'a pas mis en évidence un signal particulier et montre un profil de sécurité d'emploi de ces vaccins tout à fait attendu. Toutes les Autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été renouvelées au vu de leur rapport bénéfice/risque jugé satisfaisant.

Références

- 1 - World Health Organization – Organisation Mondiale de la Santé. Vaccin antirabique : note d'information de l'OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2010, 32, 85, 309-20.
Disponible sur <http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf>
- 2 - Ashwathnarayana DH, *et al.* Asthma comparative study on the safety and immunogenicity of purified duck embryocell vaccine (PDEV, Vaxirab) with purified chick embryo cell vaccine (PCEC, Rabipur) and purified vero cell rabies vaccine (PVRV, Verorab). Vaccine 2010; 28: 148-51.
- 3 - Toovey S. Preventing rabies with the Verorab vaccine: 1985-2005 Twenty years of clinical experience. Travel Medicine and Inf Dis 2007; 5: 327-48.

3.3 - Données sur l'immunité post-vaccinale à long terme et intérêt du rappel à un an

La vaccination pré-exposition a deux finalités. Elle doit être une protection contre les contaminations non reconnues, tout particulièrement pour les sujets professionnellement exposés de manière continue (personnel de laboratoire, chiroptérologue) ou fréquente. Elle est aussi une forme d'anticipation sur les contaminations identifiables, risque encouru en particulier par les voyageurs ou résidents en zone enzootique dans des conditions où l'isolement ne permet pas de mettre en œuvre un traitement post-exposition dans des délais brefs avec des moyens fiables. Dans ces conditions, elle sécurise au plan psychologique et elle permet d'atteindre une structure médicale fiable. Dans tous les cas, elle simplifie le traitement post-exposition en réduisant le nombre d'injections vaccinales nécessaires et en évitant l'utilisation des immunoglobulines spécifiques [1].

Plusieurs études mettent l'accent sur la capacité de l'injection de rappel systématique à 1 an à relancer l'immunité conférée par la primovaccination (PMV) et à la maintenir dans le temps [2]. La capacité de l'injection de rappel systématique à 1 an à maintenir l'immunité dans le temps est bien démontrée par l'analyse de la cohorte MSA (Mutualité sociale agricole) de l'Aisne [3]. Cette injection de rappel n'est pas recommandée systématiquement par l'ACIP et l'OMS. Lors de l'application du protocole à 3 injections (J0, J7, J28), une première étude obtenait un taux de séroconversion (TSC) de 73 % à 9 ans en l'absence d'injection de rappel à 1 an [4]. Dans cette base de données, une surestimation des TSC était possible. Un nombre faible, mais non précisé, de vaccinations post-exposition était associé aux vaccinations pré-exposition. La vaccination post-exposition comporte en effet plus d'injections (5) que la vaccination pré-exposition (3). Une deuxième étude portant sur l'effet de rappel d'un traitement post-exposition donné après un délai de 5 à 20 ans suite à une primovaccination (PMV) sans rappel à 1 an va également dans le sens de l'intérêt de celui-ci [5]. Les données, non présentées dans l'article, obtenues après discussion avec l'auteur sur les TSC à J0 du traitement post-exposition sont les suivantes. Dans le groupe (23 sujets) vaccination pré-exposition avec un délai de 5 à 10 ans, le TSC était 60,8 %. Seulement 3 sujets avaient eu une PMV par voie intramusculaire. Dans le groupe (15 sujets) vaccination pré-exposition avec un délai de 10 à 20 ans, le TSC était 73,3 %. Une majorité de sujets (11 sur 15) étaient vaccinés par voie intramusculaire.

Le TSC à J365 de la cohorte MSA dans le sous-groupe protocole à 3 injections est de 91,7 %. Ce taux varie de 87,9 à 100 % dans les études avec rappel à 1 an sélectionnées par la revue de littérature [2]. En l'absence de ce rappel systématique à 1 an, le pourcentage de patients séronégatifs sera plus important dès la deuxième année après le début de la vaccination.

Une PMV suivi d'un rappel à un 1 an avec ensuite des titrages sériés et rappel en fonction répond donc bien à la première finalité chez les professionnels exposés. Ce niveau de risque est également partagé par les chiroptérologues pour lesquels des recommandations nationales ont été émises par le CSHPF en 2005 concernant la vaccination pré-exposition et le suivi sérologique [6]. Les recommandations américaines de l'ACIP [7] et celles de l'OMS [8] ne proposent pas le rappel à 1 an. La revue de la littérature récente sur la vaccination pré-exposition a conduit les experts anglais du « National Health Service » (NHS) à proposer de raccourcir le délai du premier rappel à 1 an pour leurs recommandations chez les « bat workers » [9]. Leurs recommandations en dehors du cas des « bat workers » proposent également le rappel systématique à 1 an chez les professionnels exposés.

Les conditions d'exposition d'un voyageur ne nécessitent pas une exigence de protection à long terme. Plusieurs études montrent que l'immunité obtenue après une série de 3 injections de vaccin est durable et qu'après exposition animale 2 injections de rappel sans immunoglobuline sont suffisantes même si le délai après la vaccination initiale est supérieur à 5 ans [10]. Un taux d'anticorps protecteur est maintenu au-delà de 10 ans après l'administration de 3 doses par voie intradermique [5]. Il est envisageable de ne pas proposer de rappel à 1 an pour les séjours à plus long terme.

Références

- 1 - Strady C, Nguyen VH, Jaussaud R, Lang J, Lienard M, Strady A. Pre-exposure rabies vaccination : strategies and cost-minimisation study. *Vaccine* 2000; 18: 2661-67.
- 2 - Morris J, Crowcroft NS. Pre-exposure rabies booster vaccinations: a literature review. *Dev Biol (Basel)*. 2006; 125: 205-15.
- 3 - 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; 17: 1290-95.
- 4 - Briggs DJ, Schwenke JR. Longevity of rabies antibody titre in recipients of human diploid cell rabies vaccine. *Vaccine* 1992; 10: 125-29.
- 5 - Suwansrinon K, Wilde H, Benjavongkulchai M, Banjongkasaena U, Lertjarutorn S, Boonchang S, *et al.* Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity. *Vaccine*. 2006; 24: 3878-80.
- 6 - Avis du CSHPF – section maladies transmissibles - relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition, au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine (séance du 14 janvier 2005).
Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_du_CSHPF_du_14_janvier_2005.
- 7 - 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: 1-26.
- 8 - World Health Organization – Organisation Mondiale de la Santé. Vaccin antirabique : note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2010, 32, 85, 309-20.
Disponible sur <http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf>
- 9 - Rabies. Vaccination – preventing rabies 06/12/2012.
Disponible sur <http://www.nhs.uk/Conditions/Rabies/Pages/Prevention.aspx>
- 10 - Brown D., Featherstone J. J., Fooks A. R., Gettner S., Lloyd E., Schweiger M. Intradermal pre-exposure rabies vaccine elicits long lasting immunity. *Vaccine*. 2008 ; 26(31): 3909-12.

3.4 - Vaccination pré-exposition et suivi du voyageur

3.4.1 - Le risque d'exposition des voyageurs

Le risque que courent les voyageurs dans les zones d'endémie (Asie, Afrique y compris l'Afrique du Nord, Amérique du Sud) est proportionnel à la fréquence de leurs contacts avec des mammifères susceptibles d'être enrégés. Les chiens, avec ou sans maître, sont très nombreux et on estime qu'il y a un chien pour 6 à 10 habitants dans la plupart des pays en développement. En moyenne, plus d'un millier de morsures de chiens suspects sont signalées pour 100 000 habitants dans les pays d'endémie. D'après une récente enquête en Inde, 1,6 % de la population s'est fait mordre sur une période de 12 mois avec 18 à 20 000 cas de rage humaine/an (dont 17 500 après morsure de chien) et un taux de mortalité annuel de 17,4 par million d'habitants [1]. L'incidence moyenne calculée à partir d'une méta-analyse de plus de 1 million de voyageurs est de 6,6 expositions causées par des animaux à risque de rage pour 1000 touristes/mois de séjour [2]. D'après les données du réseau GéoSentinel analysant plus de 300 blessures animales survenues chez des touristes, deux tiers des cas sont rapportées après un séjour en Asie (Thaïlande, Inde, Indonésie, Chine, Népal, Vietnam...). Les chiens sont impliqués pour la moitié des cas, suivis par les singes (21 %) et les chats (8 %). 50 % des blessures surviennent lors d'un séjour de moins d'un mois et

85 % de moins de trois mois. Les voyages pour motif touristique, un âge inférieur à 15 ans et le sexe féminin sont également des facteurs exposant à un sur-risque dans cette étude [3]. En 2011, en France, près de 10 % des consultants des centres antirabiques ont été exposés lors de contacts survenus à l'étranger. Sur 746 consultants, 39 % l'ont été en Asie, 30 % en Afrique (principalement du Nord) et 29 % en Europe ou en Amérique [4].

Les voyageurs doivent éviter les contacts avec les animaux, notamment les chiens et les chats, et avec les animaux en liberté ou captifs. Pour les voyageurs qui font de la spéléologie, la simple exposition à l'air des grottes n'est pas dangereuse, mais ils ne doivent pas toucher les chauves-souris. Dans tous les pays du monde, un contact suspect avec des chauves-souris justifie une prophylaxie post-exposition.

3.4.2 - Cas de rage chez les voyageurs

Au cours de la dernière décennie, 22 cas de rage confirmés chez des voyageurs ont fait l'objet de publications. Vingt étaient importés vers l'Europe et les Etats-Unis, 2 vers le Japon et 1 vers Taïwan. La majorité était des hommes ; 2 cas sont survenus chez des enfants. Une morsure de chien est incriminée dans tous les cas sauf un (chauve-souris) ; 3 cas sont survenus pour des séjours d'une durée inférieure à 15 jours ; 12 ont été contaminés lors de séjour en Asie, 7 en Afrique, 3 en Amérique Latine [5].

En France, on démontre depuis 1970, 20 cas de rage humaine d'importation. Près de la moitié sont survenus chez des enfants de 3 à 10 ans, 85 % provenaient d'Afrique (Algérie, Maroc, Gabon...), 90 % étaient dus à des morsures de chien. Le dernier cas, autochtone, déclaré en 2008 est survenu en Guyane chez un homme infecté par un virus desmodin (virus de chauve-souris mais appartenant à l'espèce virus de la rage) ; l'animal à l'origine de la contamination n'a pas pu être identifié en raison des très nombreux contacts du patient avec des animaux appartenant à diverses espèces [6].

3.4.3 – Mesures de prévention

Les voyageurs doivent éviter les contacts avec les animaux errants, notamment les chiens et les chats et avec les animaux en liberté ou captifs. Pour les voyageurs qui font de la spéléologie, la simple exposition à l'air des grottes n'est pas dangereuse, mais ils ne doivent pas toucher les chauves-souris. Dans la plupart des pays du monde, un contact suspect avec des chauves-souris justifie une prophylaxie post-exposition. Une attention particulière doit être prêtée aux enfants qu'il faudra éviter de laisser sans surveillance avec des animaux (chiens, chats...) susceptibles de les mordre. Une morsure nécessite le nettoyage soigneux et immédiat de la plaie à l'eau et au savon (pendant 10 minutes selon l'OMS).

3.4.4 - Indications de la vaccination pré-exposition du voyageur

L'OMS qui publie une carte des pays à risque (http://www.who.int/ith/maps/ITH-rabies09_FR.pdf) définit quatre catégories de zones à risque : absence de risque (zones où il n'y a pas de rage), risque faible, risque modéré et risque élevé (zones où la rage canine est endémique). Le classement repose principalement sur les espèces animales hôtes chez lesquelles le ou les virus rabiques sont présents dans le pays – chauves-souris et/ou autres animaux sauvages et/ou chiens et sur l'existence de données fiables issues de la surveillance en laboratoire chez ces espèces réservoirs. L'accès à des soins médicaux corrects et aux vaccins antirabiques modernes a également été pris en considération pour chaque pays. Dans les pays appartenant aux catégories 2 à 4, la vaccination antirabique préventive (pré-exposition) est recommandée pour les voyageurs présentant certaines caractéristiques [7].

- **Catégorie 1** : absence de risque.
- **Catégorie 2** : risque faible. Dans ces pays, les voyageurs qui ont des activités pouvant les mettre en contact direct avec des chauves-souris (par exemple les animaliers, les chercheurs, les vétérinaires et les touristes qui partent à l'aventure

dans des zones où les chauves-souris sont nombreuses) devraient bénéficier de la prophylaxie préventive.

- **Catégorie 3** : risque modéré. Dans ces pays, les voyageurs qui ont des activités pouvant les mettre en contact direct avec des chauves-souris ou d'autres animaux sauvages, notamment des carnivores (par exemple les animaliers, les chercheurs, les vétérinaires et les touristes qui se rendent dans des zones où les chauves-souris et les animaux sauvages sont nombreux), devraient bénéficier de la prophylaxie préventive.
- **Catégorie 4** : risque élevé. Dans ces pays, les voyageurs qui passent beaucoup de temps dans des zones rurales où ils pratiquent des activités comme la course à pied, le cyclisme, le camping ou la randonnée doivent bénéficier de la prophylaxie préventive. Elle est recommandée également aux personnes exposées à un risque professionnel important, comme les vétérinaires, et aux expatriés vivant dans des zones où ils risquent d'être exposés à des animaux domestiques, en particulier des chiens, et à des carnivores sauvages. Les enfants doivent être vaccinés car ils sont plus exposés du fait qu'ils jouent avec les animaux, en particulier les chiens et les chats, et qu'ils peuvent être mordus plus grièvement ou qu'ils sont moins susceptibles de signaler un contact avec un animal soupçonné d'être enragé.

3.4.5 - Vaccination pré-exposition

La vaccination préventive pré-exposition nécessite l'administration de 3 doses intramusculaires de 1 ml ou 0,5 ml de vaccin sur culture cellulaire ou sur œuf embryonné administré par voie intramusculaire aux jours 0, 7, 21 ou 28. Chez l'adulte, le vaccin doit toujours être injecté dans le muscle deltoïde du bras, chez le jeune enfant (âgé de moins de 2 ans), il est recommandé de faire l'injection dans la partie antéro-latérale de la cuisse. Le muscle fessier est à exclure dans tous les cas. Pour réduire le coût des vaccins sur culture cellulaire destinés à la vaccination pré-exposition, de nombreux pays ont recours à la voie intradermique d'un volume de 0,1 ml. Cette pratique nécessite un personnel formé à cet effet. Les flacons ne se conservant que 6 heures une fois ouverts, on vaccinera plusieurs personnes pendant ce délai. La voie intradermique n'a pas l'AMM en France, ni dans la plupart des pays occidentaux car elle n'a pas été demandée par les fabricants. La prise concomitante de Chloroquinine peut réduire la réponse en anticorps après injection intradermique du vaccin préparé sur culture cellulaire. Les trois doses de vaccin induisent une mémoire immunitaire persistante qu'un rappel vaccinal réactive très rapidement. Des schémas accélérés de vaccination (2 doses à J0 et J7) ont été proposés et pourraient être une option pour les voyageurs de dernière minute si les résultats préliminaires d'efficacité vaccinale étaient confirmés par des séries plus larges [8,9].

3.4.6 – Couverture vaccinale des voyageurs

L'interrogatoire de près de 8 000 voyageurs quittant l'aéroport de Bangkok en 2010-2011 révèle que 11 % d'entre eux avaient bénéficié d'un schéma complet de pré-exposition, 15 % 1 ou 2 doses et que le risque d'être mordu s'établit à 1,10/100 voyageurs par mois, celui d'être léché à 3,12. Parmi les personnes mordues, seules 37 % se sont rendues à l'hôpital pour un traitement post-exposition [10].

D'après plusieurs études, le principal motif de non-vaccination est le coût des vaccins, devant la méconnaissance du risque par les voyageurs et par les médecins, la programmation à la « dernière minute » du voyage [5].

3.4.7 - Rappel de vaccination pré-exposition

Jusqu'à présent en France, il était recommandé au voyageur qui restait exposé au-delà de la première année un rappel à 1 an puis tous les 5 ans.

Pour l'OMS depuis 2005, les doses de rappel de vaccin antirabique ne sont plus nécessaires chez les personnes vivant ou se rendant dans des zones à haut risque qui ont déjà reçu une

série primaire complète d'injections prophylactiques de vaccin antirabique avant ou après l'exposition [11].

Un taux d'anticorps protecteur est maintenu au-delà de 10 ans après l'administration de 3 doses par voie intradermique [12].

Plusieurs études montrent que l'immunité obtenue après une série de 3 injections de vaccin est durable et qu'après exposition animale 2 injections de rappel sans immunoglobuline sont suffisantes même si le délai après la vaccination initiale est supérieur à 5 ans [13].

Pour le voyageur exposé durablement, les injections de rappel à 1 an et plus ne sont donc pas nécessaires, sous réserve d'une revaccination rapide après exposition.

3.4.8 – Vaccination post-exposition applicable aux personnes antérieurement vaccinées

Pour les personnes exposées à la rage qui peuvent attester d'une vaccination préventive antérieure complète (vaccin sur culture cellulaire) ou d'une prophylaxie post exposition complète, il convient de délivrer une nouvelle dose par voie IM à J0 puis une à J3. L'administration d'immunoglobulines antirabique n'est pas indiquée dans un tel cas [11].

Références

- 1 – Gongal G, Wridgh A.E. Human Rabies in the WHO Southeast Asia Region : Forward Steps for Elimination – july 2011
Disponible sur <http://www.hindawi.com/journals/apm/2011/383870/>
- 2 – Steffen R, Amitirigala I, Mutsch M. Health risks among travelers – need for regular updates. J Travel Med 2008; 15: 145-46.
- 3 – Gautret P, Schwartz E, Shaw M, Soula G, Gazin P, Delmont J et al. GeoSentinel Surveillance Network Animal-associated injuries and related diseases among returned travellers: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. Vaccine, 2007, 25, 2656-63.
- 4 – Gautret P, Adehossi E, Soula G, et al. Rabies exposure in international travelers : do we miss the target ? Int Infect Dis., 2010, 14(3):e243-6.
- 5 – Gautret P, Parola Ph. Rabies vaccination for international travellers. Vaccine, 2012, 30, 126-33.
- 6 – Rapport d'activité du CNR Rage, Institut Pasteur, année 2009
Disponible sur <http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004f-0qu/ra-cnr-rage-2009.pdf>
- 7 – Voyages internationaux et santé. Situation au 1er janvier 2010. Chap. Rage, 137-43, Ed OMS 2010
- 8 – Khawplod P, Wilde H, Benjavongkulchai (M), et al. Immunogenicity study of abbreviated rabies preexposure vaccination schedules Vaccination. J Travel Med, 2007, 14, 173-76
- 9 - Mills D,J, Lau C, Fearnley E, Weinstein P. The immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule - A case series of 420 travelers. J Travel Med, 2011, 18, 327-32.
- 10 - Piyaphanee W, Kittittrakul C, Lawpoolsri S, et al. Risk of Potentially Rabid Animal Exposure among Foreign Travelers in Southeast Asia. PLoS Negl Trop Dis., 2012, 6(9):e1852.
- 11 -World Health Organization – Organisation Mondiale de la Santé. Vaccin antirabique : note d'information de l'OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2010, 32, 85, 309-20.

Disponible sur <http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf>

- 12 - Brown D, Featherstone JJ, Fooks AR, et al. Intradermal pre-exposure rabies vaccine elicits long lasting immunity. *Vaccine*, 2008, 26, 31, 3909-12.
- 13 - Suwansrinon K, Wilde H, Benjavongkulchai M, et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity. *Vaccine*, 2006, 24(18):3878-80.

3.5 – Vaccination pré-exposition et suivi des professionnels et des chiroptérologues exposés à la rage

3.5.1 - Suivi vaccinal des professionnels exposés à la rage

3.5.1.1 - Vaccination préventive

La vaccination préventive est recommandée à toute personne soumise à un risque continu, fréquent ou accru d'exposition au virus de la rage, en raison de son lieu de résidence ou de la nature de sa profession (personnel de laboratoire manipulant ce virus ou d'autres lyssavirus, vétérinaires et manipulateurs d'animaux, par exemple).

Parmi ces personnes, elle est obligatoire pour les professionnels qui, dans leurs activités, sont soumis à un risque continu ou fréquent d'exposition. C'est par exemple le cas des individus exposés en milieu de laboratoire à des concentrations élevées de virus rabique (ou d'autres lyssavirus) que ce soit pour la production de vaccin, à des fins d'études virologiques ou dans un but de diagnostic chez l'animal ou chez l'homme.

Le protocole de vaccination préventive comprend 3 injections par voie IM selon le schéma suivant, le jour 0 étant le jour de la première injection : J0, J7 et J28 (ou 21).

3.5.1.2 - Suivi des professionnels vaccinés

Des rappels périodiques sont recommandés à titre de précaution supplémentaire pour les personnes soumises par leur profession à un risque continu ou fréquent d'exposition.

Cependant, les recommandations de l'OMS en matière de rappel ont changé de manière significative en 2010 sur la base d'études : [1,2] qui montraient que la réponse anamnétique à un rappel post-exposition restait suffisante jusqu'à 20 ans après le dernier rappel. En conséquence, les rappels systématiques (y compris celui à 1 an) ne sont actuellement plus recommandés [3,4,5,6].

Le titre d'anticorps antirabiques supérieur ou égal à 0,5 UI/ml, reconnu par l'OMS, a été considéré comme le niveau approprié pour démontrer l'immunité contre la rage. Dans ces études, la proportion de sujets ayant un taux d'anticorps antirabiques ≥ 0.5 UI/ml un an après une primo-vaccination complète varie de 50.9 % à 100 % tous protocoles de vaccination confondus, et de 60,6 % à 100 % pour le protocole de vaccination à 3 injections. Les résultats publiés mettent en évidence l'influence bénéfique d'un rappel, notamment du rappel un an après la primo-vaccination, dans le maintien d'un taux d'anticorps antirabiques protecteur. Quatorze jours après le rappel effectué un an après la primo-vaccination, 100 % des sujets ont un taux d'anticorps antirabiques supérieur à 0.5 UI/ml. Généralement, la moyenne géométrique de ces titres en anticorps antirabiques après l'injection de rappel est beaucoup plus élevée en raison d'une réponse anamnétique marquée, indiquant une bonne mémoire immunologique. La plupart des articles cités recommandent l'administration d'une dose de rappel un an après la primo-vaccination [7,8,9,10,11,12].

Le contrôle sérologique permet d'ajuster la fréquence de rappel au niveau de la réponse de chaque individu ne rendant pas nécessaire la multiplication des injections de rappel.

Dans tous les cas, la surveillance sérologique des professionnels est préférable à l'administration systématique de rappels. Un rappel sera effectué seulement si le titre en anticorps neutralisants est inférieur 0,5 UI/ ml.

Différentes catégories de personnels peuvent être distinguées pour la périodicité de ces contrôles suivant leur degré d'exposition au risque :

- Les professionnels vaccinés qui, dans leurs activités, ne sont pas soumis à un risque continu ou fréquent d'exposition mais qui de par leur activité peuvent être exposés à des cas de rage importés comme certains personnels des services vétérinaires, des fourrières, des centres de quarantaine ou peuvent être amenés à manipuler des chauves-souris comme dans les centres de soins à la faune sauvage, doivent bénéficier d'une surveillance sérologique tous les 2 ans à partir de la fin de la première année, sans qu'un premier rappel systématique soit effectué au cours de la première année.
- Les professionnels vaccinés soumis à un risque continu ou fréquent, c'est à dire pouvant être exposés en milieu de laboratoire à des concentrations élevées de lyssavirus vivant, doivent bénéficier d'un contrôle sérologique 15 jours après la primo-vaccination, et d'un test sérologique 6 mois après. Si le titre d'anticorps antirabiques neutralisants devient inférieur à 0,5 UI/ml, une injection de rappel doit être pratiquée. Dans le cas contraire, on attendra encore 6 mois, c'est-à-dire 1 an après le début de la primo-vaccination, pour pratiquer l'injection de rappel qui doit être systématique. Par la suite un contrôle sérologique sera pratiqué tous les 6 mois et un rappel sera administré à chaque fois que le titre d'anticorps sera inférieur à 0,5 UI/ ml.

Ces recommandations s'appliquent pour les personnes immuno-compétentes. Dans le cas contraire, il est souhaitable de prendre avis auprès des experts du CNR de la rage.

Dans le cas où la surveillance sérologique n'est pas possible, la périodicité des rappels sera systématiquement de 2 ans pour les professionnels vaccinés qui, dans leurs activités, ne sont pas soumis à un risque continu ou fréquent d'exposition et de 1 an pour les professionnels vaccinés pouvant être exposés en milieu de laboratoire à des concentrations élevées de virus rabique.

3.5.1.3 - Commentaires sur les modalités du suivi sérologique

Les titres en anticorps antirabiques mesurés par la technique ELISA présentent une bonne corrélation avec ceux obtenus par la technique de séroneutralisation (RFFIT), qui est la technique de référence, si on considère le seuil de niveau minimum de 0,5 UI/ml utilisé comme indicateur de protection [13,14]. Cette technique ELISA étant disponible dans plusieurs laboratoires en France, elle devra être privilégiée. En cas de résultats inférieurs à 0,5 UI (ou UE)/mL obtenus chez un même patient de manière répétée et ce en dépit de l'injection de rappel, il est possible de faire appel à la technique RFFIT qui permet de titrer spécifiquement les anticorps neutralisants. Dans ce cas, les prélèvements devront être envoyés pour analyse au Centre national de référence de la rage.

3.5.1.4 - Prophylaxie post-exposition des personnels vaccinés

Les recommandations concernant la PPE des personnels vaccinés suivent celles générales de l'OMS concernant la PPE des personnes vaccinées [5,6]. La vaccination préventive ne dispense pas d'injections de rappel en cas d'exposition

avérée. Dans ce cas, les indications de la prophylaxie post-exposition dépendent du type de contact et le Centre antirabique adapte sa prescription au cas par cas, selon les modalités suivantes :

- en l'absence de pénétration possible du virus dans l'organisme (contact au travers de gant, projection sur lunette, liquide infectieux sur blouse, etc.), aucun rappel n'est nécessaire.
- en cas de pénétration potentielle du virus dans l'organisme (respiration d'aérosols, coupure, excoriation cutanée avec du matériel contaminé, projection de suspension virale sur des muqueuses, etc.), il suffit de délivrer immédiatement 1 dose de vaccin par voie intramusculaire (J0) et une autre dose à J3. L'administration d'immunoglobuline antirabique n'est pas indiquée dans un tel cas. Le calcul de la périodicité du suivi sérologique et des injections de rappel s'appuiera alors sur la date de cette dernière injection de vaccin.

3.5.2 - Suivi vaccinal des chiroptérologues exposés à la rage

3.5.2.1 - Vaccination préventive et protection des chiroptérologues

La manipulation des chiroptères, qui ne devrait être effectuée que par des personnes dûment autorisées, ne doit pas se faire sans utiliser des moyens de protection individuels. Par ailleurs, ne doivent être habilitées à manipuler des chiroptères que les personnes correctement vaccinées contre la rage et ayant fait la preuve d'une séroconversion efficace, constatée sur un taux d'anticorps suffisant.

Les lyssavirus des chauves-souris en France appartiennent aux génotypes 5 et 6 alors que les vaccins antirabiques courants à usage humain et les gammaglobulines sont fabriqués à partir de souches de génotype 1 et en conséquence, la connaissance du taux d'anticorps protecteurs neutralisants induits par le vaccin antirabique actuellement disponible vis-à-vis des virus des chauves-souris est encore incomplète et la protection conférée probablement imparfaite. Le groupe de travail du CSHPF a donc préconisé en 2005 un titre plus élevé (1 UI/ml au lieu de 0,5) comme seuil de séroconversion correcte [15].

Le protocole de vaccination préventive comprendra 3 injections selon le schéma suivant, le jour 0 étant le jour de la première injection : J0, J7 et J28 (ou 21) et un rappel un an après.

3.5.2.2 - Suivi des chiroptérologues vaccinés

Selon l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France en 2005 [16], la surveillance sérologique est effectuée par un Centre antirabique 15 jours après la primovaccination. Par la suite, un contrôle sérologique sera pratiqué 2 semaines après le rappel à 1 an puis tous les ans avant la saison de capture (printemps). La fréquence des rappels sera déterminée en fonction du taux d'anticorps lors du contrôle sérologique annuel :

- Si le taux d'anticorps antirabiques est supérieur ou égal à 1 UI/ml, le titre est jugé suffisant et un contrôle sérologique sera programmé l'année suivante.
- Si le taux d'anticorps antirabiques neutralisants est inférieur à 1 UI/ml, un rappel vaccinal suivi d'un contrôle sérologique au minimum 15 jours plus tard est nécessaire.

Les prélèvements devront être envoyés pour analyse au Centre national de référence de la Rage qui assurera ce dosage par la méthode RFFIT. L'exposition aux lyssavirus des chiroptères devrait être limitée, et arrêtée dès que le contrôle sérologique met en évidence un taux d'anticorps est inférieur à 1 UI/ml.

3.5.2.3 - Prophylaxie post-exposition des chiroptérologues

En cas d'exposition aux lyssavirus de chiroptères, le Centre antirabique adapte sa prescription au cas par cas, selon les modalités suivantes définies par l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France en 2005 [15] :

Il est impérativement recommandé de pratiquer un rappel immédiat et deux modalités peuvent se présenter selon l'avis d'expert :

- On dispose d'un résultat sérologique antérieur datant de moins d'un an supérieur ou égal à 1 UI/ml : une dose de vaccin sera administrée à J0, et un contrôle sérologique effectué après J15.
- On ne dispose pas de ce résultat sérologique ou le résultat est inférieur à 1 UI/ml : une dose de vaccin est administrée (J0) et une autre dose 3 jours après (J3). Une sérologie sera pratiquée à J7 pour contrôler les anticorps antirabiques et évaluer la suite de la prise en charge thérapeutique (poursuite ou non du protocole post-exposition).

En cas de résultat sérologique insuffisant (inférieur à 1 UI/ml), le protocole vaccinal post-exposition sera poursuivi et un contrôle sérologique effectué au minimum 15 jours après la fin du traitement. Il n'est pas indiqué d'administrer des immunoglobulines dans cette situation.

Dans le cas particulier de personnes exposées fréquemment (c'est-à-dire de chiroptérologues mordus de manière récurrente, du fait de la pratique de cette activité de loisirs qui peut être hebdomadaire), il paraît illusoire voire contre-productif de proposer un rappel à chaque exposition (surtout hebdomadaire), d'autant plus que les conséquences d'injections itératives pour la santé de ces personnes ne sont pas connues. Ces personnes se contaminant régulièrement devraient être fortement sensibilisées aux moyens de se protéger voire être dissuadées de manipuler des chauves-souris. Il est néanmoins indispensable que ces personnes soient suivies par un Centre antirabique. Ces situations constituent des cas particuliers pour lesquels aucune donnée ou étude ne permet de proposer une conduite à tenir générale à appliquer dans tous les cas de figure. Une attitude thérapeutique doit être décidée au cas par cas par le Centre antirabique en relation avec le CNR de la rage en attendant la disponibilité de données scientifiques sur l'évolution du titre en anticorps chez ces personnes et particulièrement de la correspondance entre les titres obtenus envers les souches RABV (CVS) et les titres envers les isolats de lyssavirus de chauves-souris [15].

3.5.2.4 - Commentaires sur le suivi sérologique

D'un point de vue général, un titre supérieur ou égal à 0,5 UI/ml est communément admis comme le taux d'anticorps indiquant une séroconversion correcte (taux dit « protecteur ») dans le cadre de la protection vis à vis des isolats de lyssavirus de l'espèce RABV [5,6]. Il s'agit d'une valeur empirique, validée seulement par l'observation, et sur laquelle l'OMS s'est toujours fondée. Ce seuil n'a jamais été mis en défaut par l'analyse rétrospective des cas de rage chez l'homme. Cependant le groupe de travail du CSHPF [16] a considéré qu'il n'existait aucune validation scientifique de la valeur protectrice des titres en anticorps antirabiques en cas d'exposition aux lyssavirus de chauves-souris. Le groupe de travail du CSHPF [16] a donc préconisé un titre plus élevé (1 UI/ml) comme seuil de séroconversion correcte en raison de l'absence de protection croisée complète entre les espèces RABV et les autres espèces de lyssavirus. Il s'agit ici d'avis d'experts qui ont été repris par le CSHPF dans son avis [15]. Considérant l'absence de données plus précises sur le sujet depuis 2005, ce seuil est repris dans les présentes recommandations.

Les contrôles sérologiques sont effectués par la technique RFFIT au Centre national de référence de la rage.

Références

- 1 - Suwansrinon K, Wilde H, Benjavongkulchai M, *et al.* Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity. *Vaccine*, 2006, 24(18):3878-80.
- 2 - Brown D, Featherstone JJ, Fooks AR, *et al.* Intradermal pre-exposure rabies vaccine elicits long lasting immunity. *Vaccine*, 2008, 26, 31, 3909-12.
- 3 - WHO expert consultation on rabies : first report. WHO technical report series; 931. Geneva, WHO 2005; 88 p.
- 4 – WHO. Rabies vaccines: WHO position paper 2007. *Weekly Epidemiological Record* 82(49/50): 425-36.
- 5 – WHO. Rabies vaccines: WHO position paper 2010. *Weekly Epidemiologic Record* 85(32): 309-20.
- 6 - WHO expert consultation on rabies second report. WHO technical report series; Geneva: WHO,2013; in press.
- 7 - Strady A., Lienard M., Ajjan N. Vaccination antirabique préventive en milieu professionnel exposé : étude prospective et comparative d'immunogénicité sur 5 ans. *Presse Med* 1993, 22(12): 572-76.
- 8 - Strady A., Lang J., Lienard M., Blondeau C., Jaussaud R., Plotkin S. A. 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): 1290-95.
- 9 - Simani S., Amirkhani A., Farahtaj F., Hooshmand B., Nadim A., Sharifian J., *et al.* Evaluation of the effectiveness of preexposure rabies vaccination in Iran. *Arch Iran Med* 2004, 7(4): 251-55.
- 10 – Morris J., Crowcroft N. S., Fooks AR., Brookes SM., Andrews N. Rabies antibody levels in bat handlers in the United Kingdom: immune response before and after purified chick embryo cell rabies booster vaccination. *Hum Vaccin* 2007, 3(5): 165-70.
- 11 - Strady C, Andreoletti L, Baumard S, Servettaz A, Jaussaud R, Strady A. Immunogenicity and booster efficacy of pre-exposure rabies vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103 : 1159-64.
- 12 - Lim PL., Barkham TM. Serologic response to rabies pre-exposure vaccination in persons with potential occupational exposure in Singapore. *Int J Infect Dis* 2010, 14(6): e511-513.
- 13 - Feyssaguet M., Dacheux L., Audry L., Compoint A., Morize J. L., Blanchard I., *et al.* Multicenter comparative study of a new ELISA, PLATELIA RABIES II, for the detection and titration of anti-rabies glycoprotein antibodies and comparison with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) on human samples from vaccinated and non-vaccinated people. *Vaccine* 2007, 25(12): 2244-51.
- 14 - Welch R. J., Anderson B. L., Litwin CM. (2009). An evaluation of two commercially available ELISAs and one in-house reference laboratory ELISA for the determination of human anti-rabies virus antibodies. *J Med Microbiol* 2009 ; 58(6): 806-10.
- 15 - Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, (2005) Sections Maladies Transmissibles, relatif 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, rendu dans sa séance du 14 janvier 2005.

16 - Rapport du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France : 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, 2005

ANNEXE

Recommandations relatives à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition, au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage : voyageurs, professionnels, chiroptérologues

Voyageurs partant en séjour dans une zone d'enzootie rabique	
Vaccination pré-exposition	3 doses (J0, J7, J21-28)
Rappel et suivi sérologique	Pas de rappel à 1 an, ni à 5 ans Pas de suivi sérologique
Conduite à tenir lors des voyages suivants*	Pas de rappel

*Prendre conseil auprès d'un Centre antirabique en ce qui concerne les enfants âgés de moins de 6 ans.

Voyageurs exposés lors d'un séjour dans une zone d'enzootie rabique	
Vaccination post-exposition si primovaccination	2 doses (J0, J3) Pas d'Ig spécifiques
Vaccination post-exposition si non préalablement vacciné	4 doses ou 5 doses + Ig spécifiques (selon protocole OMS)

Professionnels exposés selon le niveau de risque		
	Risque exposition faible¹	Risque exposition élevé²
Vaccination pré-exposition	- 3 doses (J0, J7, J21-28)	- 3 doses (J0, J7, J21-28)
Rappel et suivi sérologique	<ul style="list-style-type: none"> - suivi sérologique tous les 2 ans à partir de la fin de la 1^{ère} année - pas de rappel systématique y compris à 1 an - rappel si Ac < 0,5 UI/ml 	<ul style="list-style-type: none"> - suivi sérologique 15 jours après la primovaccination puis tous les 6 mois à partir de la fin du 1^{er} semestre - rappel systématique à 1 an - et rappel si Ac < 0,5 UI/ml
Vaccination post-exposition si primovaccination complète chez un patient immunocompétent	<p style="text-align: center;">2 doses (J0, J3)</p> <p style="text-align: center;">Pas d'Ig spécifiques</p>	
Vaccination post-exposition si non préalablement vacciné	<p style="text-align: center;">4 doses ou 5 doses + Ig spécifiques (selon protocole OMS)</p>	

¹ Ceux qui peuvent être exposés à des cas de rage importés comme certains personnels des services vétérinaires, des fourrières, des centres de quarantaine ou ceux qui peuvent être amenés à manipuler des chauves-souris comme dans les centres de soins à la faune sauvage.

² Ceux qui peuvent être exposés dans les laboratoires à des concentrations élevées de lyssavirus vivant.

Chiroptérologues	
Vaccination pré-exposition	3 doses (J0, J7, J21-28) + contrôle sérologique à J15
Rappel et suivi sérologique *	Rappel systématique à 1 an puis sérologie annuelle avant la saison de capture et rappel si $Ac < 1$ UI/ml avec contrôle sérologique entre 3 et 15 jours + tard
Vaccination post-exposition si primovaccination complète chez un patient immunocompétent	<p>$Ac \geq 1$ UI/ml datant de moins de 1 an → 1 dose de rappel à J0 + contrôle sérologique entre J3 et J10. Pas d'Ig.</p> <p>$Ac \leq 1$ UI/ml ou pas de résultat connu datant de moins de 1 an → 1 dose de rappel à J0 et une à J3 + contrôle sérologique à J10. Pas d'Ig</p> <p>Si $Ac \leq 1$ UI/ml : poursuite du protocole post-exposition + contrôle sérologique 10 jours après</p> <p>Si $Ac > 1$ UI/ml : arrêt du protocole post-exposition après 2 doses</p>
Vaccination post-exposition si non préalablement vacciné	5 doses + Ig spécifiques (selon protocole OMS)

* Suivi sérologique effectué par technique de séroneutralisation (RFFIT) au CNR de la rage (Recommandations CSHPF 2005).

GLOSSAIRE

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CAR	Centre antirabique
CDC	<i>Centre for Disease control and prevention (Atlanta, USA)</i>
CHMP	<i>Committee for Human Médical Products</i>
CNR	Centre national de référence
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations du HCSP
DGS	Direction générale de la santé
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDR	Facteur de risque
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
IHA	Inhibition de l'hémagglutination
InVS	Institut de veille sanitaire
MSA	Mutualité sociale agricole
NHS	<i>National Health Service</i>
OIE	Organisation mondiale de la santé animale
OMS	Organisation mondiale de la santé
PMV	Primo-vaccination
PPE	Prophylaxie post-exposition
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SAR	Sérothérapie antirabique
TSC	Taux de séroconversion

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	3
SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
1 - Rappels sur la rage et situation épidémiologique au niveau international, européen et national	7
1.1 - Dans le monde	7
1.2 - En Europe	9
1.3 - En France	9
1.4 - Modalités de transmission	9
1.5 - Physiopathologie	9
1.6 - Clinique	10
1.7 - Méthodes diagnostiques	10
2 - Recommandations actuelles en France et dans quelques pays	12
2.1 - Concernant la prophylaxie pré-exposition	12
2.2 - Concernant la prophylaxie post-exposition (PPE)	12
3 - Les vaccins antirabiques	14
3.1 - Vaccins disponibles en France	14
3.1.1 - <i>Schéma de vaccination</i>	14
3.1.2 - <i>Mode d'administration</i>	14
3.2 - Profil de sécurité d'emploi des vaccins rabiques disponibles en France	14
3.2.1 - <i>Bilan de pharmacovigilance</i>	14
3.2.2 - <i>Données de la littérature</i>	15
3.2.3 - <i>Conclusion</i>	15
3.3 - Données sur l'immunité post vaccinale à long terme et intérêt du rappel à un an	16
3.4 - Vaccination pré-exposition et suivi du voyageur	17
3.4.1 - <i>Le risque d'exposition des voyageurs</i>	17
3.4.2 - <i>Cas de rage chez les voyageurs</i>	18
3.4.3 - <i>Mesures de prévention</i>	18
3.4.4 - <i>Indications de la vaccination pré-exposition du voyageur</i>	18
3.4.5 - <i>Vaccination pré-exposition</i>	19
3.4.6 - <i>Couverture vaccinale des voyageurs</i>	19
3.4.7 - <i>Rappel de vaccination pré-exposition</i>	19
3.4.8 - <i>Vaccination post exposition applicable aux personnes antérieurement vaccinées</i>	20
3.5 - Vaccination pré-exposition et suivi des professionnels et des chiroptérologues exposés à la rage	21
3.5.1 - <i>Suivi vaccinal des professionnels exposés à la rage</i>	21
3.5.1.1 - <i>Vaccination préventive</i>	21
3.5.1.2 - <i>Suivi des professionnels vaccinés</i>	21

3.5.1.3 - <i>Commentaires sur les modalités du suivi sérologique</i>	22
3.5.1.4 - <i>Prophylaxie post-exposition des personnels vaccinés</i>	22
3.5.2 - <i>Suivi vaccinal des chiroptérologues exposés à la rage</i>	23
3.5.2.1 - <i>Vaccination préventive et protection des chiroptérologues</i>	23
3.5.2.2 - <i>Suivi des chiroptérologues vaccinées</i>	23
3.5.2.3 - <i>Prophylaxie post-exposition des chiroptérologues</i>	24
3.5.2.4 - <i>Commentaires sur le suivi sérologique</i>	25
ANNEXE	27
GLOSSAIRE	30
TABLE DES MATIERES	31
TABLEAUX & FIGURES	
Tableau 1 - Classification des lyssavirus	8
Tableau 2 - Recommandations OMS - Indication des immunoglobulines et du vaccin antirabique en fonction de l'exposition chez le sujet non préalablement vacciné	11
Fig. 1 - Répartition du risque de rage dans le monde	7

Vaccinations contre la rage et prophylaxie post-exposition Recommandations

La rage est une zoonose virale due à un lyssavirus qui se caractérise par une encéphalite inéluctablement mortelle une fois les signes cliniques déclarés. Elle est présente de manière enzootique dans plus de 100 pays et plus particulièrement en Asie et en Afrique. Tous les mammifères peuvent être atteints ; les carnivores terrestres et les chauves-souris (chiroptères) constituent les espèces hôtes principales appelées aussi réservoirs du virus.

Afin de clarifier les recommandations applicables en France pour la prévention de la rage chez les personnes susceptibles d'être exposées de par leur profession, leurs activités ou leurs voyages, le Haut Conseil de la santé publique a examiné la question des injections de rappel et du protocole de prophylaxie post-exposition chez un sujet vacciné.

Il a pris en compte la situation épidémiologique internationale, européenne et nationale, les risques encourus par les personnes exposées, ainsi que les données disponibles sur les vaccins antirabiques. Tous ces éléments sont détaillés dans ce rapport qui accompagne l'avis.

Pour chacune des catégories de population concernées, notamment voyageurs et professionnels, le Haut Conseil de la santé publique fait des recommandations relatives aux indications et aux modalités de la vaccination antirabique préventive, du traitement post-exposition et du suivi sérologique.