

AVIS

relatif au traitement post-exposition de la rage

3 juillet et 25 septembre 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 4 octobre 2016 par la direction générale de la santé (DGS), pour actualiser les recommandations de prophylaxie post-exposition (PPE) en raison de l'évolution de l'épidémiologie de la rage en France. En effet, il est noté l'absence de cas autochtones parmi les mammifères non-volants et la persistance d'un nombre important de traitements post-exposition.

Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concernent les pays où la rage est endémique, ce qui n'est plus le cas en métropole. Toutefois, certaines personnes peuvent avoir été exposées lors d'un contact dans un pays où la rage est endémique ou avec un animal malade importé illégalement, et consultent dans un centre antirabique (CAR) en France, où les pratiques actuelles de prescription s'avèrent hétérogènes et peu standardisées.

Table des matières

I CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE MONDIAL	3
1. Introduction.....	3
2. Les différents lyssavirus, leurs réservoirs et leur distribution géographique.....	3
3. Evolution récente en Europe	6
II SITUATION EN FRANCE	7
1. Rage humaine en France.....	7
2. Rage animale en France métropolitaine.....	9
3. Les morsures animales en France – synthèse des données existantes.....	10
4. Cas particulier de la Guyane française	10
5. Autres territoires ultra-marins.....	10
III SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA RAGE ANIMALE ET HUMAINE EN FRANCE	12
2. Surveillance de la rage humaine.....	13
IV LA PROPHYLAXIE	15
1. Considérations générales	15
2. Recommandations de l'OMS	16
3. Analyse des pratiques en France, dérives éventuelles, problèmes rencontrés.....	17
V INDICATIONS DE LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION EN FRANCE	22
1. Première question : Estimer le risque d'exposition à la rage.....	22
2. Conduite à tenir selon les situations	23
3. Quelles modalités pour la PPE ?	27
VI LES CENTRES ANTIRABIQES	28
VII RECOMMANDATIONS	30
1. POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE ET L'ENTOURAGE AUTOUR D'UN CAS DE RAGE HUMAINE.....	30
2. RECOMMANDATIONS GENERALES	32
Références	35
ANNEXES	40
Annexe 1. Saisine	40
Annexe 2. Composition du Groupe de travail	41
Annexe 3. Comment faut-il traiter en post-exposition?.....	42
Annexe 4. Prise en charge financière de l'exposition rabique	51
Annexe 5. Liste des personnes qui doivent absolument être vues dans un CAR	52
GLOSSAIRE	53

I CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE MONDIAL

1. Introduction

La rage est une zoonose mortelle causée par des lyssavirus, virus neurotropes. Elle se transmet de l'animal à l'homme par morsure, griffure ou léchage sur plaie ou sur muqueuse. La transmission interhumaine n'est pas décrite, si ce n'est occasionnellement par greffe de tissus ou d'organes infectés [1] ou de façon anecdotique par transmission intrafamiliale (2 cas rapportés à ce jour [2]), ou materno-fœtale [3,4]. La période d'incubation du virus est habituellement de 20 à 60 jours chez l'Homme mais peut varier de plusieurs jours à plusieurs années. Elle se présente sous deux formes cliniques. La forme la plus commune, la rage furieuse, se manifeste par les symptômes classiques mais inconstants d'hydrophobie ou d'aérophobie avec une encéphalite à évolution rapide et le décès systématique du sujet infecté. La forme paralytique se caractérise par une paralysie flasque progressive qui évolue plus lentement et est plus difficile à diagnostiquer [5,6]. La maladie est quasi-constamment mortelle une fois qu'elle est déclarée, mais elle est évitable par une prophylaxie post-exposition (PPE) bien conduite et réalisée avant l'apparition des signes cliniques de rage, ce qui est rendu possible par la longue incubation de la maladie [7]. Aucun traitement étiologique n'est validé et l'accès au traitement, vaccins et immunoglobulines de bonne qualité, est encore souvent difficile voire impossible pour des raisons économiques, sociales et de politique sanitaire dans de nombreux pays [8]. En France, les ruptures d'approvisionnement de plus en plus fréquentes sont susceptibles de compromettre l'accès à ces médicaments et rendent nécessaire une rationalisation de leur usage [9]. La rage est encore responsable d'environ 60 000 décès chaque année dans le monde [10]. L'Asie est le continent le plus touché (60 % des cas), en particulier l'Inde qui déclare environ 20 000 morts par an¹. L'incidence de la rage est aussi élevée en Afrique qui, selon les estimations, comptabiliserait environ 40 % des cas.

L'OMS est à l'origine d'une initiative visant à éliminer la rage d'origine canine à l'horizon 2030, à travers une initiative coordonnée sur le modèle 'One Health', impliquant l'OMS, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Alliance mondiale contre la rage [11].

2. Les différents lyssavirus, leurs réservoirs et leur distribution géographique

Dix-sept espèces du genre *Lyssavirus* sont reconnues par l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)² et la majorité d'entre elles est retrouvée chez les chauves-souris (tableau 1). On distingue dans la nature de très nombreux cycles épidémiologiques associant chacun une espèce de lyssavirus à une, voire plusieurs espèce(s) animale(s) différente(s). Chaque lyssavirus est adapté étroitement à un hôte préférentiel qui lui sert de vecteur et de réservoir. Comme tous les virus à ARN, les lyssavirus présentent un taux élevé d'erreurs d'incorporation lors de la réplication de leur matériel génétique, leur procurant une vitesse de mutation élevée et une adaptabilité rapide à de nouvelles conditions environnementales et donc parfois à de nouvelles espèces animales [12,13,14]. Enfin, de nombreuses interventions humaines (translocation d'animaux infectés, vaccination antirabique des animaux domestiques et de la faune sauvage, évolution des comportements humains, etc.) modifient la nature génétique des virus circulants et la situation épidémiologique. De nouveaux lyssavirus sont régulièrement identifiés en particulier chez les chauves-souris. Le pouvoir pathogène de ces nouveaux virus pour l'homme est mal connu, bien que l'un d'entre eux (*Irkut lyssavirus*) soit suspecté d'être à l'origine d'un cas de rage humaine survenu en Russie en 2007 [15]. Il est donc indispensable de maintenir une étroite surveillance

1 WHO. Epidemiology and burden of disease. <https://www.who.int/rabies/epidemiology/en/>

² International Committee on Taxonomy of Viruses
https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdoviridae/795/genus-lyssavirus

de la rage au niveau national et international afin d'identifier rapidement l'émergence ou la réémergence de nouveaux risques.

Dans le monde, la rage a une répartition géographique très étendue avec des niveaux de risques différents ; une évaluation du risque rabique par pays est présentée par Public Health England sur son site ³. Les animaux peuvent aussi être infectés par des lyssavirus différents en fonction des régions. Les principaux animaux **réservoirs** (espèces sensibles qui entretiennent le cycle épidémiologique) sont les carnivores (chiens, renards roux, chiens viverrins, ratons-laveurs, mangoustes, renards arctiques) et les chauves-souris. Ces animaux peuvent infecter l'homme directement. De nombreux autres mammifères (exemples : singes, dromadaires ...) peuvent épisodiquement être porteurs de virus et l'excréter, sans entretenir de cycle épidémiologique.

Il faut cependant retenir que, dans le monde, plus de 99% des cas de rage humaine résultent d'une morsure de **chien** [16]. La répartition géographique des espèces "réservoir" en fonction des espèces virales est indiquée dans le tableau 1. Une information plus détaillée est disponible sur le site de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE)⁴.

Tableau 1. Espèces de virus de la rage listées par l'ICTV, principaux réservoirs et répartition géographique.

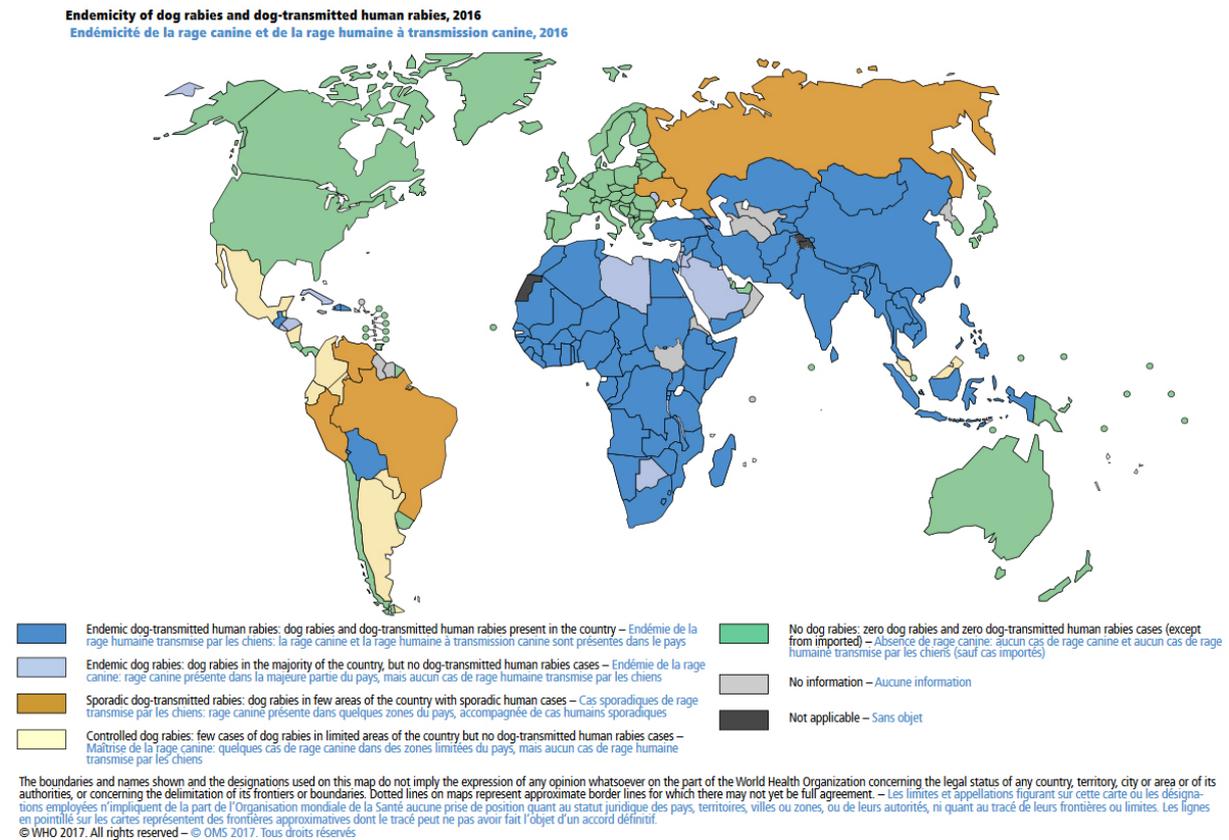
Espèce virale	Réservoir habituel	Répartition géographique
<i>Rabies lyssavirus</i>	Selon les régions : chien, carnivores sauvages (renard roux, renard polaire, chien viverrin, chacal, mangouste, otocyon, mouffette, raton laveur). Chauves-souris insectivores (et hématophages, sur le continent américain exclusivement).	Asie, Afrique, Amérique, Europe
<i>Lagos bat lyssavirus</i>	Chauves-souris frugivores, chat, chien	Nigéria, Ethiopie, Sénégal, République Centre Africaine, Zimbabwe, Afrique du Sud
<i>Mokola lyssavirus</i>	Musaraigne, chat, chien, rongeur	Nigéria, Ethiopie, Cameroun, République Centre Africaine, Zimbabwe, Afrique du Sud
<i>Duvenhage lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores	Afrique du Sud, Zimbabwe
<i>European bat 1 Lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores (essentiellement la sérotype commune),	Allemagne, Pologne, Ukraine, Pays Bas, France, Espagne
<i>European Bat 2 Lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores (essentiellement <i>Myotis</i> sp.)	Pays Bas, Danemark, Suisse, Finlande, Royaume Uni

³ <https://www.gov.uk/government/publications/rabies-risks-by-country/rabies-risks-in-terrestrial-animals-by-country>

⁴ https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/Diseasedistributionmap?disease_type_hidden=0&disease_id_hidden=23&selected_disease_name_hidden=Rabies+%28-+%29+&disease_type=0&disease_id_terrestrial=23&species_t=2&disease_id_aquatic=-999&species_a=2&sta_method=semesterly&selected_start_year=2020&selected_report_period=1&selected_start_month=1

<i>Australian bat lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores et frugivores (<i>Pteropus</i> sp., « renards volants »)	Australie
<i>Aravan lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores, découvert en 1991 chez un petit murin (<i>Myotis blythi</i>)	Kirghizstan
<i>Irkut lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores, découvert chez le murin à ventre blanc (<i>Murina leucogaster</i>)	Russie
<i>Khujand lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores, découvert en 2001 chez un murin à moustaches (<i>Myotis mystacinus</i>)	Tadjikistan
<i>West Caucasian bat lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores, découvert chez un minioptère de Schreiber (<i>Miniopterus schreibersii</i>)	Kirghizistan
<i>Shimoni bat lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores, découvert en 2009 chez une phyllorine de Commerson (<i>Hipposideros commersoni</i>)	Kenya
<i>Bokeloh bat lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores, découvert chez le vespertillon de Natterer (<i>Myotis nattereri</i>)	Allemagne, France, Pologne
<i>Ikoma lyssavirus</i>	Civette africaine (<i>Civettictis civetta</i>) (un seul cas décrit)	Tanzanie
<i>Lleida bat lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores, découvert en 2013 (Espagne) et en 2017 (France) sur un minioptère de Schreibers (<i>Miniopterus schreibersii</i>)	Espagne, France
<i>Gannoruwa bat lyssavirus</i>	Chauves-souris frugivores, découvert sur la grande chauve-souris d'Inde (<i>Pteropus giganteus</i>)	Sri Lanka
<i>Taiwan bat lyssavirus</i>	Chauves-souris insectivores, découvert en 2016 et 2017 sur deux chauves-souris pipistrelles japonaises (<i>Pipistrellus abramus</i>) à Taiwan	Taiwan

Figure 1. Endémicité de la rage canine et de la rage humaine à transmission canine, 2016. OMS 2017.



3. Evolution récente en Europe

La rage canine a disparu d'Europe de l'Ouest et du Nord dans les années 1940. Des cas d'importation réapparaissent cependant périodiquement dans les pays d'Europe du fait de la méconnaissance ou du non-respect de la réglementation. En Europe, la rage sylvatique ayant pour vecteur le renard roux est apparue dans les années 1935-1940 en Pologne. Elle s'est ensuite propagée en direction du sud et de l'ouest à la vitesse d'environ 40 km par an. Les programmes nationaux de vaccination orale de la faune sauvage, qui ont débuté en Europe en 1978, ont entraîné une élimination de la rage des pays d'Europe de l'Ouest, du Centre, et du Nord [17]. Seuls quelques pays de l'Union Européenne enregistrent des cas épisodiques de rage animale chaque année (en 2019, 1 cas en Pologne et 4 cas en Roumanie). La rage subsiste encore dans les pays limitrophes de l'Union Européenne⁵ qui ne sont pas engagés dans des programmes de vaccination orale à grande échelle. Une vigilance doit être maintenue, comme le démontre la réintroduction approximative de la rage vulpine en 2008 en Vénétie à partir de la Slovénie et de la Croatie [18].

Chez l'homme, schématiquement, deux situations épidémiologiques différentes sont observées en Europe : des cas de rage autochtone en Europe de l'Est, et des cas d'importations en Europe de l'Ouest, correspondant à des voyageurs infectés lors de voyages en zone d'enzootie [19,20].

⁵ Rabies-Bulletin-Europe. Rabies Information System of the WHO
<https://rbe.fli.de/site-page/queries>

II SITUATION EN FRANCE

1. Rage humaine en France

Le dernier cas de rage autochtone observé en France métropolitaine date de 1924. De 1970 à 2017, 24 cas ont été diagnostiqués en France, tous en rapport avec une morsure animale survenue hors de France métropolitaine à l'exception d'un cas due à une greffe de cornée de donneur égyptien [21,22].

Depuis 2003, 5 cas de rage humaine ont été diagnostiqués en France, dont un en Guyane française.

En 2003, un diagnostic de rage a été établi chez un enfant contaminé par un chien errant au Gabon [23].

En 2008, un diagnostic de rage humaine a été établi chez un adulte en Guyane. Le patient n'avait pas quitté le département de la Guyane et a vraisemblablement été infecté dans la région de Cayenne. Les analyses réalisées par le Centre national de référence de la rage (Institut Pasteur de Paris) ont établi que l'infection était due à un virus rabique dit « desmodin ». Ce type de virus est présent sur le continent sud-américain et le réservoir animal est constitué par des chauves-souris hématophages (appelées aussi « vampires ») qui ne sont présentes que sur ce continent. L'enquête n'a pas permis d'établir si le virus lui avait été transmis directement par une morsure de chauve-souris, ou via un carnivore, chien ou chat, lui-même contaminé par une chauve-souris [24].

En 2014, un patient de retour d'un séjour de plusieurs mois au Mali a été diagnostiqué atteint de rage. L'origine exacte de la contamination n'a pas pu être établie. L'analyse de la souche virale par le CNR de la rage (Institut Pasteur, Paris) a confirmé l'origine géographique du virus.

En 2016, un patient étranger a présenté une encéphalite fatale lors de son séjour touristique en France. Le patient avait rapporté une morsure de chien survenue lors d'un séjour au Bangladesh en 2015. Le diagnostic de rage a été établi en 2017 lors d'examens complémentaires post-mortem.

En 2017, un diagnostic de rage a été établi chez un enfant contaminé par un chiot lors d'un séjour au Sri Lanka.

Tableau 2 La rage humaine en France 1995-2016 [20]

Année	Tranche d'âge	Pays d'exposition	Animal	Période d'incubation	Durée des symptômes cliniques	Diagnostic <i>intra-vitam</i>	Diagnostic <i>post-mortem</i>	PPE
1996	0-4	Madagascar	Chien	2 mois	6 jours	NA	FAT et RTCIT sur échantillon du cerveau	Non
1996	60-64	Algérie	Chien	2 mois	5 jours	NA	FAT et RTCIT sur échantillon du cerveau	Non
1996	70-74	Algérie	Chien	1,5 mois	3 jours	RT-PCR sur la salive et LCS	NA	
1997	50-54	Inde	Chien	12 jours	14 jours	RT-hnPCR sur la salive	NA	Oui mais sans IGR
2003	0-4	Gabon	Chien	2 mois	7 jours	RT-hnPCR sur biopsie de peau et salive	NA	non
2008	40-44	Guyane française	NC	NC	7 jours	RT-hnPCR sur biopsie de peau et salive	NA	Non
2014	55-59	Mali	NC	NC	19 jours	RT-hnPCR sur biopsie de peau et salive	NA	Non
2017	5-10	Sri Lanka	Chien	1,5 mois	16 jours	RT-hnPCR sur biopsie de peau et salive		Non

2017	50-54	Bangladesh	Chien	14 mois	40 jours		FAT et RTCIT biopsie cérébrale	Non
------	-------	------------	-------	---------	----------	--	---	-----

FAT : Fluorescent Antibody Test/ test d'immunofluorescence directe

LCS : liquide cérébro-spinal ; NA : non applicable ; NC : non connu

PPE : prophylaxie post exposition

RT-hnPCR : heminested and real-time reverse transcription polymerase chain /PCR semi-nichée et en temps réel

RTCIT : rabies tissue culture infection test/ isolement du virus sur des cultures de cellules

2. Rage animale en France métropolitaine

La France métropolitaine est officiellement indemne de rage chez les mammifères non volants selon les critères de l'OIE depuis 2001, le dernier cas de rage vulpine ayant été observé en 1998 [25]. Des cas de rage importée ont été ponctuellement mis en évidence depuis 1968. Entre 2000 et 2017, 10 cas ont été répertoriés chez des chiens (1 en 2001, 1 en 2002, 3 en 2004, 3 en 2008, 1 en 2011, 1 en 2015), et un cas a été détecté chez un chaton en 2013 [26]. Tous ces cas étaient liés à l'introduction illégale c'est-à-dire sans les garanties sanitaires obligatoires) des chiens et du chat en incubation de rage à partir de pays dans lesquels la rage canine est endémique, à l'exception d'un cas en février 2008 mis en évidence sur un animal né en France et n'ayant jamais quitté la France. Les enquêtes ont montré que ce cas, bien que considéré comme autochtone au regard du code de l'OIE, était lié à l'introduction d'un animal infecté en provenance du Maroc, fin 2007[27]. A la suite de cette situation de transmission sur le territoire national, la France a perdu son statut « indemne de rage terrestre » au sens de la définition de l'OIE en février 2008 et ne l'a recouvré qu'en février 2010. Pour les cas importés, le statut est suspendu pendant 6 mois. Ces pertes de statut n'influent pas sur les mesures nationales ni sur les exigences relatives aux échanges au sein de l'Union Européenne.

Ces cas de rage animale ont donné lieu à la prise en charge de personnes exposées au virus en nombre très variable : de 2 à 187 personnes par épisode.

Actuellement les seuls animaux autochtones infectés sur le territoire français métropolitain sont les chauves-souris avec un total de 81 cas positifs de 1989 à décembre 2017. Le réseau de surveillance a permis d'identifier quatre espèces de chauves-souris infectées par les lyssavirus en France métropolitaine: la sérotine commune, avec 79 cas détectés, porteuses du virus EBLV-1 [28], la pipistrelle commune avec 1 cas d'infection à EBLV-1 diagnostiqué en 2005 ; le vespertillon de Natterer, porteur du virus BBLV (*Bokeloh bat lyssavirus*), isolé à deux reprises en 2012 et en 2013 [29]; plus récemment, en 2017, un minioptère de Schreibers a été découvert porteur du virus LLEBV (*Lleida bat lyssavirus*) [30]. Les lyssavirus de chauves-souris en France métropolitaine (tableau 1) diffèrent du virus rabique responsable de la rage du renard et du chien, ainsi que de ceux à l'origine de la majorité des cas humains dans le monde, mais peuvent potentiellement être transmis au chat et à l'homme. Trois cas en lien avec l'EBLV-1 ont été diagnostiqués chez des chats dans le Morbihan en 2003, en Vendée en 2007 [31] et en Bourgogne-Franche-Comté en 2020 (données non publiées), mais à ce jour ce type de contamination n'a jamais été décrit comme ayant donné lieu à des transmissions secondaires [31].

Trois cas humains confirmés biologiquement et liés à des lyssavirus de chauves-souris ont été répertoriés en Europe depuis 1977 mais aucun en France [31] (données du CNR au 12/06/2020).

3. Les morsures animales en France – synthèse des données existantes

Il n'existe pas de registre systématique des morsures infligées aux personnes par des animaux en France. Des sources de données diverses, non exhaustives, sont disponibles.

En France, il y aurait eu 33 décès des suites de morsures de chien entre 1992 et 2012, les deux tiers (n=21) concernant des enfants de moins de 15 ans, dont 16 âgés de moins de 5 ans. L'incidence annuelle des morsures ayant nécessité un recours aux soins a été estimée de 30 à 50 pour 100 000 enfants de 0 à 15 ans [32]. En 2009/2010, une étude prospective menée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) auprès de 8 hôpitaux de France métropolitaine a recensé 479 recours aux soins pour morsure de chien sur 12 mois. Le chien était inconnu de la personne mordue dans seulement 22% des cas. Dans ces situations, la morsure était moins importante ([OR 0,34 (0,20-0,59)]. Selon, une étude du CNR de la Rage dans le cadre du suivi prospectif des patients consultant les centres antirabiques (CAR) en France, 53 % des 50 000 consultants pour morsure de chien sur le territoire français (hors Guyane) entre 2001 et 2009 avaient été mordus par un chien inconnu ou qui ne peut être surveillé. Cette discordance entre les 2 études provient probablement du fait que les patients mordus consultent moins les CAR quand ils connaissent l'animal et a fortiori quand il s'agit de leur propre animal.

Plus généralement, les études réalisées en France, en Europe et en Amérique du nord montrent que les morsures de chien entraînent un recours important aux services d'accueil et d'urgences (SAU) chaque année [33,34,35,36,37,38,39] et de nombreuses hospitalisations [33,37] avec une augmentation du nombre d'agressions en été [37,40]. Chez les enfants les plus jeunes, les blessures sont plus nombreuses, plus graves [41] et se situent souvent au niveau de la tête et du cou [33,42] ce qui peut entraîner des séquelles physiques, esthétiques et psychologiques [43,44]. Le plus souvent, la personne qui a été mordue connaissait le chien et les agressions se produisent au domicile [36,41].

4. Cas particulier de la Guyane française

En Guyane, l'hôte animal principal est représenté par les chauves-souris, en particulier les chauves-souris hématophages (*Desmodus rotundus*). De 1989 à 2017, 14 cas de rage ont été identifiés chez des animaux domestiques ou de rente : 10 bovins, trois chiens et un chat, tous infectés par le virus de chauve-souris vampire. Un cas humain dû à un virus desmodin a été détecté en 2008. En octobre 2009, un cas de rage a été diagnostiqué chez une chauve-souris frugivore avec un virus rabique de type desmodin. Une autre étude a montré que le virus était bien présent dans les colonies de chauves-souris hématophages [44]. La Guyane est actuellement indemne de rage canine et reste donc officiellement indemne de rage des mammifères terrestres non volants selon la définition de l'OIE [45]. Cependant, au Brésil, situé au sud-est de la Guyane, des cas humains de rage sont régulièrement diagnostiqués. La contamination y est d'origine desmodine, comme en Guyane mais aussi canine. La vaccination des carnivores domestiques, des bovins, des équidés, des ovins et des caprins domestiques est obligatoire en Guyane mais ne peut pas être réalisée tous les ans pour l'ensemble des cheptels.

5. Autres territoires ultra-marins

Les autres territoires ultra-marins français n'ont jamais enregistré de cas de rage animale ou humaine.

A ce jour, aucun cas de rage n'a été diagnostiqué à Mayotte [46], et Mayotte est classée par l'UE parmi les pays tiers à situation au regard de la rage, considérée comme favorable. Cependant, les données sur Mayotte sont réduites (données du CNR au 12/06/2020). Il existe de nombreux échanges potentiels avec Madagascar où la rage canine est présente. Enfin de nombreux chiens errants sont observés à Mayotte, ce qui ne faciliterait pas le contrôle de la rage si celle-ci venait à

être importée. Enfin, des études sérologiques montrent la circulation de lyssavirus dans les colonies de chauves-souris de Mayotte [47].

III SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA RAGE ANIMALE ET HUMAINE EN FRANCE

1. Surveillance de la rage animale en France métropolitaine

Le réseau d'épidémiologie-surveillance de la rage est ciblé sur les animaux domestiques (en particulier les chiens et chats) et sauvages (notamment les chauves-souris).

La surveillance est de type évènementiel et repose sur la prise en charge d'animaux avec des signes évocateurs de rage et le suivi des animaux mordeurs/griffeurs. Un animal suspect est un animal sensible à la maladie et qui présente des symptômes évoquant la rage et non susceptibles d'être rattachés de façon certaine à une autre maladie, ou qui, en quelque lieu que ce soit, a mordu ou griffé une personne, sans raison apparente et contrairement à son comportement habituel (article R223-25 5° du Code rural et de la pêche maritime).

Le diagnostic d'une infection rabique ne peut se faire qu'à partir d'échantillons de parenchyme cérébral (c'est à dire sur animal mort). Deux laboratoires peuvent être destinataires des prélèvements : le CNR est sollicité lorsqu'une contamination humaine est suspectée. Lorsque ce n'est pas le cas, les prélèvements sont adressés au laboratoire de la rage et de la faune sauvage de Nancy (Anses), laboratoire national de référence (LNR) de la rage. Les résultats sont transmis à la direction départementale en charge de la protection des populations (DDecPP) qui prennent les mesures de gestion appropriées, et bien évidemment aux autorités de santé publique pour la prise en charge des personnes exposées le cas échéant.

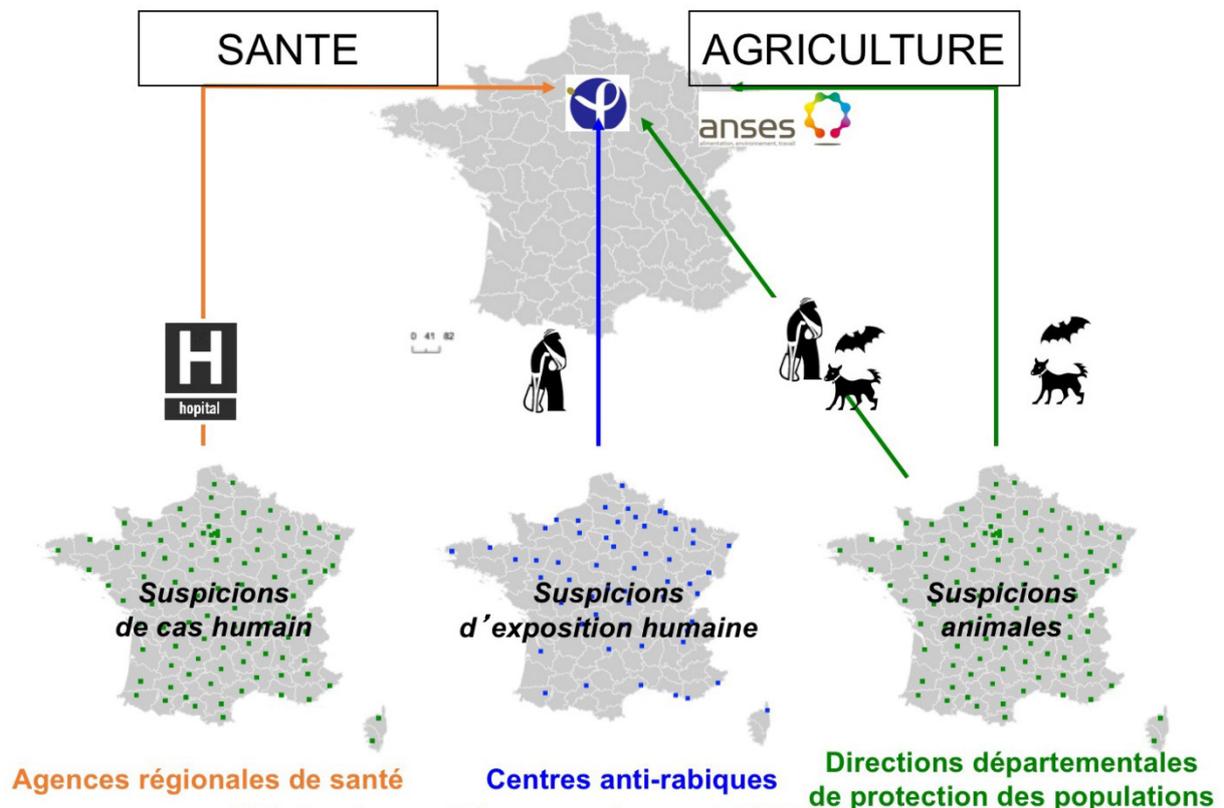
L'évolution clinique d'un animal avec signes évocateurs de rage est, dans la mesure du possible, suivie et le diagnostic est recherché à la mort de l'animal (évolution rapidement mortelle s'il s'agit de la rage).

Par ailleurs, un animal mordeur/griffeur doit faire l'objet d'une surveillance vétérinaire, même s'il est valablement vacciné contre la rage. La période de surveillance est règlementairement fixée à 15 jours pour les animaux domestiques griffeurs/mordeurs et à 30 jours pour les animaux sauvages apprivoisés ou tenus en captivité (arrêté ministériel du 21 avril 1997). Au cours de la période de surveillance, l'animal doit être présenté 3 fois au même vétérinaire sanitaire. Pendant la période de surveillance, l'euthanasie de l'animal et sa vaccination sont interdites, sauf accord de la DDecPP. En cas de mort ou d'euthanasie de l'animal mordeur/griffeur pendant cette période, le diagnostic de rage est systématiquement recherché par le CNR.

Dans le cas de la confirmation d'un cas de rage, des investigations sont menées pour identifier d'autres cas potentiels. La gestion des animaux ayant été en contact avec un animal enrégé ou suspect de rage repose sur les modalités et caractéristiques du contact, qui sont définies par les dispositions du Code rural et de la pêche maritime (articles R.223-25, R.223-33, R.223-34 et R.223-36). Ainsi, la classification des carnivores en animaux contaminés ou éventuellement contaminés dépend de la probabilité de contact entre le carnivore et l'animal reconnu enrégé, qui est appréciée par la DDecPP, via une analyse du risque. Seuls les animaux contaminés non valablement vaccinés au moment de la contamination doivent être euthanasiés (arrêté ministériel du 9 août 2011). Pour ce qui est des animaux éventuellement contaminés, les mesures sont prises en fonction de l'espèce de lyssavirus ayant infecté l'animal reconnu enrégé et du statut vaccinal des animaux éventuellement contaminés.

La surveillance de la rage des chauves-souris est basée sur le diagnostic de rage à partir de cadavres de chauves-souris trouvés le plus souvent dans un environnement proche de l'Homme. Les animaux sont pris en charge par un chiroptérologue du réseau de la Société française pour l'étude et la protection des mammifères (SFEPM).

Figure 2. Implication des différentes structures selon le type de suspicion (cas humain, exposition humaine, cas animal).



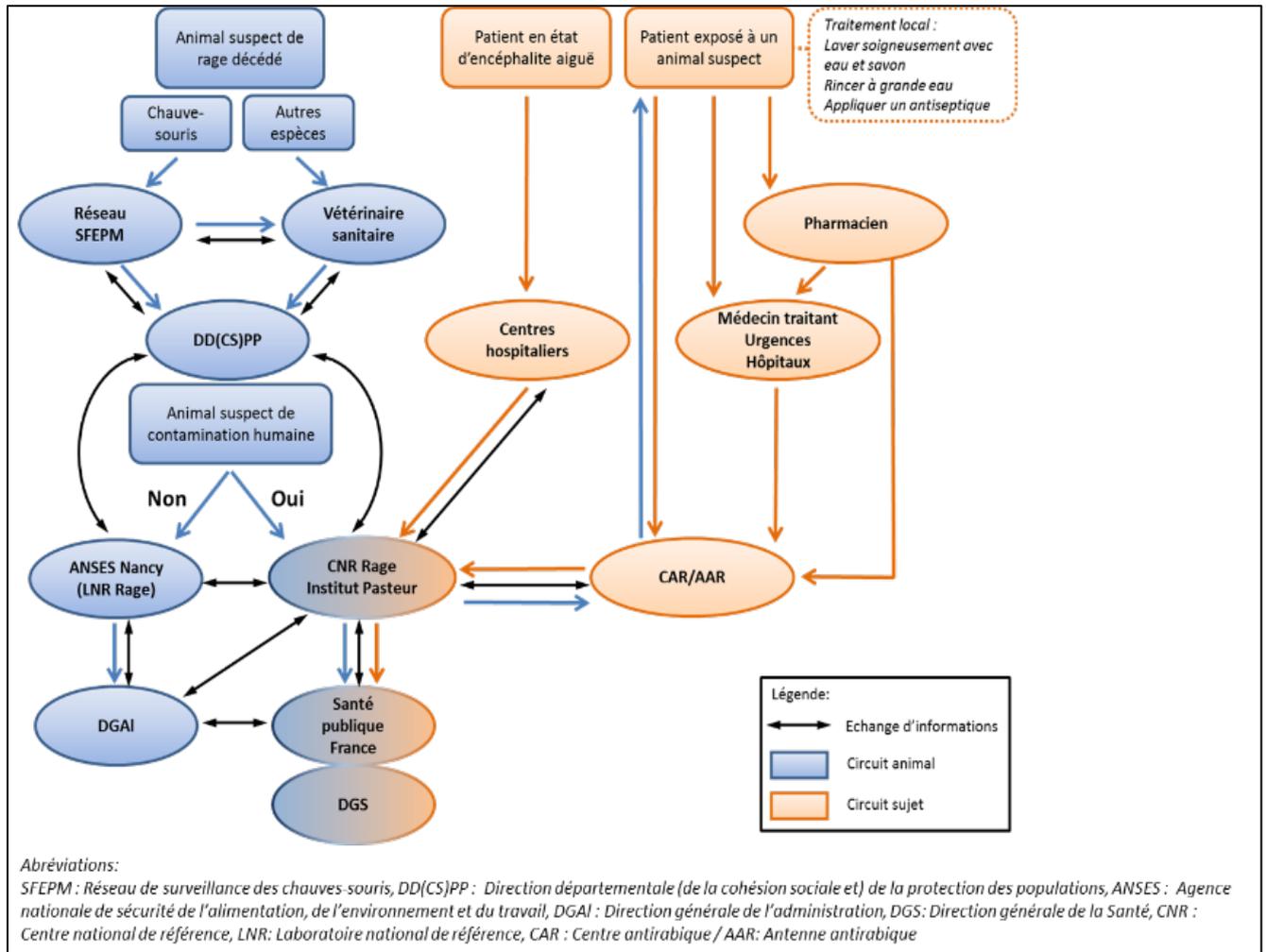
2. Surveillance de la rage humaine

En France, la rage humaine est surveillée *via* la déclaration obligatoire (DO)⁶ et *via* le diagnostic biologique pratiqué par le Centre national de référence à l'Institut Pasteur⁷.

⁶ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rage/notre-action/#tabs>

⁷ <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/activites>

Figure 3 : circuit d'information et de prise en charge en cas de suspicion de rage animale ou humaine



Les partenaires du réseau de surveillance font intervenir des acteurs de la santé (coordination par la Direction générale de la santé), de l'Agriculture (coordination par la Direction générale de l'alimentation), et de l'Environnement (coordination par le ministère de l'Ecologie, du Développement durable et de l'Energie). La Société française pour l'étude et la protection des mammifères (SFEPM), groupe chiroptères, joue un rôle déterminant pour la collecte des prélèvements de chauve-souris [29].

IV LA PROPHYLAXIE

1. Considérations générales

La prévention de la rage humaine dépend d'une association d'interventions : prophylaxie post-exposition (PPE) chez les sujets potentiellement exposés, vaccination avant exposition des personnes exposées à un risque fréquent, lutte contre l'infection des réservoirs animaux (notamment, le chien domestique), information et éducation des populations potentiellement exposées et des professionnels de santé et surveillance des animaux.

La rage se caractérise par l'apparition d'un tableau clinique d'encéphalite dont les symptômes sont très variables selon les individus et les espèces, mais dont l'issue est quasi-constamment une mort rapide. Le diagnostic biologique durant la phase d'incubation n'est pas possible chez l'homme. L'indication de la PPE repose donc sur la surveillance de l'animal mordeur. La PPE est efficace lorsqu'elle suit les recommandations de l'OMS, à de rares exceptions près. Il n'y a pas de traitement curatif de la rage déclarée.

Selon les estimations de l'OMS, 15 à 29 millions de PPE sont administrés chaque année dans le monde [48]. L'OMS estime que la PPE permet d'éviter chaque année 330 304 décès en Asie et en Afrique (IC à 90%: 141 844-563 515)[49] (WHO, 2010).

A la suite d'une exposition à un animal présumé enragé, la prévention de la rage humaine comprend un nettoyage précoce et minutieux de la plaie, l'administration d'un vaccin produit sur culture cellulaire et, en cas d'exposition particulièrement à risque, l'injection d'immunoglobulines antirabiques (IGR). En effet, l'administration du vaccin seul ne permet pas de protéger la personne exposée dans tous les cas. L'utilité chez l'homme de l'immunothérapie passive en association avec le vaccin dans les morsures de la face fut démontrée dès les années 1940, et confirmée, quel que soit le site de morsure, en Iran (tableau 2) et en URSS dans la deuxième moitié du XXème siècle. Une série d'études coordonnées par l'OMS a permis de préciser les modalités pratiques d'application [50].

Aucun essai contrôlé randomisé ni étude de cohorte faisant intervenir des groupes non traités n'est éthiquement possible chez l'homme. Les données sur l'efficacité de la PPE résultent donc de l'expérience obtenue sur le terrain chez les sujets exposés à la rage canine confirmée au laboratoire et sont résumées dans le rapport SAGE (2018)[51]. Aujourd'hui, cette efficacité est estimée à plus de 99%. En revanche, il est beaucoup plus difficile de déterminer quelle serait l'efficacité du vaccin seul [52]. Selon des estimations de l'OMS, seulement 10% des personnes exposées reçoivent des IGR alors que plus de 50% d'entre elles ont subi une morsure ou griffure avec effraction de la peau ou une contamination muqueuse avec la salive de l'animal (correspond à une catégorie III d'exposition)[53]. De nombreux pays d'Afrique sont fréquemment en rupture d'IGR ou ne les utilisent pas faute de moyens financiers suffisants [8]. En Asie, les IGR sont administrées à 22% des patients recevant une PPE, alors que 43 % d'entre eux présentent un risque d'exposition de catégorie III [54]. La plupart des cas de rage humaine recensés dans ces pays correspondent à des personnes n'ayant reçu aucune PPE, l'ayant démarré tardivement ou n'ayant pas complété leur schéma de vaccination [55,56,57,58]. La valeur ajoutée de l'administration des IGR est essentielle dans certains cas de morsures graves, en particulier dans des zones richement innervées comme la tête, le cou et les mains, et en cas de morsures multiples (tableau 3). Elle est plus limitée dans les autres cas.

La plupart des IGR disponibles, en particulier les IGR d'origine humaine et les fragments F(ab')₂ d'origine équine, présentent une très bonne efficacité et une bonne tolérance [50,51].

Tableau 3. Intérêt de l'utilisation d'immunoglobulines antirabiques en post-exposition.

Résultats obtenus à l'Institut Pasteur de Téhéran (nov 1963-nov 1973)		
<i>d'après Sabeti⁸,</i>		
Immunothérapie antirabique passive	Nombre de sujets pris en charge après morsure par des animaux enragés	Nombre de décès
oui	3150	17*
non	147	36

*10 initiations tardives de traitement (5-30 jours après morsure), avec parfois blessures suturées

2. Recommandations de l'OMS

Selon l'OMS (2018) [59]: « Parmi les facteurs à prendre en compte pour décider s'il y a lieu ou non d'entreprendre une PPE figurent la probabilité épidémiologique que l'animal impliqué soit porteur de la rage, la catégorie d'exposition (I à III) et les caractéristiques cliniques de l'animal, ainsi que la possibilité d'observer ou de soumettre celui-ci à des examens de laboratoire »

Les indications de la vaccination post-exposition, associée ou non à l'administration d'IGR, dépendent du type de contact avec l'animal qu'on suppose enragé. On distingue les situations suivantes (tableau 4) :

Tableau 4 Catégories de contact et prophylaxie post-exposition

Catégorie	Nature du contact avec un animal sauvage ¹ ou domestique présumé enragé, ou dont la rage a été confirmée	Traitement recommandé
I	Contact ou alimentation de l'animal Léchage sur peau intacte	Aucun si une anamnèse fiable peut être obtenue
II	Peau découverte mordillée Griffures bénignes ou excoriations sans saignements Léchage sur peau érodée	Administrer le vaccin immédiatement Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation ou si après euthanasie, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative
III	Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau Contamination muqueuse par la salive (léchage)	Administrer immédiatement des immunoglobulines et le vaccin antirabique Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation ou si après euthanasie la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative

¹Un contact avec des rongeurs, des lapins ou des lièvres n'exige pas de traitement antirabique spécifique

En résumé, en zone d'enzootie rabique, aucune PPE n'est nécessaire après un contact de catégorie I, une vaccination est recommandée immédiatement après un contact de catégorie II (+ IGR chez les immunodéprimés), tandis qu'un contact de catégorie III nécessite une vaccination immédiate et l'administration d'IGR chez les patients non vaccinés antérieurement. Pour les chauves-souris, toute morsure, ou contact de la salive sur une plaie ou une muqueuse, est prise en charge comme une catégorie III, avec vaccination et IGR systématiques, compte-tenu de la moindre efficacité des vaccins sur les lyssavirus autres que le virus de la rage.

Toutes les morsures et griffures doivent être nettoyées et lavées le plus tôt possible, soigneusement (pendant une quinzaine de minutes) à grande eau, avec du savon/détergent puis un antiseptique.

⁸ Sabeti, A. La rage en Iran, La revue de Médecine, N°10-11, 10-17 mars1975, p741-742

La PPE doit être stoppée si un examen approprié démontre que l'animal suspect n'est pas porteur de la rage ou, dans le cas d'un chien ou d'un chat domestique, si l'animal reste en bonne santé au bout d'une période d'observation de 10 jours (en France, le délai légal est de 15 jours). Dans les zones à faible risque de rage, en cas de morsures de chien ou de chat apparemment sain, le traitement peut être différé en attendant le résultat de la surveillance de l'animal (OMS 2018) [59]. Le statut vaccinal de l'animal en cause ne doit pas être considéré comme un motif pour renoncer à une prophylaxie même s'il constitue une atténuation très importante du facteur de risque [60]. Le comportement de l'animal et les circonstances de la morsure ne sont pas non plus des éléments discriminants, en raison de l'excrétion pré-symptomatique : un animal sans symptôme évocateur, mordant notamment par peur, peut-être déjà en phase d'excrétion du virus.

Les recommandations de l'OMS ont été proposées pour des pays en zone enzootique ; leur application stricte dans un pays indemne conduirait à de nombreuses PPE inutiles.

L'OMS [61] précise d'ailleurs que « *les taux d'exposition au virus rabique chez les personnes qui consultent, peuvent être influencés par les comportements culturels de soins, la capacité de surveillance de la rage et l'épidémiologie locale ; les programmes nationaux de lutte contre la rage doivent envisager une évaluation de routine des systèmes de surveillance de la rage afin de mieux comprendre le risque de rage par morsure d'animaux. Pour évaluer s'il y a eu exposition au virus rabique, il convient de prendre en compte des facteurs tels que :*

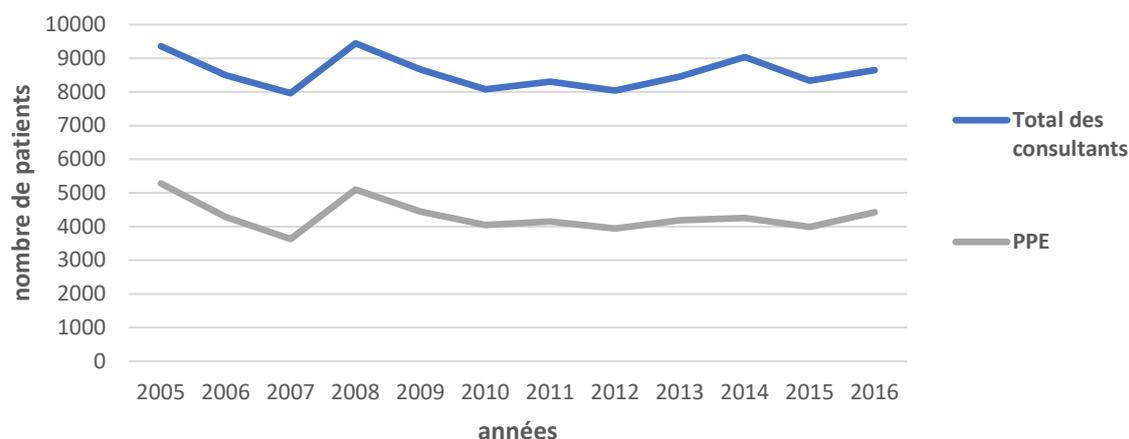
- *l'épidémiologie de la rage dans le pays ;*
- *la gravité de l'exposition ;*
- *l'espèce et les caractéristiques cliniques de l'animal ;*
- *le statut vaccinal de l'animal (chiens et chats) ;*
- *la disponibilité de l'animal pour l'observation (chiens et chats) ;*
- *et les résultats des tests de laboratoire".*

Pour l'OMS Europe, « *une évaluation du risque devrait être menée par un expert médical compétent en matière d'épidémiologie locale de la rage. En fonction des performances de la surveillance épidémiologique s'appuyant sur les laboratoires, les autorités sanitaires peuvent ne pas recommander de PPE* ».

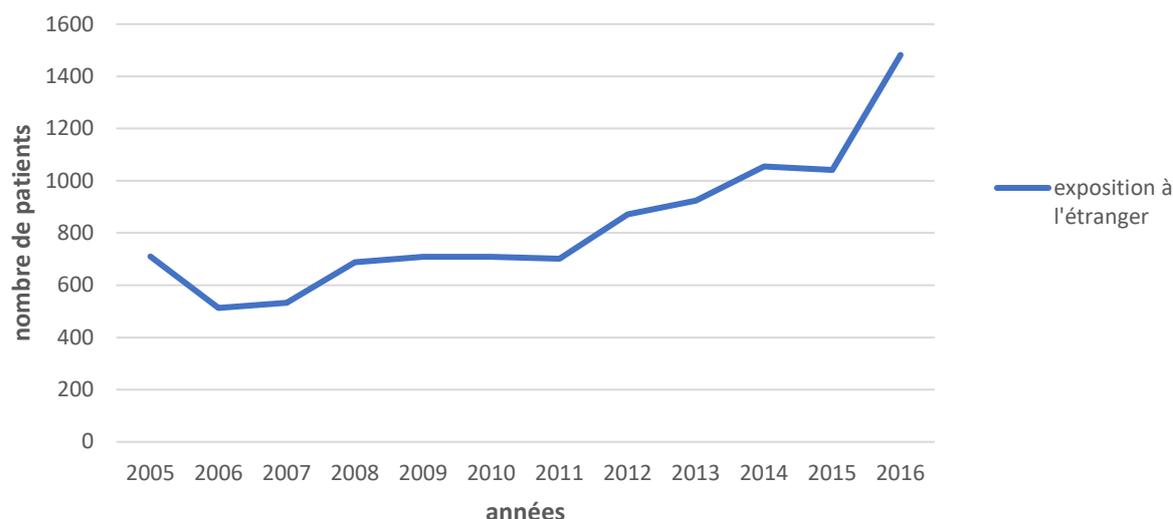
3. Analyse des pratiques en France, dérives éventuelles, problèmes rencontrés

3.a. Données sur les pratiques de PPE en France selon le CNR

L'évolution du nombre de traitements et de consultants en post-exposition de 2005 à 2017 est présentée dans les figures 4 suivantes (selon le CNR rage) :

Figure 4a. Consultations et prophylaxies post-exposition (PPE) en France de 2005 à 2017

En 2017, 20,1% des patients avaient été exposés à l'étranger. Ce pourcentage est en augmentation constante depuis 2011 (figure 4).

Figure 4b: Traitements anti-rabiques instaurés suite à une exposition hors de France (2005-2016)

Aucun cas de rage humaine autochtone n'est survenu en France métropolitaine de 2005 à 2017, alors que plus de 95 000 personnes ont consulté un CAR suite à une exposition en métropole, dont un peu plus de 1000 avaient été exposées à des chauves-souris. Cela pourrait résulter :

- du très faible risque de circulation du virus dans un pays indemne de rage chez les mammifères non volants,
- de l'efficacité de la prise en charge des patients par le réseau des CAR,
- de l'efficacité du diagnostic de laboratoire effectué par le CNR qui permet d'instaurer rapidement un traitement antirabique quand il est justifié ou au contraire de l'interrompre si le prélèvement s'avère négatif,

- de la capacité de détection des animaux enrégés, importés illégalement ou légalement,
- de la capacité de réaction des services impliqués pour prévenir ou interrompre une éventuelle chaîne de transmission en cas d'importation illégale,
- de la transmission non systématique du virus lors d'une morsure.

3.b Une PPE pratiquée par excès ?

La prophylaxie de la rage humaine se complexifie. Elle nécessite la présence de personnels compétents pour cette activité dans toutes les régions ainsi qu'un accès facile à des sources d'informations fiables et à jour sur l'épidémiologie et les modes de prophylaxie (protocoles de traitement, etc.).

- Quel risque pour une morsure de chien en métropole ?

On observe en France métropolitaine une situation paradoxale. En dépit de l'élimination de la rage vulpine, le nombre de PPE ne baisse pas. Cela tient sans doute au fait que les recommandations n'ont pas été modifiées depuis que la France métropolitaine est considérée comme indemne de rage des mammifères terrestres (OIE 2001, puis 2010)[26]. Pour l'OMS, la France est considérée comme à faible risque de rage (risque lié à la persistance de la rage des chiroptères),

L'agence de Santé Publique de Grande-Bretagne considère que la France ayant été déclarée indemne de rage des mammifères terrestres en 2001, le risque consécutif à une morsure en France par un mammifère non volant est nul, et qu'il ne faut faire ni vaccin, ni IGR après morsure par un chien errant en France.

- Quel risque pour une morsure d'un autre mammifère non volant ?

En France métropolitaine, des PPE sont parfois administrées suite à une exposition à des espèces animales dont le rôle dans l'épidémiologie de la rage est très discuté. En 2017, 61,1% des consultants avaient été exposés à des chiens, et 18,4% à des chats. On observe une tendance à la baisse de la proportion de chiens (qui restent cependant largement majoritaires), et une tendance à l'augmentation de la proportion de chats, alors qu'un seul cas a été observé chez cette espèce depuis 2000 en France.

Les expositions à des petits rongeurs (en majorité des rats) et à des renards sont à l'origine de moins de 1% des consultations et des traitements. Ces pratiques sont bien en accord avec l'absence de PPE en risque épidémiologique de transmission de la rage en France par ces espèces.

- Une PPE pour suppléer la difficulté de la surveillance de l'animal mordeur ?

Par ailleurs, de nombreux traitements sont dispensés à la suite de morsures de chiens et de chats pour lesquels une surveillance par un vétérinaire n'a pas pu être mise en œuvre, lorsque les propriétaires sont identifiés mais ne se soumettent pas à l'obligation de surveillance des animaux mordeurs⁹ : «*Lorsqu'un animal, domestique ou sauvage apprivoisé ou tenu en captivité,*

⁹ Arrêté du 21 avril 1997 relatif à la mise sous surveillance des animaux mordeurs ou griffeurs visés à l'article 232-1 du code rural. Article 1 modifié par Décret n°2003-768 du 1 août 2003 - art. 3 (V) JORF 7 août 2003 <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000564885/2020-09-24/>

vacciné ou non contre la rage, est un animal mordeur ou griffeur au sens de l'article R223-25, point 5°, du code rural et que l'on peut s'en saisir sans l'abattre, il est placé à la diligence et aux frais de son propriétaire ou de son détenteur sous surveillance d'un vétérinaire sanitaire. ». Ainsi la « surveillance mordeur », n'apporte actuellement qu'une information réduite aux médecins dans le processus de décision de PPE : selon la base de données du CNR, seuls environ 40 % des chiens ou chats mordeurs en France sont surveillés ou analysés. A l'inverse, les animaux enrégés importés en France récemment ont été dépistés à l'occasion d'une consultation vétérinaire pour diagnostic, en présence de symptômes, et non à l'occasion d'une « surveillance mordeur » traditionnelle.

- La problématique de la rage desmodine en Guyane

En Guyane, le contexte épidémiologique reste particulier en raison de la présence de rage desmodine¹⁰ illustrée par le cas humain décrit en 2008, de frontières communes avec des pays où la rage canine est toujours présente et d'une difficulté d'accès aux PPE en dehors de Cayenne. Les consultants exposés et traités en Guyane en 2018 ont plus souvent bénéficié d'une initiation de PPE par rapport aux patients exposés en métropole (97,3% vs 49%), même en l'absence d'exposition à une chauve-souris (96,7%).

➤ Une PPE hors des recommandations ?

Les traitements ne semblent pas standardisés : beaucoup de patients mordus (catégorie III) reçoivent une PPE, ce qui implique que l'animal mordeur a été considéré comme à risque de transmettre la rage. Dans ces situations, l'OMS recommande d'administrer à la fois la vaccination et des IGR. Or, sur la période 1995-2016, seuls 8,8% des 85 989 patients consultant après une exposition de catégorie III et ayant bénéficié d'une PPE ont reçu des IGR [20].

Une « troisième voie » semble avoir ainsi été adoptée, hors recommandation, intermédiaire entre une PPE complète (si le risque est significatif) et une absence complète de PPE (appliquée quand le risque d'exposition est jugé négligeable). Cependant, cette attitude ne serait pas adaptée en zone d'enzootie, ou en cas de contact avéré avec un animal en provenance d'une zone d'enzootie. Car, si le vaccin administré seul sauve de nombreuses vies (même en cas d'exposition de catégorie III), des échecs ont été décrits, avec un risque d'autant plus important de les observer que la prévalence de la maladie est élevée.

En résumé, la situation épidémiologique a évolué depuis les années 2000. Actuellement, le principal risque de contamination humaine en France comporte quatre volets :

- l'importation frauduleuse d'animaux ne respectant pas les exigences sanitaires (notamment non vaccinés et non identifiés), en incubation de rage,
- les personnes exposées en zone d'enzootie, et déclarant la maladie au retour en France (dernier cas en septembre 2017, après exposition à un chiot au Sri Lanka),
- l'exposition à la rage chez les chauves-souris en France métropolitaine dont l'épidémiologie et le risque de transmission à l'homme restent peu connus (3 cas humains mortels confirmés en Europe, aucun en France),
- les personnes exposées à la rage desmodine directement au travers de la morsure de chauves-souris ou indirectement au travers de contacts avec les animaux domestiques ou de rente en Guyane (1 cas de rage humaine en 2008).

¹⁰ Qualifie la rage transmise par les chauves-souris hémato-phages ou vampires

La France continue d'avoir un taux de recours à la PPE parmi les plus élevés en Europe, en dépit de l'amélioration de la situation épidémiologique [20]. Dans ce nouveau contexte, il apparaît important d'analyser et de mieux guider les pratiques actuelles des CAR. Il convient donc de définir des recommandations pour la prise en charge sur le territoire français des personnes exposées et d'adapter les recommandations internationales aux contextes épidémiologiques rencontrés en France. En effet, la pratique des CAR confronte le médecin à des patients présentant des risques de contamination très variables en fonction de la nature et du lieu de l'exposition, de l'espèce animale en cause et des données de surveillance de l'animal. L'élaboration de recommandations officielles devrait permettre une prise en charge mieux adaptée au contexte épidémiologique.

V INDICATIONS DE LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION EN FRANCE

Indications de la PPE : risque par espèce animale, selon l'information disponible, et la zone d'exposition)

Devant chaque morsure/griffure d'animal constituant une éventuelle exposition à un virus de la rage, il convient de répondre successivement à ces questions :

- existe-t-il un risque significatif de rage ? quels sont les critères à prendre en compte ?
- quelle conduite à tenir selon les situations précises ? faut-il débiter une PPE ?
- s'il faut débiter une PPE, quelles sont ses modalités ?

1. Première question : Estimer le risque d'exposition à la rage

Une gradation du risque est définie en fonction (i) de critères géographiques, (ii) du comportement de l'animal et (iii) de l'espèce animale incriminée. On doit envisager une prophylaxie antirabique dans tous les cas d'exposition possible à un animal excréteur de virus rabique.

(i) La provenance de l'animal

Toute exposition de catégorie II ou III à un animal potentiellement enragé vivant dans ou provenant d'une zone d'enzootie rabique confirmée ou d'une zone pour laquelle aucune information n'est disponible doit être considérée comme à risque et traitée comme telle. Cela concerne les voyageurs (expatriés, touristes) mordus dans un pays d'enzootie, ainsi que les contacts avec des animaux provenant d'une zone d'enzootie. En revanche, la même exposition à une morsure par un mammifère non volant provenant et vivant dans une zone indemne de rage terrestre ne doit pas être considérée comme exposant à la rage. La France est indemne de rage terrestre. Le maintien de ce statut repose sur une vigilance constante et sur la mise en œuvre du diagnostic de rage chez les animaux suspects.

(ii) Le comportement et le statut de l'animal mordeur. La symptomatologie de la rage et les périodes d'incubation varient selon les espèces. La durée de la période d'excrétion du virus dans la salive avant l'apparition des symptômes n'a été déterminée que pour un nombre réduit d'espèces animales, principalement chien, chat, furet, renard et quelques expérimentations chez les bovins et les moutons [61,62,63].

Le comportement au moment du contact de l'animal impliqué et la cause de l'agression ne peuvent fournir d'information suffisamment fiable sur la probabilité qu'il soit infecté par le virus de la rage en raison de l'existence de l'excrétion pré-symptomatique. Ils ne représentent en aucun cas des éléments suffisants pour décider d'un traitement antirabique. Il est par ailleurs difficile d'interpréter les signes de rage chez les animaux sauvages. Il est donc recommandé en cas d'exposition à risque en zone d'enzootie de sacrifier ces animaux, en préservant leur tête qui devra faire l'objet d'un examen en laboratoire, lorsque la législation du pays concerné l'autorise.

Toutes les chauves-souris sont des espèces protégées en France métropolitaine. La capture, la destruction ou l'euthanasie de ces animaux sont interdites sauf dérogation. En revanche si l'animal est déjà décédé au moment de l'exposition ou s'il décède naturellement dans les suites, son cadavre peut être collecté par les services vétérinaires ou les associations de protection et de conservation des chauves-souris afin d'être analysé au CNR Rage.

La surveillance de l'animal est donc importante pour le diagnostic de rage. Les chiens, chats et furets domestiques mordeurs ne présentant pas de signes cliniques évocateurs de rage après avis d'un vétérinaire doivent être mis en observation pendant 15 jours selon la législation

Française et ce, même s'ils ont été correctement vaccinés. Si, après cette période, l'animal mordeur est en bonne santé, on peut en conclure qu'il n'excrétait pas le virus de la rage au moment de l'exposition et qu'il ne pouvait donc pas transmettre la maladie. Si l'animal présente des signes évocateurs de rage durant la période d'observation, le vétérinaire peut l'euthanasier avec l'accord de la DDPP et il est procédé à un diagnostic biologique de rage. De même, s'il décède pendant la période d'observation, un diagnostic de laboratoire est indiqué. Pour les animaux sauvages qui auraient pu être capturés, la période d'observation est portée à 30 jours en référence aux données disponibles chez le renard.

(iii) L'espèce animale en cause

- Animaux non mammifères (oiseaux, amphibiens, poissons, reptiles, insectes, arachnides...)

Ces animaux ne sont pas susceptibles de transmettre le virus de la rage dans des conditions naturelles.

- Mammifères sauvages y compris chauves-souris :

Ces animaux sont susceptibles de transmettre le virus de la rage et/ou un autre lyssavirus en ce qui concernent les chauves-souris (animaux réservoirs de la rage ou susceptibles d'avoir été contaminé par un animal réservoir).

Cependant on considère que les expositions aux petits rongeurs ne constituent pas une situation à risque de transmission de rage car les rongeurs ne sont pas des animaux réservoirs des lyssavirus et qu'il est hautement improbable qu'un petit rongeur puisse survivre à une attaque d'un carnivore enragé et développer la rage lui-même. Aucun cas de transmission de rage à l'homme par un petit rongeur n'a été rapporté dans des conditions naturelles¹¹.

- Mammifères domestiques (chiens, chats, furets) :

Ces animaux sont susceptibles de transmettre le virus de la rage (les chiens peuvent être réservoirs et vecteurs de la rage et les chats et furets peuvent être contaminé par un animal réservoir).

2. Conduite à tenir selon les situations

Cf logigramme infra « Prophylaxie rage post-exposition sur le territoire français hors Guyane »

- **L'animal impliqué est d'une espèce pouvant transmettre le virus de la rage et il vit ou provient d'une zone enzootique pour les animaux terrestres non volants.** Il s'agit d'expositions survenues lors d'un séjour à l'étranger ou en rapport avec un animal importé (depuis moins de 6 mois) d'une zone enzootique. Dans cette situation, il faut traiter en suivant les recommandations de l'OMS pour les zones enzootiques (cf chapitre IV.2 et annexe 3).

- **L'animal impliqué est d'une espèce pouvant transmettre le virus de la rage et il vit dans une zone officiellement indemne de rage des mammifères terrestres non volants, (sur le territoire français métropolitain ou dans les territoires d'outre-mer - à l'exception de la Guyane -) et il n'y a pas de notion avérée de contact avec un animal provenant de zone d'enzootie¹²**

- ✓ **L'animal est disponible pour la surveillance : en l'absence de signe évocateur de rage, il n'y a pas lieu d'initier en urgence une PPE.**

¹¹ ref :WHO-TRS-2018 f (8.3.2, page 65) et (<https://www.cdc.gov/rabies/exposure/animals/other.html>).

¹² <https://www.gov.uk/government/publications/rabies-risks-by-country>

- Si l'animal mordeur développe des signes évocateurs de rage, il devient suspect clinique de rage et il est alors recommandé de traiter immédiatement.
- Si l'animal meurt ou doit être euthanasié, sa tête doit être envoyée au laboratoire et on attend le résultat. Si un traitement a été débuté, il pourra être suspendu après confirmation de l'absence de rage chez l'animal mordeur. La garantie d'une réponse du laboratoire dans un délai de moins de 7 jours autorise en général à ne pas utiliser d'IGR immédiatement. Le cadavre doit être envoyé le plus tôt possible, car il est très important que le résultat puisse être rendu en moins de 7 jours.

Ainsi, les morsures des carnivores domestiques (chiens, chats, furets...) autochtones ne présentant pas de signes de rage ne doivent pas donner lieu à une PPE, sauf si forte suspicion d'animal importé. Cette situation représente une part importante des cas vus dans les CAR. La surveillance vétérinaire du carnivore domestique mordeur pendant 15 jours est une obligation légale, elle doit donc être mise en œuvre chaque fois que cela est possible.

Lorsqu'il s'agit d'animaux sauvages susceptibles d'être enragés, captifs ou non (singes, renards, gibier...), dans la mesure où aucun élément ne suggère qu'ils ont été en contact avec un animal ayant séjourné en zone infectée, ou qu'ils y aient eux-mêmes séjourné, il n'y a pas lieu de débiter une PPE. L'examen de la tête de l'animal est une obligation légale si l'animal sauvage mordeur décède pendant la surveillance (durée 30 jours) et doit donc être mise en œuvre si possible.

- ✓ L'animal n'est pas disponible pour une surveillance vétérinaire ou pour être analysé
:

Il faut distinguer :

- le chien

On peut considérer que, compte tenu de la rareté des cas de rage canine importés en France et de la capacité du maillage vétérinaire à identifier ces cas, la PPE ne soit pas recommandée. Ce risque résiduel de contamination rabique extrêmement faible est estimé à 7,52.10⁻¹⁰ en Europe de l'ouest [64] et à 1,16.10⁻⁷ après morsure de grade III par un chien errant en France [65]. Cette attitude ne s'applique pas en cas de signe(s) évocateur(s) de rage ou d'éléments épidémiologiques en faveur d'une importation illégale.

- le chat

Des cas de chats importés illégalement de zone d'enzootie sont rapportés par les DDPP ou les CAR. Cependant, le risque de rage lié à un voyage méconnu d'un chat en zone d'enzootie est très réduit comparativement au chien. Un seul cas de rage importée a été répertorié chez le chat depuis 2013. Compte tenu de la rareté des cas de rage importés chez le chat, de l'absence de cas de transmission autochtone de la rage au chat par des chiens rabiques importés et, dans la mesure où seuls 3 cas ont été décrits chez des chats (dont seulement 2 avec des signes cliniques) en France métropolitaine liés à un virus de chauve-souris, il n'y a pas lieu de traiter après exposition à un chat qui ne présente pas de signe clinique évocateur de rage ou d'historique avéré d'importation illégale ou de lien avec un animal en provenance d'une zone d'enzootie.

- la chauve-souris

En cas d'exposition de catégorie II ou III à une chauve-souris, il y a indication formelle d'un traitement par vaccination, systématiquement associée à des IGR chez le sujet non

préalablement vacciné, sauf si on peut analyser le cadavre de la chauve-souris pour recherche de rage (CNR).

- les autres animaux sauvages terrestres (sangliers, rongeurs, lièvres, etc.)

Il n'y a pas lieu de traiter systématiquement y compris pour la fouine et la martre sauf si des éléments épidémiologiques faisaient craindre une importation illégale.

- les autres animaux domestiques (ruminants, porcins, équidés, etc)

Pas de traitement.

- **L'animal impliqué est d'une espèce pouvant transmettre le virus de la rage et il vit à Mayotte**

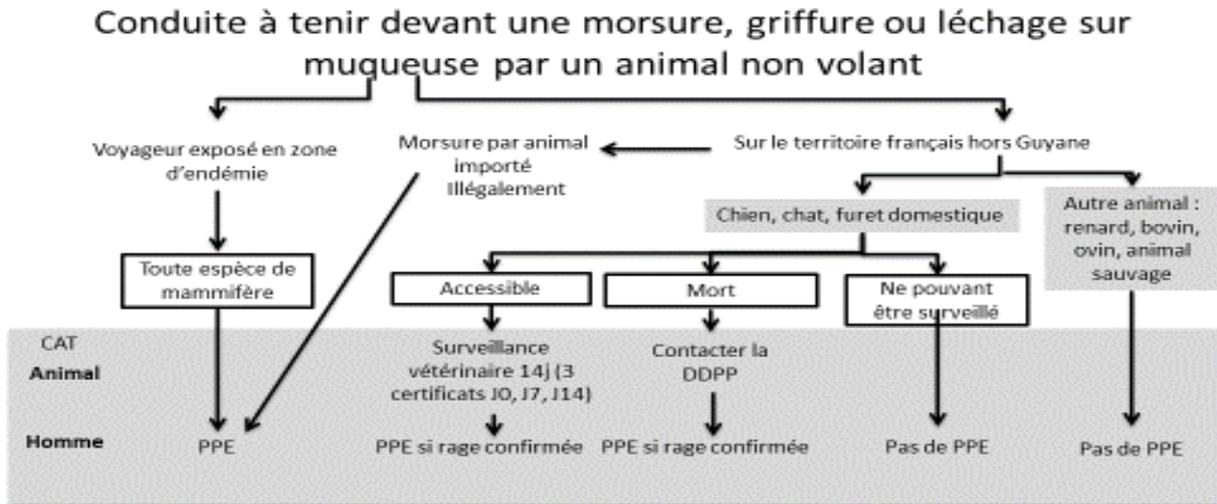
En l'absence d'évolution épidémiologique significative, les indications de la prophylaxie post-exposition à Mayotte restent celles fixées pour la France Métropolitaine.

- **L'animal impliqué est d'une espèce pouvant transmettre le virus de la rage et il vit en Guyane française**

Compte-tenu de l'épidémiologie particulière de la rage en Guyane française (présence de rage desmodine, frontière avec le Brésil, où des cas de rage canine sont régulièrement rapportés), la PPE est recommandée après toute exposition à des mammifères pour lesquels la surveillance n'est pas possible (chiens, chats, autres mammifères domestiques, animaux de rente, mais également les mammifères sauvages, comme les singes). Cette recommandation ne concerne pas l'exposition aux rongeurs, pour laquelle aucune PPE n'est recommandée (cf logigramme « *Prophylaxie rage post-exposition en Guyane* » infra).

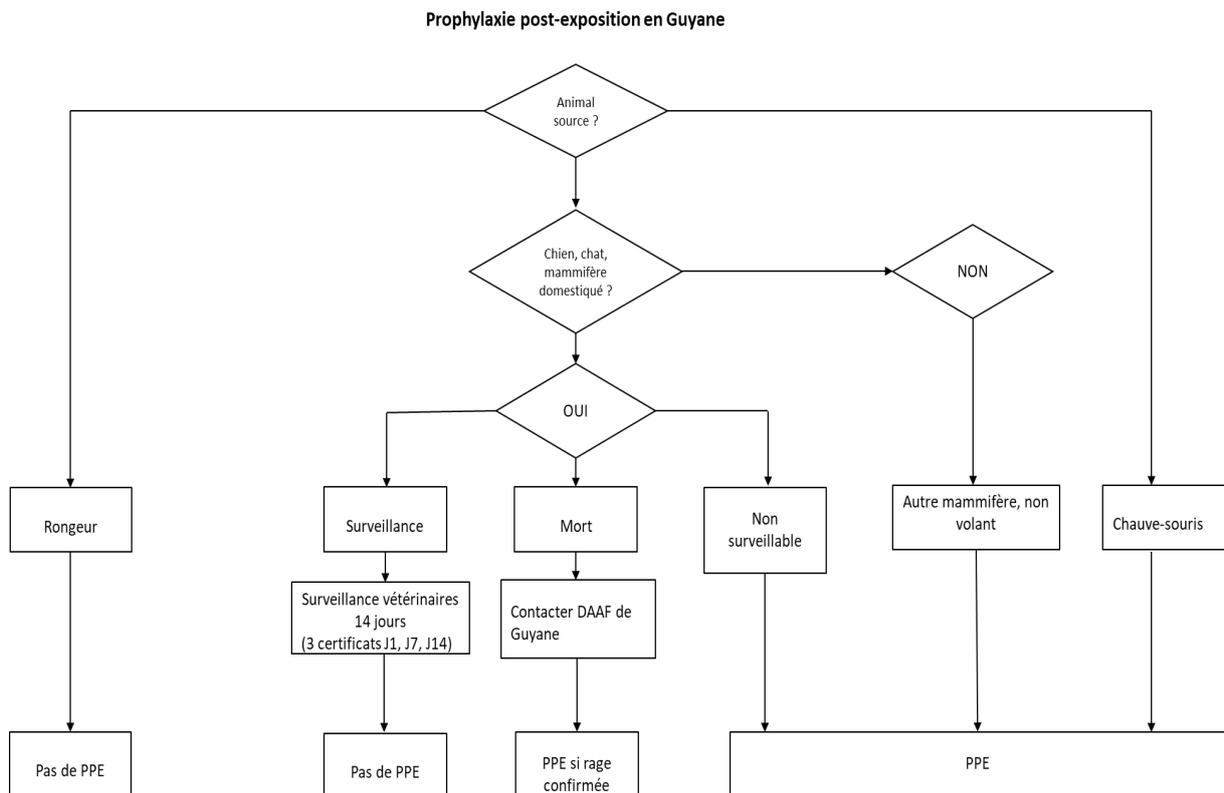
- **L'animal impliqué n'est pas susceptible de transmettre le virus de la rage (oiseau, reptiles, petits rongeurs...) : il n'y a pas d'indication de PPE quel que soit la provenance de l'animal.**

Prophylaxie rage post-exposition sur le territoire français hors Guyane



PPE: prophylaxie post-exposition; DDPP: direction départementale de la protection des populations

Prophylaxie rage post-exposition en Guyane



3. Quelles modalités pour la PPE ?

Les modalités de PPE sont détaillées dans l'Annexe 3.

Pour l'ensemble des situations où un risque d'exposition est retenu, le protocole de PPE est celui préconisé par l'OMS, c'est-à-dire, outre les mesures de désinfection locale soignée : cf. Tableau 4, et il tient compte des considérations suivantes :

- dans le cas d'une morsure par un chien qui serait impossible à surveiller (en dehors de tout contexte d'importation de chien en provenance d'un pays d'enzootie), sur l'ensemble du territoire français à l'exception de la Guyane, on considère le risque rabique comme nul en l'état actuel de la surveillance et de la répartition de l'épizootie. Il n'y a donc pas de justification de la PPE en France, à l'exception de la Guyane française.
- dans le cas d'une exposition à une chauve-souris, la PPE requiert l'association de la vaccination et des IGR.

VI LES CENTRES ANTIRABIQUES.

En France, seuls les CAR sont habilités à prescrire les traitements antirabiques après exposition (vaccinations et immunoglobulines). Ces centres sont agréés par le Ministère en charge de la santé.

Selon la Circulaire DGS/SD 5C n° 2003-184 du 8 avril 2003, le traitement des personnes susceptibles d'avoir été contaminées par le virus rabique doit être effectué exclusivement dans des centres et des antennes de traitement antirabique¹³ ; Le CAR fonctionne en tant que consultation externe hospitalière. Il est dirigé par un médecin ayant suivi un stage au Centre national de référence de la rage, Ce médecin a pour attribution l'appréciation du risque de contamination, l'indication et la mise en œuvre du traitement antirabique. L'antenne de traitement antirabique a pour unique attribution d'effectuer le traitement prescrit par l'un des centres de traitement antirabique agréés.

➤ Formation des médecins de CAR.

Le médecin responsable d'un CAR doit avoir suivi une journée de formation dispensée par le CNR Rage, en collaboration avec le centre antirabique du Centre Médical de l'Institut Pasteur à Paris. Le médecin responsable du CAR est en charge de la formation de tous les médecins assurant la consultation antirabique de son centre.

Il est essentiel que les médecins et les infirmiers des CAR aient tous accès à de la formation continue leur permettant de mettre à jour leurs connaissances sur les évolutions concernant l'épidémiologie de la rage humaine et animale, ainsi que les recommandations de prise en charge. Cela devrait être une formation continue validante dont le contenu et la périodicité sont à définir

Une plateforme délivrant de la formation pourra être mise à disposition des personnels de soins des CAR par le CNR Rage. Le module rage doit être suivi et validé au préalable par tout nouveau soignant susceptible de prendre en charge une personne mordue.

➤ Expertise et astreintes téléphoniques

Le CAR a une obligation d'assurer une prise en charge dans les 72h à toute personne le sollicitant pour une PPE.

Une ouverture d'au moins 3 demi-journées par semaine est recommandée.

La prise en charge d'un patient ayant eu un contact considéré à risque avec un animal potentiellement enragé n'est pas une urgence. Il n'est pas nécessaire de pouvoir recevoir les patients 24h/24 et 7j/7.

Le patient doit pouvoir recevoir les conseils d'un médecin rapidement suite à sa morsure et obtenir une consultation dans un CAR dans les 24 à 72 heures en cas d'indication de PPE.

Il est donc important que le CAR soit ouvert régulièrement et selon des horaires accessibles à la majorité du public. De plus, une astreinte téléphonique, tenue par un médecin formé est fortement recommandée.

¹³ Liste des CAR : cf site du CNR : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/activites>
<https://www.pasteur.fr/fr/file/17759/download>

Liste des antennes antirabiques : <https://www.pasteur.fr/fr/file/21079/download>

➤ **Lien avec les services vétérinaires**

Il est indispensable de renforcer des liens systématiques entre les ARS et les services vétérinaires pour l'information sur l'évolution de l'animal surveillé.

➤ **Prise en charge financière**

Il a été mis en évidence après interrogation des différents CAR (cf. Annexe 4) une hétérogénéité majeure des modalités de prise en charge des vaccins et des IGR par les différentes parties prenantes (patients, établissements, assurance maladie). Une harmonisation est nécessaire, en prenant pour base la circulaire CNAMTS datée du 7 Juillet 1977 et en la révisant.

- Les vaccins post-exposition :

Les vaccins sont pris en charge par la sécurité sociale selon l'Arrêté du 15 avril 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

- Les Immunoglobulines antirabiques (IGR):

Il serait souhaitable de mettre en place une validation a priori de la prescription des IGR pour diminuer les prescriptions inadaptées (en effet, une validation a posteriori peut faire craindre un problème de remboursement pour les personnes).

➤ **Bonnes pratiques**

Pour chaque CAR, les bonnes pratiques comprennent :

- un rapport d'activité annuel et la remontée des données de consultations antirabiques au CNR
- des documents types
 - Dossier patient (uniformiser le recueil de données)
 - Documents de liaison avec le médecin (lettre, carnet de vaccination électronique)
 - Remise de documents au patient (il serait souhaitable d'homogénéiser ces documents entre CAR)
- une bonne traçabilité

Le CAR assure la traçabilité du ou des vaccins utilisés (spécialité, n° de lot, date de l'administration, prescripteur et personne ayant réalisé l'injection) et du patient. Un registre nominatif pour la vaccination antirabique post-exposition et les IGR est à mettre en place

- un système informatique fiable

Un système de gestion informatisé doit être mis en place, ainsi qu'un accès rapide aux sources épidémiologiques garanties accessibles sur internet

- un registre des effets indésirables

VII RECOMMANDATIONS

1. POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE ET L'ENTOURAGE AUTOUR D'UN CAS DE RAGE HUMAINE

Etant donné :

- que le virus de la rage est présent dans la salive, les larmes, l'urine et les tissus nerveux des cas de rage humaine, l'exposition à ces liquides et tissus corporels comporte un risque théorique de transmission (le virus n'est pas présent dans le sang) ;
- que la transmission interhumaine n'est pas décrite, si ce n'est occasionnellement par greffe de tissus ou d'organes infectés [1] ou de façon anecdotique par transmission intrafamiliale (2 cas rapportés à ce jour)[2], ou materno-fœtale [3,4] ;
- que le diagnostic de rage peut être cliniquement difficile à la phase initiale de la maladie, et qu'il peut donc s'écouler quelques jours entre l'admission du malade, la suspicion de rage, et le diagnostic biologique ;
- que, dès suspicion du diagnostic de rage, le délai de rendu des résultats, donc de confirmation diagnostique, n'excède pas 5 jours après réception des prélèvements, dans des conditions habituelles et à la condition expresse que les prélèvements adéquats soient envoyés au CNR (Institut Pasteur, Paris) dans de bonnes conditions ;
- qu'une personne est considérée comme exposée à un risque théorique d'infection par le virus de la rage, au sens du principe de précaution et en l'absence de preuve d'une telle transmission si, au moment de la maladie déclarée ou dans les 15 jours ayant précédé l'apparition chez le malade des signes cliniques suivants : troubles du comportement, signes neurologiques, hydrophobie, hypersialorrhée,
 - soit il existe un contact direct de la peau ou des muqueuses de cette personne avec les liquides biologiques du malade où le virus est présent à l'état infectieux ou potentiellement infectieux tels que la salive, le liquide lacrymal, les liquides de régurgitations, le liquide cérébrospinal, le tissu nerveux en milieu professionnel,
 - soit cette personne a pratiqué des actes spécifiques l'exposant à un contact direct avec les liquides biologiques du malade, susceptibles de contenir le virus.

Le HCSP recommande :

A) Dans les milieux de soins :

- que toute suspicion d'infection par le virus rabique amène à prendre conseil auprès d'un CAR et auprès du CNR afin de pouvoir réaliser les prélèvements adéquats et les acheminer dans les conditions optimales (triple emballage)¹⁴, dans le respect de la réglementation en vigueur et des règles de sécurité

¹⁴ Un2814

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-referance/materiel-biologique/comment-expedier-ses-echantillons>

- que toute suspicion d'infection humaine par le virus rabique entraîne un renforcement des mesures de précaution et d'hygiène (chambre individuelle par exemple si ce n'était pas le cas), afin de limiter le nombre de personnes exposées et par conséquent le nombre de traitements ultérieurs si le diagnostic de rage est confirmé, et de garantir l'anonymat et la dignité du patient.

B) Dès que le diagnostic de rage est confirmé et seulement lorsqu'il est confirmé :

que le médecin en charge du patient, évalue, en concertation avec le CNR rage, le service de maladies infectieuses ou le CAR de proximité, et les autorités de santé, l'indication d'une PPE pour toute personne exposée au patient.

Recommandations pour les professionnels de santé :

- la PPE est recommandée chez le personnel médical et paramédical ayant participé à des manœuvres de réanimation, notamment respiratoires, ou à des actes susceptibles de générer une aérosolisation des sécrétions respiratoires tels que : aérosolthérapie, aspiration trachéale, endoscopie bronchique ou digestive, kinésithérapie respiratoire, intubation et aspiration endotrachéale uniquement si les précautions adaptées au geste pratiqué n'ont pas été correctement appliquées (sur-lunettes de protection, masque indiqué et gants non stériles)
- pour les personnels de laboratoire en contact avec les liquides biologiques et/ou des tissus infectés (ex : tissus nerveux), la PPE est recommandée si l'interrogatoire fait apparaître un non-respect des règles de bonne pratique de laboratoire, ou en cas d'accident de laboratoire exposant à des liquides potentiellement infectieux.
- la PPE n'est pas recommandée chez les professionnels quels qu'ils soient n'ayant pas été en contact direct avec le malade ou ses liquides biologiques.

Famille et entourage :

- la PPE est recommandée chez les personnes résidant dans le même logement que le cas index pendant la période de contagiosité potentielle.
- et chez les autres personnes de l'entourage susceptibles d'avoir été en contact de façon directe avec la salive ou les liquides biologiques du cas index pendant la période de contagiosité potentielle (morsures, baiser sur la bouche, relation intime).

Collectivités d'enfants et milieu scolaire

- la PPE est recommandée chez les enfants de moins de 6 ans de la même classe ou même section que le cas index,
- chez les enfants de plus de 6 ans de la classe du cas index, les enseignants et le personnel en charge des élèves, la PPE n'est pas systématique et est indiquée seulement si l'interrogatoire met en évidence une exposition à risque (contact direct avec la salive ou les liquides biologiques sur muqueuses ou peau lésée).

Entourage professionnel

- la PPE n'est pas recommandée chez les personnes travaillant dans les mêmes locaux que le malade, sauf exceptions.

Voyage (avion, bus, train)

- les voisins de voyage ne font pas l'objet d'une indication de PPE sauf s'ils ont pu être exposés directement aux sécrétions du malade sur une muqueuse ou peau lésée pendant la période de contagiosité potentielle.

2. RECOMMANDATIONS GENERALES

Le HCSP recommande :

R1 : Maintien impératif de la Déclaration obligatoire (DO) et du système de surveillance animal et humain

Le HCSP précise que la « surveillance animale événementielle » doit demeurer au centre du dispositif de prévention pour faciliter et sécuriser cette surveillance. Les modalités de partage de l'information sur les résultats de la « surveillance mordeur » entre les services de l'Etat, les ARS et les CAR doivent être précisées.

R2 : Toutes les morsures et griffures doivent être nettoyées et lavées le plus tôt possible, soigneusement (pendant une quinzaine de minutes) à grande eau, avec du savon/détergent puis un antiseptique.

R3 : En cas d'exposition à un animal mordeur ou griffeur capturé vivant et pouvant faire l'objet d'une surveillance active, en l'absence de signes évocateurs de rage, la PPE peut être différée en attendant les résultats de la surveillance vétérinaire de l'animal (chien, chat, furet).

R4 : En cas d'exposition à un animal terrestre non volant dont le cadavre est disponible, il n'y a pas d'indication immédiate à débiter une PPE. Celle-ci sera administrée en cas de confirmation du diagnostic biologique de la rage.

R5 : En cas d'exposition à un autre animal (renard, ovins, bovins, animal sauvage) en France métropolitaine, il n'y a pas d'indication de PPE à l'exception d'une exposition à un animal connu pour avoir été importé illégalement d'une zone d'endémie rabique ou connu pour avoir été en contact avec un animal importé illégalement d'une zone d'endémie rabique.

R6 : En cas de morsure ou griffure par un chien ou chat impossible à surveiller, sur l'ensemble du territoire français à l'exception de la Guyane, le risque rabique peut être considéré comme négligeable (sauf si forte suspicion d'animal importé), quelle que soit la gravité des morsures et l'administration d'une PPE n'est pas recommandée.

R7 : En cas d'exposition à une chauve-souris (morsure, griffure ou contact de la salive sur une plaie ou une muqueuse), l'indication de PPE est formelle, associant vaccination et IGR chez les sujets non vaccinés préalablement, sauf si on peut analyser le cadavre de la chauve-souris dans un délai rapide.

R8 : Chez les voyageurs, toute exposition au risque rabique de catégorie II ou III par un animal susceptible de transmettre le virus de la rage survenue dans une zone d'endémie rabique justifie une PPE.

R9 : En Guyane, en cas de morsure ou griffure par un chien ou chat ou un singe ou tout autre mammifère impossible à surveiller, à l'exception des rongeurs, l'administration d'une PPE est recommandée.

R10 : En l'absence d'évolution épidémiologique significative, les indications de la prophylaxie post-exposition à Mayotte sont celles fixées pour la France métropolitaine.

R11 : La prise en charge post exposition du risque rabique doit être initiée par des professionnels expérimentés dans un CAR et poursuivie dans un CAR ou une antenne antirabique.

R12 : Dans les expositions au risque rabique de catégorie II et III de l'OMS, la vaccination antirabique par voie intradermique ou intramusculaire est recommandée (cf annexe 3).

Les protocoles thérapeutiques d'efficacité démontrée nécessitant le moins de consultations et de quantités de vaccins sont à privilégier.

R13 : Avant l'administration d'IGR, l'utilisation des tests cutanés n'est pas recommandée car ils ne permettent pas d'éliminer formellement le risque de réaction anaphylactique.

R14 : En cas d'indication d'IGR, l'administration locale d'immunoglobulines à l'intérieur et autour de toutes les plaies est à privilégier en évitant un syndrome des loges.

R15 : En dépit d'un bénéfice limité, dans les plaies multiples (en cas de dose restante après administration locale dans chaque plaie), les expositions muqueuses ou un contact avec une chauve-souris, l'injection de la dose restante d'immunoglobulines antirabiques par voie IM est indiquée.

R16 : Les personnes exposées ou réexposées à la rage qui ont déjà reçu une prophylaxie pré-exposition, une prophylaxie post-exposition ou qui ont arrêté la prophylaxie post-exposition après avoir reçu au moins deux doses de vaccin doivent recevoir :

- ✓ une injection de vaccin intradermique en un seul site à J0 et J3
ou
- ✓ l'administration de vaccin intradermique en 4 sites différents à J0.
ou
- ✓ une injection de vaccin en intramusculaire en un seul site à J0 et J3

R17 : Il est rappelé que les éventuels effets secondaires des vaccins et IGR doivent être rapportés au dispositif de pharmacovigilance.

R18 : Il est nécessaire de développer l'information des voyageurs, notamment sur les indications de la vaccination antirabique en pré-exposition et sur la conduite à tenir en cas de morsure dans les pays d'endémie.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de santé publique.

Avis validé par la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » le 3 juillet 2020. 16 membres qualifiés présents sur 21 membres qualifiés. Aucun conflit d'intérêt, le texte a été voté à l'unanimité des membres présents.

Complété le 25 septembre 2020. 17 membres qualifiés présents sur 21 membres qualifiés. Aucun conflit d'intérêt, le texte a été voté à l'unanimité des membres présents.

Références

1. Lu X-X, Zhu W-Y, Wu G-Z. Rabies virus transmission via solid organs or tissue allotransplantation. *Infect Dis Poverty*. 2018;7:82. doi:10.1186/s40249-018-0467-7.
2. Fekadu M, Endeshaw T, Alemu W, Bogale Y, Teshager T, Olson JG. Possible human-to-human transmission of rabies in Ethiopia. *Ethiop Med J*. 1996 Apr;34(2):123-7.
3. Iehlé C, Dacheux L, Ralandison S, Rakoto Andrianarivelo M, Rousset D, Bourhy H. Delivery and follow-up of a healthy newborn from a mother with clinical rabies. *J Clin Virol*. 2008 May;42(1):82-5. Epub 2007 Dec 26.
4. Aguèmon CT, Tarantola A, Zoumènou E, Goyet S, Assouto P, Ly S, et al. Rabies transmission risks during peripartum—Two cases and a review of the literature. *Vaccine*. 4 avr 2016;34(15):1752-7.
5. Rupprecht, C.E.; Hanlon, C.A.; Hemachudha, T. Rabies reexamined. *Lancet Infect. Dis.*, 2002, 2(6), 327-343.
6. Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wacharapluesadee S, Jeamanukoolkit A, Udomchaisakul P, Chattranukulchai P, Wongsaroj P, Khawplod P, Wilde H, Hemachudha T. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan 1;50(1):77-9.
7. Jackson AC. Rabies: a medical perspective. *Rev Sci Tech*.. 2018;37(2):569-80
8. Dodet B; le Bureau d'experts de la rage du continent africain (AfroREB), The fight against rabies in Africa: From recognition to action. *Vaccine*. 2009 Aug 13;27(37):5027-32. Epub 2009 Jun 26.
9. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Informations de sécurité. Rupture de stock des médicaments. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>
10. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M, et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis*. avr 2015;9(4):e0003709.
11. WHO. Nouveau plan stratégique mondial pour éliminer la rage humaine d'origine canine d'ici à 2030. <https://www.who.int/fr/news-room/commentaries/detail/new-global-strategic-plan-to-eliminate-dog-mediated-rabies-by-2030>
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272756>
12. Holmes EC, Woelk CH, Kassis R, Bourhy H. Genetic constraints and the adaptive evolution of rabies virus in nature. *Virology*. 2002 Jan 20;292(2):247-57.
13. Bourhy H, Reynes JM, Dunham EJ, Dacheux L, Larrous F, Huong VT, Xu G, Yan J, Miranda ME, Holmes EC. The origin and phylogeography of dog rabies virus. *J Gen Virol*. 2008 Nov;89(Pt 11):2673-81.
14. Troupin C, Dacheux L, Tanguy M, Sabeta C, Blanc H, Bouchier C, et al. Large-scale phylogenomic analysis reveals the complex evolutionary history of rabies virus in multiple carnivore hosts. *PLoS Pathog*. déc 2016;12(12):e1006041.
15. Lonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G., Krylova N.V., Pavlenko E.V., Romanova E.V., I.V., C., Petukhova S.A., 2009. A fatal case of bat lyssavirus infection in Primorye territory of the Russian Far East *Rabies Bull. Eur*. 33, 5-8.

16. Knobel, D.L.; Cleaveland, S.; Coleman, P.G.; Fevre, E.M.; Meltzer, M.I.; Miranda, M.E.; Shaw, A.; Zinsstag, J.; Meslin, F.X. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bull. World Health Organ.*, 2005, 83(5), 360-368.
17. Cliquet F, Picard-Meyer E, Robardet E. Rabies in Europe: what are the risks? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Aug;12(8):905-8. doi: 10.1586/14787210.2014.921570. Epub 2014 May 22.
18. De Benedictis P., Gallo T., Lob A. Coassin R., Squecco G., Ferri G., d'Ancona F., Maranguon S., Capua I., Mutinelli F., 2008. Emergence of fox rabies in north-eastern Italy. *Eurosurveillance* 13, 1-2.
19. Bourhy H, Dacheux L, Strady C, Mailles A. Rabies in Europe 2005. *Euro Surveill.* 2005 Nov;10(11):213-6.
20. Parize P, Dacheux L, Larrous F, Bourhy H, The French network of antirabies clinics. The shift in rabies epidemiology in France: time to adjust rabies post-exposure risk assessment. *Euro Surveill.* 2018;23(39).
21. Gautret P, Ribadeau-Dumas F, Parola P, Brouqui P, Bourhy H. Risk for Rabies Importation from North Africa. *Emerg Infect Dis.* 2011 Dec;17(12):2187-93. doi: 10.3201/eid1712.110300.
22. Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France. Bulletin 36. Année 2017. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>
23. Floret D, Bourhy H, Peigue-Lafeuille H. Don't forget rabies! *Med Mal Infect.* 2005 Jun;35 Suppl 2:S112-3.
24. Mahamat A, Meynard JB, Djossou F, Dussart P, Demar M, Fontanella JM, Hommel D, Flamand C, Bourhy H, Spiegel A. Risk of rabies transmission and adverse effects of postexposure prophylaxis in health care workers exposed to a fatal case of human rabies. *Am J Infect Control.* 2011 Sep 8.
25. Cliquet F, Aubert M. Elimination of terrestrial rabies in Western European countries. *Dev Biol (Basel).* 2004;119:185-2.
26. Picard-Meyer E, Fediaevsky , Servat A, Cliquet A. Surveillance de la rage animale en France métropolitaine. *Bulletin épidémiologique santé animale et alimentation.* N°60. Décembre 2013. <https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mg-BE60-art3.pdf>
27. Mailles A, Boisseleau D, Dacheux L. 2011) Rabid dog illegally imported to France from Morocco, August 2011. *Euro Surveill.* 2011 Aug 18;16(33). pii: 19946
28. Eggerbauer E, Troupin C, Passior K, Pfaff F, Höper D, Neubauer-Juric A, et al. The recently discovered Bokeloh bat lyssavirus: insights into its genetic heterogeneity and spatial distribution in Europe and the population genetics of its primary host. *Adv Virus Res.* 2017;99:199-232.
29. Picard-Meyer E, Servat A, Robardet E, Moinet M, Borel C, Cliquet F. Isolation of Bokeloh bat lyssavirus in *Myotis nattereri* in France *Arch Virol.* 2013 Nov;158(11):2333-40.
30. Picard-Meyer E, Beven V, Hirchaud E, Guillaume C, Larcher G, Robardet E, Servat A, Blanchard T, Cliquet F. Lleida bat lyssavirus isolation in *Miniopterus schreibersii* in France. *Zoonoses and public health* 2019;66(2):254-258..
31. Dacheux L, Larrous F, Mailles A, Boisseleau D, Delmas O, Biron C, Bouchier C, Capek I, Muller M, Ilari F, Lefranc T, Raffi F, Goudal M, Bourhy H. European bat lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2009 Feb;15(2):280-4.

32. Chevallier B, Armengaud JB, Stheneur C, Sznajder M. Morsures de chien chez l'enfant, de l'épidémiologie à la prise en charge. *Arch Pediatr* 2006;13(6):579-81.
33. Bordas V, Meyer-Broseta S, Bénet JJ, Vazquez MP. Étude descriptive des morsures canines chez les enfants : analyse de 237 cas enregistrés aux urgences de l'hôpital Trousseau (Paris). *Epidemiol et Santé Anim* 2002;42:115-21.
34. Lavaud J, Vazquez M, Bordas V, Duval C. Animaux domestiques et accidents chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2005;12:228-33.
35. Thélot B, Ricard C. Résultats de l'Enquête permanente sur les accidents de la vie courante, années 2002-2003. Réseau Epac. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 2005.
36. Lang ME, Klassen T. Dog bites in Canadian children: a five-year review of severity and emergency department management. *CJEM* 2005;7(5):309-14.
37. Centers for Disease Control and prevention (CDC). Nonfatal dog bite-related injuries treated in hospital emergency departments-United States, 2001. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(26):605-10.
38. Weiss HB, Friedman DI, Coben JH. Incidence of dog bite injuries treated in emergency departments. *JAMA* 1998;279(1):51-3.
39. Tan RL, Powell KE, Lindemer KM, Clay MM, Davidson SC. Sensitivities of three county health department surveillance systems for child-related dog bites: 261 cases (2000). *J Am Vet Med Assoc* 2004;225(11):1680-3
40. Schalamon J, Ainoedhofer H, Singer G, Petnehazy T, Mayr J, Kiss K et al. Analysis of dog bites in children who are younger than 17 years. *Pediatrics* 2006;117(3):e374-9.
41. De Keuster T, Lamoureux J, Kahn A. Epidemiology of dog bites: a Belgian experience of canine behaviour and public health concerns. *Vet J* 2006;172(3):482-7.
42. Ostanello F, Gherardi A, Caprioli A, La PL, Passini A, Prosperi S. Incidence of injuries caused by dogs and cats treated in emergency departments in a major Italian city. *Emerg Med J* 2005;22(4):260-2.
43. Kahn A, Bauche P, Lamoureux J. Child victims of dog bites treated in emergency departments: a prospective survey. *Eur J Pediatr* 2003;162(4):254-8.
44. Ricard C, Thélot B. Description épidémiologique des morsures de chien chez l'enfant. Congrès des sociétés françaises médico-chirurgicales pédiatriques. 2008. Communication orale.
45. De Thoisy B, Bourhy H, Delaval M, et al. Bioecological Drivers of Rabies Virus Circulation in a Neotropical Bat Community. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Jan 25;10(1):e0004378. doi: 10.1371/journal.pntd.0004378
46. Dupuy C., Berger F., Baudrimont X., Martrenchar A., Moutou F., Spiegel A., Desplanches N., Krieger N., 2011. Situation de la rage animale en Guyane, *Bull. Epidemio. Anses*, 26-30.
47. Andriamandimby et al., Surveillance and control of rabies in La Reunion, Mayotte, and Madagascar, *Vet Res* 2013 Sep 9;44(1):77. doi: 10.1186/1297-9716-44-77.
48. Mélade J, McCulloch S, Ramasindrazana B, Lagadec E, Turpin M, Pascalis H, et al. Serological evidence of lyssaviruses among bats on Southwestern Indian Ocean Islands. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0160553.

49. WHO. Rabies vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.*, 2010, 32(85), 309-320. <http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf>
50. Bourhy H, Dacheux L, Ribadeau-Dumas F. The use of passive rabies immunotherapy: from the past to the future]. *Biol Aujourd'hui*. 2010;204(1):71-80. Epub 2010 Apr 8.
51. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). October 2017 SAGE Session 8: Rabies vaccines. Background paper: Proposed Revision of the Policy on Rabies Vaccines and Rabies Immunoglobulins. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/
52. Hampson K, Abela-Ridder B, Bharti O, Knopf L, Léchenne M, Mindekem R, et al. Modelling to inform prophylaxis regimens to prevent human rabies. *Vaccine*. 03 2019;37 Suppl 1:A166-73.
53. Bourhy H, Goudal M, Mailles A, Sadkowska-Todys M, Dacheux L, Zeller H. Is there a need for anti-rabies vaccine and immunoglobulins rationing in Europe? *Euro Surveill*. 2009 Apr 2;14(13). pii: 19166.
54. Dodet B, Goswami A, Gunasekera A, de Guzman F, Jamali S, Montalban C, Purba W, Quiambao B, Salahuddin N, Sampath G, Tang Q, Tantawichien T, Wimalaratne O, Ziauddin A. Rabies awareness in eight Asian countries. *Vaccine*. 2008 Nov 25;26(50):6344-8. Epub 2008 Sep 18.
55. Si H, Guo ZM, Hao YT, Liu YG, Zhang DM, Rao SQ, Lu JH. Rabies trend in China (1990-2007) and post-exposure prophylaxis in the Guangdong province. *BMC Infect Dis*. 2008 Aug 21;8:113.
56. Dimaano EM, Scholand SJ, Alera MT, Belandres DB. Clinical and epidemiological features of human rabies cases in the Philippines: a review from 1987 to 2006. *Int J Infect Dis*. 2011 Jul;15(7):e495-9. Epub 2011 May 20
57. Gong Z, He F, Chen Z. Risk factors for human rabies in China. *Zoonoses Public Health*. 2011 Jun 8
58. Shantavasinkul P, Wilde H. Postexposure prophylaxis for rabies in resource-limited/poor countries. *Adv Virus Res*. 2011;79:291-307.
59. WHO.. Rabies vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2018,16 (93), 201-220 https://www.who.int/rabies/resources/who_wer9316/en/
60. Bourhy H, Lafon M, Berthonneau MC, Renner Y, Rollin PE, Sureau P. Rabies in vaccinated dogs in Gabon. *Vet Rec*. 1988 Apr 9;122(15):361-2.
61. WHO expert consultation on rabies. Technical Report Series 1012. 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?ua=1>
62. Wandeler A., Wachendörfer G., Förster U., Krekel H., Müller J. and Steck F. (1974) – Rabies in carnivores in central Europe- II Virological and serological examinations – *Zbl. Vet. Med. B.*, 21, 757-764.
63. Selimov M., Tatarov A., Ilyasova R., Onikhimovskaya V. (1980) – Problems of natural foci of sylvatic and arctic rabies. *Rabies Bulletin Europe* 1980 4(2): 12-15
64. Matouch O. (1978) – Distribution of rabies virus in the central nervous system of naturally infected foxes – *Vet. Med. Praha*, 23, 6, 369-376.

65. Ribadeau-Dumas F, Cliquet F, Gautret P, Robardet E, Le Pen C, Bourhy H. Travel-associated rabies in pets and residual rabies risk, Western Europe. *Emerging Infect Dis.* 2016;22(7):1268-71.

66. Ribadeau Dumas F, N'Diaye DS, Paireau J, Gautret P, Bourhy H, Le Pen C, et al. Cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis in the context of very low rabies risk: a decision-tree model based on the experience of France. *Vaccine.* 11 mai 2015;33(20):2367-78.

ANNEXES

Annexe 1. Saisine



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Paris le - 4 OCT. 2016

Sous-direction Veille sécurité sanitaire
Bureau VSS 1
Tél. 01 40 56 64 04
christine.ortmans@sante.gouv.fr
pégase : D-16-24921

Paris, le

Monsieur le 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 le traitement prévention post exposition de la rage

PJ : Rapport du groupe d'expert de la rage pour l'actualisation des recommandations de prophylaxie post exposition et logigramme : conduite à tenir devant une suspicion d'exposition à la rage

La rage est une zoonose due à un lyssavirus caractérisée par une encéphalite mortelle une fois les signes cliniques déclarés. La France a été déclarée indemne de rage des animaux terrestres par l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) en 2001 mais elle présente un taux de traitement post exposition parmi les plus élevés en Europe et ce malgré l'absence de cas parmi les mammifères non volants.

Les recommandations actuellement proposées par l'OMS concernent les pays où la rage est endémique, ce qui n'est plus le cas en métropole.

Toutefois, certaines personnes peuvent avoir été exposées lors de contacts survenus à l'étranger ou avec un animal malade importé et consultent un centre antirabique (CAR) pour une prophylaxie post-exposition (PPE). En l'absence de recommandations spécifiques concernant la PPE en France, les pratiques actuelles s'avèrent hétérogènes, peu standardisées avec des prescriptions dissociées (vaccin sans IgG alors que les recommandations suggèrent d'employer les deux).

Plusieurs importations au cours de ces dernières années, notamment celle d'un petit chat du Maroc qui s'est révélé être enragé ont suscité de nombreuses questions sur la conduite à tenir envers les résidents n'ayant pas eu de contact direct avec l'animal enragé mais eux-mêmes propriétaires d'animaux. Un groupe de travail regroupant des praticiens, des infectiologues, des responsables des centres antirabiques du CNR et de l'INVS, a été mis en place par la DGS en 2011, pour proposer de nouvelles recommandations de prophylaxie de la rage après contact avec un animal potentiellement infecté. Les experts ont procédé à une gradation du risque rabique selon les critères d'espèce, d'origine géographique et de surveillance vétérinaire. Même si certaines situations (ex : morsure de chien non contrôlé) nécessitent une expertise au cas par cas, le logigramme validé par le groupe d'experts permet d'ores et déjà de répondre rapidement à la majorité des patients exposés et serait utile pour améliorer la prise la charge dans les CARs.

Le groupe a, par ailleurs, fait des propositions d'organisation de la PPE sur lesquelles je sollicite également votre avis.

Je souhaite que, en prenant en compte les travaux conduits par le groupe d'experts, le HCSP donne son avis sur la conduite à tenir face à une personne exposée et la prophylaxie post exposition à la rage en situation ou en cas de tension en immunoglobulines.

Je souhaite recevoir votre avis pour décembre 2016.

Le Directeur Général de la Santé,

14, avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP – Tél. 01 40 56 60 00

Professeur Benoît VALLET

Annexe 2. Composition du Groupe de travail

Hervé Bourhy, CNR, Institut Pasteur

Céline Chartier, ANSM

Florence Cliquet, ANSES

Daniel Floret, CTV de la HAS

Sara Franco, ANSM

Philippe Gautret, AP-HM

Alexandra Mailles, Santé Publique France

Thierry May, CHRU Nancy

Isabelle Parent du Chatelet, ANSM

Christophe Rapp, HCSP, CS MIME

Séverine Rautureau, Direction Générale de l'Alimentation

Christophe Strady, Polyclinique Courlancy

Pierre Tattevin, CHU Rennes

SG-HCSP

Marie-France d'Acremont

Relecteur

Perrine Parize, CNR, Institut Pasteur

Personne auditionnée

Félix Djossou, CH Cayenne

Annexe 3. Comment faut-il traiter en post-exposition?

I. Les produits disponibles

I.1. Les Vaccins

Produits

Seuls 2 vaccins anti rabiques sont actuellement disponibles et ont une AMM en France:

- le **vaccin rabique Pasteur®** (Sanofi Pasteur Europe), vaccin inactivé, préparé sur culture cellulaire de lignée continue Vero utilisant la souche Wistar Pitman Moore PM/WI 38 1503-3M.
- le vaccin **Rabipur®** (GSK VACCINES GmbH), vaccin inactivé produit sur cellules purifiées d'embryons de poulet utilisant la souche Flury LEP.

Les voyageurs ayant débuté une vaccination à l'étranger peuvent avoir reçu d'autres spécialités dont certaines non approuvées par l'OMS.

Modalités de conservation

Les vaccins doivent être gardés au réfrigérateur entre 2 et 8° C à l'abri de la lumière. Le RCP préconise une utilisation immédiate après reconstitution, mais l'OMS indique qu'ils peuvent être utilisés dans les 8 h s'ils sont maintenus à l'abri de la lumière et entre 2 et 8° C [1].

Durée d'action

Les anticorps neutralisants se développent 7 à 10 jours après l'administration de la dose initiale et persistent pendant au moins 2 ans.

Spectre d'activité

Les vaccins antirabiques à usage humain protègent expérimentalement contre l'espèce virus de la rage dont sont issues toutes les souches vaccinales et plus on s'éloigne antigéniquement de cette espèce, moins la protection croisée est importante. Les données expérimentales montrent que les vaccins sont peu ou pas efficaces contre les espèces de lyssavirus appartenant aux phylogroupes II et III : *Shimoni bat lyssavirus*, *Lagos bat lyssavirus*, *Mokola lyssavirus*, *Ikoma lyssavirus*, *Lleda bat lyssavirus*, *West Caucasian bat lyssavirus*. Il est à noter que ces virus n'ont jamais été trouvés chez l'homme et que la plupart d'entre eux ne sont retrouvés que chez les chauves-souris (WHO Expert Consultation on Rabies, TRS 1012, WHO, 2018). Pour le reste des espèces de lyssavirus, la protection expérimentale est partielle ou totale.

Il est important de noter que l'immunité croisée est d'autant plus importante que le taux d'anticorps induits est élevé [2].

I.2 Les immunoglobulines antirabiques (IGR)

L'usage des IGR est réservé exclusivement à l'immunisation post-exposition lorsqu'on veut obtenir rapidement des concentrations d'anticorps neutralisants protectrices, en attendant l'efficacité du vaccin. Les doses recommandées ont été calculées pour ne pas interférer avec l'immunisation active découlant de l'administration simultanée du vaccin. Pour les mêmes raisons, les IGR ne doivent pas être administrées avec la même seringue que le vaccin.

Produits

Seules deux types d'IGR ont l'AMM en France : les IGR d'origine humaine et les IGR d'origine équine (qui ne sont plus commercialisées en France).

➤ IGR d'origine humaine

Imogam Rage® (Sanofi Pasteur). Elles se présentent en flacons de 2 ou 10 ml et sont dosées au minimum à 150 UI/ml. La dose exacte de chaque lot est précisée sur l'emballage. La posologie recommandée est de **20 UI/kg**, pour les adultes comme pour les enfants. Cette posologie est la même pour toutes les IGR d'origine humaine.

Durée d'action

Les IGR ont une demi-vie courte. Elles permettent l'apparition d'anticorps antirabiques dans le sérum en 24 h en moyenne. Le pic d'anticorps se situe du 2 au 13^{ème} jour et la demi-vie des IGR d'origine humaine se situe autour de 21 jours. La clairance des IGR d'origine équine est plus rapide.

Spectre d'activité

Dans le cas particulier d'une exposition possible à EBLV-1 ou 2, l'efficacité des IGR d'origine équine serait supérieure à celles des IGR d'origine humaine [3,4,5].

II. La tolérance et les précautions particulières

II.1. Tolérance

Les vaccins antirabiques préparés sur culture cellulaire, dont ceux disponibles en France, sont bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont généralement mineurs et transitoires. Il s'agit d'érythèmes, de douleurs et/ou gonflements au site d'injection chez 4 à 45% des sujets vaccinés et des effets indésirables systémiques : réaction fébrile modérée (<6% des cas) et/ou céphalées, vertiges, douleurs abdominales, myalgies, nausées et malaises (15 à 50% des cas) [6,7].

Les manifestations post-vaccinales indésirables graves telles que les réactions anaphylactiques, sont très rares (0,005 cas pour 1 000 sujets vaccinés) [7].

En raison du signalement de réactions neurologiques sévères, parfois mortelles, survenues au décours de l'administration de vaccins antirabiques préparés à partir de tissu nerveux (polyneuropathie périphérique, encéphalomyélite avec paralysie ascendante, myélite transverse), l'OMS recommande fortement l'utilisation des vaccins préparés sur culture cellulaire depuis 1984 [8]. La fréquence de survenue des affections neurologiques graves pour les vaccins préparés sur culture cellulaire est plus faible: 0,0008% vs 0,0017 à 0,44% [7,9]. Cependant, à ce jour, aucun lien de causalité entre ces affections neurologiques et la vaccination antirabique n'a été établie [7,8].

➤ Le vaccin produit sur culture cellulaire est globalement très bien toléré en ce qui concerne les formulations validées par l'OMS. Pour les autres, on observe jusqu'à 2/100 000 réactions neurologiques sévères parfois mortelles (polyneuropathie périphérique, encéphalomyélite avec paralysie ascendante, myélite transverse) [10] ; Les effets secondaires rencontrés avec les vaccins utilisés en France sont :

- locaux bénins (30-74% des cas): douleur, rougeur, prurit ou œdème et induration au point d'injection ;
- généraux bénins (15-40% des cas): frissons, malaise, asthénie, céphalées, vertiges, myalgies/arthralgies, nausées, douleurs abdominales, ou fièvre modérée (< 6% des cas) ;
- exceptionnellement : réactions anaphylactiques, urticaire ou éruption cutanée. Des cas de syndrome de Guillain Barré d'évolution favorable sans séquelle ont été observés.

Une méta-analyse récente [11] portant sur 48 études publiées de 1980 à 2016 a évalué comparativement la tolérance en prophylaxie post-exposition des vaccins antirabiques inactivés cultivés dans des œufs embryonnés lors des administrations par voie IM et ID. En cas d'administration par voie IM, les événements indésirables locaux les plus fréquents étaient les démangeaisons, l'érythème et la douleur. Les événements indésirables systémiques les plus fréquents étaient par ordre décroissant d'occurrence : myalgie, céphalées et fièvre.

Lors d'une administration par voie ID, les événements indésirables locaux les plus fréquents étaient l'érythème au point d'injection, la démangeaison, l'induration, les adénopathies et les douleurs. Les événements indésirables systémiques les plus fréquents étaient les céphalées et la fièvre. Les effets indésirables à type de céphalées, érythème, induration et adénopathies étaient rapportés plus fréquemment chez les individus vaccinés par voie ID que IM. Dans l'ensemble, les profils de tolérance des vaccins antirabiques, quelle que soit la voie d'administration se sont révélés acceptables.

➤ Les IGR humaines sont bien tolérées et responsables d'un taux de réactions locales et anaphylactiques moindre que les IGR équine. La fréquence et la gravité des effets secondaires des IGR équine ont diminué depuis que celles-ci sont purifiées, en particulier les fragments F(ab')₂. Les principaux effets secondaires décrits avec les IGR sont :

- locaux: douleurs au point d'injection, raideur du membre

- généraux: fièvre, malaise, hypotension, céphalées, rash, œdème angioneurotique, syndrome néphrotique, anaphylaxie (1/62 500 ou 1/44 000 pour les IGR humaines et 1/45 000 pour les F(ab')₂) [12] incluant choc anaphylactique, nausées et vomissements.

En tant que produit d'origine plasmatique humaine, ou équine, les IGR sont potentiellement à risque infectieux, même si la sélection des donneurs, le contrôle microbiologique et le traitement par chaleur ou purification réduisent de façon drastique ce risque.

Les événements indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice de l'administrateur de la substance en cause ¹⁵.

II.2. Contre-indications

Il n'existe pas de contre-indication à la sérovaccination contre la rage compte-tenu de sa létalité.

II.3. Interactions

On a observé une réponse immunitaire insuffisante chez des patients vaccinés alors qu'ils étaient sous chloroquine [13]. Si la vaccination a été administrée chez un patient sous chloroquine, on réalisera un contrôle de l'efficacité vaccinale par sérologie 15 jours après la dernière dose vaccinale. A ce jour les données connues ne permettent pas de conclure à une interaction entre le vaccin antirabique et la méfloquine [14].

Il n'existe pas d'interaction connue entre le vaccin antirabique et les autres vaccins (ceux-ci doivent cependant être injectés dans un site différent),

Les corticoïdes et les traitements immunosuppresseurs peuvent interférer avec le développement de la réponse immunitaire au vaccin rabique. Il est donc recommandé d'effectuer un contrôle sérologique chez ces sujets et il peut être nécessaire de leur administrer des doses supplémentaires de vaccin.

¹⁵ Liste des centres régionaux de pharmacovigilance : [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4)

Les IGR interfèrent avec la réponse aux vaccins vivants (varicelle, rougeole, fièvre jaune...). Il ne faut donc pas administrer de vaccin vivant dans les 4 mois qui suivent l'administration d'IGR. Un contrôle sérologique, voire une revaccination sont nécessaires chez les patients qui reçoivent un vaccin vivant dans les 14 jours après une dose d'IGR.

II.4. Précautions d'emploi

Le vaccin doit être utilisé avec prudence en cas d'allergie vraie à la streptomycine, à la néomycine et/ou à la polymyxine B qui peuvent être présentes à l'état de traces.

Les IGR doivent être utilisées avec précautions chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux immunoglobulines ou un déficit en IgA.

Les tests cutanés ne sont pas recommandés avant l'administration d'IGR car ils ne permettent pas d'éliminer formellement le risque de réaction anaphylactique. Par ailleurs, si les IGR sont indiquées, la décision de ne pas les administrer fait courir un risque vital au patient. Les IGR doivent toujours être prescrites dans une structure disposant des moyens de réponse immédiate à une réaction anaphylactique.

La voie IM peut être contre-indiquée chez les patients présentant des troubles de la coagulation.

Rabipur contient des excipients comme la polygeline, des résidus tels que des protéines de poulet (ovalbumine) ou de la sérum-albumine humaine. En cas d'allergie vraie à l'œuf, on évitera le Rabipur®.

En cas d'intolérance ou de réaction de type allergique à un des deux vaccins commercialisés en France, on utilisera préférentiellement l'autre vaccin pour les injections suivantes.

III. Les protocoles de prophylaxie post-exposition

Seuls les protocoles d'injection intramusculaire (IM) sont validés en France. Les injections se font classiquement dans le deltoïde pour les adultes et dans le quadriceps pour les enfants et les nourrissons (jamais en IM dans la fesse pour cause d'efficacité insuffisante). Le J0 correspond au 1^{er} jour du traitement.

Les injections intradermiques (ID), validées par l'OMS [1], qui présentent l'intérêt d'un schéma court, et de l'utilisation de doses plus faibles (2 injections de 0,1 mL en 2 sites à J0, J3 et J7), ont été validées par la commission technique des vaccinations de la HAS. [15]. Leur application reste tributaire d'un octroi d'AMM (extension d'indication).

La vaccination pré-exposition, même complète, ne dispense pas d'un traitement antirabique post-exposition.

III.1. Indications de la prophylaxie post-exposition

Les recommandations classiques en cas de morsure d'un sujet non préalablement vacciné par un mammifère non volant sont détaillées dans le chapitre V « Indications de la prophylaxie post exposition. »

Cas particuliers :

Cependant, si la protection croisée entre 2 isolats dépend généralement de la distance antigénique qui les sépare [16], aucun échec de traitement n'a été rapporté chez des personnes exposées aux morsures de chauves-souris en Europe et traitées selon les recommandations en vigueur.

En cas d'exposition à risque remontant à plus d'un an (période au cours de laquelle 99% des cas de rage sont déclarés), chez un sujet relevant en principe d'une sérovaccination et qui n'a jamais reçu aucune dose de vaccin antirabique, la vaccination antirabique reste recommandée. En revanche, le rapport bénéfice-risque des IGR est probablement défavorable, et le groupe d'experts ne recommande pas leur administration plus d'un an après l'exposition.

III.2. Protocoles de prophylaxie antirabique post-exposition (PPE)

III.2.1 Vaccination

La vaccination du sujet sans antécédent de vaccination contre la rage

Les protocoles de vaccination post-exposition recommandés par la HAS et validés par l'OMS [1,15] sont les suivants :

- Voie intradermique : injection en 2 sites aux jours 0, 3 et 7. Une dose intradermique correspond à 0,1 ml de vaccin antirabique. L'utilisation de seringues compatibles avec ce dosage est préconisée temporairement en attente de la mise à disposition par les firmes pharmaceutiques de présentations vaccinales adaptées à la voie intradermique. Il est souhaitable que la totalité du protocole soit effectuée en centre antirabique. Cette recommandation est hors AMM
- Voie intramusculaire : les 2 protocoles recommandés par l'OMS restent valides
 - le **protocole de Zagreb (2-1-1)**: 2 injections à J0 (1 dans chaque bras), une injection à J7, et une à J21.
 - le **protocole d'Essen réduit (1-1-1-1)**: 4 injections en tout, réalisées respectivement à J0, J3, J7, et entre J14 et J28
 - le protocole d'Essen (1-1-1-1-1) : 5 injections en tout, réalisées respectivement à J0, J3, J7, J14 et J28.

Les protocoles nécessitant le moins de consultations et de quantités de vaccins sont à privilégier.

Vaccination des personnes qui ont déjà reçu une prophylaxie pré-exposition, une prophylaxie post-exposition ou qui ont arrêté la prophylaxie post-exposition après avoir reçu au moins deux doses de vaccin.

Ils peuvent recevoir soit :

- 1 injection ID en 1 site à J0 et J3
- 1 injection IM en 1 site à J0 et J3
- 1 injection ID en 4 sites différents à J0

III.2.2 Immunoglobulines antirabiques (IGR)

➤ Indications

Les IGR sont indiquées en cas d'exposition à risque de catégorie II et III, ou après contact avec une chauve-souris suspecte de rage. Elles doivent être administrées sans limite de temps après le contact, si possible le même jour que la première injection de vaccin antirabique, le délai entre les 2 ne devant pas dépasser 7 jours. Elles ne doivent pas être données en cas d'antécédents de

vaccination antirabique (vaccination prophylactique ou à l'occasion d'une PPE). Pour les patients ayant reçu à l'étranger un vaccin d'origine inconnue ou non validé par l'OMS, un avis spécialisé est requis pour décision en fonction du délai depuis la première injection et de la nature du produit. En cas d'antécédent de vaccination, les IGR, responsables d'une immunisation passive de courte durée, peuvent être facteurs d'inefficacité en empêchant la montée rapide des anticorps antirabiques secondaires au rappel vaccinal. Il n'y a donc pas lieu de refaire des IGR lors d'un nouvel épisode de morsure potentiellement contaminant, même plusieurs années après une première vaccination.

➤ **Modalités d'administration**

Les IGR doivent être administrées à la dose de 40 UI/kg pour les IGR d'origine équine et 20 UI/kg pour les IGR d'origine humaine, en infiltration dans les berges et au sein de la plaie. En dépit d'un bénéfice limité, dans les plaies multiples, les expositions muqueuses ou un contact avec une chauve-souris, l'injection de la dose restante d'immunoglobulines antirabiques par voie IM est indiquée.

Il ne faut pas vacciner dans le même membre que les IGR car l'immunisation passive pourrait diminuer la réponse vaccinale. Avant d'injecter le produit il faut tirer légèrement le piston de la seringue en arrière pour être certain que l'aiguille ne se trouve pas dans un vaisseau sanguin. En ce qui concerne les enfants avec de petites masses musculaires, il est parfois nécessaire d'utiliser différents points d'injection IM pour la fraction de la dose qui n'a pu être délivrée dans la plaie. Dans certaines zones (exemple : les doigts) il faut prendre garde à la quantité de produit administrée en un même point pour éviter un syndrome de loge. En cas de zone de contact mal précisée (jeunes enfants), on injectera la dose en IM (exemple : deltoïde ou quadriceps).

IV. Cas particuliers

La posologie et le schéma séro-vaccinal sont les mêmes quel que soit l'âge (y compris chez l'enfant).

En raison du pronostic vital engagé en l'absence de PPE, il n'y a pas de contre-indication à la vaccination ou aux IGR.

IV.1. Femmes enceintes

Les données de pharmacovigilance n'ont pas relevé de problème en lien avec l'administration d'une sérovaccination antirabique au cours de la grossesse ou de l'allaitement. En raison du risque vital, ces situations ne sont pas des contre-indications à la sérovaccination antirabique.

En ce qui concerne la vaccination pré-exposition, il est recommandé de principe de la reporter après la grossesse, mais elle reste possible en cas de risque important d'exposition qui ne peut être limité pendant la grossesse.

IV.2. Immunodéprimés

Le vaccin, inactivé, ne pose pas de risque spécifique chez les immunodéprimés. En revanche, l'efficacité peut être diminuée chez ces patients, que l'immunodépression soit congénitale, acquise (infection VIH, surtout si $CD4 < 200/\mu L$ [17,18,19]), ou d'origine médicamenteuse (patients transplantés, sous corticoïdes, immunosuppresseurs ou immuno-modulateurs). Chez ces patients, si l'immunodépression ne peut être levée, on applique le schéma vaccinal classique et une sérologie antirabique de contrôle est effectuée 15 jours après. Si le résultat de celle-ci est inférieur à 0,5 UI/ml, on refait un rappel puis un contrôle sérologique 15 jours après. S'il est supérieur à 0,5 UI/ml on estime que le patient est bien protégé [20]. Certains vaccins ont une durée de protection diminuée chez les immunodéprimés, mais ceci n'a jamais été documenté avec la vaccination antirabique. En PPE, certains experts recommandent de privilégier le protocole d'Essen à 5 doses chez les immunodéprimés.

IV.3. Contre-indication à la voie intramusculaire

Certains patients avec troubles de la coagulation (thrombopénie sévère, prise d'anticoagulants, cirrhose décompensée), présentent une contre-indication à la voie IM. Ces personnes peuvent être vaccinées par voie ID

IV.4. Infection intercurrente

En situation de PPE il n'existe pas de contre-indication à la vaccination. En dehors de cette situation, il est préférable, comme pour tous les vaccins, de différer la vaccination en cas de fièvre ou de maladie aiguë.

IV.5. Ecart au protocole

Poursuite de protocoles débutés en intradermique

Selon les recommandations de l'OMS (WER 20 Avril 2018), un changement dans la voie d'administration ou dans le produit vaccinal au cours d'une prophylaxie pré ou post-exposition est acceptable si un tel changement est inévitable. Il n'est pas nécessaire de recommencer la série d'injections; la vaccination doit se poursuivre selon le schéma de la nouvelle voie d'administration.

Poursuite de protocole débuté avec un vaccin sur culture cellulaire non autorisé en France: en cas de protocole débuté à l'étranger avec un vaccin sur culture cellulaire non autorisé en France, le protocole sera poursuivi avec l'un des 2 vaccins autorisés en France et un contrôle sérologique sera effectué 15 jours après la fin du traitement.

Poursuite d'un protocole débuté avec un vaccin sur culture tissulaire : en cas de vaccin débuté sur culture tissulaire, un avis d'expert est nécessaire (exemple : CNR Rage).

Indication des sérologies dans le cadre de la vaccination post-exposition :

- ✓ si le protocole débuté par le patient n'est pas un protocole validé en France, le protocole devra être terminé en essayant de se rapprocher le plus possible d'un protocole validé (demander un avis d'expert) et un contrôle sérologique sera effectué 15 jours après la fin de la vaccination.
- ✓ conditions de conservation ou d'administration de certaines doses douteuses ou inadaptées

Une sérologie 15 jours après la fin du protocole de vaccination est recommandée s'il existe un doute :

- sur les conditions de conservation du vaccin (<0°C ou >8° C pendant un temps significatif)
- sur les conditions d'administration (IGR dans le même membre que le vaccin ou dans la fesse, voie d'administration non précisée sur le document fourni à l'étranger et non connue du patient, type de vaccin utilisé peu clair...).

Références

1. OMS. Vaccins antirabiques : note de synthèse de l'OMS- Avril 2018. WER N° 16, 2018, 93, 201-20
2. Herzog M, Fritzell C, Lafarge M, Montanno Hirose JA, Scott-Algara D, Lafon M. T and B cell human responses to European bat lyssavirus after post-exposure rabies vaccination. *Clin Exp Immunol.* 1991; 85: 224-30
3. Lafon M, Herzog M, Sureau P. Human rabies vaccines induce neutralising antibodies against the European bat rabies virus (Duvenhage). *Lancet.* 1986; 2: 515.
4. Hanlon CA, DeMattos CA, DeMattos CC, Niezgodka M, Hooper DC, Koprowski H, Notkins A, et al. Experimental utility of rabies virus-neutralizing human monoclonal antibodies in post-exposure prophylaxis. *Vaccine.* 2001; 19: 3834-42.
5. Montano-Hirose JA, Lafage M, Weber P, Badrane H, Tordo N, Lafon M. Protective activity of a murine monoclonal antibody against European bat lyssavirus 1 (EBLV1) infection in mice. *Vaccine.* 1993; 11: 1259-66.
6. CDC. Human rabies prevention United States (2008). Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2008; 57(RR-3): 1-28.
7. Dobardzic A and Coll. Safety review of the purified chick embryo cell rabies vaccine: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1997-2005. 2007; 25: 4244-51.
8. Rabies vaccines: WHO position paper. 2018; 16(93): 201-20.
9. Plotkin S and Coll (2008). In Plotkin, Orenstein and Offit (Eds). *Vaccines*: Saunders Elsevier: 687-714
10. Kandel Wal SK, Srinivasamuthy R. Neuropsychiatric complications of anti-rabies vaccine. *Indian Journal of Psychiatry* 1985, 27 (2):163-66.
11. Preiss S, Chanthavanich P, Chen LH, Marano C, Buchy P, Hoorn R van, et al. Post-exposure prophylaxis (PEP) for rabies with purified chick embryo cell vaccine: a systematic literature review and meta-analysis. *Expert Review of Vaccines.* 3 juin 2018;17(6):525-45.
12. WHO Publication. Rabies vaccines: WHO position paper–recommendations. *Vaccine.* 2010 Oct 18;28(44):7140-2. Epub 2010 Sep 8.
13. Pappaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW et al. Antibody response to pre-exposure human diploid cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *N Engl J Med* 1986; 314: 280-84.
14. Lau SC. Intradermal rabies vaccination and concurrent use of mefloquine. *J Travel Med* 1999; 6: 140-41.
15. Haute Autorité de santé. Vaccination contre la rage en prophylaxie post-exposition. Septembre 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201810/recommandations_vaccination_contre_la_rage_en_prophylaxie_post-exposition.pdf
16. Badrane H, Bahloul C, Perrin P, Tordo N. Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J Virol.* 2001; 75: 3268-76.

17. JaijaroensupW, Tantawichien T, Khawplod P, Tepsumethanon S, Wilde H. Postexposure rabies vaccination in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 913–4.
18. Briggs DJ, Deshpande A, Banzhoff A, et al. Rabies vaccination in HIV infected persons. In: Program and abstracts of the 2d European Rabies Symposium (Sopron, Hungary). 1999.
19. Thisyakorn U, Pancharoen C, Ruxrungtham K, et al. Safety and immunogenicity of preexposure rabies vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1999; 30:218.
20. HCSP. Guide pour l'immunisation en post-exposition : vaccination et immunoglobulines. Avril 2016 » <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548>

Annexe 4. Prise en charge financière de l'exposition rabique

I - Les conditions réglementaires connues :

Sources : les circulaires SDAM n°668/77 et ENSM 259/77 du 07 juillet 1977

En cas de traitement post-exposition, le patient est pris en charge par un centre spécialisé :

- soit hospitalisé, et les soins sont alors pris en charge selon les règles applicables à l'établissement

- soit ambulatoire : consultation remboursable (acte) et remboursement sur la base de la facture pour le vaccin. Comme la plupart des CAR sont intégrés à une consultation hospitalière, les vaccins y sont inclus dans la dotation annuelle complémentaire de la DGOS et ne doivent donc pas être facturés à l'assurance maladie (mail CNAMTS de 2007) ni à un autre organisme public.

II - La situation en France :

Enquête 2011 France Métropolitaine et Ultramarine ayant généré 44 réponses: 25 services d'infectiologie, 4 Instituts Pasteur, 6 services d'urgence, 4 services de médecine interne ou polyvalente, 6 divers, (dont 1 structure privée).

- 1) le patient paye puis se fait rembourser par la sécurité sociale et les mutuelles : 9 CAR
- 2) prise en charge complète par le centre hospitalier : 4 CAR
- 3) facture adressée à la sécurité sociale (tiers payant). Le patient paye la part mutualiste et se fait rembourser : 32 CAR
- 4) vaccin à la charge du centre hospitalier mais consultation facturée : 3 CAR (NB. facturation impossible des IGR)

III - Conclusions

Il existe de grandes disparités.

Les circulaires de 1977 et suivantes (DHOS) ne sont pas adaptées : il s'agit d'un traitement, avec actes, qui devraient être remboursés à ce titre plutôt que « dissimulés » dans une consultation.

Annexe 5. Liste des personnes qui doivent absolument être vues dans un CAR

Ceux qui doivent être absolument vus sont :

Les expositions à risque survenues lors d'un voyage à l'étranger

Les expositions à risque avec un animal importé en métropole illégalement

Les expositions à un chiroptère

Ceux devant également être vus en CAR :

Les expositions aux animaux suivants: chien, chat, furet domestique accessible ou mort pour mettre en route la surveillance

Ceux ne devant pas être vus en CAR :

Les expositions aux animaux suivants : renard, bovins, ovins, animal sauvage ou espèces non susceptibles de rage

Les expositions aux animaux suivants à des chiens, chats, furets non accessibles, donc ne pouvant être surveillés (NB. pas de PPE selon l'arbre décisionnel)

GLOSSAIRE

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CAR : Centre antirabique

CNR : Centre national de référence

DDecPP (ou DDPP) : Directions départementales en charge de la protection des populations

DGAL : Direction générale de l'agriculture et de l'alimentation

DO : Déclaration obligatoire

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

ICTV ; International Committee on Taxonomy of Viruses

IGR : Immunoglobulines antirabiques

OIE : Organisation mondiale de la santé animale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPE : prophylaxie post-exposition

Le 25 septembre 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr