

Changement du schéma de prophylaxie postexpositionnelle contre la rage: mise à jour des recommandations

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) conjointement avec la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et le Centre suisse de la rage ont examiné les données actuelles d'immunogénicité et d'efficacité de la prophylaxie postexpositionnelle (PEP) contre la rage. Cette évaluation amène à réduire, lors d'une prophylaxie postexpositionnelle complète, le nombre recommandé de doses de vaccin de 5 à 4 chez les personnes immunocompétentes n'ayant pas reçu de vaccination préexpositionnelle. Concernant les autres mesures de vaccinations contre la rage, les directives et recommandations de 2004 de l'OFSP font foi [1].

INTRODUCTION

La rage est causée par un virus neurotrope du genre *Lyssavirus* (famille des *Rhabdovirus*). On distingue actuellement 13 génotypes, dont 7 à l'origine de cas humains de rage [2, 3]. Sa période d'incubation est très variable, généralement d'une semaine à plusieurs mois, peut exceptionnellement dépasser une année et est suivie d'une évolution rapide et progressive de la maladie. Les signes cliniques d'une encéphalite rabique sont des troubles du comportement, une hyperactivité, une hydrophobie ou parfois une aérophobie, et des convulsions généralisées. La forme «paralytique» de la rage, plus rare (30% des cas), est principalement caractérisée par une paralysie ascendante. Lorsque la patiente ou le patient montre des symptômes cliniques de la rage, l'issue est fatale dans la quasi-totalité des cas, même en cas de traitement, qui reste symptomatique.

En l'état actuel, la seule stratégie de traitement disponible consiste en une prophylaxie postexpositionnelle chez toutes les personnes susceptibles d'avoir été exposées à la rage, avant l'apparition des symptômes. Depuis les premiers vaccins antirabiques, la qualité et l'efficacité des vaccins ont augmenté et ainsi le nombre de doses recommandées a diminué de 14-23 en 1973 [4] à 5 [1]. Depuis peu, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [5] et les Centres pour le contrôle et la

prévention des maladies (CDC) [6] aux USA recommandent de réduire de 5 à 4 le nombre de doses de vaccin lors d'une PEP complète chez les personnes immunocompétentes non préalablement vaccinées. Ces décisions ont amené l'OFSP à considérer et évaluer la situation en Suisse.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La rage constitue une zoonose importante qui sévit de manière enzootique dans plus de 150 pays et territoires [5]. Tous les mammifères peuvent être atteints, mais seuls les chauves-souris et quelques carnivores terrestres (principalement: chien, renard, raton laveur, mouffette, coyote, chacal, chien viverrin, mangouste) constituent les espèces réservoirs du virus. Les chiens sont la source de 99% des cas humains mortels [5]. Mondialement, au moins 55 000 décès humains sont dus à la rage canine endémique chaque année [7]. Les enfants constituent la population la plus exposée. Environ 40% des personnes traitées suite à une exposition à la rage ont moins de 16 ans [7]. Annuellement, on dénombre plus de 15 millions de personnes recevant une PEP et on estime qu'environ 327 000 morts sont ainsi évitées [7]. En Europe, les renards et les chauves-souris sont les principaux réservoirs de la rage. La plupart des pays de l'Union Européenne ont éliminé la rage terrestre

de leur territoire. Cependant, il arrive que la maladie soit réintroduite par la présence d'animaux infectés aux frontières de ces pays, comme cela a été observé ces dernières années en Italie [8, 9], ou par l'importation illégale d'animaux domestiques [10]. En Europe de l'Est, la rage reste une infection à caractère enzootique et, entre 2001 et 2011, une centaine de cas humains ont été déclarés [8]. La Suisse est actuellement considérée comme étant exempte de rage chez les mammifères terrestres. Le dernier cas, un chien importé d'Afrique du Nord, remonte à 2003 [10]. Depuis 1976 (1992, 1993 et 2002), trois chauves-souris ont été testées positives à une infection rabique par le *European Bat Lyssavirus-2* sur le territoire suisse [11]. Cependant, le nombre d'échantillons examinés reste restreint. Les derniers cas humains de rage, en Suisse, datent de 1977 [12-14].

TRANSMISSION

Généralement, la rage est inoculée par morsure ou griffure percutanée causée par un animal enragé [5]. Différentes substances biologiques telles que par ex. la salive, les tissus nerveux ou la cornée sont chargées de virus chez l'être humain et les animaux et peuvent être infectieuses chez les animaux quelques jours avant l'apparition des symptômes identifiables. La maladie peut être inoculée par contact direct ou indirect d'une des substances biologiques précitées ou de cultures cellulaires chargées en virus rabiques avec une blessure cutanée ou les muqueuses, ou par transplantation d'organe infecté [5]. La transmission de la maladie peut également être due à un événement non identifiable (c.-à-d. à l'insu du sujet exposé). Plus particulièrement, les chauves-souris, en raison de la petite taille de leur dentition, ne causent pas forcément de saignement ou de morsures visibles ou douloureuses. En conséquence, du fait de l'épizootie des *lyssavirus* chez les chiroptères, chaque contact physique avec une chauve-souris est un cas d'exposition potentiel à la maladie et doit être pris au sérieux. Une liste d'exemples de transmission

plus exhaustive est disponible dans les directives et recommandations de l'OFSP de 2004 concernant la prophylaxie pré- et postexpositionnelle de la rage [1].

VACCINS ET IMMUNOGLOBULINES

Les vaccins et immunoglobulines antirabiques enregistrés en Suisse, de même que leur usage, suivent les recommandations édictées par l'OMS [5]. Les immunoglobulines antirabiques humaines (HRIG) destinées à l'immunisation passive, Berirab®, sont d'origine humaine et contiennent au moins 150 UI/ml d'anticorps neutralisants. Les vaccins destinés à l'immunisation active contre la rage disponibles en Suisse contiennent le virus inactivé

de la rage et sont obtenus à partir de cultures de cellules diploïdes humaines (Vaccin antirabique Mérieux®) ou de fibroblastes de poulet (Rabipur®). Les deux vaccins sont interchangeables lors d'une série de vaccinations. Les sites recommandés d'injection intramusculaire (i.m.) sont le muscle deltoïde ou, chez les enfants en bas âge, la partie antéro-latérale de la cuisse. La zone du fessier est déconseillée. Les vaccins issus de tissus nerveux ne sont plus recommandés. La voie intradermique n'est pas recommandée en Suisse, parce que l'administration intradermique est une technique délicate et que les vaccins disponibles en Suisse sont enregistrés uniquement pour une administration intramusculaire. L'OMS indique que la protection est assurée

si le titre d'anticorps antirabiques neutralisants atteint une valeur de 0,5 UI/ml, mesuré par épreuve de réduction des foyers de fluorescence (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test, RFFIT) [5].

VACCINATION PRÉEXPOSITIONNELLE

Les recommandations de vaccinations préexpositionnelles sont inchangées [1]. La vaccination préventive offre une protection efficace, mais incomplète, contre la rage et simplifie le traitement postexpositionnel en cas d'exposition. En effet, elle permet d'éviter l'utilisation d'immunoglobulines antirabiques, produit qui est souvent difficile d'accès dans certaines régions du globe, et de réduire la vaccination postexpo-

Figure 1
Moyennes géométriques des titres d'anticorps antirabiques après PEP relevées parmi 4 publications [24-27].
Schéma de vaccination à 5 doses (1-1-1-1-1) et HRIG au jour 0.

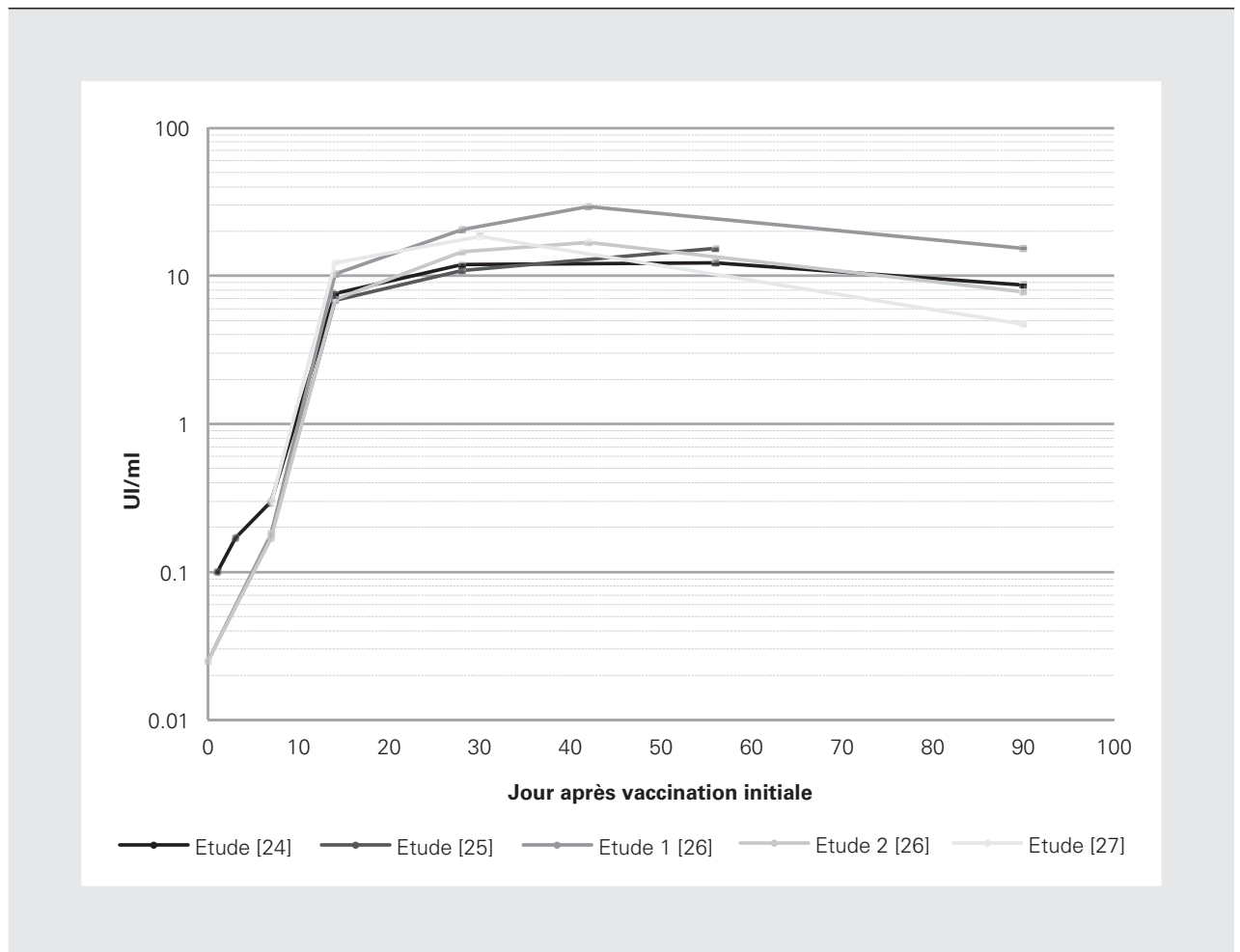
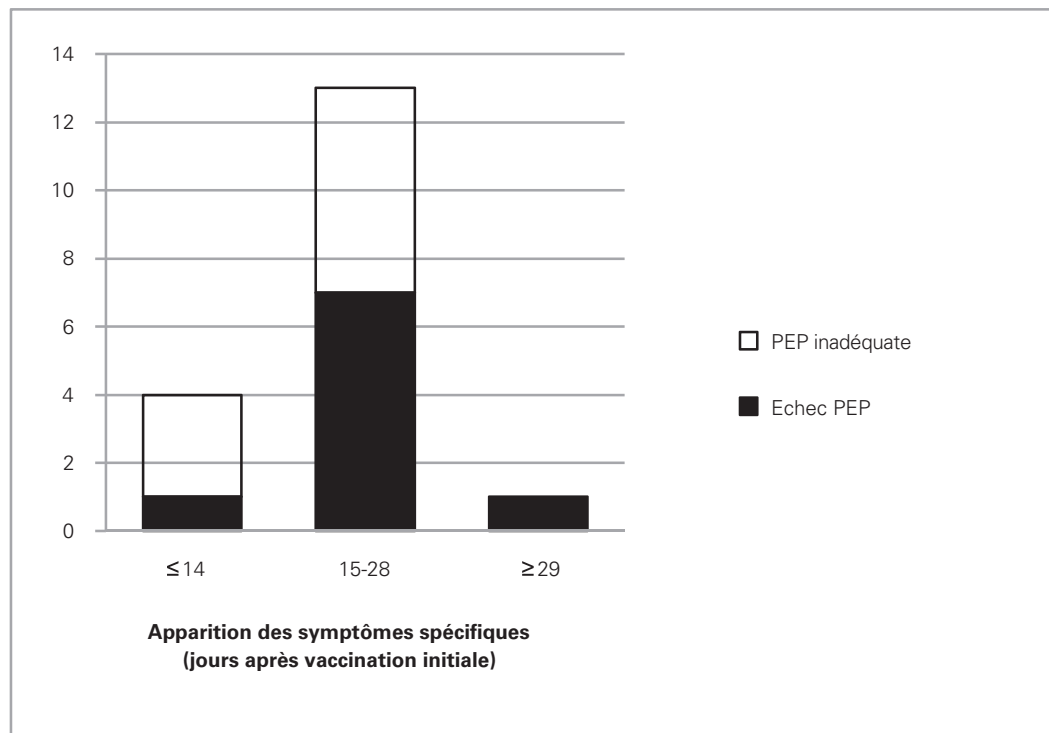


Figure 2
Décès humains dus à la rage malgré l'administration d'une PEP entre 1985 et 2009 [15-19].



PEP inadéquate = ne satisfait pas les recommandations de l'OMS [5];
 Echec PEP malgré le respect des recommandations de l'OMS [5].

sitionnelle à deux doses de vaccin. La vaccination préexpositionnelle est recommandée chez les personnes qui, de par leur profession ou activité, sont en contact avec des animaux potentiellement infectés (par ex. les animaux domestiques importés comme les chiens ou les chats, les animaux d'origine inconnue ou les chauves-souris) et chez le personnel des laboratoires travaillant avec le virus de la rage. Elle est aussi indiquée lors de voyages en zone enzootique en cas de risque individuel élevé d'exposition. La vaccination consiste en une primovaccination de 3 doses, administrées aux jours 0, 7 et 28 (ou 21) suivies, en cas d'exposition continue, d'un rappel (booster) au moins 12 mois plus tard. La protection ne dure pas toute la vie. Selon les

risques encourus, des contrôles sérologiques réguliers ainsi qu'une vaccination de rappel en cas de faible titre d'anticorps (<0,5 UI/ml) sont indiqués. En cas d'exposition, la plaie doit être soigneusement lavée avec du savon et beaucoup d'eau pendant 15 minutes et désinfectée, et un double rappel vaccinal doit être effectué aux jours 0 et 3. Si ces mesures sont correctement appliquées, l'efficacité du traitement (vaccination préexpositionnelle et PEP) est de 100%. Aucun cas d'échec n'a été rapporté jusqu'à ce jour.

PROPHYLAXIE POSTEXPOSITIONNELLE (PEP)

La PEP est un traitement prophylactique dans le sens où elle prévient

l'apparition et le développement de la rage. Etant donné l'absence de traitement curatif efficace contre la rage, la survie de toute personne susceptible d'avoir été exposée à la rage est assurée par l'administration préventive d'une PEP. La protection immédiate, nécessaire afin de combattre le virus avant sa propagation neuronale, est obtenue par injection de HRIG autour des plaies ou par vaccination préexpositionnelle. La protection est accrue et maintenue à plus long terme à l'aide de la vaccination active. Un tel traitement permet de neutraliser et éliminer les virus rabiques et ainsi d'assurer la survie des personnes infectées [1].

Parmi les décès enregistrés malgré une PEP, la majorité était due à une procédure inappropriée (par ex.

absence d'immunoglobulines, non-infiltration des immunoglobulines dans toutes les plaies, plaie suturée, retard dans l'administration des immunoglobulines, vaccins issus de tissus nerveux). Dans les quelques cas d'échec après une procédure adéquate, les morsures avaient été infligées dans des zones très innervées ou/et proches du système nerveux central (majoritairement à la tête, ensuite main, cou et torse) [15-18]. Les contrôles sérologiques suite à une PEP ou à une vaccination préexpositionnelle mettent en évidence une bonne persistance des anticorps à long terme; un seul rappel vaccinal induit une augmentation substantielle de titre [19, 20]. Tous ces résultats montrent l'efficacité du traitement, mais rendent attentifs à la nécessité d'effectuer la PEP de manière prompte, soignée (la moindre petite plaie doit être traitée) et adéquate. Il faut noter qu'aucun échec n'a été enregistré en Europe de l'Ouest [21] ou aux USA [22] depuis l'introduction des vaccins actuels.

Jusqu'à ce jour, l'OFSP recommandait, chez une personne non préalablement vaccinée contre la rage, une PEP complète comprenant le traitement immédiat des plaies, l'injection de HRIG idéalement au jour 0 et de cinq doses de vaccin à administrer aux jours 0, 3, 7, 14 et 30 par injection intramusculaire (schéma de vaccination 1-1-1-1-1) [1].

Différentes études et les données (non publiées) du Centre suisse de la rage démontrent que plus de

84% des sujets ayant reçu une PEP (i.m.) atteignent un titre d'anticorps protecteur au plus tard après la 4^e dose de vaccin et que leur titre d'anticorps antirabiques n'augmente pas avec la cinquième dose, indépendamment du type de vaccin utilisé, qu'il soit issu de culture de cellules humaines, aviaires ou simiesques [23]. De même, la 5^e des titres met en évidence une saturation du titre entre la 4^e et 5^e dose à une valeur bien supérieure à 0,5 UI/ml (Figure 1). Parmi les cas d'échec de PEP, aucun n'était dû à l'absence de la 5^e dose de vaccination [23]. A l'exception d'un cas (Figure 2), l'apparition des symptômes spécifiques est toujours survenue moins de 28 jours après exposition, rendant la 5^e dose obsolète [23]. Différentes études menées dans des modèles animaux (petits rongeurs, chiens, primates non humains) et mimant des cas cliniques graves de morsure contaminée mettent en évidence l'importance de la prompte administration d'HRIG et de vaccins efficaces, indépendamment du nombre absolu de doses de vaccin [23]. Pour ces raisons, la CFV et l'OFSP recommandent une PEP complète comprenant seulement 4 doses de vaccin, aux jours 0, 3, 7 et 14. Toutefois, selon le Centre suisse de la rage, 15,6% des sujets ont montré un titre inférieur à 0,5 UI/ml lors de la sérologie effectuée une semaine après la 4^e dose. Par conséquent, le contrôle sérologique au jour 21 et, le cas échéant, une vaccination sup-

plémentaire restent des mesures essentielles [1].

APPLICATION DE LA PEP

Les directives et recommandations de l'OFSP datant de 2004: «1. Appréciation des risques, 2. Indications pour une PEP, 3.1 Traitement des plaies, 3.3 Immunisation passive par immunoglobuline antirabique et les contre-indications et mesures de prévention»; demeurent inchangées [1].

Nouvelles recommandations de vaccination postexpositionnelle (Table 1)

En cas d'exposition, la plaie doit être soigneusement lavée à l'eau savonneuse pendant 15 minutes et désinfectée à l'aide d'une solution de povidoniodé [6]. Les personnes non ou insuffisamment vaccinées préalablement à l'exposition (<3 doses, pas de certificat de vaccination) doivent recevoir une vaccination postexpositionnelle complète (immunisation active et passive). L'immunisation active consiste en 4 doses applicables aux jours 0, 3, 7 et 14 (schéma de vaccination 1-1-1-1). Les doses sont les mêmes pour les adultes et les enfants. Le doublement de la première dose (une dose dans les deltoïdes droit et gauche au jour 0) (schéma de vaccination 2-1-1-1) peut être indiqué en cas d'immunodéficience, de graves morsures à la tête ou sur une partie du corps riche en terminaisons

Table 1
Schéma standard de vaccination postexpositionnelle active contre la rage

Statut vaccinal	Schéma de vaccination	Autres mesures
Vaccination complète ^a	2 × 1 dose i.m. aux jours 0 et 3	Contrôle sérologique au jour 14, le cas échéant vaccination et contrôle sérologique supplémentaires 1x par semaine, jusqu'à ce que le titre d'anticorps atteigne 0,5 UI/ml.
Pas de vaccination/ vaccination incomplète ^b	4 × 1 dose i.m. aux jours 0, 3, 7 et 14	Contrôle sérologique au jour 21, le cas échéant vaccination et contrôle sérologique supplémentaires 1x par semaine, jusqu'à ce que le titre d'anticorps atteigne 0,5 UI/ml. Toujours administrer simultanément des immunoglobulines au jour 0: 20 UI/kg PC, si possible autour de la plaie, la dose restante par voie i.m. dans le deltoïde controlatéral ou la partie antérolatérale de la cuisse. Si elles ne sont pas disponibles immédiatement, les immunoglobulines peuvent encore être administrées jusqu'au jour 7 suivant le début de la vaccination (= jour 0).

^a Primovaccination (≥3 doses) ou vaccination postexpositionnelle (4 doses) au moyen d'un vaccin recommandé par l'OMS ou vaccination avec un vaccin contre la rage quelconque en cas de titre d'anticorps postvaccinal suffisant et documenté.

^b <3 doses.

nerveuses, lorsque l'exposition remonte à plus de 48 heures, si les immunoglobulines antirabiques ont été administrées avant la vaccination active, ou s'il n'y a pas d'immunoglobulines antirabiques disponibles. Un contrôle sérologique est indiqué au jour 21. Si le titre d'anticorps est insuffisant, on administrera une dose de vaccin au jour 30. On effectuera ensuite chaque semaine un contrôle et on administrera une dose de vaccin, jusqu'à ce que le titre atteigne la valeur de 0,5 UI/ml par RFFIT. Si la vaccination a débuté à l'étranger avec un produit dont l'efficacité n'est pas connue, on procédera à une vaccination selon le schéma 1-1-1-1 (comme pour une personne non vaccinée). Les personnes ayant reçu une primovaccination préexpositionnelle complète (≥ 3 doses) ou une vaccination postexpositionnelle complète, effectuée lors d'une précédente exposition, au moyen d'un vaccin recommandé par l'OMS ou d'un vaccin antirabique différent mais présentant un titre d'anticorps adéquat ($\geq 0,5$ UI/ml par RFFIT), documenté, après la dernière dose de vaccin, n'ont besoin que de 2 doses de rappel postexpositionnel, à administrer aux jours 0 et 3 sans HRIG. Un contrôle sérologique est indiqué au jour 14. Si le titre d'anticorps est insuffisant, on administrera une dose de vaccin supplémentaire et effectuera un contrôle chaque semaine, jusqu'à ce que le titre atteigne la valeur de 0,5 UI/ml par RFFIT. Ces nouvelles recommandations diffèrent des instructions actuelles fournies par les fabricants. ■

Office fédéral de la santé publique
Commission fédérale pour les vaccinations
Centre suisse de la rage

Informations supplémentaires
Office fédéral de la santé publique
Unité de direction santé publique
Division Maladies transmissibles
Téléphone 031 323 87 06

Références

1. Office fédéral de la santé publique: Prophylaxie pré- et post-expositionnelle de la rage chez l'homme. OFSP 2004.
2. Banyard AC, Hayman D, Johnson N et al. Bats and lyssaviruses. *Adv Virus Res* 2011; 79: 239-89.
3. Freuling CM, Beer M, Conraths FJ et al. Novel lyssavirus in Natterer's bat, Germany. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1519-22.
4. World Health Organisation. WHO Expert Committee on Rabies. 6th report. WHO technical report series No. 523. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1973.
5. World Health Organisation. Rabies vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2010; 32: 309-20.
6. CDC. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP): Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies. *MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)* 2010; 59.
7. Knobel DL, Cleaveland S., Coleman PG, et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 360-8.
8. Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabies Surveillance and Research. Rabies Surveillance. *Rabies-Bulletin-Europe* 2011. <http://www.rbe.fli.bund.de/Queries/Surveillance.aspx>.
9. De Benedictis P, Gallo T, Lob A et al. Emergence of fox rabies in north-eastern Italy. *Euro Surveill* 2008; 13. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19033>.
10. Johnson N, Freuling C, Horton D et al. Imported rabies, European Union and Switzerland, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 753-4.
11. Megali A, Yannic G, Zahno ML et al. Surveillance for European bat lyssavirus in Swiss bats. *Arch Virol* 2010; 155: 1655-62.
12. Gräni R, Wandeler A, Steck F et al. Tollwut bei einem Tierarzt. *Schweiz Med Wochenschr* 1978; 108: 593-7.
13. Hohl P, Burger R, Vorburger Ch et al. Zum Wiederauftreten der humanen Rabies in der schweiz. *Schweiz Med Wochenschr* 1978; 108: 589-92.
14. World Health Organisation. Human Rabies. *Weekly Epidemiological Record* 1977; 52: 393.
15. Wilde H, Sirikawin S, Sabcharoen A et al. Failure of postexposure treatment of rabies in children. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 228-32.
16. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine* 2007; 25: 7605-9.
17. Hemachudha T, Mitrabhakdi E, Wilde H et al. Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 143-4.
18. Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wacharapluesadee S et al. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 77-9.
19. Matha IS, Salunke SR. Immunogenicity of purified vero cell rabies vaccine used in the treatment of fox-bite victims in India. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 611-3.
20. Strady C, Andreoletti L, Baumard S et al. Immunogenicity and booster efficacy of pre-exposure rabies vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 1159-64.
21. World Health Organisation. WHO expert consultation on rabies. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2005; 931: 1-88, back.
22. CDC. Human rabies prevention – United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)* 2008; 57: 1-28.
23. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine* 2009; 27: 7141-8.
24. Aoki FY, Rubin ME, Friesen AD et al. Intravenous human rabies immunoglobulin for post-exposure prophylaxis: serum rabies neutralizing antibody concentrations and side-effects. *J Biol Stand* 1989; 17: 91-104.
25. Wasi C, Chairasithikul P, Auewarakul P et al. The abbreviated 2-1-1 schedule of purified chick embryo cell rabies vaccination for rabies postexposure treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993; 24: 461-6.
26. Jones RL, Froeschle JE, Atmar RL et al. Immunogenicity, safety and lot consistency in adults of a chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine: a randomized, double-blind trial with human diploid cell rabies vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 4635-43.
27. Briggs DJ, Banzhoff A, Nicolay U et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 693-8.