



Guide des vaccinations

Édition 2006

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



La vaccination contre la rage

La vaccination contre la rage a été la première vaccination mise au point après l'inoculation de la vaccine par Jenner. C'est d'ailleurs en hommage à Jenner que Pasteur a adopté le terme de vaccination pour son procédé de traitement après exposition contre la rage. En effet, le traitement antirabique après exposition met à profit la durée de l'incubation de la maladie, généralement longue, pour immuniser le patient contre le virus qui lui a été inoculé. Le traitement antirabique après exposition correspond à une « course de vitesse » entre le virus et le système immunitaire du patient contaminé. C'est dans cette optique que la sérothérapie est associée au traitement vaccinal dans les contaminations sévères.

RAPPEL NOSOLOGIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Données épidémiologiques

La rage est une zoonose. Tous les animaux à sang chaud sont sensibles au virus de la rage, mais les mammifères, et plus particulièrement les carnivores, sont les principaux vecteurs de la maladie. La rage est répandue dans le monde entier, sauf dans certaines îles du Pacifique et de l'Atlantique et au Japon. On distingue la *rage canine*, ou *rage des rues*, dont le vecteur principal est le chien errant et qui sévit en Asie, en Afrique, au Moyen-Orient et, à un moindre degré, en Amérique du Sud, et la *rage selvatique*, ou *rage des animaux sauvages*, dont le vecteur principal est différent selon les zones géographiques : le renard

roux en Europe, le raton laveur en Amérique du Nord, le loup en Iran. Les chiroptères hématophages ou chauves-souris vampires en Amérique centrale, frugivores dans les zones tropicales et insectivores dans les zones tropicales et tempérées, sont également des vecteurs de la rage. Les chiroptères sont les seuls vecteurs autochtones retrouvés en Australie, en Espagne et au Royaume-Uni.

La rage en Europe et en France

La rage vulpine est apparue en Europe pendant les années quarante. Elle a progressé en direction du sud-ouest de quarante kilomètres par an. Elle a atteint la France (Moselle) en 1968. Le nombre de cas de rage animale diagnostiqués au laboratoire en 1989 était de plus de 4 000 en France, dont 75 % étaient des renards. La vaccination orale de la faune sauvage a débuté en Europe (Suisse) en 1978. Les campagnes menées de façon concertée ont montré une efficacité spectaculaire. La France est indemne de rage des animaux terrestres non volants depuis 1998 (arrêté du 30 avril 2001 : aucun département français n'est déclaré infecté, cependant des mesures de vaccination des animaux domestiques demeurent en vigueur en Moselle, du fait de la proximité de foyers en Allemagne). Depuis 1998, les seuls animaux diagnostiqués positifs en France ont été des chauves-souris (4 en 2000, 3 en 2001, 2 en 2002, 2 en 2003, 4 en 2004) et des animaux importés (1 chauve-souris en 1999, 1 chien en 2001, 3 chiens, dont l'affaire « Tikki », en 2004).

Le virus

Le virus de la rage appartient au genre *Lyssavirus*, et à la famille des *Rhabdoviridae*. Actuellement, on distingue sept génotypes différents à l'intérieur du genre *Lyssavirus* (un huitième est en cours d'identification). Tous, sauf le génotype 2 (Lagos Bat), sont pathogènes et ont été isolés chez l'homme. Le virus de la rage des carnivores terrestres et des chiroptères du Nouveau Monde est le génotype 1. Les virus des chauves-souris européennes (European Bat *Lyssavirus* 1 et 2 : EBL1 et 2) constituent les génotypes 5 et 6, et le virus des chauves-souris australiennes (Australian Bat *Lyssavirus* : ABL) le génotype 7. Les vaccins fabriqués à partir de virus de génotype 1 ne protègent qu'imparfaitement contre EBL1. Les virus de génotypes 2, 3 et 4 infectent principalement des rongeurs et des chiroptères africains. Les vaccins disponibles ne sont pas efficaces contre ces trois génotypes.

Mode de transmission

Le virus est transmis à l'homme par un animal en phase d'excrétion salivaire du virus. La contamination se fait le plus souvent au moyen de la salive, par morsure, griffure, léchage sur peau excoriée ou sur muqueuse. De rares cas de contamination par aérosol, lors d'accidents de laboratoire ou lors d'explorations de grottes infestées de colonies de chiroptères, ont été décrits. Le tissu nerveux infecté est également infectieux. C'est ainsi qu'ont été rapportés des

cas de contamination interhumaine lors de greffes de cornée (8 cas à ce jour : 1 aux États-Unis, 1 en France, 2 en Thaïlande, 2 en Inde, 2 en Iran) ou de greffes tissulaires (4 cas de contamination par greffe d'organes à partir du même donneur aux États-Unis en juillet 2004 et une série de 3 cas en Allemagne en 2004). Le virus étant retrouvé dans la salive et de nombreux liquides biologiques et tissus en fin de maladie, la contamination des proches et du personnel soignant est possible en cas de survie prolongée en réanimation.

Données cliniques

L'incubation de la rage est généralement de un à trois mois, mais peut durer jusqu'à six ans dans certains cas. Rarement, elle peut n'être que de dix jours (plaies profondes du visage en général). La phase d'incubation est totalement silencieuse et correspond à la migration du virus dans le système nerveux périphérique. Elle est suivie d'une courte phase prodromique, dont les seuls symptômes évocateurs sont l'apparition de paresthésies ou de prurit au niveau de la région mordue, généralement cicatrisée. Puis apparaissent des signes d'encéphalomyélite, qui peut être de deux types :

- *la rage furieuse* ou spastique avec agitation, hydrophobie et/ou aérophobie pathognomoniques, qui évolue rapidement vers le coma et la mort ;
- *la rage paralytique ou muette*, qui est une paralysie ascendante et évolue plus lentement vers la mort, dans un tableau qui peut être confondu avec un syndrome de Guillain-Barré.

Ces deux formes cliniques se retrouvent chez l'animal, avec une prédominance, dans les deux tiers des cas, de la forme furieuse. La forme paralytique serait plus souvent associée aux chiroptères. Il faut cependant noter que deux personnes mordues par le même animal peuvent présenter des formes cliniques différentes de la maladie. Il est admis que la symptomatologie est en rapport avec la réaction immunitaire du patient.

Diagnostic

La rage est une maladie à déclaration obligatoire.

Chez l'animal, le diagnostic est porté par la mise en évidence des antigènes viraux dans l'encéphale, après le décès. Les antigènes viraux sont recherchés au niveau des cornes d'Ammon, du bulbe et du cortex par immunofluorescence directe, inoculation sur cellules (neuroblastomes) et méthode immunoenzymatique. La recherche des corps de Negri après coloration de Sellers n'est plus guère pratiquée. L'inoculation aux souriceaux est encore utilisée, mais l'obtention des résultats est plus longue que par l'inoculation sur culture cellulaire.

Chez l'homme, le diagnostic *intra vitam* est possible par la mise en évidence des antigènes viraux par RT-PCR dans la salive, le liquide céphalorachidien, sur des biopsies cutanées (pratiquées au niveau des follicules pileux de la nuque) et sur des empreintes de cornée. Les prélèvements doivent être répétés, le virus étant présent de façon transitoire et inconstante. Seule, la biologie permet un diagnostic certain de la rage. En revanche, il est possible d'éliminer

le risque de contamination rabique par la mise en observation vétérinaire du chien ou du chat mordeur pendant les deux semaines qui suivent l'exposition ou par l'examen biologique des cerveaux des animaux après leur décès. La constatation de la bonne santé de l'animal témoigne qu'il n'excrétait pas de virus au moment de la morsure. La mise en observation vétérinaire n'est fiable que pour les chiens et les chats, dont la durée d'excrétion salivaire maximale du virus est connue. Chez le renard, expérimentalement, la durée d'excrétion est de 28 jours. Par extrapolation, la durée légale d'observation pour tous les animaux autres que les chiens et les chats est de 28 jours. Cette mise en observation, trop longue, n'est d'aucune utilité pour l'indication de traitement antirabique chez les sujets exposés à ces animaux.

Centre de référence

Centre national de référence de la rage : Institut Pasteur, Laboratoire de la rage, 28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins disponibles sont fabriqués soit sur cellules de lignée continue Vero, soit sur cellules d'embryon de poulet. Tous sont inactivés.

■ *Le vaccin inactivé produit sur culture cellulaire de lignée continue Vero* utilisant la souche Wistar Pitman Moore 1503 3M est le Vaccin rabique Pasteur® (Sanofi Pasteur MSD SNC). L'activité protectrice du vaccin est supérieure ou égale à 2,5 UI par dose humaine. Il se présente sous forme d'une poudre en flacon et d'un solvant en seringue préremplie (0,5 ml).

■ *Le vaccin inactivé produit sur cellules d'embryon de poulet* utilisant la souche Flury LEP est le vaccin Rabipur® (Chiron Behring). L'activité protectrice du vaccin est supérieure ou égale à 2,5 UI par dose humaine. Il se présente sous forme d'une poudre en flacon et d'un solvant en ampoule avec ou sans seringue jetable (1 ml).

Mode d'administration, conservation

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

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Effets indésirables

Les réactions le plus fréquemment observées sont bénignes : réactions au site d'injection telles que rougeur, induration ou douleur (30 à 74 % des cas) et céphalée, nausée, douleur abdominale, arthralgie, vertiges (5 à 40 % des cas).

D'autres effets d'intensité modérée tels que frissons, douleurs aux articulations et épisode fébrile peuvent également survenir après l'injection du rappel (environ 6 % des cas).

Enfin, des cas de syndrome de Guillain-Barré d'évolution favorable sans aucune séquelle ont été très rarement rapportés.

Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication à la vaccination rabique après exposition.

En vaccination préexposition, les vaccins sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin ou aux substances présentes à l'état de traces, tels certains antibiotiques.

Sérothérapie

Sont disponibles actuellement des fragments F (ab')₂ d'immunoglobulines d'origine équine (Sérum antirabique Pasteur®, Favirab®) et des immunoglobulines humaines (Imogam Rage®).

Effets indésirables, précautions d'emploi

La fréquence et la gravité des accidents allergiques dus aux immunoglobulines équines ont été réduites grâce à l'utilisation actuelle de produits purifiés en fractions spécifiques. En revanche, les immunoglobulines humaines sont bien tolérées.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

PROTOCOLES DE TRAITEMENT ANTIRABIQUE

Traitement après exposition

Le traitement antirabique après exposition comprend une série d'injections de vaccin associée dans certains cas à une sérothérapie.

Les indications du traitement antirabique après exposition ont été définies lors du 8^e rapport du Comité OMS d'experts de la rage [tableau 1]¹. L'exposition aux virus des chauves-souris européennes justifie la prescription d'immunoglobulines antirabiques, quelle que soit la catégorie de l'exposition. En effet, les vaccins actuellement disponibles sont préparés à partir d'une souche de virus dont EBL1 et 2 diffèrent; par conséquent, leur efficacité vis-à-vis de ces virus est moindre.

Deux protocoles de traitement après exposition par voie intramusculaire sont actuellement validés par les comités d'experts de l'OMS. Les protocoles utilisant la voie intradermique ne sont pas utilisés en Europe.

1. Nouveau rapport OMS sur le site <http://www.who.int/rabies>

TABLEAU I

Conduite à tenir pour le traitement après exposition

Catégorie	Nature du contact avec un animal sauvage ^a ou domestique présumé enragé, ou dont la rage a été confirmée, ou encore qui ne peut pas être placé en observation	Traitement recommandé
I	<ul style="list-style-type: none"> - Contact ou alimentation de l'animal - Léchage sur peau intacte 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun, si une anamnèse fiable peut être obtenue
II	<ul style="list-style-type: none"> - Peau découverte mordillée - Griffures bénignes ou excoriations, sans saignement - Léchage sur peau érodée 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrer le vaccin immédiatement^b - Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation^c ou si, après euthanasie, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative
III	<ul style="list-style-type: none"> - Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau - Contamination des muqueuses par la salive (léchage) 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrer immédiatement des immunoglobulines et le vaccin rabique^b - Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation^c ou si, après euthanasie, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative

a. Un contact avec des rongeurs, des lapins ou des lièvres n'exige pour ainsi dire jamais de traitement antirabique spécifique.

b. S'il s'agit d'un chat ou d'un chien apparemment en bonne santé résidant dans un secteur à faible risque ou en provenant, et qu'il est placé en observation, on pourra retarder la mise en route du traitement.

c. Cette durée d'observation ne s'applique qu'aux chats et aux chiens. À l'exception des espèces en voie de disparition ou menacées, les animaux domestiques et les animaux sauvages présumés enragés seront euthanasiés et leurs tissus examinés par les techniques de laboratoire appropriées.

Source : Comité OMS d'experts de la rage, OMS, Série de rapports techniques, 824, p. 61, Genève, 1992.

■ *Le protocole dit de « Essen »* comprend cinq injections de vaccin aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 (le jour 0 étant le premier jour du traitement, qui doit commencer le plus tôt possible après l'exposition, de façon optimale le jour même).

■ *Le protocole « 2-1-1 ou de Zagreb »* est largement utilisé en France et en Europe. Il comprend deux injections de vaccin au jour 0, une dans chaque deltoïde, puis une injection aux jours 7 et 21.

Lorsqu'elles sont indiquées, les immunoglobulines antirabiques doivent être administrées au mieux en même temps que la première injection de vaccin. Les immunoglobulines ne doivent pas être injectées après le septième jour du traitement vaccinal. Si possible, toute la dose doit être infiltrée au niveau des morsures, même si les plaies sont cicatrisées. Si cela n'est pas possible, le reste de la dose doit être injecté par voie intramusculaire dans un point éloigné du lieu d'injection du vaccin. La posologie est de 40 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines d'origine équine, et de 20 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines d'origine humaine. Lors de l'utilisation des immunoglobulines antirabiques d'origine équine, des précautions doivent être prises (test cutané), surtout chez les sujets allergiques. Dans tous les cas, adrénal-

line et corticoïdes doivent être disponibles pour le traitement d'une réaction anaphylactique éventuelle.

Vaccination avant exposition

La vaccination rabique avant exposition comprend trois injections de vaccin aux jours 0, 7 et 21 ou 28. Elle est indiquée chez les sujets dont le risque d'exposition au virus de la rage et/ou au virus des chauves-souris européennes est élevé :

- les personnels de laboratoire travaillant sur les Lyssavirus et/ou les animaux susceptibles de les transmettre ;
- les chiroptérologues amateurs pratiquant des captures de chauves-souris ou les manipulant ;
- les sujets en contact fréquent avec les animaux : vétérinaires, gardes forestiers, garde-chasse, personnel des municipalités (pompiers, policiers...), animaliers, taxidermistes, spéléologues, personnel des Sociétés protectrices des animaux (SPA), des abattoirs, des équarrissages... ;
- les personnes résidant ou voyageant en zone d'enzootie pour des périodes de longue durée ou répétées, surtout si elles risquent de se trouver éloignées d'un centre médical bien équipé. Une attention particulière doit être portée aux jeunes enfants, dès l'âge de la marche, qui sont les victimes les plus fréquentes en zone d'enzootie rabique.

En cas de grossesse, il est préférable, par principe, de différer la vaccination avant exposition. Cependant, si le risque d'exposition est important, on peut la pratiquer.

Vaccination après exposition d'un sujet préalablement vacciné contre la rage

Chez un sujet vacciné contre la rage, préventivement ou dans le cadre d'un traitement antérieur, seuls deux rappels de vaccin effectués à trois jours d'intervalle sont nécessaires lors d'une exposition ultérieure. Les immunoglobulines ne sont pas indiquées. Cette conduite à tenir est importante à connaître, car il est difficile, voire impossible, de se procurer ces produits dans de nombreuses régions du monde, du fait de leur rareté et de leur coût. La vaccination avant exposition permet donc de simplifier le traitement en cas de contamination (deux rappels au lieu de cinq injections de vaccin, sans injection d'immunoglobulines). De plus, la stimulation immunitaire étant de type anamnastique, un taux d'anticorps élevé est rapidement atteint, ce qui est capital dans les cas de contamination sévère avec incubation courte.

Surveillance sérologique

La surveillance sérologique est pratiquée sur sérum après prélèvement du sang complet sur tube sec. La méthode de référence est une méthode de

séroneutralisation (réduction de foyers fluorescents RFFIT) pratiquée dans les laboratoires de référence. La technique utilisée en routine est une technique immunoenzymatique. Le taux de séroconversion avec la méthode de référence (RFFIT) est de 0,5 UI/ml. Il ne s'agit pas d'un taux protecteur, qui reste inconnu dans l'espèce humaine. On considère habituellement, avec la méthode immunoenzymatique utilisée en routine, qu'un taux au-dessus de 1 à 2 UI/ml est suffisant. Dans tous les cas, le taux d'anticorps est à apprécier en fonction des vaccinations antérieures, notamment de la date du dernier rappel.

La surveillance sérologique de la vaccination rabique **après exposition** est indiquée dans les cas suivants :

- chez les sujets immunodéprimés (sujets porteurs du virus de l'immunodéficience humaine, traités par corticothérapie, immunosuppresseurs, chimiothérapie anticancéreuse, ou atteints d'affections immunodéprimantes autres telles qu'insuffisance hépatique, rénale...);
- chez les sujets qui reçoivent une chimioprophylaxie antipaludique, notamment par chloroquine, dont il a été montré qu'elle pouvait diminuer la réponse en anticorps antirabiques;
- chez les sujets âgés et les femmes enceintes.

Un titrage d'anticorps antirabiques sera prescrit en fin de traitement. Selon les résultats, si le titre en anticorps est insuffisant, une ou plusieurs injections de vaccin supplémentaires peuvent être pratiquées.

La surveillance sérologique de la vaccination rabique **avant exposition** est indiquée dans les cas suivants :

- chez les personnels de laboratoire qui travaillent sur les Lyssavirus et/ou les animaux susceptibles de les transmettre. La surveillance sérologique doit être pratiquée tous les six mois et une dose de rappel injectée si le taux d'anticorps est insuffisant;
- chez les sujets en contact fréquent avec les animaux : vétérinaires, gardes forestiers, garde-chasse, personnel des municipalités (pompiers, policiers...), animaliers, taxidermistes, spéléologues, personnel des SPA, des abattoirs, des équarrissages... La surveillance sérologique et les rappels seront prescrits en fonction du risque réel apprécié selon l'épidémiologie de la rage et l'activité du sujet;
- chez les chiroptérologues amateurs, une surveillance sérologique annuelle est recommandée avant la saison des captures. Elle déterminera, en fonction du taux d'anticorps antirabiques, la fréquence des rappels vaccinaux, voire la recommandation de cesser toute activité exposant aux Lyssavirus des chiroptères, si ce taux reste inférieur à 1 UI/ml.

Conduite à tenir en présence d'une blessure par un animal

Traitement de première intention

- Nettoyage soigneux de la plaie à l'eau et au savon de Marseille, virucide.
- Rinçage abondant et application d'un antiseptique.

- Vérification de l'immunité antitétanique.
- Une antibiothérapie est recommandée de façon quasi systématique après morsure, pour prévenir notamment une pasteurellose. On utilise classiquement :
 - la doxycycline ou les fluoroquinolones chez l'adulte en l'absence de contre-indications
 - ou une ampicilline associée ou non avec l'acide clavulanique, voire un macrolide chez l'enfant.
 La durée du traitement varie de cinq à dix jours, parfois plus.

Recherche de l'animal

- Si l'animal est identifié (chien ou chat), il doit être mis en observation vétérinaire.
- Si l'animal est mort ou s'il est euthanasié, le cadavre est adressé à la Direction des services vétérinaires qui décide, s'il y a lieu, de l'envoyer pour diagnostic de la rage à un laboratoire agréé pour le diagnostic.
- Si l'animal est inconnu, ou si on suspecte la rage, ou *a fortiori* si le diagnostic biologique de rage est positif, la personne mordue doit être adressée à un Centre de vaccination antirabique (dont la liste figure en Annexe 9), qui décidera de l'indication d'un traitement après exposition, en fonction des circonstances de l'exposition, des lésions et de l'épidémiologie de la rage. Le **tableau I** (p. 237) résume la conduite à tenir.

Bibliographie

- **Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2006.**
Bull Epidemiol Hebd 2006; 23-24 : 153-63.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/23_24/beh_23_24_2006.pdf
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition, au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France.**
Bull Epidemiol Hebd 2005; 29-30 : 1512.
- **Rapport du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Recommandations relatives à la vaccination anti-rabique préventive, au traitement post-exposition, au virus et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine. Présenté et adopté lors de la séance du 14 janvier 2005.**
<http://www.sante.gouv.fr>
- **Vaccinations et milieu du travail.**
Paris : Docis, 1998.
- **WHO recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct techniques of intradermal immunization against rabies.**
Geneva, 1996 (unpublished document WHO/EMC/ZOO.96.6).
- Aubry P, Rotivel Y.
Rage.
In : *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 2001, 8-065-C10 : 16.
- Bourhy H, Rotivel Y.
Récents développements diagnostiques et épidémiologiques concernant la rage.
Le point vétérinaire 1995; 27 (167) : 23-34.
- Bourhy H, Sureau P.
Méthodes de laboratoire pour le diagnostic de la rage.
Paris : Institut Pasteur, 1991 : 117 p.
- Centers for Disease Control and Prevention.
Human rabies prevention, United States 1999. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
Morb Mort Wkly Rep 1999; 48 : n° RR-1.

- Crépin P, Audry L, Rotivel Y, Gacoin A, Caroff C, Bourhy H.
Intra-vitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebro-spinal fluid.
J Clin Microbiol 1998 ; 36 (4) : 1117-21.
 - Fritzell C, Collin PE, Tourin M, Sureau P, Teulières L.
Safety and immunogenicity of combined rabies and typhoid fever immunization.
Vaccine 1992 ; 10 : 299-300.
 - Hellenbrand W, Meyer C, Rasch G, Steffens I, Ammon A.
Cases of rabies in Germany following organ transplantation.
Eurosurveillance 2005 ; 10 : 1.
 - Kuwert E, Merieux C, Koprowski H, Bogel K.
Rabies in the tropics.
Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo : Springer-Verlag, 1985 ; 786.
 - OMS.
Comité OMS d'experts de la rage : huitième rapport.
Ser Rapp Techn, 1992 ; 824.
 - Phanuphak P, Khaoplod P, Sriwanthana B, Phanpanich T, Wongurai S, Roumiantzeff M.
Immunoenhancement with combined rabies and aluminium adjuvated tetanic vaccines.
Vaccine 1989 ; 7 : 249-52.
- 