



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS VACCINALES

Vaccination contre la rage en prophylaxie post-exposition

Septembre 2018

Cette recommandation est téléchargeable sur :

www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication – information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Messages clés	5
Introduction	7
1. Contexte	8
1.1 La rage : agent causal	8
1.2 Epidémiologie de la rage en France métropolitaine.....	8
1.2.1 Risques liés à la rage	8
1.2.2 Surveillance et données épidémiologiques en France	9
1.3 Traitement spécifique après exposition au risque rabique	9
2. Données scientifiques sur lesquelles reposent les recommandations de l’OMS dans la prophylaxie post-exposition	11
2.1 Données d’immunogénicité comparative des vaccinations par voies intradermique et intramusculaire en prophylaxie post-exposition de la rage.....	11
2.1.1 Immunogénicité des différents schémas d’administration en PPE.....	14
2.1.2 Etudes évaluant les changements des voies d’administration au cours d’une prophylaxie post-exposition	16
2.2 Données d’efficacité des vaccinations par voies intradermique et intramusculaire en prophylaxie post-exposition de la rage.....	16
2.3 Données de tolérance	18
3. Position de l’OMS sur la vaccination antirabique.....	19
3.1 Concernant l’administration des vaccins antirabiques	19
3.2 Concernant la prophylaxie post-exposition	19
4. RCP actuels des vaccins contre la rage en France	22
4.1 Vaccin Rabipur®.....	22
4.2 Vaccin rabique Pasteur®.....	23
Annexe 1. Saisine de la Direction générale de la santé	25
Annexe 2. Méthode de travail	26
Annexe 3. Références	27

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CTV	Commission technique des vaccinations
DGS	Direction générale de la santé
EBLV	<i>European Bat Lyssavirus</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut conseil de la santé publique
ID	Intradermique
IM	Intramusculaire
IPC	Institut Pasteur du Cambodge
IMC	Indice de masse corporelle
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCECV ..	<i>Purified chick embryo cell vaccine</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PVRV	<i>Purified vero cell rabies vaccine</i>
PPE	Prophylaxie post-exposition
PPrE	Prophylaxie pré-exposition
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SAGE	Groupe stratégique consultatif d'experts
TMG	Titre moyen géométrique
UI	Unité internationale
VCCOE .	Vaccin sur culture cellulaire ou sur œufs embryonnés

Messages clés

Recommandations de vaccination contre la rage en prophylaxie post-exposition en France

Dans le contexte des travaux du Haut conseil de la santé publique (HCSP) sur la conduite à tenir face à une personne exposée à la rage et la prophylaxie post-exposition à la rage et **considérant d'une part les recommandations et la position de l'OMS sur la possible vaccination contre la rage par voie intradermique en prophylaxie post-exposition** fondée sur :

- les preuves d'efficacité et de tolérance de la vaccination par voie intradermique en prophylaxie post-exposition ;
- la possibilité d'un schéma raccourci de vaccination par voie intradermique comparativement à la voie intramusculaire (7 jours pour la vaccination intradermique, 21 et 28 jours pour les protocoles intramusculaires Zagreb et Essen respectivement) ;
- les économies en termes de coûts, de doses de vaccins et de temps permises par la vaccination par voie intradermique, comparativement à la vaccination par voie intramusculaire,

et considérant d'autre part :

- les économies de doses possibles avec la voie d'administration intradermique en situation de post-exposition qui présentent un intérêt lors des épisodes de tensions d'approvisionnement rencontrés sur les spécialités Vaccin rabique Pasteur® et Rabipur® sur le marché français ;
- l'absence d'AMM pour l'administration par voie intradermique des vaccins rabiques disponibles en France ;
- les données d'immunogénicité et de tolérance des vaccins antirabiques administrés par voie intradermique selon différents schémas suggérant une immunogénicité et une sécurité comparables à celles associées à la voie intramusculaire ;
- les données limitées issues d'études randomisées contrôlées évaluant l'efficacité clinique concernant la voie d'administration intradermique comparativement à la voie intramusculaire pour les vaccins disponibles en France,

La HAS, bien que disposant de peu de données comparatives à la voie intramusculaire, **recommande la vaccination des personnes exposées à la rage en prophylaxie post-exposition** par les vaccins Rabipur® et le vaccin rabique Pasteur® :

- **soit par voie intradermique (situation hors-AMM en France),**
- **soit par voie intramusculaire.**

Dans ce contexte, la vaccination en centre antirabique présente de multiples intérêts qui s'expliquent par :

- la sécurité attendue de l'administration intradermique, en centre antirabique, des vaccins, par des professionnels de santé expérimentés dans la vaccination contre la rage.

Conformément aux schémas préconisés par l'OMS, la vaccination par voie intradermique en prophylaxie post-exposition sera réalisée par injection intradermique 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, dans l'attente de la mise à disposition par les firmes pharmaceutiques de présentations vaccinales adaptées à la voie intradermique.

Les schémas vaccinaux portant sur la prophylaxie post-exposition par voie intramusculaire, selon les protocoles Essen (cinq injections de vaccin aux jours 0, 3, 7, 14 et 28) ou Zagreb (avec deux injections de vaccin au jour 0, une dans chaque deltoïde, puis une injection aux jours 7 et 21), sont inchangés et restent valides.

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 devraient recevoir :

- une injection ID en 1 site à J0 et J3 ou
- l'administration en 4 sites ID à J0.

La HAS recommande également la **mise en place d'un dispositif de pharmacovigilance renforcé**.

La HAS encourage, par ailleurs, les laboratoires commercialisant les vaccins en France à déposer, auprès des autorités compétentes, une demande de modification d'AMM visant à autoriser l'administration par voie intradermique, selon les schémas vaccinaux recommandés par l'OMS sur le territoire français.

Les recommandations de vaccination contre la rage en prophylaxie pré-exposition seront produites ultérieurement.

Introduction

Dans le contexte des nouvelles recommandations du Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Directeur général de la santé a saisi le Haut conseil de la santé publique (HCSP), afin qu'il formule un 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 tensions en immunoglobulines (1), en tenant compte des travaux conduits par un groupe d'experts mis en place par la DGS en 2011. C'est dans ce contexte que le HCSP a sollicité l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la pertinence des nouveaux schémas et voies d'administration de la vaccination contre la rage, dans le cadre de la prophylaxie post-exposition.

La prophylaxie post-exposition de la rage repose actuellement, en France, sur plusieurs injections par voie intramusculaire de vaccins, associées ou non, à des immunoglobulines spécifiques selon le protocole de l'OMS qui comprend :

- le protocole « Essen » avec cinq injections de vaccin aux jours 0, 3, 7, 14 et 28,
- le protocole « 2-1-1 de Zagreb » avec deux injections de vaccin au jour 0, une dans chaque deltoïde, puis une injection aux jours 7 et 21.

1. Contexte

1.1 La rage : agent causal

La rage est une encéphalite virale, systématiquement mortelle lorsqu'un traitement n'est pas instauré avant le début des symptômes. Elle est due à un Lyssavirus, virus neurotrope, virus fragile, rapidement détruit dans le milieu extérieur.

Les Lyssavirus présents en Europe sont le virus de la rage classique (ou Lyssavirus de génotype 1) et ceux circulant chez les chauves-souris insectivores, dits EBLV1 et 2 (*European Bat Lyssavirus 1* et 2). Le virus de la rage classique est responsable de la quasi-totalité des cas humains décrits dans le monde. Les EBLV 1 et 2 sont responsables chez l'Homme d'une maladie cliniquement identique à celle due au virus de la rage classique. Cependant, les cas humains dus aux EBLV sont très rares.

La rage est une maladie d'inoculation, transmise à l'Homme par morsure, griffure ou léchage par un animal infecté et qui excrète le virus dans sa salive. Le réservoir est quasi-essentiellement constitué par les chiens qui sont estimés à l'origine de 95 % des cas dans le monde (2).

1.2 Epidémiologie de la rage en France métropolitaine

1.2.1 Risques liés à la rage

La rage vulpine, en recrudescence depuis 1944 en Europe centrale, a progressé vers l'Ouest de 30 à 40 km par an pour atteindre la France en 1968 et s'étendre sur le Nord-Est du territoire. Depuis 1989, date de la mise en œuvre de la vaccination orale des renards, ce front a reculé, puis disparu. Cinquante mille cas de rage animale ont été notifiés entre 1968 et 1998, année du dernier cas de rage sauvage en Moselle.

Les pays d'Europe de l'Ouest, dont la France, sont pour la plupart indemnes de rage terrestre (par opposition à la rage volante des chauves-souris), au sens de la définition de l'Office international des épizooties. Le risque pour l'Homme dans ces pays indemnes est représenté d'une part, par d'éventuels animaux infectés dans d'autres pays et importés illégalement, d'autre part par les chauves-souris.

La Guyane représente une situation particulière : elle partage directement des frontières avec des pays dans lesquels la rage n'est pas maîtrisée (Brésil, Surinam). Le risque de rage en Guyane existe vis-à-vis de carnivores éventuellement arrivés infectés d'un pays voisin. En outre, en Guyane, comme dans le reste des Amériques, circulent des virus rabiques chez les chauves-souris hématoiphages (« vampires »). En revanche, les autres territoires ultramarins français n'ont jamais enregistré de cas de rage animale ou humaine (2).

Dans les continents africain et asiatique, la rage animale n'est pas contrôlée et ces continents connaissent de nombreux cas animaux et humains. Le risque rabique concerne donc, principalement, les voyageurs se rendant dans des pays où la rage animale n'est pas maîtrisée, et les personnes en contact avec des chiroptères.

1.2.2 Surveillance et données épidémiologiques en France

En France, la rage humaine est surveillée *via* la déclaration obligatoire (3) et le Centre national de référence à l'Institut Pasteur (4). Depuis 1970, 23 cas de rage humaine ont été diagnostiqués en France. Huit cas étaient âgés de 5 ans ou moins. Vingt-deux patients étaient des cas importés, contaminés pour la majorité en Afrique, dont un avait été contaminé par une greffe de cornée issue d'un donneur de retour d'Egypte. En 2008, un cas humain non importé a été diagnostiqué en Guyane, probablement lié à une contamination par une chauve-souris.

Depuis 1968, 42 chiens et 3 chats atteints de rage, tous importés, ont été diagnostiqués en France. Ces cas ont donné lieu à la prise en charge de personnes exposées au virus en nombre très variable : de 2 à 187 personnes.

La surveillance de la rage des chiroptères en France métropolitaine repose sur l'analyse de l'encéphale des chauves-souris découvertes malades ou mortes, le plus souvent en pleine nature ou au domicile de particuliers. En raison du statut protégé des chauves-souris, aucun animal n'est prélevé activement dans la nature pour la surveillance de la rage. Entre 1989 et 2014, 48 chauves-souris porteuses du virus ont été identifiées. Compte tenu des modalités de cette surveillance, les chiffres sont sous-estimés, et il est couramment admis que ces virus sont présents sur l'ensemble du territoire métropolitain. Aucun cas humain lié à des chauves-souris n'a jamais été diagnostiqué en France métropolitaine (2).

1.3 Traitement spécifique après exposition au risque rabique

La prévention de la rage humaine repose sur les recommandations aux voyageurs (5) pour l'évitement des contacts à risque, et sur l'utilisation des vaccins et immunoglobulines. Il est recommandé aux voyageurs se rendant en zone à risque d'éviter tout contact direct avec des animaux, y compris des animaux au comportement en apparence normal (2). La prévention repose aussi sur la possibilité de traiter l'exposition humaine, avant l'apparition des symptômes, à l'aide de vaccins et d'immunoglobulines. Les traitements post-exposition visent à profiter de la longue durée d'incubation du virus de la rage (durée moyenne 20 à 60 jours) pour déclencher une production d'anticorps massive et rapide à partir de l'injection de plusieurs doses vaccinales.

Le traitement post-exposition est réalisé dans un centre anti-rabique. Il repose sur plusieurs injections de vaccins associées ou non, à des immunoglobulines spécifiques. Les catégories décrites dans le Tableau 1 détaillent le risque d'exposition au virus de la rage, selon le type de contact avec l'animal suspecté enragé (6).

À chaque fois que le risque de rage est élevé, il sera réalisé une vaccination curative ET une sérothérapie (immunoglobulines spécifiques). Les situations concernées sont : tout contact direct avec une chauve-souris, toute morsure, griffure, léchage sur peau lésée ou muqueuse en zone d'enzootie rabique ou par un animal importé ou si animal porteur de rage (diagnostic de certitude).

Lorsque le risque de rage est quasiment nul (morsure en France, animal non importé, sans comportement suspect, à disposition, ayant un propriétaire et pouvant être mis en observation (chat, chien, furet), surveillé par le vétérinaire), aucune mesure spécifique n'est mise en place. La surveillance vétérinaire est obligatoire pour les chiens, chats, furets vivants pendant 14 jours, avec rédaction de 3 certificats à J0, J7 et J14. Si au terme de cette observation, l'animal ne présente pas de signes de rage, sa morsure n'était pas infectante.

Dans tous les cas, si l'animal meurt ou présente des signes de rage et est euthanasié, sa tête doit être envoyée pour analyse (immunofluorescence directe, PCR, culture), permettant un diagnostic de certitude (7).

Tableau 1. Niveaux de risque d'exposition au virus de la rage par catégorie d'après la *World Health Organization*, 2018 (6)

Catégorie	Nature du contact avec un animal sauvage ou domestique présumé enragé, ou dont la rage a été confirmé
I	Contact ou alimentation de l'animal Léchage sur peau intacte
II	Peau découverte mordillée Griffure bénignes ou excoriations sans saignements Léchage sur peau érodée
III	Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau Contamination muqueuse par la salive (léchage)

Schéma de vaccination post-exposition (vaccin inactivé)

Chez les sujets non-immunisés ou ayant un statut immunitaire incertain :

- le protocole de « Essen » comprend cinq injections de vaccin aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 ;
- le protocole « 2-1-1 de Zagreb » comprend deux injections de vaccin au jour 0, une dans chaque deltoïde, puis une injection aux jours 7 et 21.

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

Chez les sujets complètement immunisés antérieurement, 2 doses de vaccin seront administrées, une au jour 0 et l'autre au jour 3, sans aucune injection d'immunoglobulines (7).

2. Données scientifiques sur lesquelles reposent les recommandations de l'OMS dans la prophylaxie post-exposition

2.1 Données d'immunogénicité comparative des vaccinations par voies intradermique et intramusculaire en prophylaxie post-exposition de la rage

Les Tableau 2 et Tableau 3 synthétisent l'ensemble des études comparatives d'immunogénicité des schémas intradermique (ID) et intramusculaire (IM) en prophylaxie post-exposition (PPE).

Le tableau 2 présente les données générées dans les populations de patients ayant eu une PPE après une exposition de catégorie II ou III. Ces études ont comparé le schéma IM standard en PPE au schéma ID à 2 sites.

L'étude de Briggs *et al.* en 2000 (8) excluait les sujets sous traitement antipaludique, alors que les deux autres études ne comportaient pas de tels critères d'exclusion (9, 10). Les sujets ont reçu un traitement concomitant par immunoglobulines antirabiques, conformément aux recommandations de l'OMS, lorsqu'ils ont présenté une exposition de catégorie III.

Dans ce contexte clinique, la voie ID a induit des titres d'anticorps antirabiques aussi élevés que la voie IM.

Trois études (Tableau 3) évaluant les schémas alternatifs de PPE chez des sujets sains ont été identifiées (11-13). À l'exception de l'essai rapporté par Sudarshan *et al.* de 2006, dans lequel la voie d'ID semble moins immunogène que le schéma Essen par voie IM, ces analyses ont confirmé l'immunogénicité élevée des vaccins administrés par voie ID (12).

Tableau 2. Immunogénicité du vaccin rabique par voie ID et IM après exposition de catégorie 2 ou 3 (schémas recommandés OMS en PPE) d'après le SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins, 2017 (14)

type of subjects	N subjects	RIG	anti-malarial drug = excl. criteria	age	vaccine tradename or manufacturer and type	potency per IM dose	potency per ID dose	route	schedule	RVNA titer day 14 (95% CI)	Ratio ID/IM day 14	RVNA titer day 28 (95% CI)	Ratio ID/IM day 28	RVNA titer day 90	Ratio ID/IM day 90	source
cat. II animal bites/exposures	27	NO	NO	5-77 yrs	Rabivax-S	4.96 or 4.24 IU	-	IM	1-1-1-1-1	20.57 (17.03-24.84)		30.22 (27.43-33.30)		-		Bose 2016
	27	NO	NO	5-77 yrs	Rabivax-S	4.96 or 4.24 IU	0.496 or 0.424 IU	ID	2-2-2-0-2	20.99 (17.45-25.24)	1,02	27.93 (24.51-31.82)	0,92	-	-	
cat. III animal bites/exposures	27	HRIG	NO	5-77 yrs	Rabivax-S	4.96 or 4.24 IU	-	IM	1-1-1-1-1	16.47 (13.39-20.26)		22.50 (18.75-27.00)		-		Bose 2016
	27	HRIG	NO	5-77 yrs	Rabivax-S	4.96 or 4.24 IU	0.496 or 0.424 IU	ID	2-2-2-0-2	19.46 (16.03-23.62)	1,18	23.20 (18.89-28.49)	1,03	-	-	
cat. II animal bites/exposures	10	NO	NO	N.R.	N.R. Chiron PCEC	10.23 IU ?	-	IM	1-1-1-1-1	6.37		-		-		Saraya 2010
	10	NO	NO	N.R.	N.R. Chiron PCEC	10.23 IU ?	1.023 IU ?	ID	2-2-2-0-2	9.48	1,49	-	-	-	-	
cat. II/III animal bites/exposures	37	HRIG as needed	YES	5-66 yrs	N.R. Chiron Behring PCEC	9.16 IU	-	IM	1-1-1-1-1-1	12.3		18.5		4.7		Briggs 2000
	58	HRIG as needed	YES	2-73 yrs	N.R. Chiron Behring PCEC	9.16 IU	0.916 IU	ID	2-2-2-0-1-1	28.5	2,32	10.9	0,59	3.0	0,64	

Tableau 3. Immunogénicité du vaccin rabique par voie ID et IM après exposition de catégorie 2 ou 3 (schémas alternatifs à ceux de l’OMS en PPE) d’après le *SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins, 2017 (14)*

N subjects	age	vaccine tradename or manufacturer and type	potency per IM dose	potency per ID dose	route	schedule	RVNA titer day 14 (95% CI)	Ratio ID/IM day 14	RVNA titer day 28 (95% CI)	Ratio ID/IM day 28	RVNA titer day 90 (95% CI)	Ratio ID/IM day 90	source
56	18-50 yrs	Verorab	5.3 or 8.4 IU	-	IM	1-1-1-1-0	228.45 (161.99-322.18)		-		6.21 (4.86-7.95)		Warrell 2008
55	18-50 yrs	Verorab	5.3 or 8.4 IU	1.06 or 1.68 IU	ID	4-0-2-0-1-1	334.66 (278.68-401.79)	1,46	-	-	7.18 (5.63-9.15)	1,16	
60	18-50 yrs	Verorab	5.3 or 8.4 IU	1.06 or 1.68 IU	ID	8-0-4-0-1-1	308.11 (248.66-381.77)	1,35	-	-	9.75 (7.46-12.76)	1,57	
58	18-50 yrs	Verorab	5.3 or 8.4 IU	1.06 or 1.68 IU	ID	2-2-2-0-1-1	363.66 (299.16-442.08)	1,59	-	-	9.14 (6.86-12.20)	1,40	
46	≥ 18 yrs	Rabipur	9.43 IU	-	IM	1-1-1-1-1	6.89 (6.33-7.49)		11.53 (10.82-12.27)		6.99 (6.37-7.67)		Sudarshan 2005
45	≥ 18 yrs	Rabipur	9.43 IU	0.943 IU	ID	2-2-2-2-2	4.17 (3.69-4.71)	0,61	7.60 (6.93-8.33)	0,66	4.79 (4.26-5.38)	0,69	
23	N.R. (young adults)	Verorab	6.9 IU	-	IM	1-1-1-1-0	3.81		-		-		Khawplod 2002a
22	N.R. (young adults)	Verorab	6.9 IU	1.38 IU	ID	8-0-4-0-0	13.09	3,44	-	-	-	-	
22	N.R. (young adults)	Verorab	6.9 IU	1.38 IU	ID	4-4-4-0-0	12.24	3,39	-	-	-	-	
22	N.R. (young adults)	Verorab	6.9 IU	1.38 IU	ID	2-2-2-0-0	5.00	1,31	-	-	-	-	

2.1.1 Immunogénicité des différents schémas d'administration en PPE

Schéma ID 2 sites 1 semaine « IPC » (2-2-2-0-0)

Les données sur le nouveau schéma à 3 visites sur une semaine (2-2-2-0-0) sont fondées sur deux études portant sur des patients exposés à des chiens avec une rage probable ou confirmée, ayant consulté le centre de traitement de la rage de l'Institut Pasteur du Cambodge (IPC). Le nouveau nom suggéré pour ce schéma est donc « schéma IPC » (15).

L'évaluation de l'efficacité clinique, dans le cadre d'une étude de suivi active sur au moins 6 mois, a révélé deux cas de rage probable (99,87 %) chez 1 593 personnes mordues par des chiens enragés confirmés, ayant bénéficié de 4 séances avec administration de deux doses intradermiques de vaccin avec ou sans immunoglobulines antirabiques et un décès parmi les 127 personnes (99,21 % de survie) ayant bénéficié de trois séances avec ou sans immunoglobulines antirabiques. Les trois décès ont été discutés avec des experts internationaux et attribués à l'inoculation directe du nerf et/ou aux déviations du protocole. Un autre volet de l'étude, mené chez des personnes suspectées d'avoir contracté la rage, mais sans confirmation diagnostique, n'a décelé aucun décès chez les 155 patients ayant reçu seulement trois séances de vaccin, comparativement aux 904 patients ayant reçu au moins quatre séances de vaccination (100 % de survie dans les deux groupes). Il n'y a eu aucun autre cas suspect de décès dû à la rage chez plus de 250 000 patients ayant consulté ce centre au cours de la période étudiée (2003-2014).

En outre, une étude prospective a été menée chez des patients cambodgiens, ayant consulté au centre de traitement de la rage à l'IPC, entre le 20 mai 2016 et le 14 juin 2017. Les 105 participants éligibles à l'étude étaient des patients avec une exposition de catégorie III à des chiens enragés, avec confirmation diagnostique en laboratoire, et ont bénéficié du schéma vaccinal de la Croix-Rouge thaïlandaise (injections ID en 2 sites lors de 4 visites à J0, 3, 7 et 28) et d'immunoglobulines antirabiques. Des prélèvements sanguins ont été effectués aux jours 0, 7, 28 et 42. L'impact possible de l'indice de masse corporelle (IMC), de la charge virale et de l'*inoculum*, des mécanismes d'échappement du virus de la rage, des immunoglobulines antirabiques et d'autres infections concomitantes sur la réponse immunitaire ont également été étudiés. Le titre moyen en anticorps à J7 était de 1,9 UI/ml (min 0,11 ; max 28 UI/ml), le titre moyen à J28 était de 38,5 UI/ml (minimum 1,1 ; maximum 148,5). Tous les participants étaient protégés après 3 séances de 2 doses de vaccin par voie ID, y compris les patients souffrant d'insuffisance pondérale (environ 30 %) ou les personnes atteintes d'autres maladies (telles que les parasitoses, autres infections, etc.). Le titre moyen géométrique (TMG) en anticorps à J28 était plus élevé que le titre moyen géométrique à J42. Vingt-deux de ces patients ont également été explorés pour le phénotypage des cellules B et aucune différence statistique n'a été trouvée entre les deux groupes. Les patients ont été suivis pendant au moins 6 mois, aucun décès lié à la rage n'a été observé.

Ces études soutiennent l'efficacité de la PPE sur la protection à court et à moyen termes, après prise en compte des données des résultats cliniques, et sont en faveur de la suppression de la quatrième visite de vaccination de la Croix-Rouge thaïlandaise à J28.

Schéma modifié ID 4 sites (4-0-2-0-1)

Warrell *et al.* en 2008 ont évalué, dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé, un schéma ID simplifié à 4 sites (11). Ce schéma thérapeutique propose une adaptation du schéma d'Oxford à 8 sites et propose la vaccination à J0 (4 sites), J7 (2 sites) et à J28 (1 site).

L'essai a comparé le schéma ID à 4 sites à trois schémas thérapeutiques déjà établis : 1) ID à 2 sites, 2) ID à 8 sites, 3) Essen IM à 5 doses. Les participants de tous les bras d'étude avaient des concentrations en anticorps anti-rabiques $\geq 0,5$ UI/ml à J14. Comparé au schéma ID à 2 sites de la Croix-Rouge thaïlandaise, ce schéma de vaccination modifié à 4 sites nécessite moins de consultations cliniques, sera probablement plus pratique dans les petites cliniques et offrira une plus grande marge de sécurité en cas d'administration incomplète d'une PPE.

Ambrozaitis *et al.* (16) en 2006 ont mené une étude à deux bras en Lituanie en utilisant un schéma ID modifié à 4 sites : A) avec des vaccins PCECV (*purified chick embryo cell* - œufs de poules embryonnés) chez 91 personnes et B) avec des vaccins PVRV (*purified vero cell rabies vaccine* - sur cellules Vero) chez 89 personnes. A J7, 3 % des sujets dans le bras A) et 6 % dans le bras B) avaient des titres > 0,5 UI/ml, alors que les TMG à J7 étaient plus élevés dans le bras PCECV comparativement au bras PVRV. A J14, tous avaient des titres satisfaisants jusqu'au jour 105 (99-100 %). Ce schéma est considéré comme immunogène avec les deux vaccins utilisés.

Schéma ID 4 sites 1 semaine (4-4-4-0-0)

Trois essais cliniques randomisés ont étudié ce nouveau schéma thérapeutique.

Sudarshan *et al.* en 2012 ont évalué l'innocuité et l'immunogénicité d'un schéma ID d'une semaine chez des volontaires sains randomisés dans l'un des deux bras de vaccins PVRV ou PCECV (17). Tous les participants (100 %) présentaient des concentrations d'anticorps neutralisants protecteurs, adéquates jusqu'au 180^e jour. Cependant, un an après l'immunisation, seuls 62,5 % des sujets dans le bras des vaccins PVRV et 78,9 % dans le groupe des vaccins PCECV présentaient des titres d'anticorps supérieurs au seuil considéré comme protecteur. Le schéma vaccinal a également induit une forte mémoire immunologique, démontrée par la réponse anamnétique rapide observée après un rappel (chez les participants avec des titres qui sont tombés en dessous de 0,5 UI/mL après un an). Le schéma vaccinal était également bien toléré et les taux d'événements indésirables relativement bas.

Shantavasinkul *et al.* en 2010 ont évalué l'innocuité et l'immunogénicité de ce schéma ID d'une semaine chez des volontaires sains (18). Cette étude comprenait 3 bras : 1) schéma ID sur 4 sites de 1 semaine chez des volontaires sains, 2) schéma ID sur 4 sites de 1 semaine avec immunoglobulines antirabiques chez des volontaires sains et 3) schéma original de la Croix-Rouge thaïlandaise chez des patients présentant une exposition à la rage de catégorie III. Le schéma ID d'une semaine s'est avéré être sûr et immunogène. Tous les sujets présentaient des concentrations d'anticorps neutralisant le virus de la rage $\geq 0,5$ UI/ml aux 14^e et 28^e jours. Les proportions de sujets ayant des concentrations d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml au 360^e jour étaient similaires dans les trois bras de l'étude.

Narayana *et al.* en 2015 (19) ont également évalué l'immunogénicité et la sécurité de ce schéma vaccinal par un essai randomisé comprenant deux bras de vaccins Verorab® et Rabipur®, dans les cas de morsures d'animaux (animaux suspectés de rage, sans confirmation en laboratoire). Les TGM en anticorps antirabiques étaient respectivement de 14,5 et 14,43 UI/mL à J14. Ainsi, les vaccins Rabipur® et Verorab® se sont donc révélés sûrs et immunogènes lors d'une administration par voie intradermique.

Les études retrouvent des résultats favorables à ce schéma vaccinal qui a entraîné des concentrations d'anticorps neutralisant le virus de la rage, adéquates et protectrices, $\geq 0,5$ UI/ml du 14^e jour au 365^e jour, selon les critères de l'OMS considérés comme protecteurs contre la rage. L'incidence des réactions locales et systémiques dans ces études était comparable à celle rapportée pour les schémas vaccinaux approuvés par l'OMS. Bien que ce schéma expérimental s'avère hautement immunogène et réduise le nombre de visites, le nombre de doses ID requises est supérieur au nouveau schéma de la Croix-Rouge thaïlandaise.

Schéma Essen IM 4 doses et autres schémas

Le raccourcissement du schéma Essen IM de 4 doses à 3 doses (J0, 3 et 7) a été envisagé. Cependant, malgré la vraisemblance selon laquelle les schémas IM sont cliniquement équivalents aux schémas ID (10, 20-22), les données cliniques sur le schéma IM à 3 doses sur 1 semaine sont limitées. L'étude de Warrell *et al.* en 2008 présentait des données d'immunogénicité comparatives du schéma IM d'Essen à 5 doses et retrouvait des TMG similaires pour les administrations par voie IM et ID (11). Cependant, les TMG de la voie IM étaient légèrement inférieurs (non statistiquement significatifs). Bien qu'il n'y ait aucune preuve directe de l'immunogénicité d'un schéma IM à trois doses, de nombreuses études évaluant les schémas à 4 et 5 doses (comparant les schémas expé-

rimentaux au schéma IM Essen standard) ont montré des titres d'anticorps adéquats après la seconde dose (23, 24).

Le schéma IM de Zagreb, établi en trois visites (deux doses à J0, 1 dose chacune les jours 7 et 21), est donc maintenu et recommandé.

2.1.2 Etudes évaluant les changements des voies d'administration au cours d'une prophylaxie post-exposition

Ravish *et al.* (25, 26) en 2014, ont mis en évidence que les changements dans le type de vaccins antirabiques préparés sur cultures cellulaires modernes, concentrés et purifiés, ou préparés sur œufs embryonnés (VCCOE) (n=43) ou dans la voie d'administration (n=47) des vaccins antirabiques (n=24 de IM à ID et n=23 de ID à IM) sont sûrs et immunogènes. Cette étude observationnelle suggère que les changements de VCCOE et/ou de la voie d'administration peuvent être autorisés en l'absence d'alternative, afin de promouvoir la réalisation du schéma de PPE.

Dans un contexte légèrement différent, Sudarshan *et al.* en 2006, ont mené une étude sur 20 volontaires ayant déjà suivi une PPE complète (12). Le rappel de la réponse immunitaire a été évalué en reproduisant la PPE pour des personnes déjà immunisées et en réalisant un changement de la voie d'administration. Cette pratique s'est avérée sûre et efficace sur le plan immunologique, lors du passage de la voie ID à la voie IM et inversement.

2.2 Données d'efficacité des vaccinations par voies intradermique et intramusculaire en prophylaxie post-exposition de la rage

Le Tableau 4 ci-dessous synthétise les données des études portant sur la survie des patients en PPE après vaccination antirabique par voie intradermique. Au final, ces 13 études, ayant donné lieu à 10 publications, s'appuient sur des données de suivi de plus de 36 000 patients ayant bénéficié d'un traitement par voie ID en PPE (19, 25-33). Près d'un tiers des patients avaient une exposition de catégorie III.

L'efficacité en termes de survie est proche de 100 % dans ces études cliniques.

Tableau 4. Survie des patients après vaccination antirabique par voie ID en PPE d'après le *SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins, 2017 (14)*

type of study	vaccine tradename	potency per IM dose	route	ID schedule	N subjects	N rabid exposure confirmed	duration of follow-up	survival (%)	country	Source
observational	N.R.	N.R.	ID	2-2-2-0-2	2188	N.R.	N.R.	100%	Pakistan	Salahuddin 2016
prospective	Vaxirab-N	0.718 IU	ID	2-2-2-0-2	269	N.R.	9 mo.	100%	India	Bharti 2016
observational	N.R. (mostly Sanofi)	N.R.	ID	N.R.	20610	227	6 mo.	100%	Cambodia	Tarantola 2015
randomised	Rabipur	0.69 or 0.75 IU	ID	4-4-4-0-0	45	N.R.	1 yr	100%	India	Narayana 2015
randomised	Verorab	1.4 IU	ID	4-4-4-0-0	44	N.R.	1 yr	100%	India	Narayana 2015
randomised	Vaxirab-N	0.704 IU	ID	2-2-2-0-2	43	N.R.	1 yr	100%	India	Ravish 2014
randomised	Rabipur	≥ 0.25 IU	ID	2-2-2-0-2	43	N.R.	1 yr	100%	India	Ravish 2014
prospective	N.R.	N.R.	ID&IM	2-2-2-0-2	47	N.R.	6 mo.	100%	India	Ravish 2014b
observational	N.R.	N.R.	ID	2-2-2-0-2	43	N.R.	6 mo.	100%	India	Ravish 2014b
prospective	Verorab	N.R.	ID	2-2-2-0-1-1	123	N.R.	up to 1 yr	100%	India	Satapathy 2011
prospective	Abhayrab	≥ 0.25 IU	ID	2-2-2-0-2	1494	N.R.	100 d.	100%	India	Behera 2011
observational	N.R.	N.R.	ID(&IM)	N.R.	193	193	1 yr	99,48%	Philippines	Quiambao 2009
observational	N.R.	N.R.	ID	N.R.	6609	120	35 d. - 29 mo.	99,97%	Philippines	Quiambao 2008

2.3 Données de tolérance

Une méta-analyse récente (34), 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 : la myalgie, les céphalées et la 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 lymphadénopathies et les douleurs. Les événements indésirables systémiques les plus fréquents étaient : les céphalées, la fièvre et les états de fébricule. Les effets indésirables à type de céphalées, érythème, induration et lymphadénopathies 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.

3. Position de l'OMS sur la vaccination antirabique

3.1 Concernant l'administration des vaccins antirabiques

Les nouvelles recommandations de l'OMS concernent les vaccins « VCCOE » contenant des virus rabiques inactivés cultivés dans des œufs embryonnés ou dans des cellules (par exemple, des cultures primaires de cellules embryonnaires de poulet, de cellules Vero ou des cellules diploïdes humaines) (35).

Pour la PPE, les vaccins peuvent être administrés soit par voie intradermique, soit par voie intramusculaire.

Les fabricants de vaccins sont fortement encouragés par l'OMS à soumettre une demande de modification d'homologation aux autorités réglementaires nationales pour inclure dans la notice, l'administration par voie intradermique et les schémas vaccinaux recommandés par l'OMS dans le cadre des usages approuvés.

Les précédents schémas de vaccination antirabique recommandés par l'OMS pour l'administration par voie intramusculaire restent acceptables, mais en comparaison, les schémas d'administration intradermique offrent des avantages en termes d'économies de coûts, de doses et de temps.

Pour tous les groupes d'âge, les sites d'injection intradermique sont la région deltoïde et les régions antérolatérales de la cuisse ou suprascapulaires. Le site recommandé pour l'injection intramusculaire est le deltoïde pour les adultes et les enfants âgés de ≥ 2 ans, et la région antérolatérale de la cuisse pour les enfants âgés de < 2 ans. Le vaccin antirabique ne doit pas être administré par voie intramusculaire dans la zone fessière.

Selon le schéma choisi, la vaccination antirabique peut nécessiter l'administration de plusieurs injections au cours d'une même visite. Si 2 doses ou plus de vaccin antirabique sont administrées au cours d'une même visite, elles doivent être injectées dans des sites ou des membres différents. Les flacons ouverts doivent être utilisés dans les 6 à 8 heures.

Si l'administration d'une dose est retardée, il faut poursuivre la vaccination et non la recommencer. 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.

3.2 Concernant la prophylaxie post-exposition

L'indication et la procédure de la PPE dépendent du type de contact avec l'animal suspecté enrégé et du statut vaccinal du patient. Pour les expositions de catégorie I, aucune PPE n'est requise; pour la catégorie II, la vaccination immédiate est recommandée; pour la catégorie III, la vaccination immédiate est recommandée, combinée à l'administration d'immunoglobulines antirabiques si nécessaire (35).

Le choix du schéma de vaccination post-exposition doit tenir compte de la faisabilité (coût, nombre de doses, temps et observance) et peut également dépendre du contexte clinique et des préférences des patients.

Pour les catégories II et III, un lavage soigneux au savon ou au détergent et un rinçage abondant à grande eau de toutes les morsures et griffures doivent être effectués immédiatement ou dès que possible. Selon les caractéristiques de la plaie, des antibiotiques, des analgésiques ou une vaccination contre le tétanos peuvent être indiqués.

La première dose de vaccin antirabique doit être administrée dès que possible après l'exposition. Le vaccin doit toujours être administré lorsqu'une exposition de catégorie III est avérée, même des

mois ou des années après le contact. Toutefois, la probabilité de développer une rage clinique diminue progressivement au cours des 12 mois suivant l'exposition, la rage clinique n'apparaissant que rarement après ce délai. Si l'approvisionnement en vaccins est limité, le vaccin peut donc être réservé aux expositions suspectées et probables à la rage qui se sont produites récemment ou dans les 12 derniers mois.

L'administration d'immunoglobulines antirabiques est recommandée après une exposition de catégorie III pour les personnes qui n'ont jamais été vaccinées contre la rage. Même en l'absence d'immunoglobulines antirabiques, un lavage soigneux de la plaie combiné à l'administration immédiate du vaccin et à l'achèvement de la PPE est très efficace pour prévenir la rage. Les vaccins contre la rage ne devraient jamais être refusés, que les immunoglobulines antirabiques soient disponibles ou non. Pour les individus précédemment immunisés, quel que soit l'âge, qui ont déjà reçu une PPrE ou au moins 2 doses de vaccin dans le cadre d'une PPE, preuves à l'appui, l'administration d'immunoglobulines antirabiques n'est pas indiquée.

En cas d'expositions répétées <3 mois après une précédente exposition et si l'individu a déjà reçu une PPE complète, seul un traitement des plaies est requis; le vaccin et les immunoglobulines antirabiques ne sont pas nécessaires. En cas d'expositions répétées >3 mois après la dernière PPE, il faut suivre le schéma de PPE prévu pour les individus déjà immunisés; les immunoglobulines antirabiques ne sont pas indiquées (Tableau 5).

Sur la base des données d'immunogénicité et d'efficacité clinique, un schéma fondé sur 3 visites comprenant deux doses de vaccin par voie ID aux jours 0, 3 et 7 (« schéma IPC ») est recommandé par l'OMS (35).

Le tableau récapitulatif (Tableau 5) résume les autres schémas possibles de PPE selon les voies d'administration.

Il n'y a pas de données cliniques justifiant le raccourcissement des schémas d'administration IM.

Les résultats de la modélisation indiquent que les schémas de PPE expérimentaux sont tous plus coûts-efficaces que les schémas de PPE par voie ID ou IM actuellement approuvés.

Un changement dans la voie d'administration du vaccin (*switch* ID vers IM et inversement) durant la réalisation d'un schéma de PPE est acceptable en l'absence d'alternative.

Tableau 5. Prophylaxie post exposition par catégorie d'exposition d'après l'organisation mondiale de la santé, 2018 (35)

	Exposition de catégorie I	Exposition de catégorie II	Exposition de catégorie III
Individus jamais encore immunisés quel que soit le groupe d'âge	Lavage des surfaces cutanées exposées. Aucune PPE n'est requise.	Lavage de la plaie et vaccination immédiate : <ul style="list-style-type: none"> • Injections ID en 2 sites aux jours 0, 3 et 7 ou <ul style="list-style-type: none"> • Injections IM en 1 site aux jours 0, 3, 7 et entre 14 et 28 jours ou <ul style="list-style-type: none"> • Injections IM en 2 sites au jour 0 et en 1 site aux jours 7, 21 Les immunoglobulines antirabiques ne sont pas indiquées.	Lavage de la plaie et vaccination immédiate : <ul style="list-style-type: none"> • Injections ID en 2 sites aux jours 0, 3 et 7 ou <ul style="list-style-type: none"> • Injections IM en 1 site aux jours 0, 3, 7 et entre 14 et 28 jours ou <ul style="list-style-type: none"> • Injections IM en 2 sites au jour 0 et en 1 site aux jours 7, 21 L'administration d'immunoglobulines antirabiques est recommandée
Individus précédemment immunisés quel que soit le groupe d'âge	Lavage des surfaces cutanées exposées. Aucune PPE n'est requise.	<ul style="list-style-type: none"> • Lavage de la plaie et vaccination immédiate : • Injections ID en 1 site aux jours 0 et 3 • Injections ID en 4 sites au jour 0 • Injections IM en 1 site aux jours 0 et 3 • Les immunoglobulines antirabiques ne sont pas indiquées. 	Lavage de la plaie et vaccination immédiate : <ul style="list-style-type: none"> • Injections ID en 1 site aux jours 0 et 3 • Injections ID en 4 sites au jour 0 • Injections IM en 1 site aux jours 0 et 3 Les immunoglobulines antirabiques ne sont pas indiquées.

4. RCP actuels des vaccins contre la rage en France

Les résumés des caractéristiques des deux vaccins disponibles en France : Rabipur® (36) et rabique Pasteur® (37) n'autorisent actuellement qu'une administration par voie intramusculaire.

4.1 Vaccin Rabipur®

Indication

Rabipur est indiqué pour l'immunisation active contre la rage chez des personnes de tous âges.

Son indication englobe la prophylaxie pré-exposition (avant un risque possible d'exposition à la rage), en primo-vaccination et rappel, et la prophylaxie post-exposition (après une exposition suspectée ou prouvée au virus de la rage).

Posologie

Posologie chez l'adulte et l'enfant

La dose intramusculaire (IM) unique recommandée est de 1,0 ml chez des personnes de tous âges.

Prophylaxie post-exposition (PPE)

La prophylaxie post-exposition consiste en :

- un traitement local de la plaie le plus rapidement possible après l'exposition,
- une vaccination rabique et,
- une administration d'immunoglobulines antirabiques, si nécessaire.

La mise en œuvre d'une prophylaxie post-exposition dépend du type de contact avec l'animal suspecté d'être porteur de la rage, comme mentionné dans le tableau 1 du RCP de RABIPUR « Prophylaxie post-exposition recommandée en fonction du type d'exposition ». La vaccination post-exposition doit commencer dès que possible après l'exposition du patient.

Prophylaxie post-exposition de personnes n'ayant jamais été vaccinées contre la rage :

- Protocole de « Essen » à 5 doses (1-1-1-1-1) : une injection IM de 1,0 ml aux jours 0, 3, 7, 14 et 28.
- Protocole de « Zagreb » à 4 doses (2-1-1) : deux injections IM de 1,0 ml à J0 (une injection dans chacun des deux sites suivants : deltoïdes ou cuisses) suivies d'une injection IM de 1,0 ml aux jours 7 et 21.

Prophylaxie post-exposition de personnes ayant déjà été vaccinées contre la rage

Chez les personnes qui ont déjà été vaccinées, la prophylaxie post-exposition comprend deux doses (de 1,0 ml chacune) administrées par voie IM aux jours 0 et 3. Dans ce cas, l'administration complémentaire d'immunoglobulines antirabiques n'est pas nécessaire.

Population pédiatrique

Les enfants reçoivent la même dose de 1,0 ml par voie IM que les adultes.

Population gériatrique

Les personnes âgées reçoivent la même dose de 1,0 ml par voie IM que les adultes.

Patients immunodéprimés

Chez les personnes immunodéprimées, le schéma complet de vaccination à 5 doses selon le protocole de « Essen » (1-1-1-1-1 aux jours 0, 3, 7, 14 et 28), associé à une prise en charge com-

plète de la plaie et à l'infiltration locale d'immunoglobulines antirabiques sont requis en cas d'exposition de catégorie II et III.

Il est également possible d'injecter deux doses de vaccin à J0 : une dose unique de 1,0 ml sera injectée dans le deltoïde droit et une autre dans le deltoïde gauche. Chez les enfants en bas âge, une dose doit être injectée dans la région antérolatérale de chaque cuisse. Au total, 6 doses seront administrées (2-1-1-1-1 aux jours 0, 3, 7, 14 et 28).

Si possible, le titre d'anticorps neutralisants doit être mesuré 2 à 4 semaines (de préférence à J14) après le début de la vaccination, afin d'évaluer s'il est nécessaire d'injecter une dose supplémentaire de vaccin. Des agents immunosuppresseurs ne doivent être administrés pendant un traitement post-exposition que s'ils sont indispensables au traitement d'autres pathologies (voir rubrique 4.5 du RCP).

Mode d'administration

Chez les adultes et enfants âgés de 2 ans et plus, le vaccin doit être administré par voie intramusculaire dans le deltoïde ; chez les enfants âgés de moins de 2 ans, il est recommandé de vacciner dans la région antérolatérale de la cuisse.

4.2 Vaccin rabique Pasteur®

Indication

Le VACCIN RABIQUE PASTEUR est indiqué dans la prévention de la rage chez les enfants et les adultes. Il peut être utilisé avant et après exposition au virus de la rage, en primo-vaccination ou en rappel.

Posologie

Une dose consiste en l'administration de 0,5 mL de vaccin par voie intramusculaire.

Le schéma vaccinal doit être adapté selon les circonstances de la vaccination et selon l'état de l'immunité antirabique du sujet (voir tableaux 1 et 2 du RCP).

Vaccination de post-exposition

Le traitement de post-exposition comprend le traitement local non spécifique de la blessure, la vaccination, ainsi que l'immunisation passive par les immunoglobulines rabiques, si nécessaire. Ce traitement sera adapté à la nature du contact ou de la blessure (voir tableau 2 du RCP), à l'état de l'animal (voir tableau 3 du RCP) et au statut vaccinal antirabique du patient.

Vaccination des sujets non-immunisés (sujets n'ayant pas reçu de vaccination de pré-exposition)

· Protocole Essen

Cinq doses de VACCIN RABIQUE PASTEUR de 0,5 mL sont administrées à J0, J3, J7, J14 et J28.

Ou

· Protocole Zagreb (schéma 2-1-1)

Administration de quatre doses de VACCIN RABIQUE PASTEUR de 0,5 mL : une dose est administrée dans le deltoïde droit et une dose dans le deltoïde gauche à J0, puis une dose dans le deltoïde aux jours 7 et 21 (pour le site d'administration chez le petit enfant, voir rubrique « Mode d'administration » du RCP).

Quel que soit le protocole utilisé, la vaccination ne doit pas être interrompue sauf si le statut de l'animal le permet (voir tableau 3 du RCP).

Quel que soit le protocole utilisé, des immunoglobulines rabiques doivent être administrées à J0 en association avec le vaccin, en cas d'exposition de catégorie III (Classification OMS, voir tableau 2 du RCP).

La posologie des immunoglobulines rabiques est la suivante :

- immunoglobulines humaines rabiques 20 UI/kg de poids corporel,
- immunoglobulines équine rabiques 40 UI/kg de poids corporel.

Si possible, le vaccin doit être administré controlatéralement aux sites d'administration des immunoglobulines.

Pour les sujets immunodéficients, devant toute exposition de catégorie II (Classification OMS, voir tableau 2), des immunoglobulines rabiques doivent également être administrées en association avec le vaccin.

Population pédiatrique

VACCIN RABIQUE PASTEUR peut être administré à l'enfant et à l'adulte en utilisant la même posologie.

Mode d'administration

Le vaccin est administré par voie intramusculaire, généralement dans la région antéro-latérale du muscle de la cuisse jusqu'à l'âge de 12 mois et dans le deltoïde au-delà de cet âge.

Annexe 1. Saisine de la Direction générale de la santé



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 en 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 Benoit VALLET

Annexe 2. Méthode de travail

Ce travail a été coordonné par Laurent LAM, sous la direction du Dr Olivier SCEMAMA et de Mme Catherine RUMEAU-PICHON.

La méthode de travail a été déterminée par le bureau de la Commission technique des vaccinations.

Recherche documentaire

La recherche documentaire a été menée à partir du rapport d'expertise du SAGE de l'organisation mondiale de la santé et n'a pas donné lieu à une revue de la littérature actualisée.

Annexe 3. Références

1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccin rabique Pasteur (Sanofi Pasteur Europe) - RABIPUR (GSK vaccines GmbH). Tensions d'approvisionnement [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2018.
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/VACCIN-RABIQUE-PASTEUR-SANOFI-PASTEUR-EUROPE-RABIPUR-GSK-VACCINES-GmbH-Tensions-d-approvisionnement>
2. Santé publique France. Rage. Aide-mémoire [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2017.
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Rage/Aide-memoire>
3. Santé publique France. Rage [dossier thématique] [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2018.
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Rage/>
4. Centre national de référence de la rage, Institut Pasteur. Rage [En ligne]. Paris: Institut Pasteur; 2018.
<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage>
5. Santé publique France, Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2017 (à l'attention des professionnels de santé). Avis du Haut conseil de la santé publique du 10 mars 2017. Bull Epidémiol Hebdo 2017;HS.
6. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies. Third report. Geneva: WHO; 2018.
http://www.who.int/rabies/resources/who_trs_1012/en/
7. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. Rage. Dans: Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, ed. E. PILLY. Maladies infectieuses et tropicales 2018. 26^e édition. Paris: Alinéa Plus; 2017.
8. Briggs DJ, Banzhoff A, Nicolay U, Sirikwin S, Dumavibhat B, Tongswas S, *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(5):693-8.
9. Bose A, Munshi R, Tripathy RM, Madhusudana SN, Harish BR, Thaker S, *et al.* A randomized non-inferiority clinical study to assess post-exposure prophylaxis by a new purified vero cell rabies vaccine (Rabivax-S) administered by intramuscular and intradermal routes. Vaccine 2016;34(40):4820-6.
10. Saraya A, Wacharapluesadee S, Khawplod P, Tepsumethanon S, Briggs D, Asawavichienjinda T, *et al.* A preliminary study of chemo- and cytokine responses in rabies vaccine recipients of intradermal and intramuscular regimens. Vaccine 2010;28(29):4553-7.
11. Warrell MJ, Riddell A, Yu LM, Phipps J, Diggle L, Bourhy H, *et al.* A simplified 4-site economical intradermal post-exposure rabies vaccine regimen: a randomised controlled comparison with standard methods. PLoS Negl Trop Dis 2008;2(4):e224.
12. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ, Narayana DH, Giri MS, Muhamuda K, *et al.* Boosting effect of purified chick embryo cell rabies vaccine using the intradermal route in persons previously immunized by the intramuscular route or vice versa. Natl Med J India 2006;19(4):192-4.
13. Khawplod P, Wilde H, Tepsumethanon S, Limusanno S, Tantawichien T, Chomchey P, *et al.* Prospective immunogenicity study of multiple intradermal injections of rabies vaccine in an effort to obtain an early immune response without the use of immunoglobulin. Clin Infect Dis 2002;35(12):1562-5.
14. SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins, World Health Organization. Background paper: proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins. Prepared by the SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins and the World Health Organization (WHO) secretariat september 22, 2017. Appendix II. Evidence profiles Questions 1-14 including GRADE tables and evidence review on potency of rabies vaccine, if fractionated. Geneva: WHO; 2017.
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/
15. SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins, World Health Organization. Background paper: proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins. Prepared by the SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins and the World Health Organization (WHO) secretariat september 22, 2017. Geneva: WHO; 2017.
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Background_paper_WG_RABIES_final.pdf
16. Ambrozaitis A, Laiškoniš A, Balčiuniene L, Banzhoff A, Malerczyk C. Rabies post-exposure prophylaxis vaccination with purified chick embryo cell vaccine (PCECV) and purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) in a four-site intradermal schedule (4-0-2-0-1-1): an immunogenic, cost-effective and practical regimen. Vaccine 2006;24(19):4116-21.
17. Sudarshan MK, Narayana DH, Madhusudana SN, Holla R, Ashwin BY, Gangaboraiah B, *et al.* Evaluation of a one week intradermal regimen for rabies post-

exposure prophylaxis. Results of a randomized, open label, active-controlled trial in healthy adult volunteers in India. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(8):1077-81.

18. Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wilde H, Sawangvaree A, Kumchat A, Ruksaket N, *et al.* Postexposure rabies prophylaxis completed in 1 week: preliminary study. *Clin Infect Dis* 2010;50(1):56-60.

19. Narayana A, Manoharan A, Narayan MS, Kalappa SM, Billigumba G, Haradanahalli R, *et al.* Comparison of safety and immunogenicity of 2 WHO prequalified rabies vaccines administered by one week, 4 site intra dermal regimen (4-4-4-0-0) in animal bite cases. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(7):1748-53.

20. Centers for Disease Control. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee supplementary statement on pre-exposure rabies prophylaxis by the intradermal route. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;31(21):279-80,85.

21. Venkataswamy MM, Madhusudana SN, Sanyal SS, Taj S, Belludi AY, Mani RS, *et al.* Cellular immune response following pre-exposure and postexposure rabies vaccination by intradermal and intramuscular routes. *Clin Exp Vaccine Res* 2015;4(1):68-74.

22. Recuenco S, Warnock E, Osinubi MOV, Rupprecht CE. A single center, open label study of intradermal administration of an inactivated purified chick embryo cell culture rabies virus vaccine in adults. *Vaccine* 2017;35(34):4315-20.

23. Phanuphak P, Khawplod P, Sirivichayakul S, Siriprasomsub W, Ubol S, Thaweeathomwat M. Humoral and cell-mediated immune responses to various economical regimens of purified Vero cell rabies vaccine. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1987;5(1):33-7.

24. Jaiaroensup W, Lang J, Thipkong P, Wimalaratne O, Samranwataya P, Saikasem A, *et al.* Safety and efficacy of purified Vero cell rabies vaccine given intramuscularly and intradermally. (Results of a prospective randomized trial). *Vaccine* 1998;16(16):1559-62.

25. Ravish HS, Vijayashankar V, Madhusudana SN, Sudarshan MK, Narayana DHA, Andanaiah G, *et al.* Safety and immunogenicity of purified chick embryo cell rabies vaccine (VaxiRab N) administered intradermally as post exposure prophylaxis. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(8):2433-7.

26. Ravish HS, Sudarshan MK, Madhusudana SN, Annadani RR, Narayana DH, Belludi AY, *et al.* Assessing safety and immunogenicity of post-exposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(5):1354-8.

27. Salahuddin N, Gohar MA, Baig-Ansari N. Reducing cost of rabies post exposure prophylaxis: experience of a tertiary care hospital in Pakistan. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(2):e0004448.

28. Bharti OK, Madhusudana SN, Gaunta PL, Belludi AY. Local infiltration of rabies immunoglobulins without systemic intramuscular administration: an alternative cost effective approach for passive immunization against rabies. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(3):837-42.

29. Tarantola A, Ly S, In S, Ong S, Peng Y, Heng N, *et al.* Rabies vaccine and rabies immunoglobulin in Cambodia: use and obstacles to use. *J Travel Med* 2015;22(5):348-52.

30. Satapathy DM, Behera TR. Clinical safety of intra dermal rabies vaccination (IDRV) with purified vero cell rabies vaccine (PVRV). *Int J Pharm Bio Sci* 2011;2(3):147-51.

31. Behera TR, Satapathy DM, Pratap AK, Tripathy RM. Post-exposure prophylaxis for rabies with ERIG and IDRV in children. *J Commun Dis* 2011;43(1):31-7.

32. Quiambao BP, Dy-Tioco HZ, Dizon RM, Crisostomo ME, Teuwen DE. Rabies post-exposure prophylaxis with purified equine rabies immunoglobulin: one-year follow-up of patients with laboratory-confirmed category III rabies exposure in the Philippines. *Vaccine* 2009;27(51):7162-6.

33. Quiambao BP, Dytioco HZ, Dizon RM, Crisostomo ME, Laot TM, Teuwen DE. Rabies post-exposure prophylaxis in the Philippines: health status of patients having received purified equine F(ab')₂ fragment rabies immunoglobulin (Favirab). *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2(5):e243.

34. Preiss S, Chanthavanich P, Chen LH, Marano C, Buchy P, van Hoorn R, *et al.* Post-exposure prophylaxis (PEP) for rabies with purified chick embryo cell vaccine: a systematic literature review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018;17(6):525-45.

35. Organisation mondiale de la santé. Vaccins antirabiques. Note de synthèse de l'OMS – avril 2018. *Relevé Epidémiol Hebdo* 2018;(16).

36. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rabipur. Poudre et solvant pour solution injectable. Vaccin rabique (inactivé). Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2018.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60163226&typedoc=R&ref=R0321734.htm>

37. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccin rabique Pasteur, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin rabique pour usage humain préparé sur cultures cellulaires (inactivé). Saint-Denis: ANSM; 2009.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0165873.htm>



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr