



HAL
open science

Immunogénicité des schémas courts dans la prophylaxie vaccinale préexposition de la rage chez les voyageurs internationaux : revue de la littérature et étude pilote d'évaluation d'un schéma court en 2 doses à J0-J7 par voie intramusculaire, étude RABICOURT

Jean-Benoît Zabbé

► To cite this version:

Jean-Benoît Zabbé. Immunogénicité des schémas courts dans la prophylaxie vaccinale préexposition de la rage chez les voyageurs internationaux : revue de la littérature et étude pilote d'évaluation d'un schéma court en 2 doses à J0-J7 par voie intramusculaire, étude RABICOURT. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01970417

HAL Id: dumas-01970417

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01970417>

Submitted on 5 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le Lundi 29 Octobre 2018
Par **Jean-Benoît ZABBÉ**
Né le 19/08/1988 à Brest (Finistère)

**Immunogénicité des schémas courts dans la prophylaxie vaccinale
préexposition de la rage chez les voyageurs internationaux :
revue de la littérature et étude pilote d'évaluation d'un schéma court
en 2 doses à J0-J7 par voie intramusculaire, étude RABICOURT**

Directeur de Thèse
Docteur Thierry PISTONE

Jury

Monsieur le Professeur Denis MALVY.....Président
Monsieur le Professeur Patrick MERCIÉ.....Rapporteur
Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH.....Membre du Jury
Monsieur le Docteur Philippe LATASTE.....Membre du Jury
Monsieur le Professeur Didier NEAU.....Membre du Jury

Immunogénicité des schémas courts de prophylaxie vaccinale préexposition de la rage chez les voyageurs: revue de la littérature et étude pilote d'évaluation d'un schéma court en 2 doses J0-J7 par voie intra-musculaire, étude RABICOURT.

Introduction : Depuis Avril 2018, L'OMS recommande un schéma court de prophylaxie vaccinale préexposition de la rage (PrEP courte) en 2 doses intradermique (ID) ou intramusculaire (IM) J0,J7. Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) doit émettre en 2019, la position française dans un contexte mondial de pénurie vaccinale. L'objectif de notre travail est d'aider le HCSP à la décision.

Méthodes : Revue de la littérature sur l'immunogénicité des PrEP courtes et étude pilote RABICOURT observationnelle de voyageurs internationaux ayant reçu 2 doses IM (J0,J7), CHU Bordeaux. L'immunogénicité a été jugée satisfaisante si le taux d'anticorps antirabiques neutralisants > 0,5 UI/ml par Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT).

Résultats : RABICOURT est l'unique étude évaluant 2 doses IM J0,J7. L'immunogénicité à court terme dans RABICOURT et 11 études vaccinales évaluant 15 bras de PrEP courte était de a) 96%, 90% et 100% en IM (1 dose unique à J0 chez *Khawplod* et *Jonkers* et 3 doses IM J0,J3,J7 chez *Jelinek*); b) 76% et 100% en ID sur 1 jour (2 doses ID 0,1ml J0 chez *Khawplod* et 2 ou 3 doses 0,1ml J0 chez *Jonker*); c) 94%,94% et 99% en ID sur 2 jours (2 doses ID 0,1ml J0, J7 chez *Mills, Lau, De Pijper*); d) 100% des 19 voyageurs de RABICOURT dont 6/19 (32%) ont un RFFIT < 10 UI/ml considéré comme non durable selon *Soentjens*. Les PrEP courtes amorcent une mémoire immunitaire satisfaisante à court terme. La littérature montre une immunogénicité déclinante à moyen terme faisant discuter sa durabilité en l'absence de rappel vaccinal en populations fragiles (PF): âge <20 ans ou >60 ans (RABICOURT et *Khawplod*), immunodéprimés et femmes enceintes (OMS).

Conclusion: Nous recommandons: i) PrEP courte 2 doses IM J0-J7 sans sérologie; ii) PrEP 3 doses IM (J0-J7-J21/J28 ou J0-J3-J7) en 1ère intention en PF; iii) une dose de rappel à 1 an si PrEP courte en populations fragiles et quel que soit la PrEP pour les enfants risquant de ne pas signaler un contact rabique.

Discipline: Médecine

Mots-clés: Rage, prophylaxie préexposition, vaccin, accéléré, intramusculaire, intradermique, immunisation, anticorps.

Keywords: Rabies, pre-exposure prophylaxis, vaccine, accelerated, intramuscular, intradermal, immunization, antibodies.

Immunogenicity of short-course rabies pre-exposure prophylaxis vaccine among international travellers: Review of the literature and pilot study assessing a short-course regimen of 2 intramuscular doses D0-D7, RABICOURT study

Introduction: Since April 2018, WHO recommend a short-course rabies pre-exposure prophylaxis (short PrEP) vaccine in 2 intradermic (ID) or intramuscular (IM) doses at D0-D7. The High Council of Public Health (HCSP) must issue in 2019, the French position in a global context of vaccine shortage. The purpose of our work is to support the HCSP to decide.

Methods: Literature review on the immunogenicity of short-course PrEP and observational RABICOURT pilot study including international travelers who received 2 IM doses (D0-D7), CHU Bordeaux. Immunogenicity was considered satisfactory if the level of neutralizing anti-rabies antibodies > 0.5 IU / ml by Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT).

Results: RABICOURT is the only study evaluating 2 IM vaccine doses D0-D7. The short-term immunogenicity in RABICOURT and 11 other vaccine studies assessing 15 short-course PrEP strategies was a) 96%, 90% and 100% IM (1 single dose at D0 for *Khawplod and Jonkers* and 3 IM doses D0-D3-D7 for *Jelinek*); b) 76% and 100% ID in 1 day (2 ID 0.1ml doses at D0 for *Khawplod* and 2 or 3 ID 0.1ml doses at D0 for *Jonkers*); c) 94%,94% and 99% ID in 2 days (2 ID 0.1ml doses at D0-D7 for *Mills, Lau and De Pijper*); d) 100% of the 19 RABICOURT travelers, of whom 6/19 (32%) have an RFFIT <10 IU / ml considered unsustainable according to *Soentjens*. Short-course PrEPs initiate a satisfactory immune memory in the short term. The literature shows a declining immunogenicity in the medium term, leading to discuss its sustainability in the absence of vaccination booster in susceptible populations (SP): age <20 years or >60 years (*RABICOURT and Khawplod*), immunocompromised and pregnant women (WHO).

Conclusion: We recommend: i) Short PrEP 2 doses IM J0, J7 without serology; ii) PrEP 3 IM doses (D0-D7-D21/D28 or D0-D3-D7) in SP; iii) a booster dose at 1 year if PrEP is short in susceptible populations and regardless the type of PrEP for children at risk of not reporting rabies contact.

Keywords: Rabies, pre-exposure prophylaxis, vaccine, accelerated, intramuscular, intradermal, immunization, antibodies.

Remerciements

A mon Directeur de thèse, Monsieur le Docteur PISTONE,
Je vous remercie de m'avoir confié ce travail, mais également pour votre soutien lors de mon travail de thèse ainsi que vos conseils médicaux et les nombreuses formations en maladies infectieuses et tropicales que vous m'avez prodiguées.

A Monsieur le Professeur MALVY,
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être le président du Jury de cette thèse. Je vous remercie également pour l'ensemble des conseils médicaux et extra-médicaux dont vous m'avez fait bénéficier.
Que ce travail soit le témoignage de mon estime et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur MERCIÉ,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'en être le rapporteur. Je vous remercie pour votre patience et vos conseils. Veuillez croire en ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur NEAU,
Je vous remercie d'accepter de juger ce travail. Je vous remercie pour vos conseils avisés et votre disponibilité.
Veuillez croire en mon estime et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur JOSEPH,
Je vous remercie d'accepter de juger ce travail de thèse.
Par-delà ce travail, je vous remercie de votre aide dans mon cursus de médecin que ce soit lors de mon changement de spécialisation médicale ou lors de mon inscription au DESC de Pathologie Infectieuse et Tropicale.
Veuillez croire en ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LATASTE,
Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.
Je vous remercie pour vos conseils avisés et votre disponibilité.
Veuillez croire en mon amitié sincère et mon profond respect.

A Madame la Docteure PARIZE, Directrice adjointe du CNR Rage, pour votre implication dans ce travail de thèse, votre travail de relecture et votre avis favorable, mais aussi pour vos explications et vos conseils avisés.

Au Docteur CART-TANNEUR, pour votre aide et votre implication dans ce travail.

A Monsieur le Professeur DUPON,

Merci de m'avoir permis de faire le DESC de Pathologie Infectieuse et Tropicale et de m'avoir accueilli et formé au sein de votre service en tant qu'interne au CHU Pellegrin de Bordeaux. Veuillez croire en mon profond respect.

A mon épouse, Marion. Merci de m'avoir écouté, supporté, épaulé, accompagné, conseillé (et même épousé) lors de ces cinq longues années d'internat et depuis onze ans. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Je ne serai pas là aujourd'hui sans toi et ton amour. Je t'aime.

A Maman, pour ton amour inconditionnel mais aussi pour ton soutien et tes conseils lors de ces nombreuses années de médecine. A Bernard, pour ton soutien et ta bonne humeur lors de ces nombreuses années.

A Papa et Dominique (et Bambou), Merci pour votre amour ainsi que votre aide et vos conseils précieux, notamment lors de la première année de médecine et de l'ECN.

A mes frères : Louis, Nicolas et Pierre-Henri, pour votre amour et votre soutien depuis le premier jour. Que ce lien qui nous unis reste et perdure toujours.

A mes grands-parents : Mamie, Papy et Grand-mère. Je pense à vous lors de ces moments importants de ma vie et je sais que vous m'accompagnerez tout au long de celle-ci.

A l'ensemble de ma famille.

A la meute : Céline, Danielle, Franck, Laurent (et Pipo) pour votre soutien et votre affection depuis que l'on s'est rencontré. Merci pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

A mes amis : Anaëlle, Antoine, Caroline, Cécile, Céline, Diane, François, Hortense, Julia, Kim, Laetitia, Léa, Louis, Luc, Olivia, Peyo, Pierres (ils sont nombreux à s'appeler Pierre !), Renaud, Samuel, Sarah, Sophie. Je suis ravi d'avoir croisé votre chemin à un moment ou à un autre, j'espère que l'on continuera à s'amuser encore longtemps ensemble.

A mes amis de Nouvelle-Calédonie : Loulou et ton sérieux en radiologie, Rayan, notre Dugong préféré, Laurie et Coralie et tous les autres. Ces mois à l'autre bout du monde resteront des souvenirs inoubliables pour nous tous.

A mes co-interne et amis de Biologie : Barny, Hugo, Laure, Laurent, Marine, Mohammed, Samuel, Reda, pour tous ces bons moments partagés et toute la bonne humeur pendant ces stages.

A mes amis de mon externat à Brest : Alexandra, Camille, Clémence, Kevin, Maud, Sabine, Pierre, Yannick et les autres, pour tous ces moments partagés ensemble et ces délires inoubliables.

A mes co-internes de Périgueux, Agathe, Diane, France ainsi que Damien. Merci pour votre amitié et votre bonne humeur. Ce semestre partagé avec vous était en or.

A mes co-internes d'Arcachon : Laurie, Manon, Marion, Pauline et Hugo pour tous ces moments partagés et votre amitié.

A mes amis d'Arcachon : Claire, Maxime, Olivier et Papy. Sans vous les gardes auraient été bien moins sympathiques au pôle santé d'Arcachon. Merci pour ces bons souvenirs et pour ceux à venir !

A mes co-internes de Bagatelle, Eugénie et Lucie, pour tous ces bons moments passés ensemble en stage et à côté. Il y en aura d'autres à venir. Aux médecins de Gynécologie et de Pédiatrie pour votre amitié et tout ce que vous m'avez appris.

Aux Docteurs MULLER, FAVAREL et ROMINGER, pour ces moments de compagnonnage et d'apprentissages à vos côtés. Recevez toute ma reconnaissance et mon amitié.

Au Docteur ROUANES, pour ton soutien lors de ces 3 années d'internat de Médecine Générale, tes conseils et ton amitié.

A ceux qui m'ont appris et fait aimer la Médecine lors de mes stages, Le Docteur GORRET, le Docteur JAMES, Le Professeur BLANCO, Le Docteur JARNIER, le Docteur DE SEYNES, le Docteur DUTRONC et l'équipe médicale des Urgences d'Arcachon. Je vous en remercie.

Aux équipes de santé voyage, des services de Maladie Infectieuse et Médecine tropicale de Bordeaux et de Périgueux ainsi que les Urgences d'Arcachon, pour votre patience à mon égard, votre bonne humeur et parfois votre soutien lors des moments difficiles. Recevez toute mon amitié.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la Médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Sommaire

I. Introduction	12
II. Objectif principal	13
III. Généralités sur la rage	14
A. Histoire de la rage	14
B. Le virus de la rage	17
1. Classification	17
2. Structure	20
3. Cycle de réplication	21
4. Mode de transmission	23
a) Effraction cutanée	23
b) Voie aérienne	24
c) Transplantation de tissus et d'organes	25
C. Histoire naturelle de la rage	25
1. Physiopathologie	25
a) Pénétration du virus de la rage dans le système nerveux :	26
b) Invasion centripète du système nerveux	27
c) Diffusion centrifuge à partir du système nerveux central :	28
2. Symptômes cliniques de la rage	28
3. Diagnostic	29
D. Épidémiologie de la rage, un fléau mondial	30
1. La rage dans le monde	30
a) La rage en Afrique et en Asie :	31
b) La rage en Amérique Latine :	32
c) Le cout économique de la rage dans le monde :	36
d) Une maladie sous-estimée :	37
2. La rage en France	38
E. Stratégie de lutte contre la rage dans le monde	41
1. Prévention de la rage chez l'homme	41
2. Prévention et contrôle de la rage canine	43
3. Objectif « Zero by 30 »	43
F. Prévention de la rage chez l'homme	48
1. Prophylaxie post-exposition	48
a) Prise en charge initiale de la morsure	48
b) La vaccination antirabique en post-exposition	48
c) Immunoglobulines antirabiques (RIG)	53
d) Cas de la prophylaxie post-exposition chez les immunodéprimés	54
2. Prophylaxie pré-exposition	55
a) Qu'est-ce que la prophylaxie pré-exposition ?	55
b) A qui s'adresse la prophylaxie pré-exposition ?	56
c) Schéma vaccinal de la prophylaxie pré-exposition	60
d) Les limites de la prophylaxie pré-exposition	61
G. Doit-on tester l'immunogénicité d'un schéma vaccinal anti-rabique ?	63
IV. Revue de la littérature sur les schémas vaccinaux courts de prophylaxie pré-exposition antirabique	64
A. Introduction	64
B. Matériels et méthodes	64
C. Résultats	65
1. Sites institutionnels de l'OMS et du HCSP	65
2. site documentaire des thèses de médecine et publications médicales en France	66

a)	Thèse.fr	66
b)	Sudoc.....	66
c)	CisMef	66
3.	Sites de référencement bibliographique Cochrane Library & PubMed.....	67
a)	Pubmed.....	67
b)	Cochrane Library.....	75
D.	Synthèse globale de la revue de la littérature.....	76
V.	Étude pilote d'évaluation d'un schéma court de prophylaxie pré-exposition (PrEP) à 2 doses IM à 7 jours d'intervalle – étude RABICOURT.....	80
A.	Rationnel et justificatif de l'étude.....	80
B.	Objectifs de l'étude.....	80
C.	Matériels et méthodes.....	81
1.	Design de l'étude.....	81
2.	Éthique	81
3.	Population de l'étude.....	81
a)	Critères d'inclusion	81
b)	Critères d'exclusion.....	81
4.	Vaccins.....	82
5.	Critères de jugement.....	82
a)	Critère de jugement de l'objectif principal.....	82
b)	Critères de jugement des objectifs secondaires.....	83
D.	Résultats	83
1.	Échantillon d'étude	83
2.	Caractéristiques démographiques de l'échantillon	83
3.	Délai avant le départ	83
4.	Durée estimée du voyage et destination	84
5.	Séroconversion et immunogénicité antirabique selon les caractéristiques démographiques	85
E.	Évaluation de l'effectivité des informations et recommandations médicales à destination des voyageurs étudiés.....	94
VI.	Discussion	96
A.	Rappel introductif	96
B.	Revue de la littérature	96
C.	Étude RABIPUR	100
1.	Discussion des principaux résultats de l'étude	100
2.	Dosage des anticorps anti-rabiques.....	103
3.	Limites de l'étude RABICOURT et des études d'immunogénicité en PrEP Rage	103
D.	Enjeux médico-économiques et de Santé Publique en France et dans le Monde.....	103
E.	Propositions pour les recommandations françaises du HCSP à propos de la PrEP Rage du voyageur.....	104
VII.	Conclusion.....	106
VIII.	Bibliographie.....	108
IX.	Annexes	114

Liste des abréviations :

AMM : autorisation de mise sur le marché
ARV : antirétroviral
ARN: acide ribo-nucléique
BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire
CAR : centre antirabique
CHU : centre hospitalo-universitaire
CDC: Center for Disease Control
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNR : centre national de référence
CPAg : cellule présentatrice de l'antigène
CV :charge virale
CVI :centre de vaccination internationale
EJ : Encéphalite Japonaise
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Essay
HCSP : Haut conseil de santé publique
HDCV: Human diploid cell vaccine
ID : intradermique
Ig : Immunoglobuline
IM :Intra-musculaire
OIE : Office International des Epizooties
OMS : Organisation mondiale de la santé
ONG : organisme non gouvernemental
PCECV : purified chicken embryo cell vaccine
PPE : Prophylaxie post-exposition
PR : polyarthrite Rhumatoïde
PrEP : Prophylaxie pré-exposition
PVRV : Purified Vero cell Rabies Vaccine
RE: reticulum endoplasmique
RABV: virus de la rage

RFFIT : Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test

RIG : Immoglobulines anti-rabiques

RT-PCR : réverse transcriptase polymerase chain reaction

SAGE : groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination

SNC : système nerveux central

SNP : système nerveux périphérique

USD : United States Dollar

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

I. Introduction

La rage est une maladie virale entraînant une méningo-encéphalite qui est inéluctablement mortelle chez les hommes. Elle est transmise à l'homme par morsure, griffures ou encore contact direct avec la salive d'un animal infecté par la rage sur une muqueuse ou une peau lésée.

Le virus de la rage est apparenté à la famille des Lyssavirus. Cette maladie est peut-être la plus ancienne des maladies infectieuses connues par l'homme dont on ait une trace. Les premiers écrits remontent au XXXe siècle avant JC (1).

Aujourd'hui encore, la rage reste un fléau mondial. Cette zoonose peut être facilement prévenue. Le 1^{er} vaccin contre la rage a été découvert et expérimenté par Louis Pasteur en 1884.

Malgré les progrès thérapeutiques, les vaccins et les immunoglobulines antirabiques existants, la rage fait encore environ 59 000 victimes (décès) chaque année dans le monde (2,3).

Actuellement, la rage est essentiellement associée aux morsures de chiens contaminés en Asie et en Afrique ; et dans une moindre mesure en Amérique Latine où l'on décrit par ailleurs régulièrement des cas de rage des chiroptères (morsures de chauve-souris).

La rage est une maladie infectieuse presque systématiquement létale, une fois le temps d'incubation passé. Si ce n'est pas une maladie émergente, elle reste un enjeu majeur de santé publique au niveau mondial. En France métropolitaine, les derniers cas de rage autochtones sur des êtres humains, remontent à 1924, cependant des voyageurs peuvent être contaminés à l'étranger, dans les pays en zone d'enzootie, et revenir atteints de la rage comme nous le rappelle l'histoire tragique d'un enfant de 10 ans décédé à Lyon en Octobre 2017. Cet enfant avait été superficiellement mordillé par un jeune chiot sur une plage du Sri-Lanka durant le mois d'Aout, 2 mois auparavant.

L'OMS a lancé un plan mondial de lutte contre la rage visant à éradiquer cette maladie chez l'homme d'ici 2030. Dans ce cadre, le groupe SAGE de l'OMS recommande depuis Octobre 2017 une prophylaxie vaccinale antirabique en préexposition (PrEP) raccourcie à 2 doses par voie intramusculaire (IM) ou intradermique (ID) en 1 semaine (J0 et J7), au lieu des 3 injections jusqu'ici recommandées à J0, J7 et J21, afin d'en diminuer le coût et de pouvoir vacciner plus facilement et plus largement à stock vaccinal constant. (4)

La France a, quant à elle, temporisé en saisissant son Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) qui évalue actuellement les possibilités d'application de ce schéma court OMS chez les voyageurs internationaux de France, en questionnant entre autre les experts, sur la pertinence d'une PrEP raccourcie à 2 doses chez les personnes fragiles (enfants, personnes âgées, immunodéprimés...).

Depuis le dernier trimestre 2017, cette extension de la promotion par l’OMS de la lutte contre la rage et la mondialisation du marché pharmaceutique se sont traduites par une augmentation de la demande avec des ruptures de stock et des tensions d’approvisionnement mondiales de vaccins antirabiques. Cette situation de pénurie s’est traduite en France par une alarmante rupture totale des stocks courant décembre 2017, puis par un contingentement drastique persistant en 2018 avec une allocation quantitative limitée exclusivement aux centres de vaccination internationale (CVI) pour la prophylaxie pré-exposition et aux centres antirabiques (CAR) pour la prophylaxie post-exposition (PPE).

Parallèlement, les voyageurs internationaux français sont de plus en plus nombreux à voyager dans des pays à risque accru de morsure rabique et cela avec des délais de préparation courts. Ils sont aussi actuellement plus fortement sensibilisés à ce risque dans les suites de la médiatisation de l’enfant de 10 ans décédé de la rage en octobre 2017 - après avoir été légèrement mordillé par un chiot sur l’extrémité d’un doigt alors qu’il jouait avec l’animal sur la plage de Dikwella lors d’un séjour familial en août 2017 au Sri-Lanka (5) (**cf annexes**).

II. Objectif principal

Dans ce contexte conjoncturel de pénurie mondiale de vaccin rabique et de recommandations françaises du HCSP attendues en 2019, notre travail a pour objectif principal d’aider scientifiquement à la décision du HCSP en précisant au mieux le périmètre des recommandations OMS de schéma court de PrEP Rage chez les voyageurs internationaux français prévoyant de séjourner en zone d'enzootie rabique.

Dans cet objectif, notre travail s’est développé sur 2 axes :

- Une revue exhaustive de la littérature pour identifier les preuves de l’immunogénicité des différents schémas court de PrEP et d’éventuels facteurs qui pourraient être associés à un défaut d’immunogénicité.
- Une étude pilote, monocentrique, rétrospective, et observationnelle d’un schéma court de PrEP à 2 doses IM à 7 jours d’intervalle (J0, J7) – étude RABICOURT – menée au sein de l’équipe médicale du Centre de Vaccination Internationale (CVI) de Santé Voyages, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux.

III. Généralités sur la rage

A. Histoire de la rage

La rage a une place importante dans l'histoire de l'humanité. Ce pourrait être la plus ancienne des maladies infectieuses connues. Des descriptions compatibles avec la rage sont retrouvées sur des documents datant de -2300 av JC en Mésopotamie mais aussi en Égypte, en Palestine, en Inde, en Perse, en Chine. La première référence certaine à la rage apparaît dans la littérature grecque vers -400 avant JC : Aristote écrivait « la rage a rendu ce chien malade. Elle est fatale pour le chien lui-même, et pour tous les animaux qu'il mord. »(6). Depuis les premières traces que l'on ait retrouvées dans l'histoire, la rage est associée à la mort. Les premières références à la rage pourraient remonter au XXXe siècle avant JC.

Au 1er siècle avant JC, Cornelius Celsus décrit l'hydrophobie et donne ce nom à la maladie causée par les morsures d'animaux : « c'est un accident des plus terribles, dans lequel le malade est en même temps tourmenté par la soif et par la crainte de l'eau. Lorsque le mal est porté à ce point, il ne reste guère d'espérance »

Sur le plan thérapeutique, l'antiquité gréco-latine a apporté une notion essentielle : l'efficacité de la cautérisation des plaies.

Pendant de nombreux siècles, on ne possède que peu d'écrits faisant référence à la rage.

En Angleterre, la rage flambe au XIXème siècle. La rage est devenue une maladie notifiable par le *Contagious Disease Animal Act* en 1886 et en 1887, le *Rabies Order* a donné aux autorités locales le droit de museler, contrôler, saisir, enfermer et disposer des chiens errants.

Les épizooties qui surviennent un peu partout relancent l'intérêt de la communauté scientifique pour cette maladie, aussi fidèle que son principal vecteur, le chien. En 1804, G. Zinke parvient à transmettre la rage en appliquant de la salive prélevée chez un chien récemment mort de rage, sur des incisions pratiquées chez un autre chien.

C'est dans ce contexte que Pierre-Victor Galtier, Professeur à l'école vétérinaire de Lyon, commence à travailler sur la rage en 1879. Galtier utilise le lapin comme modèle animal :

« en vue de rechercher un agent capable de neutraliser le virus rabique après qu'il a été absorbé et de prévenir ainsi l'apparition de la maladie, parce que, étant persuadé, d'après ses recherches nécroscopiques, que la rage une fois déclarée est et restera longtemps, sinon toujours incurable, à cause des lésions qu'elle détermine dans les centres nerveux, j'ai pensé que la découverte d'un nouveau traitement préventif efficace équivaldrait presque à la découverte d'un traitement curatif, surtout si son action était réellement efficace un jour ou deux après la morsure, après l'inoculation du virus ».

Les travaux de Galtier ont largement débroussaillé le terrain lorsque Pasteur et ses collaborateurs commencent à travailler sur la rage en décembre 1880 (**illustration1**).

Illustration 1 : Mr Pasteur étudiant le virus de la rage (source :Edelfelt, portrait de Louis Pasteur, 1885)



Pasteur et ses collaborateurs, Émile Roux, Charles Chamberland et Louis Thuillier, ne perdent pas de temps. Dès le 30 mai 1881, lors d'une communication à l'Académie des

Sciences, ils établissent la possibilité de transmettre la rage en inoculant par trépanation du tissu cérébral de chiens enragés à des chiens sains (7).

Pasteur pratique une nouvelle expérimentation en 1884 : Des chiens inoculés par des souches rabiques de virulence atténuée et des chiens témoins sont « éprouvés » soit par morsure de chiens enragés, soit par trépanation et injection intracérébrale du virus de la rage : 14 des 19 chiens témoins sont morts de rage, alors que les 23 chiens préalablement vaccinés puis inoculés avec du virus rabique ou mordus par des chiens enragés ont tous survécu.

Une fois acquis le principe de la vaccination avant exposition contre la rage chez l'animal, Pasteur cherche à améliorer sa méthode. Il met en place un système de vaccination préventif chez les animaux mais l'expérimentation de ce traitement chez l'homme était alors impossible car elle aurait été jugée criminelle.

Le lundi 6 juillet 1885, trois visiteurs frappent à la porte du laboratoire de Pasteur. Deux jours auparavant, deux d'entre eux ont été mordus par un chien. Le propriétaire du chien, Théodore Vone, a été mordu au travers de vêtements non déchirés si bien que Pasteur le rassure, les vêtements l'ayant protégé. En revanche, Joseph Meister, un enfant de 9 ans accompagné par sa mère, présente des morsures multiples et profondes, certaines au niveau des extrémités. L'autopsie du chien réalisée en Alsace a révélé que son estomac était rempli de pierres, de bois, etc., ce qui était considéré comme très évocateur de la rage chez le chien à l'époque. L'après-midi du même jour, lors de la séance hebdomadaire de l'Académie des Sciences, Pasteur soumet le cas du jeune Meister aux Docteurs Alfred Vulpian et Jacques-Joseph Grancher. Ceux-ci, après avoir examiné l'enfant, concluent au risque majeur de rage. Le soir même, Joseph Meister reçoit des mains du Docteur Grancher, en présence du docteur Vulpian et de Pasteur, la première injection du vaccin. Il recevra en tout 15 injections (une par jour) de broyat de moelle de lapin mort de la rage de virulence croissante, en commençant par une moelle de 15 jours, totalement inactivée, et en terminant par des moelles fraîches et virulentes de 4 jours.

Dès le 26 octobre 1885, Pasteur expose, dans une communication à l'Académie des Sciences, les résultats prometteurs du traitement préventif contre la rage appliquée à l'homme par la vaccination (7).

Le traitement pasteurien initial contre la rage consistait en 14 injections sous-cutanées de broyat de moelle de lapin infecté, de virulence croissante.

Un premier grand progrès dans la fabrication des vaccins antirabiques a été l'inactivation totale du virus. Le premier vaccin de ce type a été mis au point par D. Semple en 1911. Il s'agit d'un vaccin inactivé préparé à partir de cerveaux d'animaux adultes (de mouton le plus souvent) par du phénol.

A partir des années 1960, sont apparus les vaccins produits sur culture de lignée cellulaire, et qui constituent aujourd'hui la version la plus aboutie en matière de vaccins antirabiques à usage humain.

Par la suite, d'autres vaccins ont été mis au point : cultivés sur fibroblaste d'embryons de poulet (PCEC pour purified chicken embryo cell) ou dans sur des cultures de cellules de lignée continue de reins de singe (Vero Cell) (8).

En 1972, Bahmanyar conduit à l'institut Pasteur de Téhéran le premier essai clinique d'un vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines (HDCV =Human Diploid Cell Vaccine). Les recommandations de l'OMS depuis 1984 sont d'abandonner les vaccins sur tissu nerveux, insuffisamment sûrs et efficaces, en faveur des vaccins produits sur culture cellulaire.

Parallèlement, en 1954, un essai réalisé en Iran à l'instigation de l'OMS sur un groupe de villageois mordus par un loup enragé a mis en évidence l'intérêt de la sérothérapie antirabique dans les cas de morsures graves (9).

La sérothérapie, utilisant des immunoglobulines purifiées d'origine équine ou humaine, doit être pratiquée en même temps que les premières injections de vaccins. L'infiltration locale des plaies a donné de meilleurs résultats que l'injection par voie intramusculaire.

La sérothérapie est en pratique peu utilisée dans le monde car onéreuse et techniquement exigeante. Il existe une pénurie d'immunoglobulines antirabiques au niveau mondial. D'une part, l'industrie pharmaceutique des pays industrialisés a tendance à se désengager de telles productions pour des raisons de coût et de sécurité. D'autre part, les productions dans les pays en développement n'existent pas encore en quantité suffisante.

Si les vaccins antirabiques ont connu d'importants progrès techniques, notamment au plan de la sécurité et de l'efficacité, aucune avancée conceptuelle significative dans le traitement après exposition de la rage n'a vu le jour depuis Pasteur.

Le traitement actuel est une version simplifiée et améliorée du traitement pasteurien empirique originel. Un autre élément essentiel à souligner est qu'il n'y a toujours aucune thérapie efficace contre la maladie de la rage une fois celle-ci déclarée.

B. Le virus de la rage

1. Classification

Les virus de la rage appartiennent à l'ordre des Mononegavirales, famille des Rhabdoviridae, genre Lyssavirus (du grec lussa = la folie) (10,11).

La découverte du 1^{er} virus de la rage remonte à 1903 où il fut identifié par Paul Reminger.

Selon le Comité international de taxonomie des virus, le genre Lyssavirus est défini en différentes espèces virales sur la base de critères de démarcation tels que la distance génétique et les profils antigéniques dans les réactions avec des panels d'anticorps monoclonaux antinucléocapsidiques.

On dénombre actuellement au moins 16 espèces de lyssavirus classifiées et au moins 2 en cours de classification (cf **tableau 1**) (12).

Huit de ces espèces ont été retrouvées chez l'homme à l'origine d'encéphalite mortelle : virus de la rage (RABV), virus Mokola (MOKV), virus Duvenhage (DUVV), Lyssavirus de chauves-souris européennes 1 (EBLV-1) et 2 (EBLV-2), Lyssavirus de chauves-souris australiennes (ABLV) et le virus Ozernoe, en cours de classification. + Irkut lyssavirus

L'espèce principale pourvoyeuse de la rage humaine est l'espèce RABV (génotype 1) également responsable de la rage canine.

Les vaccins fabriqués à partir du virus rabique (RABV) ne protègent qu'imparfaitement contre EBLV-1 et ne sont pas efficaces contre les espèces MOKV et LGBV, d'où l'intérêt d'une sérothérapie complémentaire en cas de morsure de chiroptères

Tableau 1 : Classification des Lyssavirus (source : recommandations de vaccination contre la rage, HCSP 2013)

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

*En cours de classification

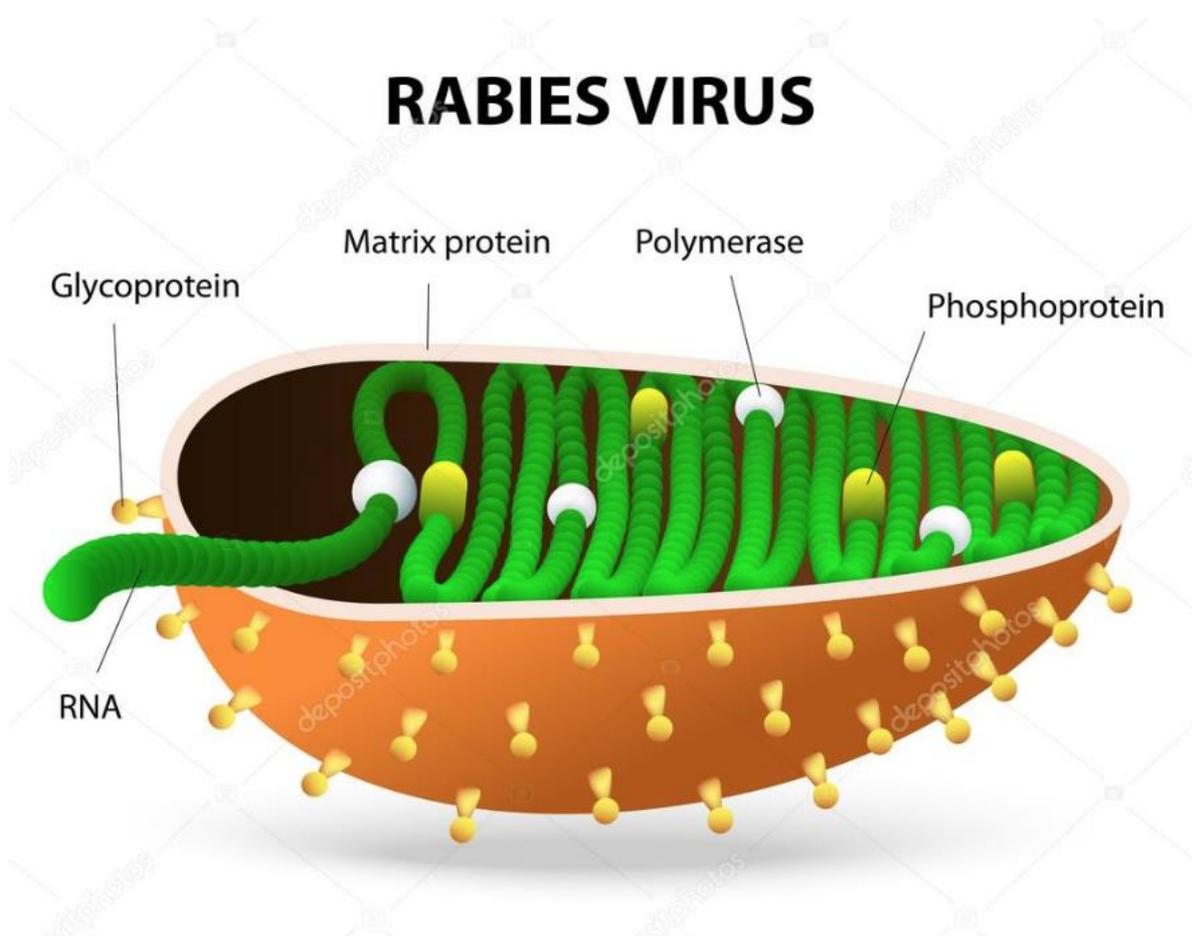
2. Structure

Le virus de la rage est un virus à ARN monocaténaire négatif, de forme hélicoïdale (aspect dit de balle de révolver).

Ce microorganisme à une longueur de 130 à 300 nm pour un diamètre variant entre 60 et 80 nm.

Il est composé d'une capsid contenant le génome viral et d'une enveloppe spiculée (Cf schéma 1) (10,11)

Schéma 1 : structure du virus de la rage (source : Dreamstime.com)



Le génome (schéma 2):

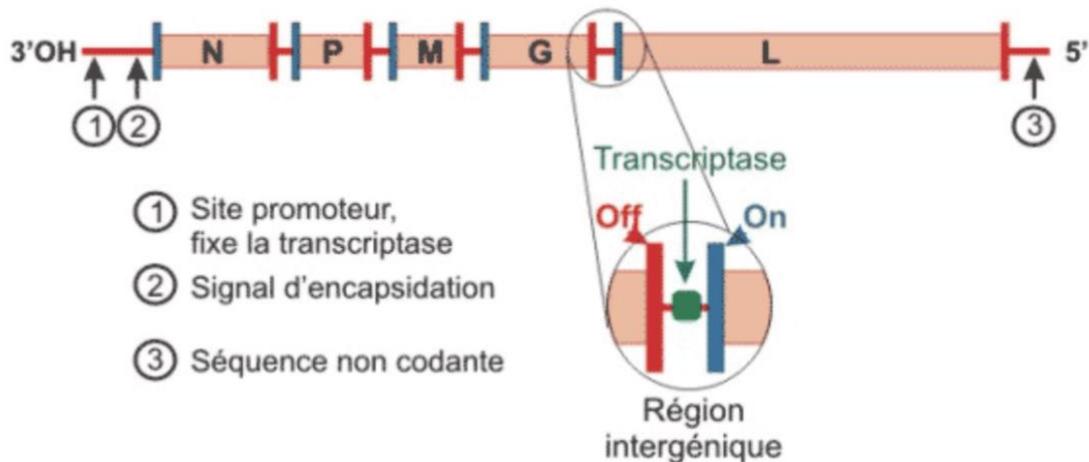
Son génome de 12kilobase est composé de 5 gènes :

- gène N pour nucléoprotéine : l'association d'environ 2000 molécules de la protéine N (capsid) et de l'ARN formera la nucléocapsid. Cette dernière est dense et adopte une structure hélicoïdale à allure de ressort.
- gène P pour phosphoprotéine : cofacteur de la protéine L
- gène M pour matrice : les protéines M tapissent la face intérieure de l'enveloppe, importantes dans le processus d'assemblage des virions
- gène G pour glycoprotéine : important dans le processus de fixation

- gène L pour large : ARN polymérase ayant plusieurs activités enzymatiques dont la multiplication de l'ARN et la production de protéines virales. Associé au cofacteur P, ils forment le complexe polymérase.

Le génome est également constitué d'une séquence promotrice où se fixe la transcriptase et une séquence « signal d'encapsidation ».

Schéma 2 : génome du virus de la rage (source : microbes-edu.org)



La capside :

La capside est l'assemblage de près de 2000 molécules de protéines N autour du génome viral formant une nucléocapside hélicoïdale. Une cinquantaine de molécules du complexe polymérase (ARN polymérase L et cofacteur P) sont associés à cette nucléocapside.

L'enveloppe :

L'enveloppe virale est constituée d'une bicouche lipidique spiculée. Ces spicules sont des trimères de la glycoprotéine G, permettant la fixation des virions aux récepteurs cellulaires. La protéine G comprend les sites antigéniques ciblés par les anticorps induits par le vaccin antirabique et les immunoglobulines antirabiques.

La protéine de matrice M tapisse la face interne de l'enveloppe et fait l'interface entre l'enveloppe et les ribonucléocapsides. Elle intervient au moment de l'assemblage du virion et est responsable de l'aspect morphologique du virus en forme de balle.

3. Cycle de réplication

Le cycle de réplication du virus de la rage (**schéma 3**) peut se diviser en 5 étapes :

La première étape est la fixation du virus via ses spicules sur les récepteurs cellulaires (présents sur de nombreux types cellulaires tels que les tissus musculaire, nerveux, cutané et glandulaire).

Une fois fixée, le virion pénètre dans la cellule par endocytose. L'enveloppe virale fusionne avec la membrane de l'endosome et la nucléocapside virale est alors libérée dans le cytoplasme.

Ensuite vient la phase de synthèse virale aussi appelée phase d'éclipse. L'ARN viral est transcrit en ARNm puis traduit en protéines.

Parallèlement a lieu la réplication du génome viral (synthèse de matrice ARN + puis de nouveaux brins d'ARN-v à partir de ces matrices). Ces nouveaux génomes sont eux-mêmes transcrits secondairement en ARNm puis traduits en protéines.

La 4^{ème} phase est appelée phase d'assemblage. Les nucléocapsides et les virions s'assemblent dans une matrice fibreuse cytoplasmique pathognomonique appelée les corps de Negri (cf **illustration 2 et 3**). Ces corps de Negri sont visualisables au microscope.

Illustration 2 : corps de Negri dans un motoneurone observé au microscope optique (gauche) et corps de Negri observé au microscope électronique (droite) (source : microbes-edu.org)

Les corps de Négri ne sont observés que dans 70 à 80% des cas de rage

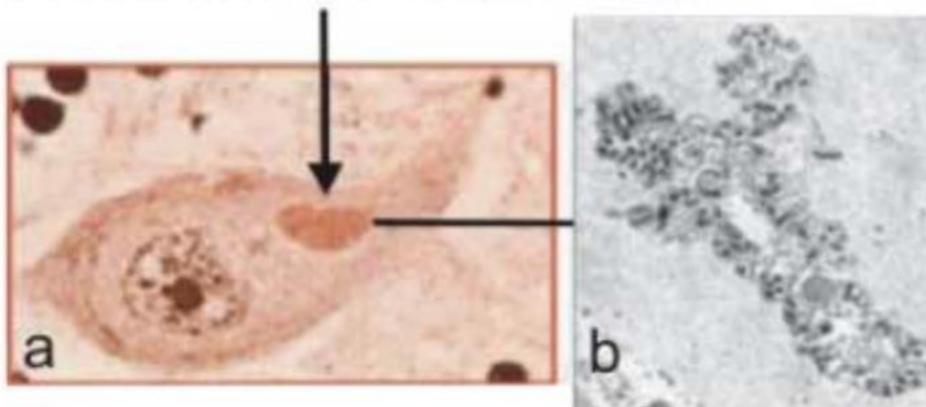
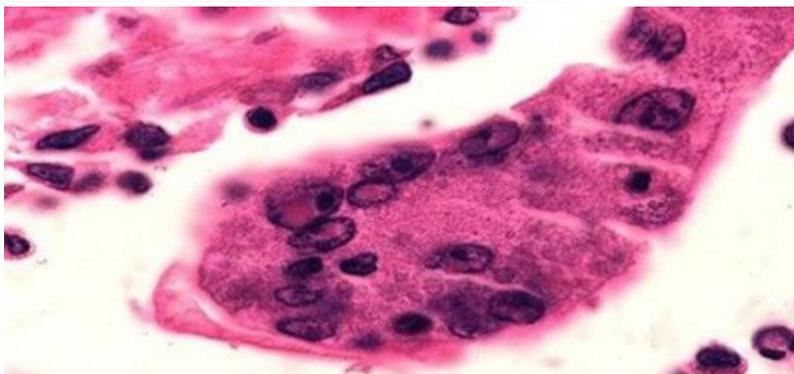
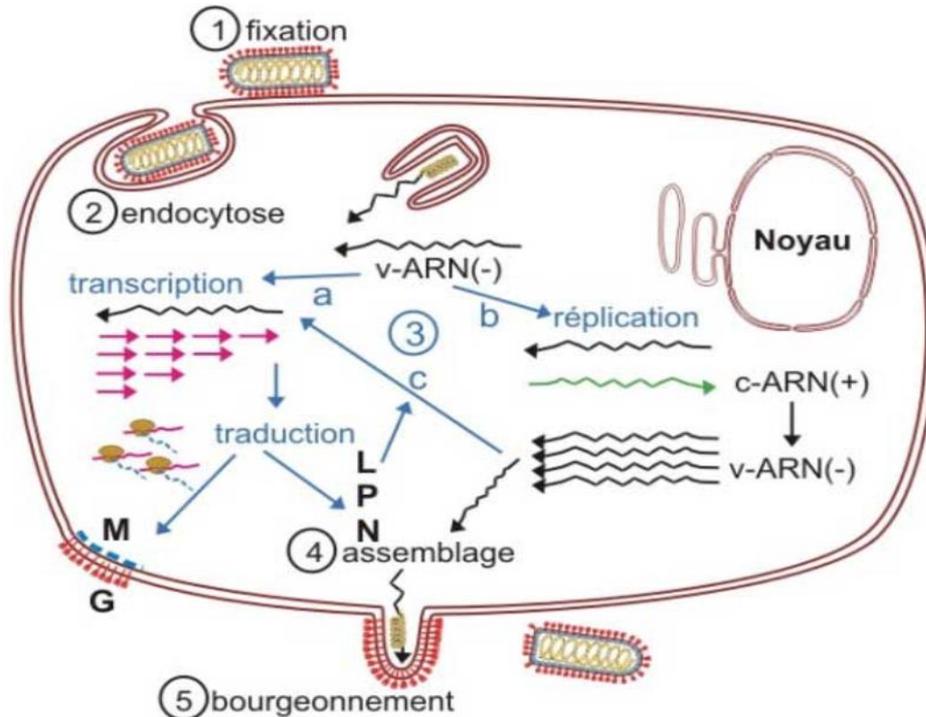


Illustration 3: corps de Negri dans un neurone observé au microscope optique après coloration au MGG (source : slideplayer.fr)



La dernière étape est la libération des virions par bourgeonnement externe de la membrane basale ou par bourgeonnement interne à partir des membranes du RE et du Golgi.

Schéma 3 : cycle de réplication cellulaire du virus de la rage (source : microbes-edu.org)



4. Mode de transmission

a) Effraction cutanée

La rage est une zoonose, c'est à dire une maladie animale qui peut être transmise à l'homme de manière accidentelle. L'homme est un cul de sac dans le cycle de transmission de la rage.

Le chien domestique est le réservoir principal de la rage et est responsable de 99% des décès humains selon l'OMS. Certains mammifères sauvages peuvent également jouer le rôle de réservoir du virus de la rage (en fonction des continents : renards, loups, coyotes, mouffettes, mangoustes...). Parmi eux, la chauve-souris a une place particulière puisqu'elle peut être le réservoir de presque tous les lyssavirus et représente près de ¼ du réservoir mammifère sauvage.

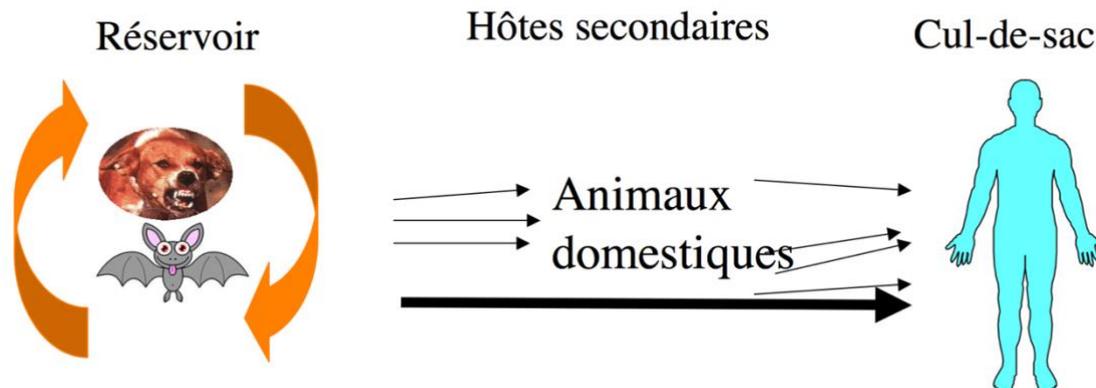
Le virus est transmis d'un individu à un autre par des vecteurs appelés distributeurs. On distingue 2 catégories de distributeurs (**illustration 4**) :

- Les distributeurs primaires : ce sont les animaux infectés qui sont également le réservoir du virus de la rage. Ils excrètent le virus et le transmettent par morsure, griffure, ou léchage d'une

plaie à leurs congénères mais également à des hôtes secondaires. La chauve-souris est probablement le réservoir originel du virus de la rage.

- Les distributeurs secondaires : ce sont des animaux non réservoir (chats, bétails...) qui peuvent être contaminés accidentellement et qui à leur tour peuvent transmettre la rage à l'homme par leur salive.

Illustration 4 : réservoirs et distributeurs de la rage (source : Revue Francophone des Laboratoires -Mars 2011-n°430)



L'homme est contaminé de manière accidentelle par inoculation de la salive virulente d'un animal soit par morsure, soit par griffure, soit par léchage d'une plaie cutanée (ou d'une muqueuse). La peau est une barrière infranchissable pour le virus de la rage. Il faut donc une effraction de celle-ci (donc une plaie) pour que la salive de l'animal enragé soit contaminante pour l'homme.

La contamination par effraction cutanée est la modalité la plus fréquente de contamination par le virus de la rage : elle représente plus de 99% des cas de rage humaine dans le monde.

b) Voie aérienne

Modalité de contamination exceptionnelle, l'inhalation d'un aérosol de particules virales rabiques est possible. Cela a été le cas de 2 incidents de laboratoires (13).

Ce moyen de contamination a été évoqué lors d'exploration de grottes infestées de chauves-souris contaminées par la rage

D'après le CDC, « L'inhalation de virus de la rage en aérosol est également une voie d'exposition potentielle sans morsure ».

Ce schéma de contamination a été étudié sur modèles murins en 2006 : Les souris ont été provoquées par l'introduction directe de lyssavirus dans les voies nasales. Deux heures après la provocation intranasale avec une souche de RABV adaptée à la souris, l'ARN viral était

délectable dans la langue, les poumons et l'estomac. Toutes les souris infectées par une inoculation intranasale directe ont développé des signes de maladie 7 jours après l'infection. Ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle les lyssavirus, et en particulier le RABV, peuvent être transmis par transmission aérienne de manière dose-dépendante (14).

c) Transplantation de tissus et d'organes

Les greffes d'organes (poumons, foies, reins) et les greffes de tissus (cornées) sont des moyens de contamination inter-humaine par le virus de la rage (15,16). Ces cas de contamination sont survenus par des prélèvements d'organes sur les donneurs dont le diagnostic de rage n'avait pas été établi.

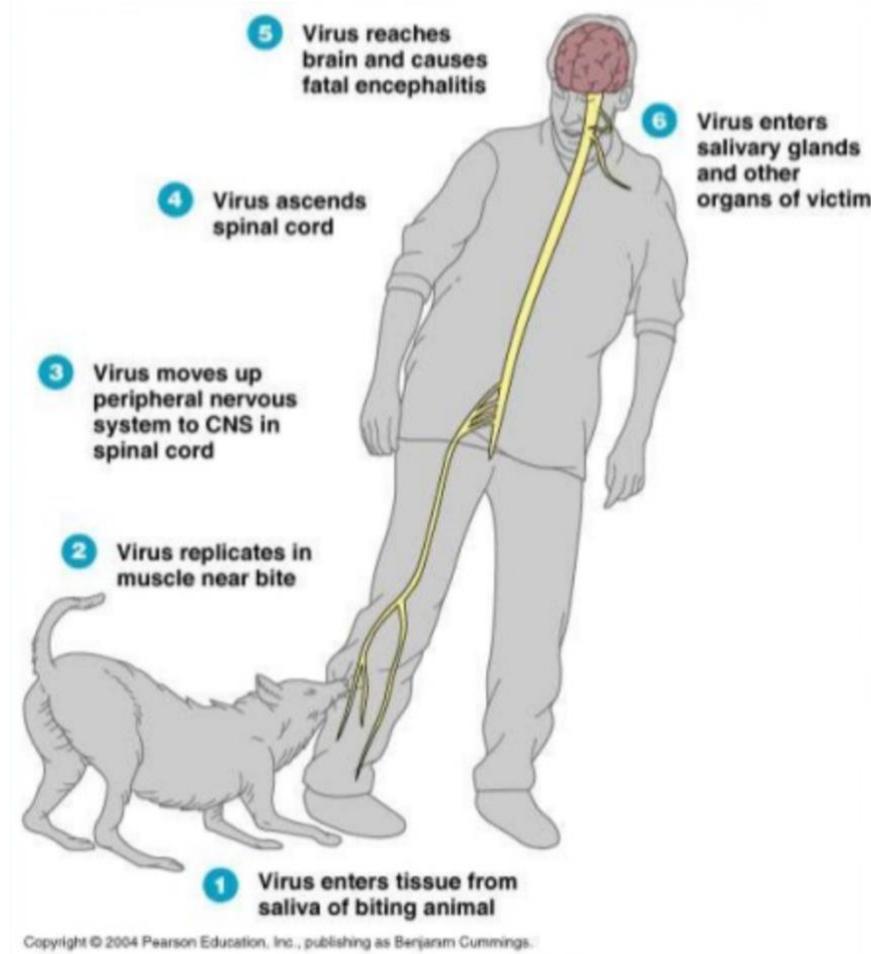
Il est évidemment strictement contre-indiqué de transplanter un organe d'un donneur infecté par la rage.

C. Histoire naturelle de la rage

1. Physiopathologie

La physiopathologie du virus de la rage chez l'homme est classiquement divisée en 3 étapes : la pénétration du virus de la rage par effraction de la barrière cutanée, l'invasion centripète du système nerveux puis la diffusion centrifuge du virus à partir du système nerveux central (Cf **Schéma 4**)

Schéma 4 : Pénétration et dissémination du virus de la rage dans l'organisme (source : Pearson Education)

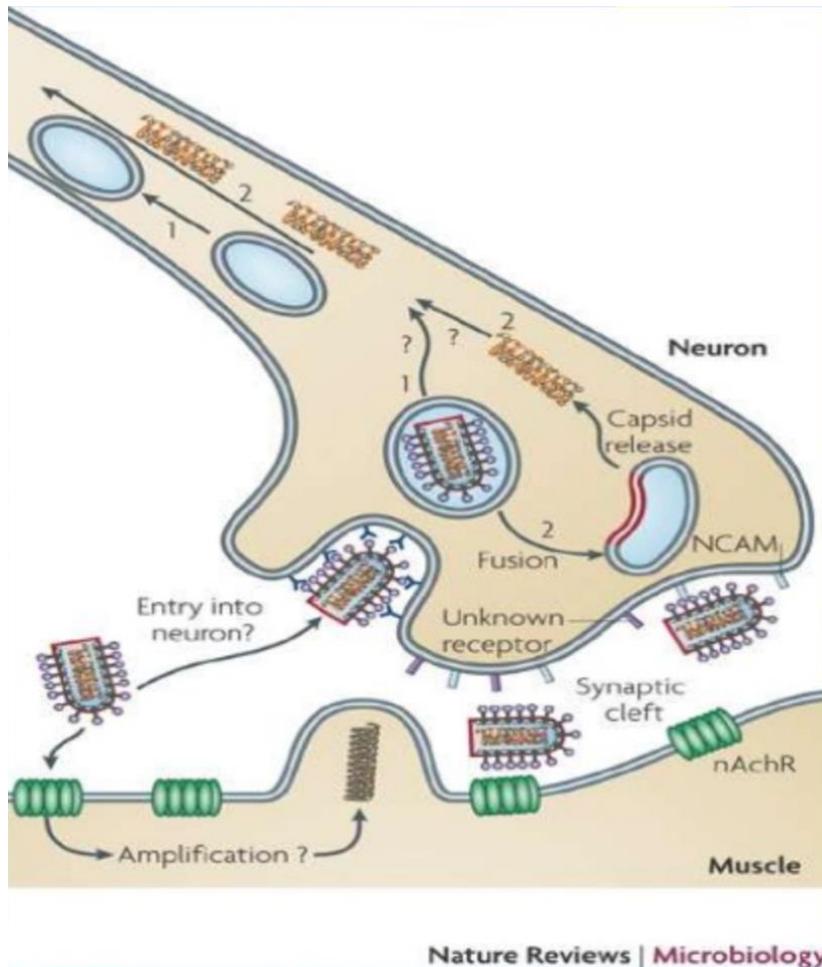


a) Pénétration du virus de la rage dans le système nerveux :

La pénétration du virus de la rage dans le système nerveux central est imagée dans le schéma 5.

Inoculation du virus le plus souvent par morsure. Le virus se multiplie d'abord dans les cellules musculaires et dans les monocytes locaux, puis pénètre dans le système nerveux périphérique par endocytose au niveau des terminaisons nerveuses libres et des jonctions neuromusculaires proches de la zone d'inoculation.

Schéma 5 : pénétration du virus de la rage dans le système nerveux périphérique (source : Nature.com)

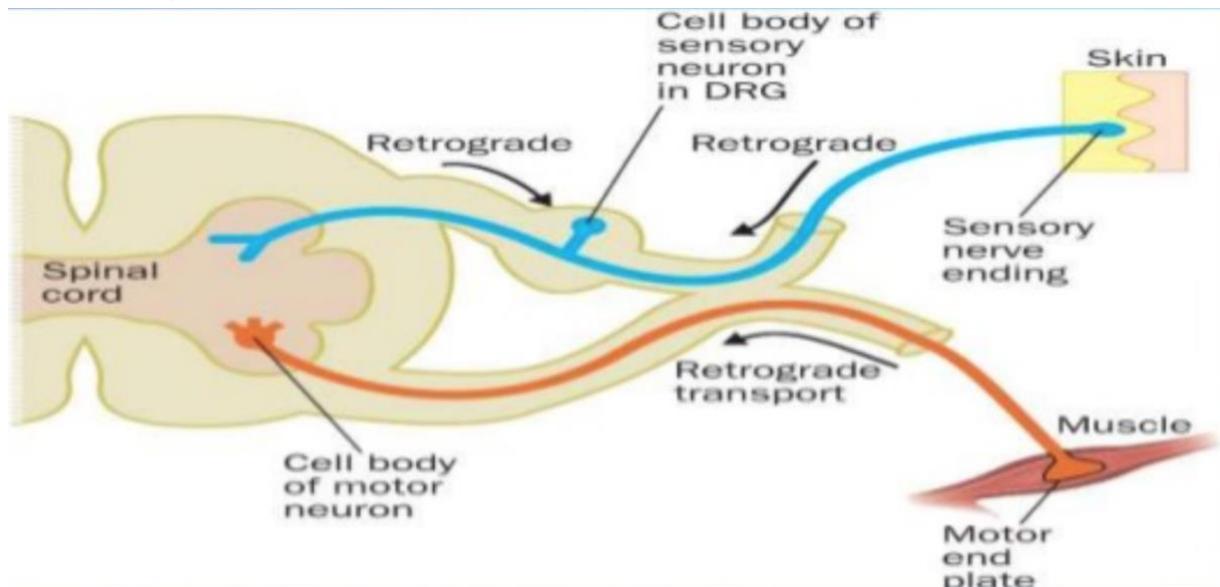


b) Invasion centripète du système nerveux

Le **schéma 6** représente l'invasion centripète du système nerveux par le virus de la rage.

Après avoir pénétré dans le système nerveux via les terminaisons neuronales, les virions sont transportés par voie rétrograde par la dynéine dans les axones jusqu'au corps cellulaire des neurones. De nouveau, les virus se multiplient. De nouveaux virions bourgeonnent du neurone et contaminent de nouveaux neurones par les synapses. Le virus de la rage atteint ainsi la moelle épinière et se propage ensuite plus rapidement à l'ensemble du système nerveux central. Il va se multiplier massivement dans le système nerveux central, en particulier dans l'hippocampe et le tronc cérébral. La multiplication du virus dans le cerveau entraîne de manière inexorable une encéphalite mortelle.

Schéma 6 : invasion centripète du virus jusqu'au système nerveux central (source : Nature.com)



c) Diffusion centrifuge à partir du système nerveux central :

Une fois le système nerveux central atteint, le virus se réplique dans les neurones et est diffusé de manière centrifuge, c'est à dire par voie antérograde à l'ensemble des tissus. Il atteint ainsi en particulier les tissus glandulaires parmi lesquels les glandes salivaires. Les virions formés par les cellules sont excrétés dans la salive et la rage peut de nouveau être transmise.

Le virus et la multiplication virale ne déclenchent pas d'effet cytopathogène et n'induisent donc pas de présentation antigénique via les cellules présentatrices d'antigène (CPAg) aux lymphocytes. Le virus n'est donc pas reconnu par le système immunitaire. Par la suite, après s'être introduit dans le système nerveux, il échappe à la surveillance immunitaire de l'hôte. Ce n'est donc qu'à un stade avancé que les anticorps sont produits par l'hôte.

2. Symptômes cliniques de la rage

La rage s'acquiert quand le virus est inoculé sous la peau, la plupart du temps via une morsure d'animal. L'incubation de la rage est une période totalement silencieuse. Sa durée est extrêmement variable allant de quelques semaines à plusieurs années. La durée de l'incubation varie en fonction du nombre de morsures, de l'inoculum viral et de la localisation des morsures (morsures multiples au visage d'évolution plus rapide et zones riches en terminaisons nerveuses). Elle est d'autant plus courte que le siège de la contamination est proche du cerveau. En moyenne, elle est comprise entre 30 et 45 jours.

Les prodromes sont souvent aspécifiques, ressemblant à des infections virales systémiques avec fièvre, nausées, courbatures.

Les premiers signes évocateurs de la rage comprennent :

- Un prurit intense, commençant au site de morsure et progressant pour impliquer le membre ou le côté du visage mordu.
- Un myxœdème
- Une trémulation musculaire du membre provoquée qui se résout en quelques secondes.

Les symptômes prodromiques sont rapidement suivis par la phase neurologique aiguë ou encéphalo-myélite : Cette encéphalo-myélite est dominée par 2 formes principales, la forme dite furieuse ou encéphalitique (furious rabies) et la forme paralytique (dumb rabies).

- La rage dite furieuse, qui touche les deux tiers des patients, se caractérise par une fièvre persistante, une agitation, une confusion et des convulsions, et se distingue des autres formes d'encéphalites par la présence d'hydrophobie et d'aérophobie (spasmes laryngés incontrôlables et douloureux en présence d'eau ou de courants d'air) caractéristiques de la maladie ainsi qu'une hypersalivation et de dysphagie. Le décès survient par arrêt cardiorespiratoire quelques jours après.
- Les patients atteints de la rage paralytique ne présentent pas les symptômes cardinaux observés chez ceux avec la forme furieuse et peuvent avoir des caractéristiques précoces telles que la pilo-érection ou réflexe pilo-moteur, c'est à dire le redressement des poils, et fasciculations. Ils peuvent également présenter une paralysie ascendante ou une tétraparésie symétrique.

La phase terminale est le coma puis le décès du patient.

La distinction avec un syndrome de Guillain-Barré se fait par la présence d'une fièvre persistante, une sensibilité intacte sauf au site de la morsure, un myxœdème et un dysfonctionnement de la vessie.

- Il existe d'autres formes qui sont de plus en plus reconnues, en particulier chez les patients atteints de la rage des chiroptères : tremblements, myoclonies, atteinte des paires crâniennes (déficits moteurs et/ou sensoriels).

3. Diagnostic

La rage est une maladie à déclaration obligatoire chez l'homme et chez l'animal en France.

Un cas suspect se définit sur des critères cliniques comme « Un sujet présentant un syndrome neurologique aigu (encéphalite) dominé par des formes d'hyperactivité (rage furieuse) ou paralytiques (rage paralysante) évoluant vers le coma et la mort, généralement par insuffisance cardiaque ou respiratoire, typiquement dans les 7-10 jours après le premier signe, si aucun soin intensif n'est institué. Cela peut inclure l'un des signes suivants : aérophobie, hydrophobie, paresthésie ou douleur localisée, dysphagie, faiblesse localisée, nausées ou vomissements. »

Un cas probable se définit comme un cas suspect avec une histoire compatible (avec un animal probablement ou confirmé comme étant enragé).

Pour parler de cas confirmé, il faut que la confirmation diagnostique soit faite sur un des prélèvements suivants :

- Biopsie cutanée nucale (follicules pileux de la nuque),
- Prélèvement de salive. Les prélèvements doivent être répétés à 3 reprises car le virus est présent de façon transitoire et inconstante.
- Prélèvement de liquide céphalo-rachidien éventuellement.
- Post-mortem sur prélèvement de tissu cérébral

En post mortem, le test d'immunofluorescence est le test de référence. Du vivant du patient le diagnostic est réalisé par biologie moléculaire : RT-PCR. La sensibilité du test dépend du stade de la maladie, du statut immunitaire, de l'excrétion virale et de l'expertise technique. La sérologie rage est très rarement contributive car les anticorps apparaissent tardivement après les premiers signes cliniques et aucun test ne permet de différencier les anticorps produits en post-infection ou post-vaccination.

Alors qu'un résultat de laboratoire positif indique la rage, un résultat négatif n'exclut pas l'infection. En cas de suspicion élevée, une biopsie cérébrale doit être adressée au laboratoire de référence après le décès du patient.

La sérologie antirabique ne présente pas d'intérêt pour le diagnostic clinique car la séroconversion apparaît en principe plus d'une semaine après le début des signes cliniques. Elle est surtout utile pour le suivi de l'efficacité vaccinale (17).

D. Épidémiologie de la rage, un fléau mondial

1. La rage dans le monde

La rage est une préoccupation de santé publique pour plus de trois milliards de personnes dans le monde et cause environ 59 000 décès par an. Les chauves-souris et plusieurs espèces sauvages peuvent transmettre la rage, mais ce sont les chiens qui sont responsables de plus de 99% des cas de rage humaine (17).

La lutte contre la rage chez l'homme a quasiment été menée à bien en Amérique du Nord, en Europe occidentale et dans plusieurs pays d'Asie et d'Amérique latine, grâce à la mise en œuvre de campagnes soutenues pour vacciner et contrôler les populations canines ; également pour administrer une prophylaxie post-exposition aux personnes ayant été exposées à des chiens enragés et à d'autres animaux réceptifs suspects. Cependant, elle frappe toujours une centaine de pays dans le monde.

Ce sont principalement les populations marginalisées et rurales qui sont touchées de manière disproportionnée par la rage. Elles ont un nombre de cas bien plus important mais également un accès moindre à un traitement post-exposition abordable.

a) La rage en Afrique et en Asie :

En 2017, La rage humaine touche essentiellement l'Asie et l'Afrique où le mode de contamination est dans la très grande majorité des cas (99%) due à une morsure canine (**carte 1 et 2**) (18).

On estime en Asie que la rage serait responsable de plus 30 000 morts/an. C'est en Inde que le fardeau de la rage est probablement le plus lourd avec près de 20 000 morts/an (10).

D'après une enquête effectuée en Inde en 2011, 1,6 % de la population s'est fait mordre sur une période de 12 mois avec 18 à 20 000 cas de rage humaine/an (dont 17 500 après morsure de chien) et un taux de mortalité annuel de 17,4 par million d'habitants (19). En Afrique, le nombre de décès est estimé à 25000 cas/an. Au total, la rage est responsable d'environ 59000 décès/an (**carte 3**). Cependant, le fardeau est probablement plus lourd du fait des cas non déclarés dans certains pays mais également du fait des formes de rages « atypiques » entraînant des erreurs diagnostiques et ainsi une sous-estimation du nombre de cas de rage humaine. Il est important de souligner que les principales victimes de la rage sont les enfants dans 45% des cas. En moyenne, plus d'un millier de morsures de chiens suspects sont signalées pour 100 000 habitants dans les pays d'endémie. L'incidence moyenne calculée à partir d'une méta-analyse de plus de 1 million de voyageurs est de 6,6 expositions causées par des animaux à risque de rage pour 1000 touristes/mois de séjour (20).

En l'absence de vaccination post-exposition, on estime que la rage serait responsable de la mort de 3 millions de personnes chaque année dans le monde (3)

b) La rage en Amérique Latine :

Selon l'OMS, il y aurait une réduction de près de 95% des décès humains dûs à la rage depuis 1983. En Amérique Latine, ce sont désormais les chauves-souris qui sont à l'origine de la plupart des décès dus à la rage humaine, la transmission par les chiens ayant été presque totalement interrompue dans cette région (**cf carte 1**) (21). La transmission par les chauves-souris devient aussi une menace émergente pour la santé publique en Australie et en Europe de l'Ouest (**cf carte 1**).

Carte 1 : Principaux réservoirs de la rage dans le monde (source, OMS 2017)



chien
renard
loup

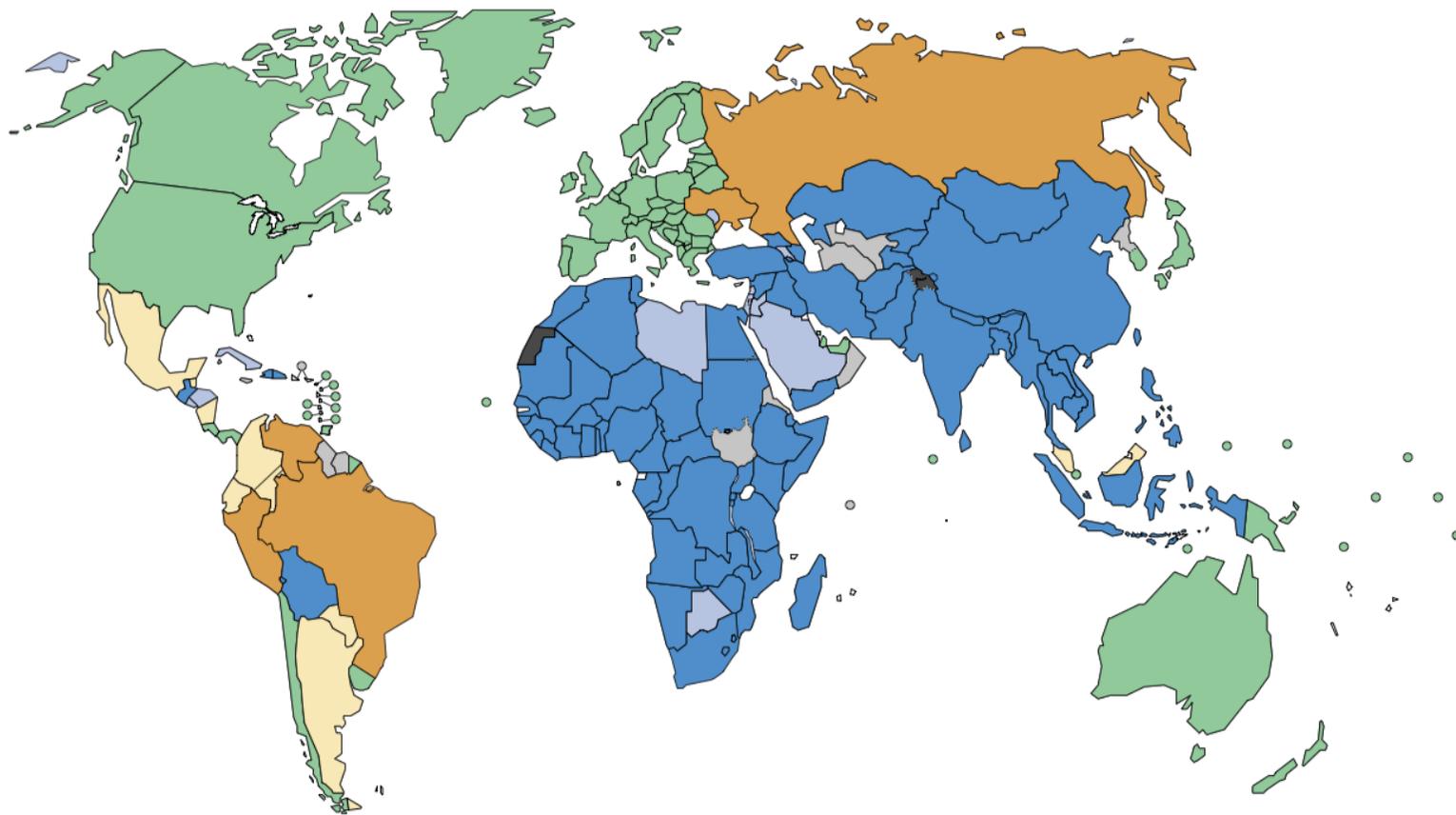
chauve-souris frugivore
chauve-souris insectivore
chauve-souris hématoophage

renard arctique
chien viverin
chacal

coyote
raton laveur
mangouste

mouffette

Carte 2 :Endémicité de la rage canine et de la rage humaine à transmission canine, 2016. (source : weekly epidemiological record, n°7,feb

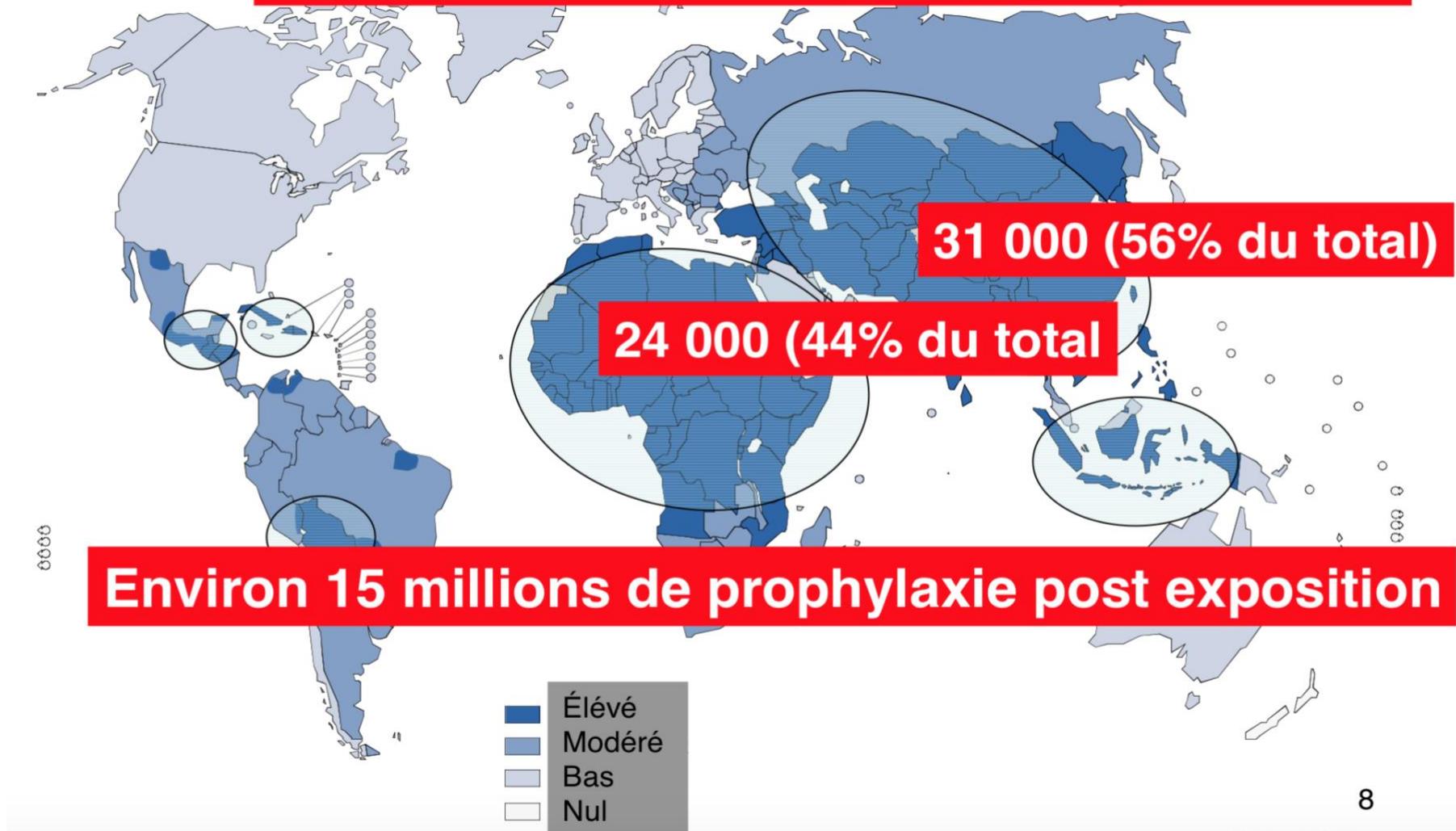


- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Endemic dog-transmitted human rabies: dog rabies and dog-transmitted human rabies present in the country – <i>Endémie de la rage humaine transmise par les chiens: la rage canine et la rage humaine à transmission canine sont présentes dans le pays</i> Endemic dog rabies: dog rabies in the majority of the country, but no dog-transmitted human rabies cases – <i>Endémie de la rage canine: rage canine présente dans la majeure partie du pays, mais aucun cas de rage humaine transmise par les chiens</i> Sporadic dog-transmitted rabies: dog rabies in few areas of the country with sporadic human cases – <i>Cas sporadiques de rage transmise par les chiens: rage canine présente dans quelques zones du pays, accompagnée de cas humains sporadiques</i> Controlled dog rabies: few cases of dog rabies in limited areas of the country but no dog-transmitted human rabies cases – <i>Maîtrise de la rage canine: quelques cas de rage canine dans des zones limitées du pays, mais aucun cas de rage humaine transmise par les chiens</i> | <ul style="list-style-type: none"> No dog rabies: zero dog rabies and zero dog-transmitted human rabies cases (except from imported) – <i>Absence de rage canine: aucun cas de rage canine et aucun cas de rage humaine transmise par les chiens (sauf cas importés)</i> No information – <i>Aucune information</i> Not applicable – <i>Sans objet</i> |
|--|---|

2017)

Carte 3: Estimation du nombre de cas humains de rage dans le monde (source: <https://www.anses.fr/fr/system/files/Jourage-Co-141009Bourhy.pdf>)

Total des cas humains (estimations): 55000/an



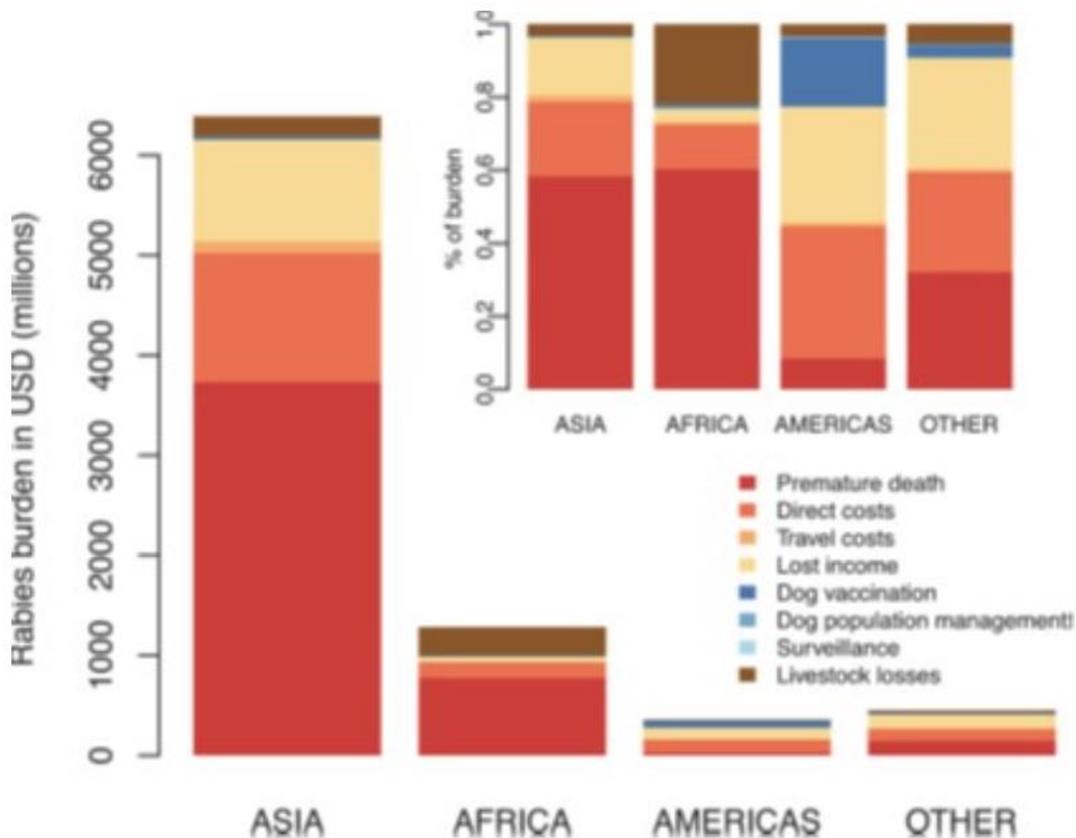
c) *Le cout économique de la rage dans le monde :*

Le coût économique global de la rage a été estimé à 8,6 milliards de dollars/an, comprenant le coût de la maladie chez l'homme, les animaux domestiques et la faune sauvage et le coût de la prévention via les mesures de prévention et de contrôle chez les animaux et la prophylaxie post-exposition (PPE) chez l'homme.

L'étude de *Hampson et coll.* de 2015 établit une relation entre les cas de mortalité par la rage et les mesures de prévention et de contrôle de la rage (3). Ils ont utilisé des données issues de recherches documentaires et de questionnaires sur l'incidence de la maladie, les interventions de contrôle et les mesures préventives dans ce cadre pour estimer le fardeau de la maladie. Cette étude estime que la rage canine à l'échelle mondiale cause environ 59 000 décès par an ; plus de 3,7 millions d'années de vie ajustée sur l'incapacité et 8,6 milliards USD de pertes économiques annuelles. Le fardeau de la rage a un impact sur les budgets du secteur de la santé publique, les communautés locales et les économies d'élevage, avec le risque le plus élevé de rage dans les régions les plus pauvres du monde. La composante la plus importante de la charge économique est la mortalité prématurée (55%), suivie des coûts directs de la prophylaxie post-exposition (PPE, 20%) et de la perte de revenus (15,5%), avec des coûts limités pour le secteur vétérinaire en raison de la vaccination canine (1,5%), et des coûts supplémentaires pour les communautés à cause des pertes de bétail (6%).

Comme le montre le **schéma 7**, on peut constater dans les zones d'endémie que le fardeau économique de la rage est essentiellement dû aux décès humains comparativement aux coûts investis dans les mesures de prévention essentielles que sont la vaccination des animaux, la PrEP, la PPE et l'administration d'immunoglobulines antirabiques en cas de morsure. Les enjeux économiques de prévention de la rage doivent aussi considérer le coût non négligeable des pertes de stock principalement de vaccins, notamment en Afrique et qui représente plusieurs millions de dollars (22).

Schéma 7 : Estimation du coût de la rage par continent (source : Hampson K. And co. Estimating the global burden of endemic canine rabies) (3)



La PPE est coût-efficace du point de vue collectif mais parfois financièrement coûteuse pour les individus non pris en charge par le système de soins en Afrique et en Asie. La PPE ne contribue par ailleurs pas aux mesures de santé publique visant à interrompre la transmission de la rage.

d) Une maladie sous-estimée :

Le nombre de décès annuel dans le monde est donc d'environ 59000 cas/an. Cependant, ce chiffre est approximatif et cela est dû à une sous-notification des cas de rage dans le monde et notamment dans les pays les plus défavorisés. Les pays principalement touchés par la rage ont souvent de faibles capacités de diagnostic et de notification, ce qui entraîne un manque de données précises et une incertitude considérable quant aux estimations de ce fardeau au niveau mondial (22).

Plusieurs critères rentrent en compte dans cette sous-notification des cas de rage. Premièrement, de nombreux décès ne sont pas déclarés au niveau international. Ensuite, devant des cas suspects de décès dus à la rage, un certain nombre ne sont pas confirmés par

le laboratoire, soit par défaut de moyen, soit par défaut d'expertise. Enfin, un certain nombre de décès ne sont pas reconnus par le corps professionnel de santé ou alors ils ont lieu en dehors des milieux médicaux et la cause du décès n'est donc pas connue. 80% des décès ont lieu en zone rurale.

Cet ensemble d'évènement aboutit à une sous-notification globale du nombre de rage dans le monde.

La rage est un fléau mondial qui pourrait pourtant être prévenue par la vaccination. Le principal problème de la rage est qu'elle fait partie des maladies négligées pour différentes raisons : il n'y a pas de réel impact économique de la rage à l'échelle mondiale, les pays touchés sont essentiellement des pays du tiers monde et la population touchée est donc défavorisée et le plus souvent vivant en milieu rural reculé, le nombre de cas de décès par la rage est sous-estimé du fait d'une méconnaissance de la maladie et d'une apparition parfois tardive des symptômes et donc de cas non rapportés. Enfin, les réservoirs de la rage que sont les chiens, les animaux sauvages et particulièrement les chauves-souris sont difficilement contrôlables.

2. La rage en France

Le dernier cas de rage animale contractée sur le territoire français remonte au mois de décembre 1998 : il s'agissait d'un cas de rage vulpine diagnostiqué sur un chat vendéen à la frontière allemande. La France a été déclarée comme étant indemne de rage autochtone des animaux terrestres depuis Novembre 2001 par l'Organisation Mondiale de la Santé Animale ou Office International des Epizooties (OIE). Ce sont donc depuis des cas de rages suspectés ou contractés par des voyageurs ayant séjourné en zone d'endémie de rage ou des animaux importés de manière illégale sur le territoire français.

Depuis 2001, 14 cas de rage ont été diagnostiqués chez des mammifères terrestres. 12 cas chez des chiens et 2 cas chez des chats, 11 animaux ont été infectés en zone d'enzootie rabique (voyages ou importations illégales), 2 par un virus de chauves-souris en Guyane et un chat par un lyssavirus de type EBLV-1a en France.

En 2004, un chiot nommé « Tiki » a été importé de manière illégale depuis le Maroc vers la ville de Bordeaux. Devant le grand nombre de personnes et d'animaux en contact avec le chiot, une alerte internationale a été mise en place pour prendre en charge les contacts à risque. Au total, cent quatre-vingt-sept personnes ont reçu un traitement post-exposition et 57 animaux analysés. Il n'y a eu aucun décès ni aucun cas secondaire de rage. Cette crise a permis de mettre en évidence le rôle indispensable d'un système d'alerte rapide au niveau européen ainsi qu'une nécessité d'un contrôle strict du contrôle sanitaire des animaux et de l'information des voyageurs se rendant en zone d'enzootie rabique (23)

En 2011, en France, près de 10 % des consultants des centres antirabiques ont été exposés lors de contacts survenus à l'étranger. Sur 746 consultants, 39 % l'ont été en Asie, 30 % en Afrique (principalement du Nord) et 29 % en Europe ou en Amérique (14). Le risque moyen de morsure pendant un voyage a été estimé à 6,6 exposition à un animal à risque pour 1000 voyageurs par mois.

D'après les données du réseau Géosentinel ayant analysé plus de 300 blessures animales survenues chez des touristes français, deux tiers des cas sont rapportés après un séjour en Asie (Thaïlande, Inde, Indonésie, Chine, Népal, Vietnam...). Les chiens sont impliqués pour la moitié des cas, suivis par les singes (21 %) et les chats (8 %). 50 % des blessures surviennent lors d'un séjour de moins d'un mois et 85 % de moins de trois mois. Les voyages pour motif touristique, un âge inférieur à 15 ans et le sexe féminin sont également des facteurs exposant à un sur-risque dans cette étude (24).

L'importation d'animaux domestiques ou sauvages est strictement interdite en France s'ils ne respectent pas les conditions réglementaires d'importation, Avec notamment un statut vaccinal comprenant la rage et faisant l'objet d'un certificat officiel.

Les données de surveillance de 2001 à 2013 indiquent un risque résiduel de rage par importation des animaux provenant des pays en zone d'enzootie.

Les cas de rage humaine en France :

Le dernier cas de rage autochtone en France remonte à 1924.

Depuis, il y aurait eu vingt-quatre cas de rage importée en France depuis 1970 dont onze enfants, aucun de ces patients n'avaient bénéficié de prophylaxie post-exposition adéquate.

Huit décès suite à un séjour au Maghreb et 2 suite à un voyage en Égypte.

Huit autres décès sont survenus après un voyage en Afrique sub-saharienne.

Une personne est décédée de la rage au retour d'Inde.

Un décès au retour du Mexique.

Un cas en Guyane en 2008.

Un cas décédé en Ile de France au retour d'un voyage au Mali en 2014.

Une jeune femme expatriée au Cambodge âgée de 25 ans décédée en 2015 (25)

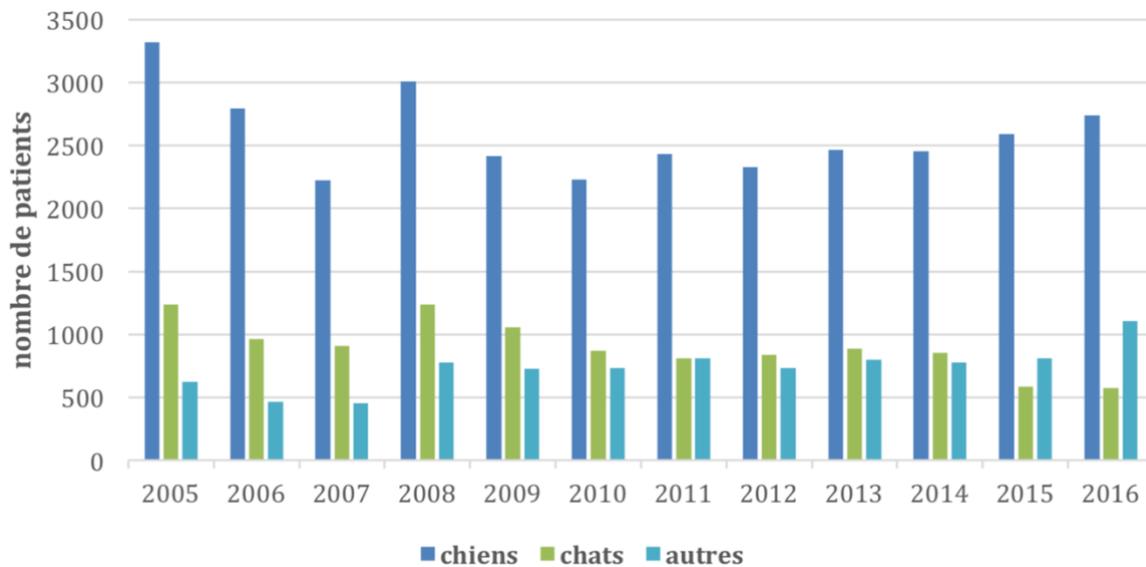
Le dernier cas de rage humaine en France est récent puisqu'en 2017 un jeune enfant âgé de 10 ans est décédé dans la région de Lyon. Cet enfant avait été mordillé par un chiot à la main (saignement immédiat de faible intensité d'un doigt) lors d'un voyage au Sri-Lanka quelques mois auparavant. L'enfant n'avait malheureusement bénéficié ni de vaccination en préexposition, ni en post-exposition.

La dernière analyse épidémiologique de la rage en France a été effectuée par le CNR en 2016 après avoir recueilli les données de 58 CAR sur 70 (26).

Au total, 8647 patients ont consulté dans un CAR, 4423 ont reçu une prophylaxie post-exposition et 3688 patients ont été non traités. 104 patients ont fini leur schéma de

vaccination dans un autre centre. Le **schéma 8** suivant reprend l'évolution du nombre de patients traités dans un CAR en France en fonction du type d'exposition entre 2005 et 2016.

Schéma 8 : Évolution du nombre de traitements en post-exposition en fonction du type d'exposition (2005 à 2016) (source : Bulletin n°35-CNR de la rage. 2016)

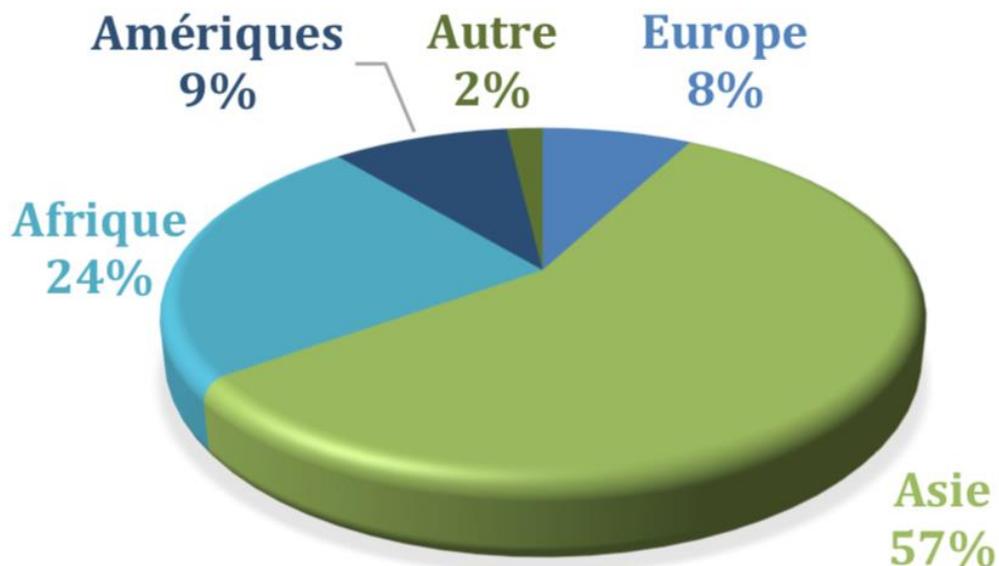


Une autre donnée intéressante est la répartition par pays d'exposition :

En 2016, 6966 des consultants ont été exposés à un risque rabique en France, et 1577 l'ont été à l'étranger soit 18,5%.

Parmi les patients exposés à l'étranger, 57% revenaient d'Asie, 24% d'Afrique, 9% du continent Américain et 8% d'Europe (**schéma 9**)

Schéma 9: Répartition des consultants des CAR exposés à l'étranger par pays d'exposition en 2016 (source : Bulletin n°35-CNR de la rage. 2016)



E. Stratégie de lutte contre la rage dans le monde

Les stratégies de prévention et d'élimination de la rage humaine comprennent des campagnes de vaccination de masse des chiens qui sont le principal réservoir et vecteur de la maladie pour arrêter la transmission de la maladie à sa source, et la fourniture d'une prophylaxie post-exposition accessible, abordable, opportune et efficace aux personnes exposées à la rage.

Si elle est utilisée à bon escient, de manière coordonnée, fondée sur la communauté et des données probantes, l'approche OMS *One World, One Health*, lancée depuis le début des années 2000, rendra possible l'élimination globale de la rage canine et la prévention de la quasi-totalité des décès humains dus à la rage canine.

1. Prévention de la rage chez l'homme

Il existe 3 outils de prévention de la rage chez l'homme : La vaccination pré-exposition, la vaccination post-exposition et l'administration d'immunoglobulines antirabiques.

La vaccination post-exposition (PPE) est hautement efficace chez l'homme et l'animal. La PPE rapide et le cas échéant, la sérothérapie par immunoglobuline antirabique (RIG), préviennent de manière fiable la maladie chez l'homme si les délais de célérité sont respectés. Cependant, l'accès à ces outils et la connaissance de leur bon usage sont souvent limités, en

particulier dans les pays à ressources limitées où l'enzootie rabique induit la morbidité la plus élevée.

Dans la plupart des pays où la rage canine est enzootique, les mesures de contrôle, les vaccins et les RIG, les interventions de routine, les recommandations pertinentes et les programmes éducatifs sont souvent difficilement accessibles pour les populations cibles ou inexistantes.

Les produits biologiques les plus utilisés pour la prévention de la rage humaine sont les vaccins de culture cellulaire et d'embryon de poulets ou de canards, hautement efficaces pour la PrEP ou la PPE selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Nous nous sommes inspirés des dernières publications de l'OMS pour dresser un tableau récapitulatif des vaccins anti-rabiques commercialisés et recommandés par l'OMS dans le monde (cf **annexes**) et disponible en France (**tableau 2**).

Notons que les vaccins antirabiques suivants sont **indisponibles en France** :

- le vaccin **Imovax Rabies**® (Sanofi Pasteur) préparé à partir du virus inactivé de la rage cultivé sur des cellules diploïdes humaines (HDCV).
- le vaccin **Rabavert**® (GSK) préparé à partir du virus inactivé de la rage cultivé sur des cellules Vero d'embryon de poulet purifiées (PCECV).

Les vaccins antirabiques **disponibles en France** sont :

- le vaccin **Rabique Pasteur**® (Sanofi Pasteur) préparé à partir du virus de la rage inactivé (souche Wistar Rabies PM/WI38 1503-3 M) cultivé sur cellules Vero (type PVRV : Purified Vero cell).
- le vaccin **Rabipur**® (GSK) préparé à partir du virus inactivé de la rage cultivé sur des cellules Vero d'embryon de poulet purifiées (PCECV).

Une utilisation plus large de la PrEP dans les pays d'endémie est une option importante pour les efforts de lutte contre la rage humaine et d'élimination de la rage, en plus de la PPE, de l'éducation et du contrôle des animaux dans les zones où la prévalence de morsure est très élevée et avec une impossibilité de contrôler la rage dans la population canine (27).

Tableau 2 : vaccins commercialisés en France et recommandés par l'OMS (source : recommandations OMS 2018 (28))

Vaccine	Brand	Producer	Country	Cell line	WHO prequalified	Type
PVRV	Verorab	Sanofi Pasteur	France	Vero cells	Yes	Lyophilized
HDCV	Imovax	Sanofi Pasteur	France	Human diploid cells	No	Lyophilized
PCECV	Rabipur	GSK	India	Chick embryo cells	Yes	Lyophilized

2. Prévention et contrôle de la rage canine

La vaccination parentérale des chiens est la méthode la plus efficace de prévention de la rage chez les humains. La vaccination de 70% des populations de chiens à risque est jugée suffisante pour interrompre de manière fiable et durable la transmission de la rage chez les chiens, et a permis l'élimination de la rage canine dans les pays développés (29). Les programmes de lutte contre la rage canine consacrent souvent plus d'énergie à la vaccination de masse qu'à la gestion de la population canine.

Les campagnes de vaccination de masse ciblant les chiens constituent la principale stratégie de lutte contre la rage, interrompant la transmission du virus rabique entre les chiens et réduisant la transmission à l'homme et aux autres mammifères.

À mesure que l'incidence de la rage à médiation canine diminue grâce à des programmes de lutte efficaces, la rage provenant d'autres sources, bien que rare, devient plus importante, comme on l'observe actuellement dans les Amériques. Les espèces sauvages de carnivores et les chauves-souris (Carnivora et Chiroptera) représentent un risque plus élevé de transmission du virus rabique que les autres espèces sauvages, car elles constituent des réservoirs pour ce virus (30).

Certaines régions de l'Inde et de l'Amérique Latine ont utilisé avec succès des programmes de stérilisation des chiens ou de contrôle des naissances canines combinant stérilisation chirurgicale et vaccination contre la rage. Cette approche est difficile et coûteuse.

L'élimination de la rage canine reste l'intervention à long terme la plus rentable pour prévenir la maladie chez les humains.

3. Objectif « Zero by 30 »

Malgré le fardeau mondial de santé publique qu'elle représente, la rage canine pourrait être éliminée au cours des prochaines décennies si une volonté politique mondiale émergeait. Malheureusement, il est rare que tous les outils aient été utilisés dans des programmes mis en œuvre en coordination au même moment et au même endroit. Pour parvenir à l'élimination de la rage, les gouvernements, les dirigeants politiques, les communautés locales, les partenaires internationaux, les experts et les organisations non gouvernementales (ONG) doivent adopter une vision commune, s'engager dans une stratégie à long terme et travailler ensemble pour appliquer de manière uniforme et commune les mesures de prophylaxie et de contrôle qui existent déjà. Ces mesures doivent s'appliquer dans un même temps à l'homme mais également à l'animal (et notamment les canidés).

La rage reste une maladie importante mais négligée en Afrique et en Asie. Les écarts au plan de l'accessibilité financière et physique du traitement post-exposition, et du risque

d'exposition aux chiens enragés, rendent inégale la distribution de la charge de morbidité dans la société. Les personnes les plus touchées sont les habitants des communautés rurales défavorisées, et en particulier les enfants.

Il existe des écarts entre les recommandations actuelles de l'OMS et la pratique de l'administration de la PrEP et de la PPE dans de nombreux pays où la rage est endémique. Les nouvelles recommandations doivent proposer des protocoles de PrEP et de PPE plus courts et plus réalisables afin d'améliorer l'accès aux soins et l'impact sur la santé publique, à une échelle mondiale.

La conférence mondiale sur la rage, tenue en décembre 2015 à Genève, a proposé un cadre fixant un objectif mondial ambitieux pour l'élimination de la rage humaine par morsure canine d'ici 2030 (31), coïncidant avec la date cible des objectifs de développement durable. Cette stratégie globale passe par l'éducation des communautés sur la rage, la prévention des morsures, et, l'importance de la vaccination des chiens pour prévenir les maladies humaines. Cette approche est résumée dans le **schéma 10**.

L'OMS a établi un programme pour assurer l'éradication des cas de rage humaine par transmission canine d'ici 2030 (**schéma 10**), reposant sur 5 piliers (**Tableau 3**). Ce cadre fournit une approche coordonnée et une vision pour l'élimination globale de la rage humaine médiée par le chien. Il est destiné à harmoniser les actions et fournir des conseils adaptables et réalisables pour les stratégies nationales et régionales.

Le premier pilier est socio-culturel : Le contexte socio-culturel influence les perceptions de la rage et les pratiques vis à vis des morsures d'animaux dans des populations à risque. Comprendre le contexte guide les approches pour motiver les changements de comportement et ainsi planifier la prestation des services. Il faut donc renforcer la prise de conscience pour qu'au niveau national et au niveau mondial la rage soit considérée comme un objectif de santé publique à la fois mondial et évitable. Il faut promouvoir une approche responsable du management de la population canine : D'une part en vaccinant les chiens et d'autre part en encourageant l'engagement communautaire pour éradiquer la rage canine. Il faut mettre en œuvre des programmes d'éducation de la population sur la prévention des morsures dans les pays en zone d'enzootie rabique et sur la prophylaxie post-exposition.

Le second pilier est technique : Il faut assurer des vaccins et des immunoglobulines efficaces et accessibles pour la population. Il faut également vacciner en masse les chiens car il s'agit de l'intervention la plus rentable pour parvenir à l'élimination de la rage humaine. Pour cela, il est nécessaire de pouvoir collecter des données, et donc d'avoir un système de surveillance très développé, afin d'optimiser le système d'approvisionnement en vaccin. Il faut également assurer la capacité des pays à réaliser un diagnostic rapide et précis de la rage grâce à des laboratoires accessibles, bien équipés, et du personnel formé.

Le troisième pilier est organisationnel afin d'assurer un partenariat et une coordination entre les différents intervenants dans la lutte contre la rage. Il comprend plusieurs éléments tels que l'approche « one health », la coordination intersectorielle à travers les réseaux, l'établissement d'une bonne gouvernance avec des chaînes de commandement, des échéanciers à court terme, et des résultats mesurables via des indicateurs de performance. Une harmonisation des pratiques est nécessaire et doit être développée afin d'assurer une synergie et une coordination entre les différents secteurs (financier, médical, éducatif, ONG, et responsables locaux...).

Le quatrième pilier est politique : Le succès dépend de la volonté politique pour l'élimination de la rage humaine. Le soutien politique est essentiel pour assurer la pérennité et le suivi du plan, surtout dans les régions ou les pays instables. Il faut aussi assurer un soutien international fort, par l'intermédiaire de l'OMS et de l'OIE, car la rage touche principalement les pays défavorisés.

Pour remporter la conviction des populations et des pouvoirs en place, il faut démontrer avec des arguments forts l'intérêt et le bénéfice à la fois des programmes de vaccination de masse des chiens et aussi de la prophylaxie en post-exposition des humains infectés.

Enfin, le cinquième pilier est celui des ressources. L'élimination de la rage s'étend sur plusieurs années et demande un soutien financier durable à long terme. Il faut donc établir des partenariats avec des donateurs convaincus du mérite et de l'intérêt d'investir dans une stratégie d'élimination de la rage humaine.

Schéma 10 : stratégie de lutte contre la rage pour l'objectif « zero by 30 » (source : OMS)

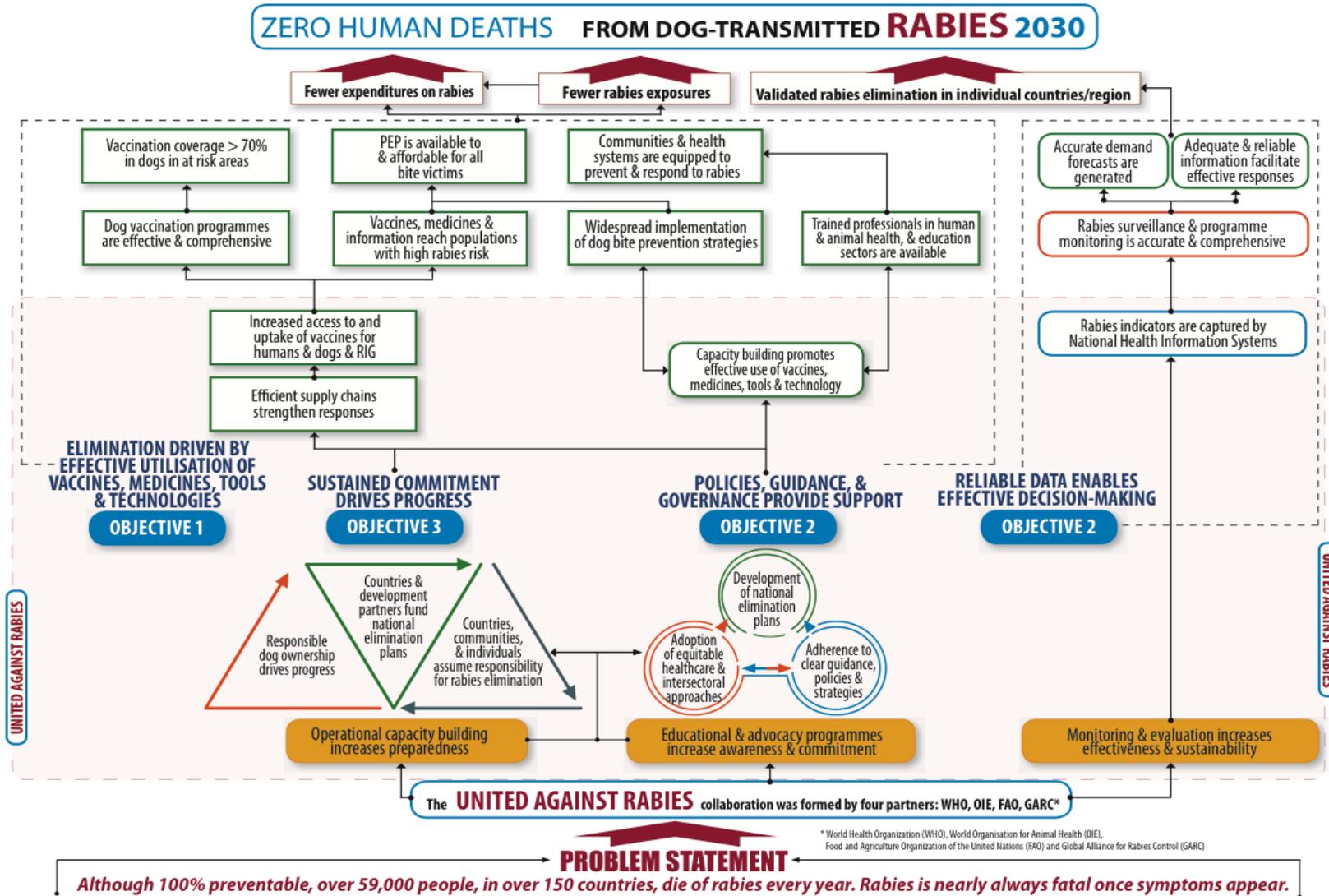


Tableau 3 : les 5 piliers de lutte contre la rage au niveau mondial (source : OMS)

GLOBAL FRAMEWORK FOR THE ELIMINATION OF DOG-MEDIATED HUMAN RABIES

Dog-mediated human rabies kills tens of thousands of people every year worldwide. Freedom from dog-mediated human rabies is a global public good and is feasible with currently available tools.

In accordance with the consensus of the Global Conference (Geneva, 10-11 December 2015), this framework provides a coordinated approach and vision for the global elimination of dog-mediated human rabies. It is intended to harmonize actions and provide adaptable, achievable guidance for country and regional strategies.

The five pillars of rabies elimination (STOP-R)

1 SOCIO-CULTURAL	2 TECHNICAL	3 ORGANIZATION	4 POLITICAL	5 RESOURCES
<p>Rabies control involves a wide range of stakeholders including the general public. The socio-cultural context influences rabies perceptions and dog-keeping practices of at-risk populations. Understanding the context guides approaches to motivate behavioural change and plan feasible delivery of services.</p> <p>Includes activities for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Awareness: build awareness of dog-mediated rabies as a preventable global public health problem including through participation in initiatives such as World Rabies Day and the EndRabiesNow campaign • Responsible dog ownership: promote responsible dog ownership and dog population management practices, including dog vaccination, in accordance with OIE standards • Bite prevention and treatment: develop and implement education programmes on bite prevention and first aid for both children and adults • Post-exposure prophylaxis: increase awareness and understanding of post-exposure prophylaxis (PEP) imperatives and options including intradermal administration • Community engagement: encourage community involvement and engagement in activities to eliminate dog-mediated rabies 	<p>Effective animal health and public health systems are required to eliminate dog-mediated human rabies. These systems must be strengthened and resourced appropriately, and gaps identified and filled.</p> <p>Includes activities for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccination: ensure safe, efficacious and accessible dog and human vaccines and immunoglobulins, and promote and implement mass dog vaccination as the most cost-effective intervention to achieve dog-mediated human rabies elimination • Logistics: collect data on needs forecasts to inform the vaccine procurement system and to create and sustain the logistics and infrastructure required for effective delivery and implementation of mass dog vaccination programmes and PEP administration • Diagnostics: ensure capacity and capability for rapid and accurate rabies diagnosis through accessible, well equipped laboratories and trained personnel • Surveillance: support improved surveillance, sampling, reporting, and data-sharing • Technical support: provide guidance and technical support for the development and tailoring of regional and national plans, including promoting the use of existing tools • Proof of concept: support proof-of-concept programmes, and then scale up through leveraging of success 	<p>The One Health approach of close collaboration is applied. Leadership, partnership and coordination for rabies elimination activities arise from the human health and animal health sectors and other stakeholders.</p> <p>Includes activities for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • One Health: promote the One Health approach and intersectoral coordination through national and regional networks • Good governance: establish good governance, including clear roles, chain of command, measurable outcomes and timelines • Harmonization: align work plans and activities with national and regional priorities and approaches fostering synergies among sectors • Coordination: coordinate and combine human resources, logistics and infrastructure of other programmes and initiatives, as appropriate and feasible • Indicators and performance: identify targets and their indicators to support performance measurement, including surveillance and validation data, to identify areas requiring attention or extra support • Monitoring and evaluation: support monitoring and evaluation of national plans to ensure timely and cost effective delivery 	<p>Success depends on political will and support for elimination of dog-mediated human rabies. Political will results from recognition of rabies elimination as a national, regional and global public good.</p> <p>Includes activities for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Political support: political support is essential and most relevant during and following country instability (political upheaval, natural disasters, etc.) • International support: encourage countries to request a resolution on dog-mediated human rabies elimination through the World Health Assembly (WHO) and the General Assembly of Delegates (OIE) • Legal frameworks: establish and enforce appropriate legal frameworks for rabies notification and elimination • Demonstrating impacts: demonstrate the compelling case for mass dog vaccination programmes and their impact on protecting and saving human lives • Regional engagement: support active national and regional engagement and cooperation to commit to a rabies elimination programme and promote the exchange of lessons learnt and experiences to leverage resources and engagement 	<p>Rabies elimination activities frequently span several years and therefore require sustained, long-term support.</p> <p>Includes activities for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Case for investment: promote the case for investment in dog-mediated human rabies elimination to persuade countries, policy makers and donors of the feasibility, merit and value of investing in rabies elimination strategies • Business plans: prepare business plans based on the Global Framework for Dog-mediated Human Rabies Elimination • Investment: encourage different forms of investment and partnerships (private and public investment) to leverage resources and engagement

CRITICAL SUCCESS FACTORS

- ③ Long-term political and social commitment
- ③ Community engagement
- ③ Sustainable vaccination of 70% of the at-risk dog population
- ③ Proof of concept: start small, scale up
- ③ Sufficient resources, logistics and infrastructure
- ③ Promote vaccine banks and other strategies for acquisition of rabies immunologicals to ensure sufficient supply of quality-assured rabies vaccines and human immunoglobulin
- ③ Reach remote, rural and at-risk populations
- ③ Conduct performance measurement at all levels
- ③ Maintain trained and motivated implementation personnel

STRATEGIC VISION: zero human deaths from dog-mediated rabies by 2030 in participating countries

F. Prévention de la rage chez l'homme

Comme nous l'avons vu, la rage est une encéphalite virale fatale chez l'homme. Le seul moyen de l'éviter est donc de la prévenir. Pour cela, différentes stratégies ont été mises en place chez l'homme :

- La conduite à tenir en cas de morsure, avec la PPE et éventuellement les RIG
- La PrEP qui s'adresse pour l'instant à certains types de voyageurs internationaux, professionnels et à des populations particulièrement à risque vis à vis de la rage.

1. Prophylaxie post-exposition

a) *Prise en charge initiale de la morsure*

La recommandation pour toutes les plaies causées par des morsures d'animaux est (32):

Lavage, un brossage et un rinçage énergique immédiats avec du savon concentré (20%) ou un détergent et de l'eau pendant au moins 15 minutes.

Désinfection avec de la Povidone iodée ou, plus douloureux, de l'alcool à 40%.

Exploration et parage de la plaie avec excision des tissus nécrotiques.

Avis chirurgical selon la gravité de la plaie

La suture des plaies doit être évitée ou retardée sauf si il y a un préjudice esthétique ou fonctionnel.

Bien que ces mesures soient simples, elles ne sont pas toujours prises, en cas de morsure animale, dans les populations vivant en zone endémique. Une enquête récente en Inde a révélé que plus de 10% des victimes de morsures avaient appliqué des piments, du sel, de la chaux, du curcuma, des poudres à priser, de l'huile, des feuilles, de l'acide et des cendres (33).

En France, en cas de suspicion de morsure rabique autochtone ou importée, le patient est adressé dans un CAR pour évaluer la nécessité d'un traitement préventif. Les situations qui sont considérées comme étant à risque sont le contact direct avec une chauve-souris ou une morsure, griffure, léchage sur une peau lésée ou une muqueuse par un animal terrestre en zone d'enzootie rabique, ou par un animal porteur de rage (diagnostic certain établi).

b) *La vaccination antirabique en post-exposition*

La décision de PPE dépend d'une évaluation du risque d'infection en posant des questions sur la nature et la localisation géographique précise de l'exposition, sa gravité, le site de la plaie et l'apparence, le comportement ainsi que le statut vaccinal de l'animal mordeur. Cela permet de définir différentes catégories d'exposition à la rage (**tableau 4**)

**Tableau 4 : Recommandations de l'OMS en prophylaxie post-exposition (source : OMS-
Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2010, 32, 85, 309-20)**

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

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

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

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

(1) La vaccination en post-exposition selon les recommandations de l'OMS :

L'OMS recommande de respecter les schémas des fabricants. Il y a 3 principaux schémas de vaccinations en post-exposition du sujet naïf (**tableau 5**) :

- Injections par voie ID en 2 sites aux jours J0, J3 et J7.
- Injections par voie IM en 1 site aux jours J0, J3, J7 et entre J14 et J28.
- Injections par voie IM en 2 sites au jour J0 et en 1 site aux jours J7 et J21.

Si la victime de la morsure a déjà été immunisée, on propose un schéma de 4 injections en 4 sites sur une seule journée.

Cependant, les protocoles utilisant la voie intradermique ne sont pas utilisés en France car cette AMM pour la voie ID n'a pas été demandée par les fabricants. L'administration par voie ID réduit le volume de vaccin requis pour la PrEP et/ou la PPE de près de 80%. Son utilisation serait cruciale au niveau mondial lorsque l'approvisionnement en vaccins se trouve limité. L'OMS encourage fortement les fabricants 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.

Dans les situations où le sujet exposé a bénéficié d'une prophylaxie pré-exposition, le schéma de vaccination en post-exposition est simplifié. 3 schémas sont recommandés par l'OMS (**tableau 5**) :

- Schéma à 1 dose par voie ID à J0 et J3.
- Schéma à 4 doses en 4 sites par voie ID à J0
- schéma à 1 dose par voie IM à J0 et à J3.

En pratique, la prophylaxie post-exposition est dépendante du pays où l'on se trouve. Dans un contexte de voyage, il n'est pas toujours facile d'avoir accès à un centre de vaccination antirabique, et encore moins dans des délais courts.

Une étude australienne, publiée en 2011, a montré qu'il était difficile pour les voyageurs d'obtenir une prophylaxie post-exposition à l'étranger, ce qui entraîne des retards importants dans la prise en charge de la PPE (34).

Tableau 5 : prophylaxie post-exposition en fonction des catégories de risque d'exposition (source : OMS)

	Category I exposure	Category II exposure	Category III exposure
Immuno- logically naive individuals of all age groups	<p>Wash exposed skin surfaces.</p> <p>No PEP required.</p>	<p>Wound washing and immediate vaccination:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2-sites ID on days 0, 3 and 7 - OR 1-site IM on days 0, 3, 7 and between day 14-28 - OR 2-sites IM on days 0 and 1-site IM on days 7, 21 <p>RIG is not indicated.</p>	<p>Wound washing and immediate vaccination</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2-sites ID on days 0, 3 and 7¹ - OR 1-site IM on days 0, 3, 7 and between day 14-28² - OR 2-sites IM on days 0 and 1-site IM on days 7, 21³ <p>RIG administration is recommended.</p>
Previously immunized individuals of all age groups	<p>Wash exposed skin surfaces</p> <p>No PEP required.</p>	<p>Wound washing and immediate vaccination*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1-site ID on days 0 and 3; - OR at 4-sites ID on day 0; - OR at 1-site IM on days 0 and 3); <p>RIG is not indicated.</p>	<p>Wound washing and immediate vaccination*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1-site ID on days 0 and 3; - OR at 4-sites ID on day 0; - OR at 1-site IM on days 0 and 3; <p>RIG is not indicated.</p>

(2) La vaccination en prophylaxie post-exposition en France

Il n'existe pas de recommandations nationales officielles concernant la prise en charge post-exposition au risque de rage chez le sujet non immunisé. Les recommandations du Haut conseil de santé publique de 2013 (35) précisent que celle-ci doit être initiée dans un CAR et poursuivie dans un CAR ou une antenne antirabique.

Les CAR peuvent donc avoir une variabilité propre de leur schéma vaccinal en s'appuyant sur les recommandations de l'OMS.

Chez le sujet non immunisé ou ayant un statut immunitaire incertain, et d'après les recommandations de prophylaxie post-exposition publiées en 2013 par le haut conseil de santé publique, Il existe 2 schémas vaccinaux appliqués en France (**Tableau 6**).

- Le protocole de « Essen » qui comprend 5 injections de vaccins par voie intramusculaire à J0, J3, J7, J14 et J28

- Le protocole « 2-1-1 de Zagreb » qui comprend 2 injections de vaccin, toujours par voie IM à J0 (une injection dans chaque deltoïde) puis une injection aux jours J7 et J21. C'est actuellement le protocole le plus largement utilisé en France et en Europe.

Pour les sujets immunisés antérieurement, c'est à dire ayant bénéficié d'un schéma vaccinal de PrEP complet, le schéma vaccinal comprend 2 doses : une dose à J0 et une dose à J3 (cf **Tableau 6**).

Pour les sujets immunodéprimés, seul le protocole « Essen » est recommandé.

Tableau 6: prophylaxie post-exposition chez le voyageur exposé en zone d'enzootie rabique (source : rapport du HCSP sur la vaccination antirabique. 2013)

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

c) *Immunoglobulines antirabiques (RIG)*

(1) *Recommandations de l'OMS*

L'utilisation des immunoglobulines au niveau mondial repose sur les nouvelles recommandations de l'OMS d'avril 2018 (28).

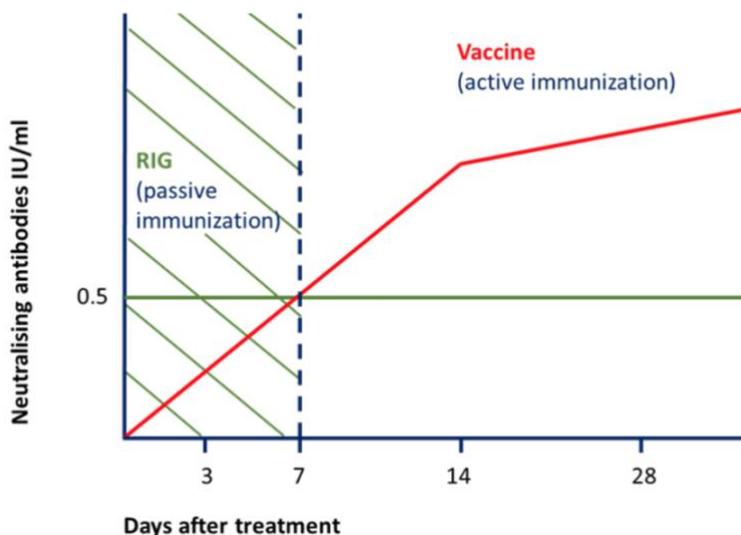
Le principe des immunoglobulines est d'avoir au niveau du site d'exposition (morsure, griffure, ou léchage) des immunoglobulines le temps que le patient puisse produire ses propres anticorps induit par la vaccination post-exposition.

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

La décision éventuelle d'associer des immunoglobulines spécifiques à la vaccination est du ressort du centre de vaccination antirabique. Le **tableau 5** résume le type de contact avec un animal suspect et la prophylaxie recommandée.

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 (cf **schéma 11**). Si possible, toute la dose doit être injectée au niveau des zones d'exposition. 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.

Schéma 11 : cinétique des anticorps produit et délai pour les immunoglobulines passives



L'immunisation secondaire commence environ 7 jours après le début de la PPE. Si ce délai est dépassé, il n'y a donc pas lieu d'utiliser d'immunoglobulines.

Lors de l'utilisation des immunoglobulines antirabiques d'origine équine, des précautions doivent être prises (Prick test cutané), surtout chez des sujets ayant un terrain allergique. Dans tous les cas, adrénaline et corticoïdes doivent être disponibles pour traiter en urgence une éventuelle réaction anaphylactique. La fréquence et la gravité des accidents allergiques dues aux immunoglobulines équines ont été rendues grâce à l'utilisation actuelle de produits purifiés. Les immunoglobulines humaines sont bien tolérées. Il est cependant nécessaire de surveiller l'éventuelle survenue d'effets indésirables (**tableau 7**).

Tableau 7 : Effets indésirables des immunoglobulines (source :rapport d'expert sage de l'OMS sur la vaccination antirabique et les immunoglobulines. 2017)

	Signs	Frequency / Severity	Delay	Mechanism
Local	Local redness, tenderness and swelling	High / Benign	Immediate or within hours	Local trauma or inflammation due to injected volume
Serum sickness-like reaction	Fever, myalgia, epigastric pressure, rash, thrombocytopenia, anorexia, arthralgia	Medium / Medium	Usually within days, sometimes within hours	Type III hypersensitivity reaction, mediated by IgA/IgM
Hypersensitivity reaction (urticaria)	Rash, urticarial, wheezing, dyspnoea, hypotension, swelling, tachycardia, dizziness, chest pain, nausea	Medium / Medium	Immediate in previously sensitized patients, minutes in others	Type I hypersensitivity reaction mediated by IgE
Anaphylaxis	Skin itching, sweating, faintness, dizziness; nausea and vomiting, diarrhoea, are inconstant; Cardio-respiratory collapse then shock is possible.	Rare / Severe	Within minutes	Type I hypersensitivity reaction mediated by IgE

(2) Recommandations françaises

Il n'y a pas de différence entre les recommandations françaises (35) et les recommandations de l'OMS vis à vis des modalités d'administration des immunoglobulines. Cependant, en France, les immunoglobulines d'origine humaine sont les seules utilisées.

d) Cas de la prophylaxie post-exposition chez les immunodéprimés

(1) Recommandations de l'OMS :

Les personnes infectées par le VIH sous traitement antirétroviral, ayant un état clinique jugé bon et dont l'état immunologique est stable (taux normal de CD4 >25% pour les enfants

âgés de <5 ans ou numération des CD4 \geq 200 cellules/ mm³ pour les sujets âgés de \geq 5 ans), peuvent recevoir la vaccination antirabique.

Pour les personnes immunodéprimées (comme les personnes infectées par le VIH et qui ne reçoivent pas de traitement ARV, ou qui reçoivent un traitement ARV mais qui ne répondent pas aux critères de numération minimale des CD4), victimes d'une exposition au virus rabique de catégorie II ou III, il est recommandé de mettre l'accent sur le lavage soigneux de la plaie et d'administrer une série complète de vaccins antirabiques, en association avec une injection d'immunoglobuline antirabique dans tous les cas, même si elles ont déjà été immunisées.

Il convient de suivre un schéma de vaccination comprenant 3 consultations, avec une administration par voie ID ou IM aux jours J0 et J7, et entre les jours J21 et J28; ou un schéma prévoyant 2 consultations, avec l'administration par voie ID ou IM aux jours J0 et J7, puis un test sérologique 2 à 4 semaines après la première dose de vaccin antirabique (J0) pour déterminer si une dose supplémentaire du vaccin est nécessaire.

Il est conseillé de consulter un spécialiste des maladies infectieuses et tropicales.

(2) Recommandations françaises

Il n'y a pas de distinction entre les recommandations d'utilisation des immunoglobulines de l'OMS et les recommandations françaises (35).

L'utilisation d'immunoglobulines antirabiques humaines est recommandée pour les expositions de catégorie de niveau III de l'OMS et pour tout contact avec les chauves-souris. Chez les individus immunodéprimés ayant subi une exposition de catégorie II ou III, le protocole à 5 doses dit d'Essen associé à une injection d'immunoglobulines antirabiques sera utilisé. Les immunoglobulines administrées en France sont essentiellement d'origine humaine (Imogam rage®) et de manière exceptionnelle des immunoglobulines équine.

2. Prophylaxie pré-exposition

La PrEP a été utilisée de manière efficace pendant de nombreuses années pour prévenir les infections rabiques. Elle ne doit cependant pas se substituer à la lutte pour la vaccination des chiens, à la PPE et à l'éducation et sensibilisation des populations à la rage (et notamment des corps médicaux).

a) *Qu'est-ce que la prophylaxie pré-exposition ?*

L'objectif de la PrEP antirabique est de tuer ou de neutraliser le virus par des méthodes chimiques ou immunologiques au niveau du site d'inoculation, avant qu'il ne pénètre dans le neurone. Elle a pour but d'amorcer la réponse du système immunitaire en induisant la production d'anticorps neutralisants, via la vaccination qui permet une réponse immunitaire

à long terme. La stimulation immunitaire étant de type anamnétique, un taux d'anticorps élevé est rapidement atteint, ce qui est capital dans les cas de contamination sévère avec un temps d'incubation courte.

En cas de PrEP antirabique, moins de vaccins sont nécessaires en post-exposition, et aucune immunothérapie passive (RIG) n'est nécessaire (**tableau 4**).

La PrEP permet de simplifier le traitement en cas de contamination : 2 rappels J0 et J3 au lieu de 5 injections de vaccin, et sans injection de RIG même si le délai de vaccination est supérieur à 5 ans (5) (7). Dans le cadre d'un pays à ressources limitées, cet aspect est intéressant à prendre en compte car il est souvent difficile, voire impossible, de se procurer les RIG dans de nombreuses régions du monde, du fait de leur rareté et de leur coût.

De plus, les délais recommandés pour la vaccination en post-exposition sont allongés. Cela est extrêmement avantageux pour les individus en situation d'isolement sanitaire ou se trouvant à distance des villes (et des centres de vaccination). Le délai habituellement recommandé de 3 jours est élargi à 7 jours en cas de PrEP.

La PrEP est un succès remarquable : Aucun décès n'a été signalé chez une personne ayant reçu une vaccination antirabique en pré-exposition et combinée à la PPE courte recommandée dans ce cas. Un seul patient ayant reçu une PrEP sans PPE est décédé de la rage. Ce cas est survenu il y a plus de 30 ans chez un volontaire du *Peace Corps* américain, après PrEP intradermique (36).

Bien que la PrEP n'élimine pas la rage à sa source, elle peut jouer un rôle important dans la protection des populations à haut risque dans les zones reculées, notamment chez les enfants.

b) A qui s'adresse la prophylaxie pré-exposition ?

La PrEP est recommandée par l'OMS pour les personnes à haut risque d'exposition par le virus tel que les personnes qui travaillent dans les laboratoires de diagnostic ou de recherche sur la rage, les vétérinaires, les manipulateurs d'animaux, et les agents de la faune. Elle est également recommandée chez les chiroptérologues amateurs.

Les voyageurs qui se rendent dans des zones d'endémie risquent d'être infectés s'ils sont mordus ou griffés par des mammifères infectés. Ils peuvent être protégés par une vaccination pré-exposition avant le voyage ou une prophylaxie post-exposition après contact à risque avec des animaux.

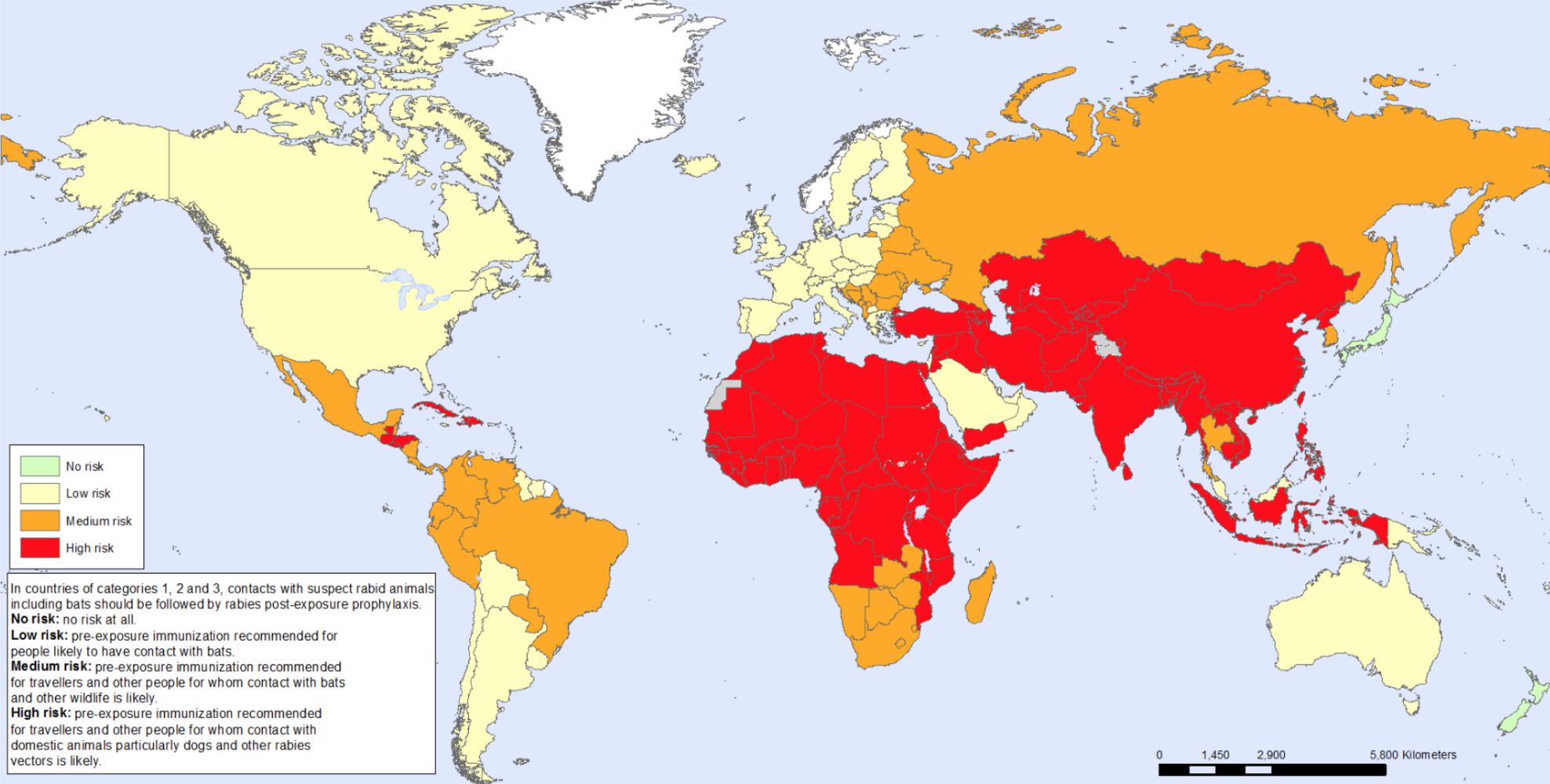
Chez les voyageurs, la nécessité d'une PrEP dépend du risque de contact avec un animal potentiellement enragé. On tiendra compte de la destination du voyage, de sa durée, des activités prévues par les voyageurs, et des possibilités d'accès rapide (3 jours) à un centre

médical disposant de vaccins rabiques et d'immunoglobulines. On tiendra aussi compte de la fréquence des voyages en zone d'enzootie, et des espèces animales chez lesquelles le ou les virus rabiques sont présents.

L'OMS définit quatre catégories de zones à risque (**carte 4**):

- Catégorie 1 → absence de risque.
- Catégorie 2 → risque faible. La vaccination en pré-exposition est recommandée si les voyageurs ont des activités pouvant les mettre en contact direct avec les chauves-souris.
- Catégorie 3 → risque modéré. La vaccination en pré-exposition est recommandée chez les voyageurs ayant des activités pouvant les mettre en contact avec des animaux sauvages (notamment carnivores) ou des chauves-souris
- Catégorie 4 → risque élevé. La vaccination en pré-exposition est recommandée chez les voyageurs passant beaucoup de temps en zone rurale ou pratiquant des activités telles que la course à pied, le cyclisme, la moto, le camping ou la randonnée. Elle est également recommandée pour les professionnels et expatriés exposés à un risque avec des animaux domestiques et/ou sauvages. La vaccination est tout particulièrement recommandée chez les enfants car ceux-ci vont plus facilement vers les animaux pour les toucher et jouer avec eux. De plus, Les enfants peuvent être mordus plus grièvement et sont moins susceptibles de signaler un contact avec un animal potentiellement enragé.

Carte 4 : risque de rage dans le monde (source : OMS 2013)



L'étude de Kessels JA. et al. publiée au mois de Mars 2017 a évalué la sécurité et l'immunogénicité de la prophylaxie pré-exposition rabique. Pour cela, une revue de la littérature a été faite entre 2007 et 2016. Cette étude a conclu que la vaccination pré-exposition pour la rage est sûre et immunogène. Elle doit être considérée lorsque l'accès à la prophylaxie post-exposition est limité ou retardé, ou quand le risque d'exposition à la rage est élevé, ou peut ne pas être reconnu, ou quand le contrôle de la rage dans le réservoir animal est difficile. Cette étude rappelle également que la prophylaxie pré-exposition ne dispense en aucun cas de la vaccination post-exposition ; et ne doit pas diminuer les efforts de vaccination canine, d'approvisionnement de vaccins pour la post-exposition, ni de l'éducation de la population et des professionnels de santé à la rage dans les communautés locales (37).

Selon les recommandations sanitaires aux voyageurs 2018 publiées par le HCSP dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (38), la vaccination contre la rage est recommandée pour les voyageurs devant effectuer un séjour prolongé ou aventureux et en situation d'isolement dans des zones à haut risque (Asie, Afrique y compris l'Afrique du Nord, Amérique du Sud). Sont donc concernés par la vaccination les voyageurs en zone d'endémie effectuant un séjour de longue durée ou des séjours répétés ou des séjours dits « aventureux », surtout si elles risquent de se retrouver éloignés des centres médicaux .

Dans le cas particulier de la grossesse : en cas de voyage estimé à risque, il est préférable de différer le voyage et donc la vaccination. Cependant, il est possible de vacciner une femme enceinte. A ce jour, aucun effet indésirable tératogène ou malformatif foetal n'a été signalé après la vaccination d'une femme enceinte contre la rage.

Les patients immunodéprimés, en particulier ceux dont la numération des cellules CD4 est faible ($<200 \text{ CD4}^+/\text{mm}^3$), peuvent ne pas réagir au vaccin antirabique et les patients traités par ARV ont une réponse immunitaire réduite à la primovaccination et aux rappels. Si possible, la vaccination est à reporter jusqu'à ce que le nombre de cellules CD4 soit suffisant.

Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité grave à l'un des composants ou excipients d'un vaccin doivent recevoir un autre vaccin antirabique pour la PrEP.

Les cas de rage par morsures de chien chez des enfants représentent près de 50% des cas. L'OMS a donc recommandé de vacciner les enfants dans les zones de haute enzootie rabique. Cependant, une étude coût-efficacité, comparant la PrEP universelle des enfants versus une PPE sans RIG, a montré que ce n'est pas rentable avec les calendriers actuels de PrEP et le coût actuel des vaccins de qualité (14).

c) Schéma vaccinal de la prophylaxie pré-exposition

(1) Les recommandations françaises

Les recommandations françaises publiées par le HCSP remontent à 2013 (35) et sont résumées dans le **tableau 8**.

La PrEP consiste en 3 injections de 1 ml ou de 0,5 ml de vaccin sur culture cellulaire ou sur œuf embryonné, administré par voie IM à J0, J7 et J21 ou J28.

Pour les professions en contact avec les animaux et autres professions jugées à risque, un rappel à un an puis tous les 5 ans est recommandé.

Pour les voyageurs, il n’y a pas de rappel systématique à prévoir en pré_exposition (6). En cas d’exposition avérée ou suspectée, 2 injections de rappels espacées de 3 jours doivent être administrées le plus tôt possible dans un centre antirabique.

Tableau 8: schéma vaccinal d’un voyageur en zone d’enzootie rabique

(source : rapport du HCSP sur la vaccination antirabique. 2013)

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

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

(2) Les recommandations de l’OMS :

L’OMS recommande la PrEP pour les individus exposés à un risque élevé d’exposition au virus rabique. Il s’agit notamment de sous-populations vivant dans des milieux de forte endémie où l’accès à une PPE en temps utile et adéquat est limité, de personnes exposées à un risque professionnel, et de voyageurs présentant un risque d’exposition.

Les anciennes recommandations de l’OMS publiées en 2010 consistaient pour la PrEP de la rage en un schéma vaccinal par voie IM à 3 doses en 1 site d’injection aux jours J0, J7 et J21 ou J28 ou un schéma vaccinal identique par voie ID (2).

Depuis le rapport du groupe SAGE de l'OMS rendu en Octobre 2017 (39) et avec l'appui des nouvelles données scientifiques, un nouveau schéma vaccinal simplifié est recommandé par l'OMS depuis le mois d'Avril 2018 (40). Ce schéma remplace le précédent schéma de vaccination. Il s'agit de l'injection de vaccin par voie ID en 2 sites aux jours J0 et J7 ou de l'injection du vaccin par voie IM en 1 site aux jours J0 et J7.

En cas de contrainte de temps, une dose de PrEP, administrée lors d'une seule consultation, confèrera probablement une certaine protection ; bien que cela ne soit pas considéré comme un schéma prophylactique complet à l'heure actuelle. Ceux qui ont reçu la PrEP de manière incomplète (une dose au jour J0), doivent recevoir une deuxième dose le plus tôt possible et dans un délai de 1 an.

Aucune autre dose de rappel de vaccin antirabique n'est nécessaire après une série primaire de PrEP pour les personnes vivant ou voyageant dans des zones à haut risque.

Chez les personnes immunodéprimées, l'OMS recommande 4 schéma possible :

- un schéma intradermique en deux sites (0,1 ml par site) délivré à J0, J7 et J21-28, ou
- un schéma intradermique en deux sites (0,1 ml par site) délivré à J0 et J7 et contrôle sérologique à J14, ou
- un schéma intramusculaire en un site délivré à J0, J7 et J21-28 ou
- un schéma intramusculaire en un site délivré à J0 et J7 et contrôle sérologique à J14.

d) Les limites de la prophylaxie pré-exposition

(1) Des limites de temps

Une des raisons avancées pour laquelle les voyageurs n'effectuent pas de vaccination anti-rabique avant de partir en zone d'enzootie est une contrainte de temps. La vaccination demande 3 passages au centre de vaccination, étalés sur plusieurs semaines. Les voyageurs trouvent contraignant de devoir revenir plusieurs fois se faire vacciner. Parfois, et de plus en plus souvent, le délai de préparation trop court avant le voyage ne permet pas d'effectuer le schéma vaccinal complet.

Les occasions de vacciner contre la rage sont souvent manquées en raison de la difficulté à se conformer à l'emploi du temps de la vaccination. 58% des voyageurs qui ont refusé le vaccin l'ont fait à cause d'un manque de temps avant le départ (41).

(2) Des limites d'argent

D'après plusieurs études, le principal motif de non-vaccination est le coût des vaccins, devant la méconnaissance du risque par les voyageurs et par les médecins, et la

programmation à la « dernière minute » du voyage (20). Le coût élevé représente 26% du refus de la vaccination en PrEP chez les voyageurs non vaccinés (41).

Pour augmenter l'adhésion à la PrEP, il faut donc s'efforcer d'établir des calendriers de PrEP simplifiés et rentables, ce qui implique moins de visites cliniques (28).

L'utilisation de vaccins IM est limitée par le coût prohibitif de ceux-ci tandis que l'utilisation des vaccins ID est également restreinte par la nécessité de contrôler le taux d'anticorps 2 à 3 semaines après la vaccination. Cependant, les laboratoires pharmaceutiques n'ayant pas modifié leur demande d'AMM, les vaccins en France restent à administrer par voie IM.

(3) La réalité de la prophylaxie pré-exposition

L'étude de Piyaphanee publiée en 2012 révèle les résultats d'une enquête menée à l'aéroport de Bangkok entre Juin 2010 et Février 2011 sur 7681 voyageurs (42). 60% des voyageurs avaient recherché des informations de santé avant leur voyage mais seulement 23,6% avaient bénéficié d'une information médicale auprès de médecins spécialistes.

Concernant la vaccination antirabique, seuls 11,6% des participants avaient terminé leur prophylaxie pré-exposition contre la rage, 15,3% n'avaient reçu que 1 à 2 injections, tandis que 73,1% n'avaient jamais été vaccinés.

Dans cette étude, le risque d'être mordu était de 1,11 pour 100 voyageurs par mois et le risque d'être léché était de 3,12 pour 100 voyageurs par mois.

37% des voyageurs se sont rendus sur place pour un traitement en post-exposition

Cette étude a bien entendu ses limites mais il est important de souligner que seulement 27% des voyageurs ont bénéficié d'une vaccination antirabique en prophylaxie pré-exposition et que cette vaccination a été complète dans seulement 40% des cas ! 60% n'ont reçu qu'une à deux injections ! Il y avait donc un nombre insuffisant de personnes vaccinées de manière préventive contre la rage dont plus de la moitié n'avait reçu qu'un schéma incomplet.

Une autre étude de Gautret publiée dans *Vaccine* en 2012 montre que la principale raison de non vaccination en prophylaxie pré-exposition contre la rage est le coût de cette vaccination devant la méconnaissance du risque par les patients mais également par les médecins puis le problème des voyages « à la dernière minute » ne permettant pas de vacciner les personnes de manière complète avant leur départ (20).

Ces 2 études montrent donc que la PrEP anti-rabique selon les recommandations françaises actuelles est donc trop chère, trop longue et trop peu utilisée par méconnaissance de la rage et des pays d'enzootie par les voyageurs et les médecins.

En pratique, les voyageurs sont donc imparfaitement vaccinés contre la rage lors de leurs voyages.

G. Doit-on tester l'immunogénicité d'un schéma vaccinal anti-rabique ?

De nombreuses études ont montré que l'immunogénicité est liée au type de vaccin et au mode d'administration. En revanche, il existe très peu de données sur la variabilité des réponses immunitaires à la vaccination contre la rage.

L'OMS et le BEH 2018 indiquent qu'une personne ayant reçu une PrEP classique en 3 doses à J0, J7, J21 ou J28 peut être considérée comme immunisée de manière prolongée, et, dans le cas d'une exposition, elle n'a besoin que d'une PPE à 2 doses pour recruter une réponse immunitaire anamnestic rapide, éliminant ainsi le besoin de RIG (28,40). En routine, il n'est donc pas recommandé de tester l'immunogénicité d'une PrEP ou d'une PPE sauf chez les personnes immunodéprimées et les professionnels en contact avec les animaux (et donc continuellement ou fréquemment exposés au risque).

Ces tests d'immunogénicité sont utilisés pour déterminer le niveau d'anticorps protecteurs chez les patients immunodéprimés, pour évaluer de nouveaux vaccins, de nouveaux calendriers de vaccination, et pour décider si une vaccination de rappel est nécessaire lorsque le niveau des anticorps neutralisants est critique.

Si un test d'immunogénicité est souhaité, l'OMS recommande les tests rapides d'inhibition de la focalisation fluorescente (RFFIT) ou les tests de neutralisation virale des anticorps fluorescents (FAVN). L'OMS considère que le test ELISA est utile lorsque RFFIT est indisponible (43). Le CNR Rage de l'institut Pasteur de Paris considère cependant le RFFIT comme le Gold Standard car les tests ELISA ne sont pas corrélés de manière fiable avec l'anticorps neutralisant.

Un taux positif $\geq 0,5$ UI/ml en RFFIT indique une séroconversion interprétée sans équivoque comme une immunogénicité « efficace », mais de fait, il ne s'agit pas d'un corrélat de « protection » clinique car il est impossible de le prouver par des essais cliniques ou des enquêtes cas-témoins. Et ceci du fait de l'absence historique de rage clinique documentée chez les personnes vaccinées contre la rage), à l'exception de l'unique cas des années 50 déjà évoqué (36).

On estime que 3% de la population en bonne santé produit de faibles taux d'anticorps contre le VPH et le PVRV après la vaccination IM (44,45).

IV. Revue de la littérature sur les schémas vaccinaux courts de prophylaxie pré-exposition antirabique

A. Introduction

Le développement de nouveaux produits biologiques contre la rage demande plusieurs décennies et les pays en zone d'enzootie rabique n'ont pas de fabricants locaux et/ou une capacité de production limitée.

Étant donné que ce sont ces pays qui ont le plus besoin de vaccins dans les délais les plus courts, de nouvelles voies d'administration, des schémas raccourcis, et des schémas d'épargne posologique doivent être mis à la disposition des communautés dans un contexte de stock vaccinal, et de ressources limitées.

Dans le cadre de la PrEP des « voyageurs » : les touristes, les voyageurs d'affaire, les diplomates, les secouristes, ou les militaires peuvent ne pas avoir assez de temps pour compléter la série de trois injections avant de partir.

Des schémas de vaccinations avec un délai plus court sont donc pertinents à développer dans le cadre des voyageurs.

Nous avons fait une revue de la littérature sur ces schémas vaccinaux courts en PrEP de la rage.

B. Matériels et méthodes

La revue de la littérature sur les schémas vaccinaux courts de la PrEP a été réalisée, avec une veille de recensement entre le 1^{er} janvier et le 31 août 2018, selon la méthode suivante:

- Synthèse des données pertinentes de la littérature grise après exploration des sites internet institutionnels de l'OMS et du HCSP
- Synthèse des données pertinentes de la littérature grise après exploration du site documentaire des thèses de médecine en France, du catalogue du système universitaire de documentation Sudoc, et du site Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française CiSMéF.
- Synthèse des données pertinentes de la littérature après recherche sur les sites Pub Med et Cochrane Library en utilisant les termes MeSH suivants : « Rabies » AND « Prophylaxis » AND « Preexposure » AND « Vaccination ».

Après synthèse globale, nous avons retenu uniquement les études considérées comme pertinentes sur les schémas vaccinaux courts de PrEP raccourcis à 1 ou 2 doses. La présentation de la revue de la littérature est faite par type de synthèse et par ordre chronologique.

C. Résultats

1. Sites institutionnels de l'OMS et du HCSP

La synthèse des données pertinentes de la littérature grise après exploration des sites internet institutionnels de l'OMS et du HCSP a permis de recenser 49 documents. Sur ces 49 documents, nous avons retenu 3 documents (28,39,46) et une étude en cours de publication:

Document 1 : En Octobre 2017, le groupe SAGE de l'OMS a émis une recommandation de nouveau schéma vaccinal dit court de PrEP avec 2 doses IM à J0 et à J7. Une autre possibilité recommandée par l'OMS, qui n'est pas applicable en France, est un schéma vaccinal court avec 2 doses de vaccins en ID en 2 sites différents à J0 et à J7 (39).

Document 2 : Le 06/11/2017 ; le HCSP a été saisi par le Ministère de la Santé pour émettre les nouvelles recommandations françaises de PrEP à la lumière de la nouvelle recommandation du Groupe SAGE de l'OMS. Cette saisine est, à notre connaissance au 31 août 2018, toujours en cours d'expertise (46).

Document 3 : En Avril 2018, l'OMS a émis de nouvelles recommandations sur le schéma vaccinal de la rage en PrEP, recommandant l'utilisation du nouveau schéma vaccinal court à 2 doses(28). Cette publication fait suite aux recommandations des schémas vaccinaux courts en PrEP, permettant de raccourcir la durée de la vaccination et le nombre de doses nécessaires. L'OMS recommande les schémas de PrEP suivants :

- vaccination par voie ID en 2 sites aux jours 0 et 7.
- vaccination par voie IM en 1 site aux jours 0 et 7.

Les recommandations vaccinales sont précisées pour les groupes particuliers :

- Les vaccins antirabiques peuvent être administrés en toute sécurité aux femmes enceintes et allaitantes.
- Concernant les populations immunodéprimées et/ou infectées par le VIH : les patients infectés ayant un taux de lymphocytes CD4+ >25% pour les enfants ou >200/mm³ s'ils sont âgés de plus de 5 ans peuvent recevoir le vaccin antirabique selon un schéma de vaccination comprenant 3 visites.

Dans les nouvelles recommandations de l'OMS, était nommé en référence bibliographique, l'étude suivante présentée comme telle:

Soentjens P et al. Statistical report RCT2: Boostability for rabies in last-minute travellers: One Day Rabies Pre-exposure Intradermal Vaccination followed by one day Post-exposure intradermal Vaccination. Registered randomised clinical trial EudraCT 2014-00183612

Étude en cours. Pas de résultats publiés pour le moment.

Cette étude a pour objectifs de déterminer si une en prophylaxie pré-exposition de 2 x 0,1 ml entraîne une augmentation de la réponse anamnesticque immunitaire après 1 an et de déterminer la dose de rappel la plus faible (schéma 4x 0,1 ml ou 2x 0,1 ml) nécessaire pour induire cette réponse après 1 an.

2. [site documentaire des thèses de médecine et publications médicales en France](#)

a) Thèse.fr

La Synthèse des données pertinentes de la littérature grise après exploration du site documentaire des thèses de médecine en France ([theses.fr](#)) a permis de recenser :

- Avec le terme clé de recherche « Rage » : 3481 thèses.
- Avec les termes clé de recherche « Rage » et Vaccination » : 244 thèses
- Avec les termes clé de recherche « Rage » et Vaccination » et « prophylaxie » : 61 thèses
- Avec les termes clé de recherche « Rage » et Vaccination » et « prophylaxie » et « pré-exposition » : Aucune thèse recensée.

Sur ces 61 thèses, nous n'avons retenu, après analyse des résultats, aucune thèse pertinente en lien avec les schémas vaccinaux courts en PrEP de la rage.

b) Sudoc

La Synthèse des données pertinentes de la littérature grise après exploration du site Sudoc, catalogue du système universitaire de documentation a permis de recenser :

- Avec le mot clé « rage » : 2368 articles et publications
- Avec les mots clés « rage » et « vaccination »: 100 articles et publications
- Avec les mots clés « rage » et « vaccination » et « prophylaxie » : 5 articles et publications
- Avec les mots clés « rage » et « vaccination » et « prophylaxie » et « pré-exposition » : 0 résultats recensés.

Sur les 5 articles recensés, nous n'avons retenu, après analyse des résultats, aucun article ou publication pertinents en lien avec les schémas vaccinaux courts en PrEP de la rage.

c) CisMef

La Synthèse des données pertinentes de la littérature grise après exploration du site CisMeF, a permis de recenser :

- Avec le mot clé « rage » :50 résultats
- Avec les mots clés « rage » et « vaccination »: 14 résultats
- Avec les mots clés « rage » et « vaccination » et « prophylaxie » : 13 résultats

- Avec les mots clés « rage » et « vaccination » et « prophylaxie » et « préexposition » : 5 résultats.

Après analyse de ces 5 résultats recensés, 2 publications (40,47) pertinentes ont été retenues.

La première publication est un article du Dr **Susy Ann Dietler-Shaw** publiée en 2016 dans la revue *swiss medical forum* sur l'indication de la prophylaxie pré et post-exposition de la rage (47).

Le calendrier vaccinal de la PrEP est évoqué comme un problème fréquent devant les 3 semaines nécessaires pour une série complète de vaccin. Il est dit que dans certains cas, le schéma peut-être raccourci en faisant 3 doses de vaccins IM à J0, J3 et J7, permettant d'obtenir un titre d'anticorps comparable jusqu'à 1 an après la vaccination.

La seconde publication est le **relevé épidémiologique hebdomadaire du 20 avril 2018 publié par l'OMS** déjà rapporté au-dessus (40).

3. Sites de référencement bibliographique Cochrane Library & PubMed

La Synthèse des données pertinentes de la littérature après recherche sur les sites Pub Med et Cochrane Library a été effectuée en utilisant les termes MeSH suivants : « Rabies » AND « vaccine » AND « Prophylaxis » AND « preexposure » .

a) Pubmed

La recherche PubMed avec le terme MeSH « rabies » seul a permis de recenser 14751 articles. La recherche PubMed avec les termes MeSH « rabies » AND « Vaccine » a permis de recenser 3608 articles.

La recherche PubMed avec les termes MeSH « rabies » AND « Vaccine » AND « Prophylaxis » a permis de recenser 2363 articles

La recherche PubMed avec les termes MeSH « rabies » AND « Vaccine » AND « Prophylaxis » AND « Preexposure » a permis de recenser : 172 articles. Sur ces 172 articles, nous avons retenu 12 articles (48–51,51–58) qui sont présentés chronologiquement ci-dessous et résumés dans le **Tableau 9** :

Khawplod P et coll. ont publié en 2007 dans *Journal of Travel Medicine* (48) une étude évaluant l'immunogénicité de différents schémas vaccinaux courts de PrEP Rage par un dosage des anticorps par séroneutralisation RFFIT respectivement à J7 et J14 d'une dose de rappel faite par voie ID 1 an après le PrEP.

Le vaccin utilisé est le Verorab[®], vaccin purifié du virus (inactivé) cultivé sur cellule Véro (Purified vero cells rabies (PVRV) de Sanofi-Pasteur, non disponible en France

L'étude prospective a été menée sur 96 volontaires : étudiants vétérinaires, enfants à l'école primaire, et travailleurs dans le milieu de la santé, âgés de 8 à 40 ans.

Ils ont été divisés en 6 groupes. Un dosage des anticorps neutralisants était effectué à J0, J360, J367 et J374.

Groupe A : 2 injections de 0,1ml par voie ID sur 2 sites à J0, J7 et J28

Groupe B : 2 injections de 0,1ml par voie ID sur 2 sites à J0, J3 et J7

Groupe C : 1 injection de 1,0ml par voie IM sur 1 site à J0, J3 et J7

Groupe D : 2 injections de 0,1 ml par voie ID sur 2 sites au jour J0

Groupe E : Patients ayant reçu une PPE par voie ID, avec un calendrier dit « de la Croix-Rouge thaïlandaise » (ID de 0,1 ml sur deux sites à J0, J3 et J7 et sur un site à J28 et J90 avec le vaccin PVRV

Groupe F : Patients ayant reçu une PPE par voie ID, avec le calendrier dit « de la Croix-Rouge thaïlandaise » (ID de 0,1 ml sur deux sites à J0, J3 et J7 et un site à J28 et J90) avec un vaccin purifié sur embryon de poulet.

Le groupe A, âgé de 18 à 35 ans, avait un taux moyen d'anticorps à 0,96 UI/ml à J365 , un taux à 29,14 UI/ml à J367 et un taux à 49,39 UI/ml à J374.

Le groupe B, âgé de 18 à 32 ans, avait un taux moyen d'anticorps à 1,12 UI/ml à J365, un taux à 22,99 UI/ml à J367 et un taux à 105,8 UI/ml à J374.

Le groupe C, âgé de 18 à 40 ans, avait un taux moyen d'anticorps à 0,97 UI/ml à J365, un taux à 35,16 UI/ml à J367 et un taux à 125 UI/ml à J374.

Le groupe D, âgé de 8 à 11 ans, avait un taux moyen d'anticorps à 0,41 UI/ml à J365, un taux à 9,15 UI/ml à J367 et un taux à 51,96 UI/ml à J374.

Le groupe E, âgé de 21 à 30 ans, avait un taux moyen d'anticorps à 0,06 UI/ml à J365, un taux à 5,56 UI/ml à J367 et un taux à 5,84 UI/ml à J374.

Le groupe F, âgé de 17 à 23 ans, avait un taux moyen d'anticorps à 0,06 UI/ml à J365, un taux à 8,54 UI/ml à J367 et un taux à 5,96 UI/ml à J374.

Les résultats de l'étude montrent que tous les sujets, avaient des titres d'anticorps neutralisants détectables un an plus tard et ont répondu avec une réponse anticorps accélérée lorsqu'on leur a administré la dose de rappel. On notera cependant que le groupe D constitué d'enfants ayant reçu une PrEP en 2 doses ID à J0, avait une immunogénicité globalement insuffisante à 1 an (RFFIT < 0,5 UI/ml) et inférieure aux valeurs des autres groupes.. C'est également le seul groupe ayant un taux moyen < 10 UI/ml 7 jours après la dose de rappel à 1 an versus les autres groupes ayant reçu une PrEP. Ce taux est cependant plus satisfaisant à J14 du rappel avec une valeur à 51,96 UI/ml. Les auteurs concluent qu'il pourrait être possible de développer un calendrier de vaccination préexposition d'une semaine et qu'une dose unique fournirait au moins un an de mémoire immunitaire contre la rage.

Khawplod et coll. ont publié en 2008 dans *Developments in Biologicals* (59) un article évaluant la réponse d'anticorps secondaire chez des volontaires ayant reçus une ou trois injections en une semaine. Les volontaires ont ensuite reçu 2 doses de rappel un an plus tard aux jours J365 et J368. Le dosage du taux d'anticorps anti-rabique était ensuite dosé 7 jours

après soit à J372. Tous les volontaires ont développé une réponse accélérée et adéquate d'anticorps neutralisants rabiques.

Cette étude conclue qu'une seule consultation avec une vaccination de 0,1 ml en 1 site ou en 2 sites est suffisante pour induire une réponse immunitaire satisfaisante pour une durée d'au moins 3 ans.

Il s'agit très probablement de la cohorte de patient initialement étudié en 2007 mais nous n'avons pas accès au texte complet via les sites de recherches et nous ne résumons donc ici que son abstract.

Kamoltham T et coll. ont publié en 2007 dans *Journals of Pediatrics* (49), une étude évaluant l'immunogénicité et la sécurité d'une vaccination antirabique en prophylaxie pré-exposition avec un vaccin purifié de cellules d'embryons de poulets.

Cette étude est rapportée ici même si elle n'évalue pas un schéma court, car c'est une des rares études étudiant une stratégie vaccinale à 2 doses chez les enfants.

L'objectif de cette étude était de démontrer l'immunogénicité et la prophylaxie pré-exposition intradermique contre la rage avec le vaccin purifié à base de cellules embryonnaires de poulets (PCECV) Rabipur® chez des écoliers âgés de 5 à 8 ans, en Thaïlande.

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé de phase II ouvert dans lequel un schéma à 2 jours (J0 et J28) et un schéma à 3 jours (J0, J7 et J28) du vaccin Rabipur® était administré chez 703 écoliers par voie intradermique (ID).

- Bras A : 1 dose de 0,1 ml par voie ID à J0 et J28

- Bras B : 1 dose de 0,1 ml par voie ID à J0, J7 et J28

Un dosage des anticorps était fait 3 semaines après la dernière vaccination.

Les résultats ont montré que tous les sujets (100%) ayant reçu 3 doses de PCECV présentait des concentrations d'anticorps de 0,5 UI/ml au jour J49. La méthode utilisée était la méthode de référence à savoir le test de séroneutralisation (RFFIT).

De plus, 42 des 43 (98%) enfants qui avaient reçu 2 doses présentait des concentrations d'anticorps antirabiques indiquant une réponse adéquate ($\geq 0,5$ UI/ml). Un enfant qui a reçu 2 doses avait une concentration d'anticorps $< 0,5$ UI/ml (0,37 UI/ml) au jour J49.

Aucune réaction indésirable grave n'est survenue.

Une deuxième partie de l'étude consistait à évaluer l'immunogénicité après l'administration d'une dose de rappel à 1 an.

Le bras A (2 doses ID) avait 6/84 (7%) d'enfants avec un taux d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml à 1 an, avec un taux moyen à 0,11 UI/ml. Finalement, 81/81 (100%) avait un taux $\geq 0,5$ UI/ml 14 jours après le rappel, avec un taux moyen à 10,7 UI/ml.

Le bras B (3 doses ID) avait 22/63 (35%) d'enfants avec un taux d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml à 1 an, avec un taux moyen à 0,33 UI/ml. Finalement, 58/58 (100%) avait un taux $\geq 0,5$ UI/ml 14 jours après le rappel avec un taux moyen à 22,1/ml.

On note que le taux moyen d'anticorps varie, chez cette population d'enfants, selon le nombre d'injections initialement reçu et décroît plus rapidement pour les enfants ayant

bénéficié d'un schéma accéléré à 2 doses vs les enfants ayant bénéficié d'un schéma standard à 3 doses.

Les auteurs de cette étude concluent que la PrEP à 3 doses de 0,1 ml par voie ID avec le PCECV est capable d'amorcer la mémoire immunitaire chez les enfants, avec une réponse immunitaire anamnétique satisfaisante après 1 dose de rappel à 1 an. Les auteurs plaident pour la mise en œuvre de cette stratégie par voie ID qui, par le biais de l'économie vaccinale, pourrait selon eux sauver la vie de nombreux enfants.

Kamoltham T et coll. ont publiés en 2011 dans *Advances in Preventive Medicine* (58), la suite de leur étude publiée en 2007, évaluant l'immunogénicité des doses de rappel vaccinal à 1 an, 3 ans et 5 ans chez des enfants ayant reçu un schéma de PrEP court. Cette étude est la continuité de l'étude de 2007, évaluant donc la même population. Le vaccin utilisé était un PCEVC (Rabipur®)

Pour rappel, il s'agit de 703 écoliers qui étaient âgés entre 5 et 8 ans au moment de la PrEP. Ces écoliers ont été répartis en 2 groupes recevant 2 doses (groupe A) ou 3 doses (groupe B) de 0,1 ml par voie ID en PrEP.

Par la suite, ils ont bénéficiés de 2 doses de rappel à 3 jours d'intervalle à 1 an, 3 ans ou 5 ans pour mimer une PEP rabique. Une sérologie par RFFIT était faite à J7, J14 et J365 après le rappel vaccinal.

Groupe A (2 doses):

- Rappel à 1 an → RFFIT > 0,5 UI/ml chez 81/84 (96%) enfants à J7, 81/81 (100%) enfants à J14.
- Rappel à 3 ans → RFFIT > 0,5 UI/ml chez 35/48 (73%) enfants à J7, 47/47 (100%) enfants à J14.
- Rappel à 5 ans → RFFIT > 0,5 UI/ml chez 74/82 (91%) enfants à J7, 79/79 (100%) enfants à J14.

Groupe B (3 doses):

- Rappel à 1 an → RFFIT > 0,5 UI/ml chez 61/61 (100%) enfants à J7, 57/58 (100%) enfants à J14.
- Rappel à 3 ans → RFFIT > 0,5 UI/ml chez 58/60 (97%) enfants à J7, 57/57 (100%) enfants à J14.
- Rappel à 5 ans → RFFIT > 0,5 UI/ml chez 87/89 (99%) enfants à J7, 85/85 (100%) enfants à J14.

Le taux d'anticorps moyen n'est pas précisément rapporté dans cette étude mais les auteurs soulignent que le taux pour le groupe ayant reçu une PrEP à 2 doses par voie IM était en moyenne et tout au long de l'étude 3 fois plus faible que pour le groupe ayant reçu une PrEP à 3 doses.

Les auteurs concluent que la PrEP par voie ID est sûre et immunogène chez les enfants et que la réponse anamnétique après 2 rappels vaccinaux à 3 jours d'intervalle est satisfaisante à 1, 3 et 5 ans après avoir reçu une PrEP à 2 doses ou à 3 doses.

Mills DJ . et coll. ont publié en 2011 dans *Journal of Travel Medicine* (50) une étude évaluant un schéma modifié de vaccination antirabique court en prophylaxie pré-exposition. Cette étude a été menée sur 420 voyageurs.

Cette étude a évalué l'immunogénicité d'un schéma de PrEP dans l'objectif de permettre au voyageur d'être vacciné avant le départ, en cas de départ imminent.

Il s'agit d'une étude australienne prospective menée sur 420 voyageurs âgés entre 10 et 65 ans.

Le schéma vaccinal modifié comprenait deux injections ID de 0,1 ml de vaccin rabique à cellules diploïdes humaines administrées aux jours J0 et J7. Une sérologie était effectuée pour déterminer l'état immunitaire entre le 21^{ème} et le 28^{ème} jour, lors d'une consultation ou une dernière dose de vaccin antirabique était administrée.

Le schéma classique correspond à 2 injections ID sur 2 sites aux jours J0, J7 et une injection ID au jour J28 (appelé TRID2).

Les résultats rendus montraient un taux global de séroconversion de 94,5% avec 397/420 voyageurs ayant développé des taux d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml lors d'un test effectué environ 21 jours après la vaccination. 23 patients avaient un taux d'anticorps en dessous du seuil.

Les auteurs concluent que le schéma vaccinal modifié (TRID2) de 2 injections ID à J0 et J7 a été très efficace avec une immunogénicité similaire à celle de l'ID standard.

Les auteurs soulignent sans que l'on ait les données exactes que ce schéma court est d'autant plus efficace que le sujet est jeune, en induisant un taux de séroconversion plus élevé. Notons que 10/23 (43%) des non-répondeurs étaient âgés de plus de 50 ans.

Khawplod P. et coll. ont publié en 2012 dans *Vaccine* (51), une étude qui a évalué l'immunogénicité d'un schéma vaccinal court réalisé en une seule visite par voie ID et IM.

Il s'agit d'une étude prospective menée chez 109 volontaires âgés de 18 à 45 ans.

Le groupe 1 témoin a reçu le schéma recommandé par l'OMS de 3 injections de 0,1 ml par voie ID classiques aux jours J0, J7 et J21.

Le groupe 2 a reçu une injection de 0,1ml de vaccin antirabique par voie ID en 2 sites en une seule journée.

Le groupe 3 a reçu une ampoule complète de 1 ml en une injection par voie IM.

A un an, les 3 groupes ont reçu des injections de rappel (soit 0,1 ml en 4 sites en voie ID, soit 2 injections IM à J0 et J3).

Le vaccin utilisé dans l'étude était le vaccin Rabipur® (PCVCR).

Les résultats ont montré que tous les volontaires dans les 3 groupes avaient des titres d'anticorps détectables (seuil $\geq 0,5$ UI/ml), par la méthode de référence RFFIT, 2 semaines après avoir reçu une ou trois injections conventionnelles.

Cependant, lorsque l'on analyse les résultats des tableaux de résultats, on constate que :

- 36/36 (100%) des volontaires du groupe 1 ont un taux d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml avec un taux moyen d'anticorps entre 4,22 et 4,37 UI/ml à J35 et entre 0,30 et 0,49 UI/ml à J360.
- 30/39 (76%) des volontaires du groupe 2 ont un taux d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml avec un taux moyen d'anticorps entre 0,94 et 1,07 UI/ml à J35 et entre 0,10 et 0,15 UI/ml à J360..
- 32/33(96%) des volontaires du groupe 3 ont un taux d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml avec un taux moyen d'anticorps entre 1,50 et 1,58 UI/ml à J35 et entre 0,08 et 0,11 UI/ml à J360..

On notera un taux moyen après vaccination plus faible et une décroissance plus rapide de ce taux dans les schémas de PrEP court vs le schéma standard. Les auteurs ont conclu qu'une dose unique par voie IM ou de 2 injections de 0,1 ml par voie ID sur une seule journée suffit pour amorcer la mémoire immunitaire et obtenir une réponse immunitaire anamnétique rapide un an plus tard.

Lau CL. et coll. ont publié en 2013 dans *Journal of Travel Medicine and Infectious Disease* (52).

C'est une étude australienne observationnelle se basant sur l'étude précédente de Mills et al. pour proposer l'évaluation de l'immunogénicité du schéma vaccinal TRID2 (2 injections ID de 0,1 ml) cette fois-ci avec le vaccin purifié produit sur cellules embryonnaires de poulet (PCECV, Rabipur®).

La population étudiée était de 54 voyageurs âgés de 10 à 50 ans avec une sérologie rage RFFIT à J28.

Les résultats de cette étude montrent que 51/54 (94%) des voyageurs avaient une immunogénicité satisfaisante (RFFIT > 0,5 UI/ml). Tous les voyageurs, y compris 6% de mauvais répondeurs, avaient cependant des anticorps détectables. Les taux de séroconversion ne différaient pas entre les groupes d'âges, mais les voyageurs plus âgés présentaient des taux plus faibles d'anticorps.

Les auteurs concluent que leur étude confirme l'efficacité du schéma vaccinal TRID2 tant avec le vaccin HDCV qu'avec le vaccin PCECV.

Jelinek T. Et coll. ont publié en 2015 dans *Journal of Travel medicine and infectious disease* (56), un essai clinique évaluant la non infériorité de l'immunogénicité induite par un schéma vaccinal accéléré de PrEP Rage en 3 doses IM à J0, J3 et J7 vs un schéma standard associé à la vaccination d'encéphalite japonaise.

Il s'agit d'une étude de phase IIIb en double-aveugle, randomisée et multicentrique menée dans 7 centres différents en Australie, et Suisse. Les vaccins utilisés étaient les vaccins Rabipur® et Ixiaro®.

661 volontaires âgés de 18 à 65 ans ont été répartis dans 4 groupes :

- groupe 1 (n=167) : schéma vaccinal standard → injection d'une dose de vaccin antirabique par voie IM aux jours J0, J7 et J28. Injection d'une dose de vaccin anti-encéphalite japonaise aux jours J0 et J28.
- groupe 2 (n=217) : schéma vaccinal accéléré → injection d'une dose de vaccin antirabique par voie IM aux jours J0, J3 et J7. Injection d'une dose de vaccin anti-encéphalite japonaise aux jours J0 et J7.
- groupe 3 (n=221) : schéma vaccinal antirabique standard seul → injection d'une dose de vaccin antirabique par voie IM aux jours J0, J7 et J28. Pas de vaccination anti-encéphalite japonaise.
- groupe 4 (n=56) : schéma vaccinal standard pour l'encéphalite japonaise seule. Pas de vaccination antirabique.

La réponse immunitaire a été évaluée par RFFIT sur prélèvements sanguins effectués aux jours J0, J7, J14, J35 et J56.

Cette étude a montré la non infériorité de l'immunogénicité du schéma vaccinal accéléré Rage + EJ versus le schéma vaccinal standard rage seul et versus le schéma vaccinal standard Rage + EJ. :

Groupes	n/N (%) à J14	n/N (%) à J35	n/N (%) à J56
Groupe 1	159/161 (99%)	157/157 (100%)	157/157 (100%)
Groupe 2	208/209 (100%)	203/206 (99%)	197/204 (97%)
Groupe 3	208/210 (99%)	206/207 (100%)	203/204 (100%)

Les auteurs concluent que le schéma vaccinal accéléré de PrEP Rage en 3 doses IM à J0, J3 et J7 associé ou non au schéma vaccinal accéléré contre l'encéphalite japonaise à J0 et J7, est une alternative fiable et efficace aux schémas vaccinaux standards.

Cramer JP. Et coll ont poursuivi l'étude de Jelinek décrite ci-dessus, et ont publié en 2016 dans le *Journal of Travel Medicine* (57) les résultats de l'immunogénicité de ce schéma court à 1 an.

Il s'agit donc de nouveau d'une étude de phase IIIb en double-aveugle, randomisée et multicentrique menée dans 7 centres différents en Australie, Allemagne et Suisse. Les vaccins utilisés étaient les vaccins Rabipur® et Ixiaro®.

661 volontaires âgés de 18 à 65 ans ont été répartis dans 4 groupes, voici la répartition de cette population ayant complété l'étude à 1 an (25 perdus de vue) :

- groupe 1 (n=158) : schéma vaccinal standard → injection d'une dose de vaccin antirabique par voie IM aux jours J0, J7 et J28. Injection d'une dose de vaccin anti-encéphalite japonaise aux jours J0 et J28.
- groupe 2 (n=211) : schéma vaccinal accéléré → injection d'une dose de vaccin antirabique par voie IM aux jours J0, J3 et J7. Injection d'une dose de vaccin anti-encéphalite japonaise aux jours J0 et J7.
- groupe 3 (n=215) : schéma vaccinal antirabique standard seul → injection d'une dose de vaccin antirabique par voie IM aux jours J0, J7 et J28. Pas de vaccination anti-encéphalite japonaise.
- groupe 4 (n=52) : schéma vaccinal standard pour l'encéphalite japonaise seule. Pas de vaccination antirabique.

Un dosage de l'immunogénicité par RFFIT a été effectué par RFFIT aux jours J90 J180 et J365. Au jour J180, 75% des sujets du groupe 2 ayant reçu un schéma accéléré rage + EJ ont maintenu un taux d'anticorps significatif >0,5 UI/ml contre 88% et 89% respectivement pour les groupes ayant reçu les schémas standards rage + EJ et rage seule. Cette différence s'est confirmée au jour J365 : 68% des sujets du groupe 2 ayant reçu un schéma accéléré rage + EJ ont maintenu un taux d'anticorps significatif >0,5 UI/ml contre 76% et 80% respectivement pour les groupes ayant reçu les schéma standard rage + EJ et rage seule.

Les auteurs de cette étude concluent donc à l'efficacité du schéma accéléré J0, J3 et J7 pour une immunité à court terme mais constatent une décroissance plus rapide du taux d'anticorps antirabique à moyen terme par rapport au schéma standard de PrEP de la rage. Ils évoquent la possibilité de faire une dose de rappel après ce schéma accéléré si besoin.

Jonker E. et coll. ont publié en 2017 dans *Journal of Travel Medicine and Infectious Disease* (53), une étude évaluant la dose vaccinale initiale (primovaccination) nécessaire pour induire une réponse vaccinale robuste après rappel dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition de la rage.

30 volontaires, âgés de 18 à 65 ans, ont été assignés de manière randomisée et aléatoire avec 4 bras d'étude : 1 dose IM standard (0,5ml) de PVRV, ou 1/5^{ème} (0,1ml en 1 site), 2/5^{ème} (0,1 ml en 2 sites) ou 3/5^{ème} (0,1 ml en 3 sites) de dose de PVRV par voie ID

Tous les sujets ont reçu une PPE simulée contre la rage (J0, J3) 1 an plus tard. Les anticorps neutralisant le virus rabique ont été dosés par microtest de neutralisation du virus (FAVN) à J0, J7, J28, 1 an et 1 an +7 jours.

28 sujets sur 30 (93%) ont eu une séroconversion 1 mois après la primovaccination. Les 2 sujets n'ayant pas eu de séroconversion sont 1 sujet dans le bras IM à 1 dose et 1 dans le bras ID avec une dose fractionnée à 1/5^{ème}. Il n'y avait pas de différence significative du taux d'anticorps moyen entre les différents groupes.

Après un an, 22 des 30 sujets (73%) n'avaient plus d'anticorps antirabiques au-dessus de 0,5 UI / ml, sans différence discernable entre les groupes d'étude.

Après le rappel vaccinal, les 30 sujets ont présenté une réponse immunitaire dans les 7 jours suivant la PPE simulée. Les titres les plus élevés ont été retrouvés dans le groupe de la dose unique IM.

Cette étude conclut qu'une seule dose IM ou ID de vaccin antirabique suffit pour induire une réponse anamnestic adéquate à la PPE antirabique 1 an plus tard, même chez ceux chez lesquels le seuil d'anticorps antirabique de 0,5 UI/ml n'était pas atteint 28 jours après cette injection.

Soentjens P. et coll ont publié en juin 2018 dans le *clinical infectious disease* (54), une étude évaluant l'immunogénicité et la sécurité d'un schéma vaccinal court à 2 doses par voie ID à J0 et J7, en prophylaxie pré-exposition de la rage.

Cette étude est un essai randomisé de non-infériorité ouvert chez 500 adultes (militaires de l'armée belge âgés de 18 à 47 ans) en bonne santé, comparant la sécurité et l'immunogénicité d'une primovaccination intradermique (ID) raccourcie en 2 consultations (deux doses de 0,1 ml ID de vaccins issus de culture cellulaire humaine diploïde HDCV au jour J0 et au jour J7), par rapport à un calendrier standard de trois consultations en 28 jours (trois doses uniques de 0,1 ml ID aux jours J0, J7 et J28).

Un à trois ans plus tard, une dose unique de 0,1 ml ID de HDCV Rabies Merieux a été administrée en injection de rappel pour évaluer la réponse anamnestic des anticorps.

Le critère principal d'immunogénicité était le pourcentage de sujets ayant un taux d'anticorps protecteur mesuré en RFFIT au-dessus de 0,5 UI/ml, sept jours après l'administration d'un rappel. Un taux d'anticorps supérieur à 10,0 UI/ml a été considéré comme assurant une protection durable.

Les effets indésirables locaux et généraux ont également été relevés après le schéma vaccinal et le rappel.

Les résultats trouvaient que l'ensemble des sujets (100%) dans les deux bras avaient un titre d'anticorps antirabique > 0,5 UI/ml au jour 7 après l'injection de rappel.

Une protection de longue durée (taux d'anticorps >10,0 UI/ml) a été observée chez 96% des participants ayant bénéficié du schéma raccourci par rapport à 83% dans le groupe du schéma standard (IC à 95% 7-19)

Les réactions locales sur le site d'injection après la primovaccination étaient bénignes et transitoires et ont été observées chez 51,8% des participants dans le schéma standard versus 43,4% dans bras raccourci.

Les auteurs concluent que, chez les adultes en bonne santé, le schéma vaccinal raccourci à 2 doses fractionnées de 0,1 ml de HDCV à J0 et J7 est aussi sûr et non inférieur au schéma vaccinal standard recommandé par l'OMS. La proportion de participants ayant une protection de longue durée et une réponse anamnétique des anticorps après l'injection de rappel est encore plus élevée dans le schéma raccourci.

De Pijper CA. et coll. ont publié en 2018 ans *Journal of Travel Medicine and Infectious Disease* (55) une étude observationnelle de cohorte évaluant la réponse immunitaire après un schéma court à 2 doses par voie ID en prophylaxie pré-exposition de la rage chez des militaires. C'est une étude de cohorte observationnelle sur du personnel militaire du Benelux. L'objectif était d'évaluer l'immunogénicité de 2 doses de vaccins par voie ID.

La population étudiée était de 438 militaires (dont 8 exclus). Ces patients ont reçu le schéma conventionnel en vigueur aux Pays-Bas de 3 doses par voie ID à J0, J7 et J21 ou J28, mais avec un dosage du taux d'anticorps antirabiques effectué le jour de la 3^{ème} injection.

Le vaccin utilisé était le vaccin Verorab®.

Les résultats montraient que 427/430 des patients ont eu une séroconversion significative avec un taux d'anticorps > 0,5 UI/ml soit 99,3% avec un titre moyen de 7,59 UI/ml après 2 injections de vaccin.

Les auteurs concluent que la mise en place de ce schéma vaccinal à 2 doses par voie ID permettra de vacciner plus de personnes de manière aussi efficace que le schéma classique. Les voyageurs et le personnel militaire soumis à des contraintes de temps, qui autrement seraient restés non vaccinés, peuvent être considérés comme adéquatement protégés après ce calendrier court à deux doses.

La recherche Cochrane Library avec le terme MeSH « Rabies » seul a permis de recenser 1 Cochrane reviews et 323 articles.

La recherche Cochrane Library avec les termes MeSH « Rabies » AND « Vaccine » a permis de recenser 302 articles.

La recherche Cochrane Library avec les termes MeSH « Rabies » AND « Vaccine » AND « Prophylaxis » a permis de recenser 84 articles.

La recherche Cochrane Library avec les termes MeSH « Rabies » AND « Vaccine » AND « Prophylaxis » AND « Preexposure » a permis de recenser 27 articles. Sur ces 27 articles, nous avons constaté la présence de 3 doublons et nous avons retenu 2 articles (49,53) qui sont présentés chronologiquement ci-dessous et résumés dans le **Tableau 9**:

L'étude de Kamoltham et coll. présentée en 2007 et déjà présentée au-dessus (49)

L'étude de Jonker EFF. Et coll. publiée en 2017 et déjà présentée au-dessus (53)

D. Synthèse globale de la revue de la littérature

Après analyse des données pertinentes de la littérature sur les schémas de PrEP Rage raccourcie, il apparaît que les résultats d'immunogénicité antirabique des 11 études vaccinales ayant déployé un total de 15 bras différents schémas courts de PrEP, oscillent comme suit sur les contrôles sérologiques en RFFIT dans le mois suivant la PrEP :

- Une immunogénicité de 96%, 90% et 100% pour la voie IM avec respectivement 1 dose unique à J0 chez Khawplod et coll. en 2012 (51) et Jonker et coll. en 2017 (53) et 3 doses IM à J0, J3 et J7 chez Jelinek et coll. en 2015 (56).
- Une immunogénicité de 76% et 100%, pour la voie ID en 1 jour avec respectivement 2 doses ID de 0,1ml J0 chez Khawplod et coll. en 2012 (51) et 1 dose ID de 0,4 ml ou 0,6 ml à J0 chez Jonker et coll. en 2017 (53).
- Une immunogénicité de 94%, 94% et 99% pour la voie ID en 2 jours avec respectivement 2 doses ID de 0,1ml à J0 et J7 chez Mills et coll. (50), Lau et coll. en 2013 (52) et chez De Pijper et coll. en 2018 (55).

La voie ID d'administration de 0,1 ml de vaccin a été celle essentiellement utilisée avec 11 bras allant de 1 dose unique à 3 doses en 7 jours (47–54). La littérature ne recense par ailleurs que 5 études vaccinales comprenant 4 bras de schémas court de PrEP Rage utilisant la voie IM : 2 bras en 1 dose IM (50,52) et 2 bras en 3 doses IM à J0, J3 et J7 (47,55,56).

Jelinek et coll. ont montré en 2015, une parfaite immunogénicité à court terme d'un schéma court de PrEP Rage en 3 doses IM à J0, J3, J7 chez des adultes (55). Cramer et coll. ont montré en 2016 sur le même échantillon que Jelinek, que l'immunogénicité déclinait plus vite et plus sensiblement après le schéma court de PrEP Rage versus le schéma classique, avec un taux d'immunogénicité plus faible, respectivement 68% versus 80% à 1 an (56). Jonker E. et coll. ont cependant démontré en 2017 que, malgré une immunogénicité déclinante à 73% à

12 mois d'une PrEP Rage raccourcie à 1 dose, une seule dose IM ou ID de rappel suffit pour induire une réponse anamnestic adéquate, même pour les personnes chez lesquelles le seuil d'anticorps antirabique de 0,5 UI/ml n'était pas atteint juste après la PrEP (52). A l'instar de Jonker et coll., cette réponse anamnestic satisfaisante suite à l'injection d'une dose de rappel ID à 1 an après un schéma court de PrEP Rage, a également été retrouvé chez les adultes par Khawplod et coll. en 2007 et 2008 et par Soentjens et coll. en 2018 (49,54,59). Cette réponse anamnestic satisfaisante est même retrouvée en 2008 Khawplod et coll. suite à une dose de rappel ID 3 an après un schéma court de PrEP Rage par voie ID.

Considérant qu'un taux d'anticorps en RFFIT supérieur à 10 UI/ml assure une protection durable, Soentjens P. et coll ont observé le résultat original d'une protection durable et d'une réponse anamnestic après l'injection de rappel, respectivement plus fréquente et plus élevée dans le bras de PrEP raccourcie à 2 doses ID à J0 J7 versus le bras de PrEP à 3 doses ID à J0, J7 et J28 (53).

Quelques données parcellaires font évoquer l'hypothèse d'une moindre intensité et durabilité de l'immunogénicité des schémas court de PrEP Rage chez les enfants et les personnes âgées. Khawplod et coll. (47) ont montré en 2007 que le groupe étudiant des enfants et ayant reçu une PrEP en 2 doses ID à J0, avait une immunogénicité globalement insuffisante à 1 an (RFFIT < 0,5 UI/ml) et inférieure aux valeurs des autres groupes. C'est également le seul groupe ayant un taux moyen < 10 UI/ml à J7 d'une dose de rappel à 1 an versus les autres groupes ayant reçu une PrEP. Ce taux est cependant plus satisfaisant à J14 du rappel à 1 avec une valeur à 51,96 UI/ml. Kamoltham et coll. présentent en 2007 un échec vaccinal chez un enfant ayant reçu une PrEP à 2 doses ID à 7 jours d'intervalle (48). Kamoltham et coll. montrent en 2011, une réponse anamnestic satisfaisante suite à la simulation d'une prophylaxie post-vaccinal post-exposition au moyen de 2 dose de rappel ID à J0 et J3 ; et ce successivement à 1 an, 3 ans et 5 ans d'un schéma court de PrEP Rage en 2 ou 3 doses par voie ID. Si les enfants semblent donc bien répondre au rappel après la PrEP rage, la moindre intensité de la réponse immunitaire précoce (RFFIT < 10UI/ml) peut laisser supposer une moindre durabilité de l'immunogénicité de la PrEP dans le temps au regard de la décroissance plus rapide chez l'enfant des taux d'anticorps antirabiques.

Mills et coll. (49) ainsi que Lau CL. et coll. (51) ont par ailleurs observé une immunogénicité également peu élevée chez des voyageurs plutôt âgés.

Seuls deux bras vaccinaux de schéma court de PrEP Rage ont évalué l'immunogénicité d'un vaccin disponible en France (Rabipur®) par la voie IM qui est la seule recommandée en France. Il s'agit respectivement du bras Rabipur® en 1 dose IM de l'étude de Khawplod et coll en 2012 (50) et du bras Rabipur® en 3 doses IM à J0, J3 et J7 de Jelinek et coll. en 2015 (55); avec respectivement une immunogénicité de 68% et 100% à court terme. Les très bons résultats de Jelinek et coll. ont ainsi conduit le laboratoire GSK à soumettre à l'agence

nationale de sécurité du médicament (ANSM), une demande de modifications des caractéristiques de sa spécialité vaccinale Rabipur® pour un schéma de PrEP accélérée (1 dose en IM à J0, J3 et J7). Cette demande a été approuvée par l'ANSM durant l'été 2018 et intégrée au RCP de Rabipur® avec mise à jour des mentions légales le 18 octobre 2018 dans le VIDAL.

A notre connaissance, aucune étude vaccinale publiée n'a évalué l'immunogénicité d'un schéma court de PrEP Rage—en 2 doses IM à 7 jours d'intervalle - alors même que ce schéma est inscrit dans les nouvelles recommandations OMS 2017-2018.

Tableau 9 : Synthèse des schémas courts de prophylaxie vaccinale antirabique pré-exposition retrouvés dans la revue de la littérature

Auteurs et année de la publication	Vaccin	Voie d'administration	Schéma vaccinal	Immunogénicité vaccinale n/N (%)			
Khawplod P. et coll. 2007 (48)	Verorab® = PVRV	ID et IM	2 doses de 0,1ml à J0, J3, J7(ID)	13/16 (81%) à J365		16/16 (100%) après rappel	
			1 dose de 1ml à J0, J3, J7 (IM)	16/20 (81%) à J365		20/20 (100%) après rappel	
			2 doses de 0,1ml à J0 (ID)	5/13 (38%) à J365		10/10 (100%) après rappel	
Kamoltham T. et coll. 2007 (49) et 2011 (58)	Rabipur® = PCECV	ID	1 dose de 0,1ml à J0 et J28 (ID)	42/43 (98%) à J49	81/81 (100%) Après rappel à 1an	47/47 (100%) Après rappel à 3 ans	79/79 (100%) Après rappel à 5 ans
Mills DJ. et coll. 2011 (50)	Imovax Rabies® = HDCVR	ID	2 doses de 0,1ml à J0 et J7 (ID)	397/420 (94,5%) à J21			
Khawplod P. et coll. 2012 (51)	Rabipur® = PCECV	ID et IM	2 doses de 0,1ml à J0 (ID)	30/39 (76%) à J35			
			1 dose de 1 ml à J0 (IM)	32/33 (96%) à J35			
Lau CL. et coll. 2013 (52)	Rabipur® = PCECV	ID	2 doses de 0,1ml à J0 et J7 (ID)	51/54 (94,5%) à J28			
Jelinek T. et coll. 2015 (56)	Rabipur® = PCECV	IM	1 dose de 1ml à J0, J3 et J7 (IM)	208/209 (100%) à J14		203/206 (99%) à J35	
Cramer P et coll. 2016 (57) <i>(suite étude Jelinek, 2015)</i>	Rabipur® = PCECV	IM	cf. ci-dessus, étude Jelinek.	150/200 (75%) à J180		135/199 (68%) à J365	
Jonker E. et coll 2017 (53)	Verorab® = PVRV	ID et IM	1 dose de 0,2 ml à J0 (ID)	9/10 (90%) à J28		100% après rappel à 1 an	
			1 dose de 0,4 ml à J0 (ID)	5/5 (100%) à J28		100% après rappel à 1 an	
			1 dose de 0,6ml à J0 (ID)	5/5 (100%) à J28		100% après rappel à 1 an	
			1 dose de 1 ml à J0 (IM)	9/10 (90%) à J28		100% après rappel à 1 an	
Soentjens P. et coll 2018 (54)	Imovax Rabies® = HDCVR	ID	2 doses de 0,1 ml à J0 et J7 (ID)	183/183 (100%) après rappel entre 1 et 3 ans			
De Pijper CA. et coll. 2018 (55)	Verorab® PVRV	= ID	1 dose de 0,1ml à J0 et J7 (ID)	427/430 (99,3%) entre J21 et J28			

V. Étude pilote d'évaluation d'un schéma court de prophylaxie pré-exposition (PrEP) à 2 doses IM à 7 jours d'intervalle – étude RABICOURT

A. Rationnel et justificatif de l'étude

La France fait face à une pénurie et des ruptures parfois totales de stock de vaccins rabiques, notamment en décembre 2017, puis dans un second temps un contingentement drastique encore d'actualité au 30 juillet 2018, avec une allocation quantitative limitée exclusivement en centre de vaccination internationale (CVI) pour la PrEP.

Parallèlement, les voyageurs internationaux français sont de plus en plus nombreux à envisager des voyages à risque accru de morsure rabique et ce avec des délais de préparation avant le voyage souvent assez courts.

Dans ce contexte de pénurie et en attendant la sortie des nouvelles recommandations du HCSP sur la PrEP de la rage en France, une concertation professionnelle locale a donc conduit l'équipe médicale du Centre de Vaccination Internationale (CVI) dénommé Santé Voyages, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux à prescrire aux voyageurs internationaux vaccinés en PrEP à 2 doses par voie IM selon les nouvelles recommandations de l'OMS, une sérologie Rage (ELISA) pour tester l'immunogénicité à partir du 7 à 15 jours après la 2^{ème} dose. La pratique courante à Santé Voyages convenait en suite que les voyageurs ayant un taux d'anticorps suffisant (ELISA > 0,5 UI/ml) soient informés de leur réponse immunitaire suffisante qui permet de considérer la PrEP comme étant efficace ; et que les voyageurs ayant éventuellement un taux d'anticorps insuffisant (ELISA < 0,5UI/ml) soient dans le même temps informés de leur réponse immunitaire probablement potentiellement insuffisante, et convoqués à Santé Voyages pour une 3^{ème} dose en IM avec un nouveau contrôle de la sérologie Rage dans les suites.

B. Objectifs de l'étude

L'objectif principal a été d'évaluer l'immunogénicité de la PrEP raccourcie à 2 doses IM à 7 jours d'intervalle dans le cadre des pratiques médicales contraintes à Santé Voyages par la pénurie de vaccin antirabique ayant parfois empêché la finalisation d'une PrEP à 3 doses, entre décembre 2017 et juillet 2018.

Les objectifs secondaires ont été d'identifier :

- d'éventuels facteurs associés à l'absence d'immunogénicité d'une PrEP raccourcie à 2 doses chez les voyageurs internationaux français prévoyant de séjourner en zone d'enzootie rabique.

- d'évaluer l'effectivité des pratiques médicales courantes d'informations et de recommandations à destination des voyageurs selon le taux d'anticorps $<$ ou $\geq 0,5\text{UI/ml}$ ou en l'absence de réalisation de la sérologie.

C. Matériels et méthodes

1. Design de l'étude

Étude rétrospective et observationnelle des pratiques médicales, contraintes à Santé Voyages d'indiquer une PrEP à 2 doses IM à une semaine d'intervalle (J0 J7) dans le cadre de pénuries vaccinales récurrentes et parfois complètes en vaccin antirabique ; ces pénuries ayant de fait régulièrement empêché des finalisations de PrEP à 3 doses entre décembre 2017 et juillet 2018. L'étude s'apparente sous cet angle, à une évaluation de pratiques médicales au CVI Santé Voyages, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux.

2. Éthique

Un consentement éclairé de participation à l'étude a été rétrospectivement sollicité par écrit auprès de tous les voyageurs éligibles à l'étude RABICOURT après que les documents du protocole de l'étude RABICOURT aient été soumis favorablement au CPPRB du CHU de Bordeaux (**Documents en Annexe**) et à la CNIL.

3. Population de l'étude

Il s'agit des voyageurs internationaux en partance pour une durée variable en zone d'endémie rabique. ayant consulté entre décembre 2017 et juillet 2018 pour un conseil au voyageur à Santé Voyages, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux ; chez qui le médecin consultant a posé l'indication d'une PrEP après évaluation du risque d'exposition à la rage en prenant en compte l'isolement sanitaire éventuel avec un accès limité ou non à une prophylaxie post-exposition adéquate, la destination, les activités envisagées sur place, ainsi que l'estimation de la durée cumulée de séjour en zone d'endémie.

a) Critères d'inclusion

- PrEP raccourcie à 2 doses IM à 1 semaine d'intervalle (J0 et J7) en IM du vaccin antirabique
- Réalisation d'une sérologie Rage (ELISA) après la PrEP, idéalement entre 2 et 4 semaines après la 1ère dose vaccinale.
- Consentement éclairé de participation à l'étude.

b) Critères d'exclusion

- Non consentement à participer à l'étude

4. Vaccins

Dans cette étude, l'ensemble des voyageurs ont reçu le vaccin antirabique inactivé préparé sur culture cellulaire, de la spécialité RABIQUE PASTEUR® (Sanofi Pasteur Europe).

La boîte contient :

- Poudre en flacon
- 1 ml de solvant pour solution injectable en ampoule.

Les vaccins étaient conservés dans un réfrigérateur de santé-voyage à une température oscillant entre +2°C et +8°C.

Le vaccin est injecté, après reconstitution, par voie intramusculaire (IM) dans le deltoïde ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez l'enfant en bas âge. Pour chaque injection intramusculaire, 1 ml a été injecté par un médecin.

Chaque patient a bénéficié de 2 injections IM à J0 correspondant au jour de la consultation de conseil au voyageur et à J7.

5. Critères de jugement

a) Critère de jugement de l'objectif principal

Le critère de jugement de l'objectif principal est le dosage sérologique du titre des anticorps antirabiques.

Ce dosage ne s'effectue pas en routine au sein des laboratoires d'analyses médicales bordelais. L'ensemble des sérums a donc été analysé en sous-traitance par les laboratoires CERBA sur Paris et BIOMNIS sur Lyon avec un titre d'anticorps rendu selon la trousse d'analyse BioRad Platelia Rabies II. Il s'agit d'une méthode ELISA permettant la détection et la titration des IgG antirabiques dans le sérum ou le plasma.

Les recommandations de l'OMS et le CNR Rage de l'Institut Pasteur à Paris, convergent pour indiquer que le gold-standard pour la détermination des anticorps antirabiques est le « Rapid Fluorescence Focus Inhibition Test » (RFFIT) même si l'OMS considère valide l'ELISA comme une méthode valable en l'absence d'accès au RFFIT.

Dans un souci de suivi des recommandations, nous avons donc rétrospectivement fait contrôler, autant que possible dans la limite du temps imparti à la soutenance de la thèse, l'ensemble des sérologies par le CNR de la Rage à l'Institut Pasteur de Paris par méthode RFFIT. Le résultat est exprimé en Unité Internationale par millilitre (UI/ml).

Toujours en accord avec les recommandations de l'OMS, nous avons considéré qu'un taux d'anticorps antirabique $\geq 0,5$ UI/ml (ELISA ou RFFIT) était suffisant pour être considéré une séroconversion immunologiquement efficace contre la rage.

b) Critères de jugement des objectifs secondaires

Le premier critère de jugement des objectifs secondaires est le nombre ainsi que le pourcentage des voyageurs inclus ayant effectivement reçu les informations et les recommandations de pratique courante selon leur taux d'anticorps $< 0,5$ UI/ml ou en l'absence de réalisation de la sérologie.

Le deuxième critère de jugement des objectifs secondaires est le nombre et le pourcentage de voyageurs inclus ayant un taux d'anticorps $< 0,5$ UI/ml et n'ayant pas fait leur 3^{ème} dose ; et le motif de non réalisation de la 3^{ème} dose.

D. Résultats

1. Échantillon d'étude

Au total, 24 voyageurs ayant reçu une PrEP raccourcie à 2 doses ont été recensés. Parmi eux, 2 n'ont pas effectué leur sérologie de contrôle après la PrEP, ou tout au moins, ne l'ont pas adressée au CVI de Santé Voyages ; deux voyageurs ont refusé de participer à l'étude après remise du consentement et 1 jeune patient âgé de 3 ans était dans des délais trop courts pour effectuer une sérologie avant son départ en voyage et ses parents ont secondairement refusé de l'envisager à son retour.

Au final, 19 voyageurs internationaux ont été inclus et analysés dans l'étude.

2. Caractéristiques démographiques de l'échantillon

Les âges médian et moyen étaient respectivement de 28 ans et 33 ans avec des extrêmes allant de 14 ans à 65 ans. L'interquartile 25% était de 23,5 ans et l'interquartile 75% était de 32 ans. Les âges extrêmes ont compris 2 (11%) participants de moins de 20 ans et 4 (21%) participants de plus de 60 ans.

Le sex-ratio était de 1,1 avec 10 participants de sexe masculin et 9 de sexe féminin.

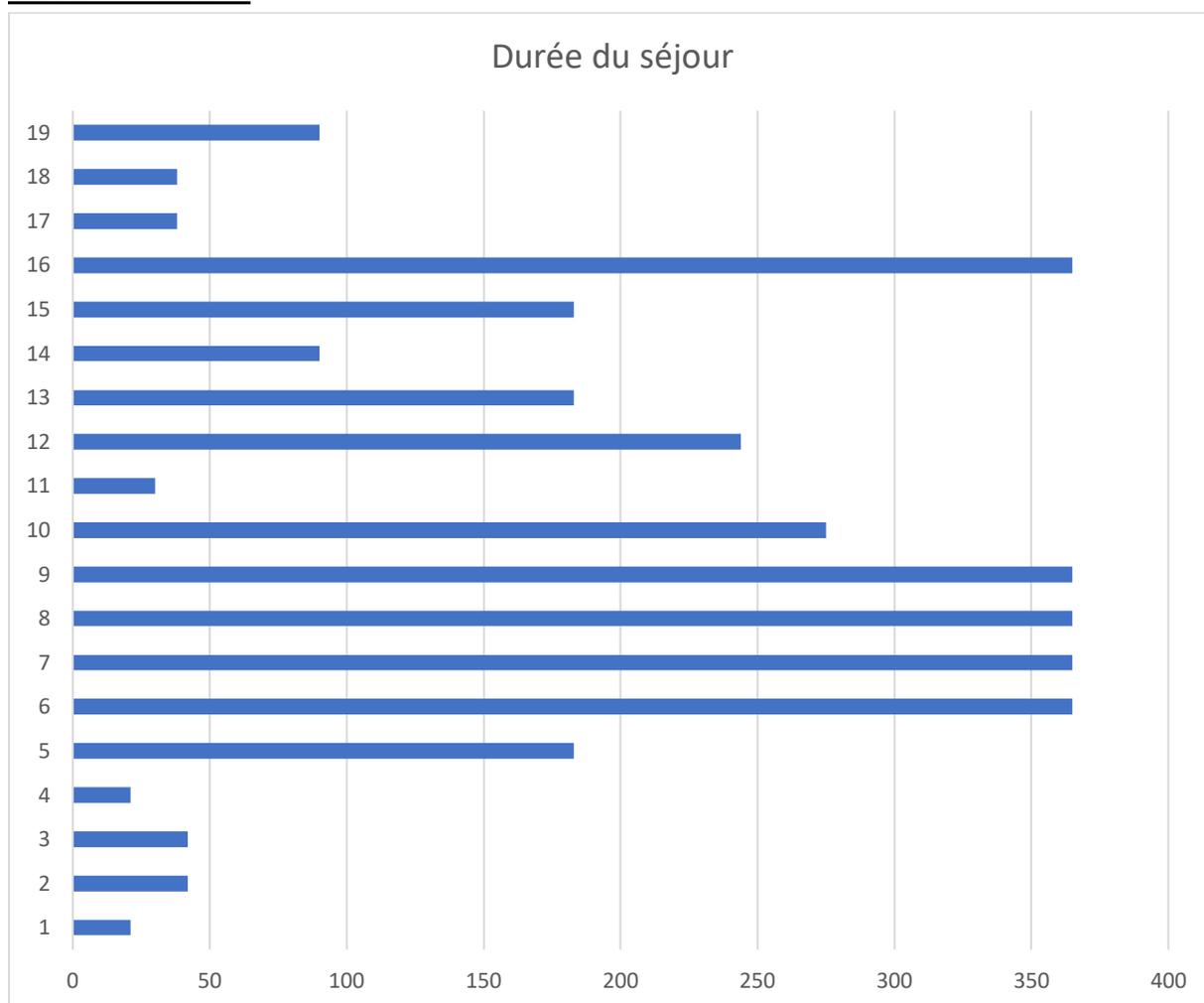
3. Délai avant le départ

Les délais médian et moyen entre la consultation au CVI Santé Voyages et la date du départ étaient respectivement de 29 et 31 jours avec des extrêmes allant de 17 jours à 58 jours. L'interquartile 25% était de 22 jours et l'interquartile 75% était de 32 jours.

4. Durée estimée du voyage et destination

Les durées médiane et moyenne de séjour prévu au voyage étaient respectivement de 174 et 183 jours avec des extrêmes allant de 21 jours à 365 jours. Les jours extrêmes de 365 jours sont imprécis car ce sont souvent des tours du monde et la date de retour est très imprécise. L'interquartile 25% était de 40 jours et l'interquartile 75% était de 320 jours. La durée de séjour de chaque voyageur est reprise dans le **schéma 12** et le **tableau 10** suivants.

Schéma 12 : durée du séjour des 19 voyageurs ayant reçu une PrEP raccourcie à 2 doses, étude RABICOURT



Sur les 19 voyageurs de notre étude, 16 individus sont partis pour des raisons personnelles en vacances et 3 pour des raisons professionnelles en voyage d'affaire.

Les destinations des voyageurs étaient variées. 8 voyageurs sont partis pour un tour du monde avec une incertitude sur certains continents. 11 voyageurs se sont rendus en Asie.

Tableau 10 : résumé des destinations et des durées de voyage des 19 voyageurs ayant reçu une PrEP raccourcie à 2 doses, étude RABICOURT

Cas	Destination	Type de voyage	Durée (j)
Cas n°1	Thaïlande	Tourisme	21
Cas n°2	Vietnam, Cambodge	Tourisme	42
Cas n°3	Vietnam, Cambodge	Tourisme	42
Cas n°4	Thaïlande	Tourisme	21
Cas n°5	Indonésie, Bali	professionnel	183
Cas n°6	Monde	professionnel	365
Cas n°7	Inde, Indonésie, Viêt-Nam, Thaïlande, Nouvelle Zélande	Tourisme	365
Cas n°8	monde	Tourisme	365
Cas n°9	Monde	Tourisme	365
Cas n°10	Monde	Tourisme	275
Cas n°11	Thaïlande, Laos	Tourisme	30
Cas n°12	Monde	Tourisme	244
Cas n°13	Indonésie, Thaïlande, Vietnam	Professionnel	183
Cas n°14	Cambodge, Vietnam, Laos, Thaïlande, philippines, Malaisie	Tourisme	90
Cas n°15	Monde	Tourisme	183
Cas n°16	monde	Tourisme	365
Cas n°17	Vietnam, Cambodge	Tourisme	38
Cas n°18	Vietnam, Cambodge	Tourisme	38
Cas n°19	Monde	Tourisme	90

5. Séroconversion et immunogénicité antirabique selon les caractéristiques démographiques

La séroconversion et l'immunogénicité antirabique décrites selon les caractéristiques épidémiologiques chez les 19 voyageurs ayant reçu une PrEP raccourcie à 2 doses, sont synthétisés dans les **tableaux 11, 12 et 13** et les **schémas 13 et 14**.

Sur les 19 voyageurs ayant effectué une sérologie antirabique de contrôle entre J15 et J21 après la 1^{ère} injection de vaccin, 15 (79%) voyageurs avaient un taux d'anticorps > 0,5 UI/ml par méthode ELISA permettant de considérer une immunogénicité efficace après une PrEP 2 doses à 1 semaine d'intervalle (J0 J7) et 4 (21%) voyageurs avaient un taux d'anticorps ELISA <0.5 UI/ml présumée insuffisante parmi lesquels on comptait trois hommes âgés respectivement de 18, 31 et 63 ans une femme âgée de 65 ans avec respectivement des taux de 0,18 UI/L, 0,14 UI/L, 0,35 UI/L et 0,2 UI/ml.

Le contrôle sérologique complémentaire (CNR Rage, Institut Pasteur, Paris) des échantillons des 19 voyageurs (dont les 4 ayant un taux d'anticorps insuffisant en ELISA), a finalement rétrospectivement montré 19/19 (100%) d'immunogénicité favorable en RFFIT entre J15 et J21 après la 1^{ère} injection de PrEP ; avec pour les 4 voyageurs séro-insuffisants en ELISA, des taux en RFFIT de respectivement 9,8 UI/ml, 8,9 UI/ml, 11,8 UI/ml et 9,8 UI/ml

Les âges « extrêmes » (< 20 ans et > 60 ans) parfois fragilisés par un antécédent néoplasique (ostéosarcome pour le cas n°1 de 18 ans; adénocarcinome prostatique pour le cas n°3 de 65 ans) représentent les $\frac{3}{4}$ (75%) des voyageurs ayant présenté une immunogénicité présumée insuffisante en ELISA.

Quand bien même, les titres d'anticorps en RFFIT signent 100% d'immunogénicité suffisante, ces derniers semblent pas nettement inférieurs en RFFIT pour certaines classes d'âges « extrêmes » (< 20 ans et > 60 ans) de l'étude et pour une maladie auto-immune ayant requis des immunosuppresseurs : 6/19 (32%) des voyageurs présentent ainsi un niveau d'immunogénicité RFFIT en dessous du seuil de 10 UI/ml considéré par Soentjens et coll. comme durable (54). Soit les cas N°1 (18 ans), N°2 (65 ans), N°4 (14 ans), N°5 (21 ans), N°10 (26 ans, polyarthrite rhumatoïde) et N°17 (62 ans) avec respectivement 9.8 UI/ml, 8.9 UI/ml, 8.9 UI/ml, 9.8 UI/ml, 1.2 UI/ml et 9.8 UI/ml.

Le sexe ne semble pas influencer l'immunogénicité.

Nous décrivons ci-dessous les caractéristiques et le parcours vaccinal de ces 4 voyageurs ayant présenté une immunogénicité présumée insuffisante en ELISA après une PrEP à 2 doses (J0 J7) – avant que les résultats RFFIT du contrôle sérologique complémentaire du CNR Rage (Institut Pasteur, Paris) ne soient disponibles :

Le Cas N°1 est celui d'un jeune adulte de 18 ans avec un taux d'anticorps en test ELISA rendu par le laboratoire Biomnis comme étant < 0,5 UI/ml (0,18 UI/ml). La 1^{ère} consultation avec injection du vaccin rabique avait été faite le 18/01/2018. Une 2^{ème} dose avait été injectée 7 jours plus tard. Le dosage du taux d'anticorps avait été prélevé le 31/01/2018 soit 13 jours après la 1^{ère} injection.

Son frère plus jeune âgé de 14 ans a reçu exactement le même schéma vaccinal aux mêmes moments car ils ont consulté ensemble à Santé Voyages. Le taux d'anticorps anti-rabique de ce dernier, prélevé le 31/01/2018, donc également 13 jours après la 1^{ère} injection du vaccin, était de 0,6 UI/ml, proche du seuil de séroconversion.

Compte tenu des délais inévitables nécessaires pour effectuer cette analyse, le 1^{er} cas n'a pas eu le temps de refaire une injection de vaccin avant le départ ou un nouveau contrôle sérologique. Le cas n°1 est donc parti effectuer son voyage de 3 semaines en Thaïlande. Il n'y a pas eu de risque d'exposition à la rage d'après leur anamnèse du voyage. A leur retour, les

médecins de Santé Voyages ont repris contact avec les parents et les enfants et proposé d'effectuer un contrôle sérologique aux 2 frères au regard de l'immunogénicité présumée insuffisante du Cas N°1 et celle suffisante mais « limite » du frère de 14 ans et ce avant d'envisager une éventuelle 3^{ème} dose tardive. La 2^{ème} sérologie Rage de contrôle du 11/04/2018 L (ELISA par Platelia Rabies II effectuée au laboratoire Cerba), soit à 83 jours de la 1^{ère} injection de la PrEP 2 Doses, a montré une progression des taux d'anticorps antirabiques, passant à 0,6 UI/ml et à 1,4 UI/ml respectivement chez le cas n°1 et son frère de 14 ans.

Les cas N° 2 et 3 sont ceux d'un couple de voyageurs, un homme et une femme âgés respectivement de 63 ans et 65 ans. Leur première consultation à Santé Voyages avec injection du vaccin rabique a eu lieu le 20 Décembre 2017. Ils ont reçu leur 2^{ème} injection vaccinale 7 jours plus tard. Le contrôle de sérologie Rage (ELISA par Platelia Rabies II effectuée au laboratoire Biomnis) a été effectué le 11 janvier 2018, soit 22 jours après la 1^{ère} injection du vaccin. Pour les 2 cas, le résultat rendu a été un taux d'anticorps antirabiques < 0,5 UI/ml (respectivement 0,14 UI/ml et 0,2 UI/ml). Ces voyageurs sont partis en voyage avant d'avoir les résultats de leur sérologie. Ils se sont rendus pour une durée de 6 semaines au Viêt-Nam et au Cambodge en Asie. Ils n'ont à ce jour pas effectué de nouvelle sérologie de contrôle. Pourtant recommandée formellement au couple par les médecins de Santé Voyages ; et ce en préalable à une éventuelle 3^{ème} dose de vaccin rage à laquelle le couple ne tient pas particulièrement au regard de son coût et de l'absence de bénéfice à court terme en l'absence de nouveau séjour prévu en zone d'enzootie rabique.

Le cas N°6 est celui d'un homme âgé de 31 ans. La première consultation et injection du vaccin rabique ont eu lieu le 22 Décembre 2017. Il a bénéficié d'une 2^{ème} dose vaccinale suivant le même schéma soit 7 jours après la 1^{ère} injection. La sérologie Rage (ELISA par Platelia Rabies II effectuée au laboratoire Biomnis) a été prélevée le 16 Janvier 2018 soit 25 jours après le début de sa vaccination. L'analyse a été effectuée par le laboratoire Biomnis. Le taux d'anticorps rendu était < 0,5 UI/ml (0,35 UI/ml). Dans cette situation, un contrôle de la sérologie a été proposé au patient. Un nouveau prélèvement a donc été effectué le 31 Janvier 2018 soit 40 jours après la 1^{ère} injection du vaccin. De nouveau le taux d'anticorps rendu par le laboratoire Biomnis a été < 0,5 UI/ml (0,31 UI/ml). Dans ce contexte, le patient a reçu une 3^{ème} dose du vaccin rabique le 16 Février 2018, ce qui correspond au J56.

Il a donc bénéficié d'un schéma vaccinal de 3 doses par voie IM à J0, J7 et J56. Devant l'absence de séroconversion après les deux premières injections, nous lui avons proposé d'effectuer une 3^{ème} sérologie de contrôle suite à cette 3^{ème} injection. Sérologie que le voyageur a effectuée le 02/03/2018 soit 70 jours après la 1^{ère} injection de vaccin rabique. L'analyse a été effectuée par le laboratoire Cerba. Le taux d'anticorps cette fois-ci était de 3,0 UI/ml, permettant d'affirmer la séroconversion en ELISA. Il est parti faire le tour du monde pour une durée indéterminée.

Tableau 11 : Caractéristiques démographiques, épidémiologiques et séroconversion parmi les 19 voyageurs ayant reçu une PrEP raccourcie à 2 doses, étude RABICOURT

Patient N°	Sexe	Âge (ans)	ATCD Comorbidités	Destination Pays	Durée Séjour (j)	Date J0 PrEP CVI	Délai J0 – Départ (j)	Date Séro 1	Titre Ac1 ELISA (UI/ml)	Titre Ac1 RFFIT (UI/ml)	Date Séro 2	Titre Ac 2 ELISA/RFFIT(UI/ml)
1	M	18	Ostéosarcome du Fémur	Thaïlande	21j	18/01/2018	17j	31/01/2018	0,18	9,8	11/04/2018	0,6 UI/ml
2	F	65		Vietnam, Cambodge	42j	20/12/2017	24j	11/01/2018	0,14	8,9		
3	M	63	Cancer de la prostate	Vietnam, Cambodge	42j	20/12/2017	24j	11/01/2018	0,2	11,8		
4	M	14		Thaïlande	21j	18/01/2018	17j	31/01/2018	0,6	8,9	11/04/2018	1,4 UI/ml
5	F	21		Indonésie, Bali	183j	29/12/2017	58j	18/01/2018	1	9,8		
6	M	31		Tour du monde	365j	22/12/2017	20j	16/01/2018	0,35	9,8	02/03/2018	3,0 / 54,5
7	M	32		Inde, Indonésie, Viêt-Nam, Thaïlande, Nouvelle Zélande	365j	13/12/2017	33j	26/01/2018	3,58	10,9		

Patient N°	Sexe	Âge (ans)	ATCD Comorbidités	Destination Pays	Durée Séjour (j)	Date J0 PrEP CVI	Délai J0 – Départ (j)	Date Séro 1	Titre Ac1 ELISA (UI/ml)	Titre Ac1 RFFIT (UI/ml)	Date Séro 2	Titre Ac 2 ELISA/RFFIT(UI/ml)
8	F	28		Tour du monde	365j	04/01/2018	31j	01/02/2018	3,1	26,9		
9	F	28		Tour du monde	365j	04/01/2018	31j	01/02/2018	1,3	9,8		
10	F	26	PR (méthotrexate)	Tour du monde	275j	02/01/2016	30j	24/01/2018	0,7	1,2		
11	M	31		Thaïlande, Laos	30j	03/01/2018	32j	20/01/2018	3,86	65,5		
12	M	32		Tour du monde	244j	02/01/2018	31j	23/01/2018	1,6	26,9		
13	F	22		Indonésie, Thaïlande, Vietnam	183j	28/12/2017	30j	18/01/2018	3,3	54,5		
14	F	29	Troubles psychiatriques	Cambodge, Vietnam, Laos, Thaïlande, philippines, Malaisie	90j	18/12/2018	31j	11/01/2018	1,3	54,5		
15	M	25		Tour du monde	183j	21/12/2017	35j	17/01/2018	3,07	49,5		
16	M	27		Tour du monde	365j	27/12/2017	19j	16/01/2018	1,7	65,5		

Patient N°	Sexe	Âge (ans)	ATCD Comorbidités	Destination Pays	Durée Séjour (j)	Date J0 PrEP CVI	Délai J0 – Départ (j)	Date Séro 1	Titre Ac1 ELISA (UI/ml)	Titre Ac1 RFFIT (UI/ml)	Date Séro 2	Titre Ac 2 ELISA/RFFIT(UI/ml)
17	M	62	Cholestérol	Vietnam, Cambodge	38j	26/12/2017	36j	16/01/2018	1	9,8		
18	F	63	Maladie de Basedow	Vietnam, Cambodge	38j	26/12/2017	36j	16/01/2018	2,9	59,5		
19	F	21		Chili, Bolivie, Pérou, Brésil, Argentine	365j	05/01/2018	35j	05/02/2018	3,3	164		

Tableau 12 : caractéristiques démographiques des voyageurs et séroconversion ELISA entre J15 et J21 après la 1ère injection vaccinale, parmi les 19 voyageurs ayant reçu une PrEP raccourcie à 2 doses, étude RABICOURT

	N	Pourcentage
Nombre Total de voyageurs	19	100%
Sexe		
Homme	10	52%
Femme	9	48%
Groupes d'âge :		
<20 ans	2	10%
20-59 ans	13	69%
>60 ans	4	21%
Nombre Total de Séroconversion ELISA	15	79%
Séroconversion en ELISA par sexe		
Homme	7	70%
Femme	8	88%
Séroconversion en ELISA par âge		
<20 ans	1	50%
20-59 ans	13	100%
>60 ans	2	50%
Taux d'anticorps (UI/ml) en ELISA		
< 0,5	4	21%
0,5 - 2,49	8	42%
2,5 - 4,0	7	37%
>4,0	0	0%

Tableau 13 : Niveau d'immunogénicité entre J15 et J21 après la 1^{ère} injection vaccinale suivant l'âge et le sexe parmi les 19 voyageurs ayant reçu une PrEP, étude RABICOURT

Variable	Classe	Effectifs	Moyenne ELISA / RFFIT (UI/ml)	Médiane ELISA / RFFIT (UI/ml)	IQ 25 ELISA / RFFIT (UI/ml)	IQ 75 ELISA / RFFIT (UI/ml)
Âge (ans)	< 20	2	0,4 / 9,35	0,4 / 9,35	0,3 / 9,12	0,5 / 9,75
	20-59	13	2,15/ 44,92	1,7 / 38,2	1,3 /10,62	3,3 / 57,25
	>60	4	1,07 / 22,5	0,6 / 10,8	<0,5 / 9,58	1,47 / 23,72
Sexe	Homme	10	1,6 / 35,97	1,3 / 19,35	0,3 / 9,8	2,73 / 54,5
	Femme	9	1,9 / 47,41	1,3 / 40,7	1 / 9,57	3,1 / 55,75
Total		19	1,74/ 35,97	1 3 / 19,35	0,65 / 9,8	3,08 / 54,5

Schéma 13 : Taux d'anticorps antirabiques en ELISA (UI/ml) et en RFFIT (UI/ml) parmi les 19 voyageurs ayant reçu une PrEP, étude RABICOURT

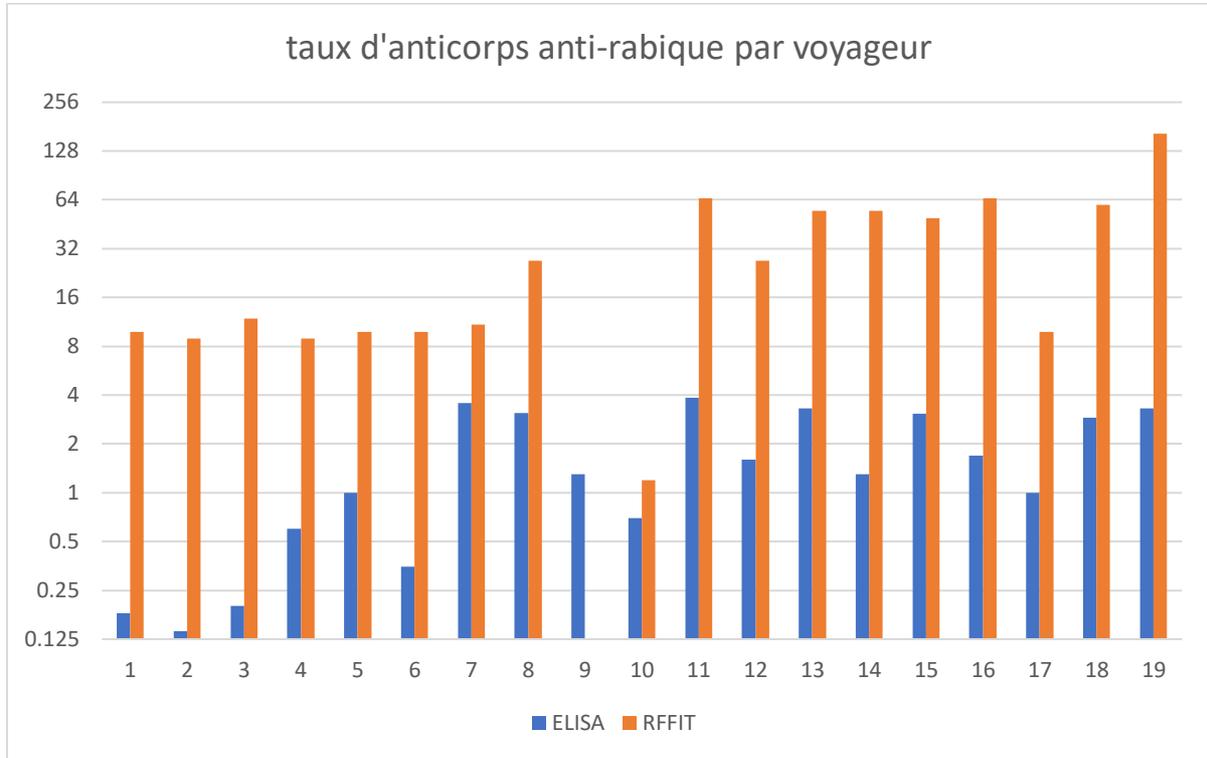
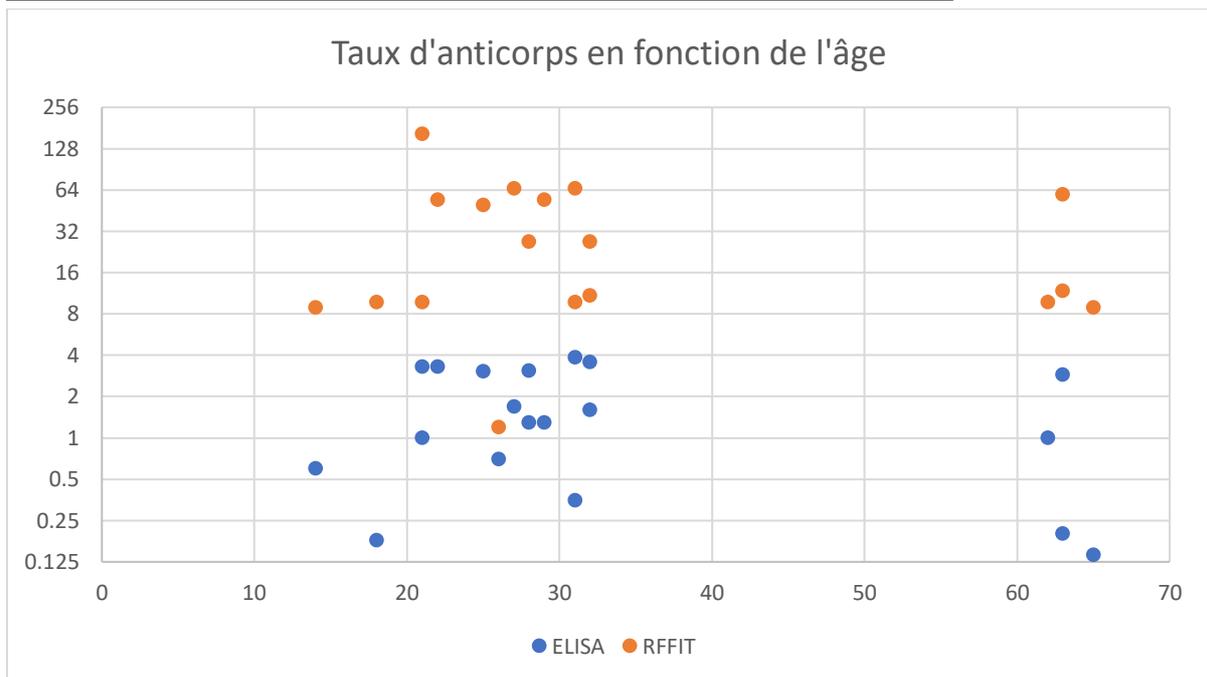


Schéma 14 : Taux d'anticorps antirabiques en fonction de l'âge en ELISA (UI/ml) et en RFFIT (UI/ml) parmi les 19 voyageurs ayant reçu une PrEP, étude RABICOURT



E. Évaluation de l'effectivité des informations et recommandations médicales à destination des voyageurs étudiés

La totalité des 19 voyageurs (100%) ayant reçu une PrEP 2 doses à 7 jours d'intervalle et inclus dans l'étude RABICOURT, a reçu du médecin consultant à J0 et/ou à J7, les informations et les recommandations de pratique courante suivante :

- information sur la pénurie de vaccin rabique en France imposant de se limiter à une PrEP raccourcie à 2 doses à 7 jours d'intervalle en concordance avec les recommandations du groupe SAGE de l'OMS (28)
- information qu'en l'absence de validation officielle par les autorités de santé françaises, du schéma OMS de PrEP raccourcie à 2 doses, l'équipe médicale de Santé Voyages recommande la réalisation d'une sérologie Rage entre J15 et J21 après la 1ère injection vaccinale
- prescription systématique d'une sérologie Rage entre J15 et J21 après la 1ère injection vaccinale
- information sur le fait qu'en cas de sérologie Rage négative (taux d'anticorps < 0,5 UI/ml), le voyageur serait présumé insuffisamment protégé et devrait dans ce cas, prendre contact avec Santé Voyages et à défaut serait convoqué, afin de lui proposer une 3ème dose de vaccin antirabique avant leur départ en voyage, si le stock vaccinal le permet.

La réception des résultats sérologiques ELISA était contrôlée par le médecin prescripteur et/ou les externes en pharmacie.

La totalité des 15 voyageurs (100%) ayant présenté un taux d'anticorps > 0,5 UI/ml n'a pas repris contact avec Santé Voyages. Aucun d'eux n'a été rappelé par l'équipe médicale de Santé Voyages considérant ainsi que les voyageurs concernés ont été suffisamment éclairés par les informations et les recommandations émises lors des consultations, sur le fait du succès vaccinal de la PrEP raccourcie à 2 doses.

La totalité des 4 voyageurs (100%) ayant présenté un taux d'anticorps < 0,5 UI/ml n'a pas repris spontanément contact avec Santé Voyages. La totalité d'entre eux (100%) a par contre été recontactée (téléphone et, à défaut, email) par l'équipe de Santé Voyages dès réception des résultats sérologiques pour leur indiquer que la PrEP raccourcie à 2 doses était présumée insuffisante chez eux et que dans ce contexte, il est recommandable d'effectuer une 3^{ème} dose.

Seul 1 voyageur sur les 4 concernés (25%) n'était pas encore parti en voyage au moment de la prise de contact par Santé Voyages et a pu être convoqué à temps pour effectuer une 3^{ème} dose avant son voyage (cas N°6). Les 3 autres voyageurs concernés n'ont pas été exposés au risque rabique durant leur voyage et ont été secondairement informés à

leur retour (téléphone et/ou email) du succès vaccinal de leur PrEP raccourcie à 2 doses – que ce soit suite à un nouveau test sérologique ELISA au retour pour le cas N°1 ou suite au contrôle sérologique RFFIT rétrospectif sur l'échantillon précédant le voyage pour les cas N°2 et 3.

La totalité des 19 voyageurs (100%) ayant reçu une PrEP 2 doses à 7 jours d'intervalle et inclus dans l'étude RABICOURT, ont reçu un exemplaire formalisé de leur sérologie Rage ELISA.

Deux (10%) des voyageurs inclus ont bénéficié d'une transmission par Santé Voyages, d'une copie des résultats favorables du contrôle sérologique RFFIT (cas N°2 et 3) afin d'obtenir une preuve écrite du succès vaccinal de leur PrEP raccourcie à 2 doses.

VI. Discussion

A. Rappel introductif

Depuis le rapport du groupe SAGE de l'OMS rendu en Octobre 2017 (39) sur lequel s'appuie les nouvelles données scientifiques publiées dans le relevé épidémiologique hebdomadaire d'avril 2018 (40), les nouvelles recommandations OMS remplaçant celles de 2010 (2), raccourcissent la PrEP de la rage comme suit afin d'en diminuer le coût et de pouvoir vacciner plus facilement et plus largement à stock vaccinal constant : injection de vaccin rabique par voie ID en 2 sites aux jours 0 et 7 ou injection du vaccin rabique par voie IM en 1 site aux jours 0 et 7.

Depuis le dernier trimestre 2017, cette extension de la promotion par l'OMS de la lutte contre la rage et la mondialisation du marché pharmaceutique se sont traduites par une augmentation de la demande avec des ruptures de stock et des tensions d'approvisionnement mondiales de vaccins antirabiques.

Dans ce contexte très conjoncturel associant une pénurie mondiale de vaccin rabique et des recommandations françaises du HCSP toujours attendues, notre travail a été initié dans l'objectif principal de contribuer scientifiquement à préciser le périmètre des nouvelles recommandations OMS de la PrEP Rage raccourcie à 2 doses chez les voyageurs internationaux français prévoyant de séjourner en zone d'enzootie rabique.

Dans cet objectif, notre travail s'est développé sur 2 axes :

- une synthèse des données utiles de la littérature pour identifier d'une part, les preuves d'immunogénicité des schémas de PrEP raccourcie et d'autre part, d'éventuels facteurs qui pourraient être associés à un défaut d'immunogénicité.
- une étude pilote d'évaluation observationnelle d'un schéma court de PrEP à 2 doses IM à 7 jours d'intervalle est venue compléter nos travaux originaux. Cette étude intitulée RABICOURT, a été menée au sein du Centre de Vaccination Internationale (CVI) de Santé Voyages, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux.

B. Revue de la littérature

Après analyse des données pertinentes de la littérature sur les schémas de PrEP Rage raccourcie, il apparaît que les résultats d'immunogénicité antirabique des 11 études vaccinales ayant déployé un total de 15 bras différents schémas courts de PrEP, oscillent comme suit sur les contrôles sérologiques en RFFIT dans le mois suivant la PrEP :

- Une immunogénicité de 96%, 90% et 100% pour la voie IM avec respectivement 1 dose unique à J0 chez Khawplod et coll. en 2012 (51) et Jonker et coll. en 2017 (53) et 3 doses IM à J0, J3 et J7 chez Jelinek et coll. en 2015 (56).

- Une immunogénicité de 76% et 100%, pour la voie ID en 1 jour avec respectivement 2 doses ID de 0,1ml J0 chez Khawplod et coll. en 2012 (51) et 1 dose ID de 0,4 ml ou 0,6 ml à J0 chez Jonker et coll. en 2017 (53).
- Une immunogénicité de 94%, 94% et 99% pour la voie ID en 2 jours avec respectivement 2 doses ID de 0,1ml à J0 et J7 chez Mills et coll. (50), Lau et coll. en 2013 (52) et chez De Pijper et coll. en 2018 (55).

La voie ID d'administration de 0,1 ml de vaccin a été celle essentiellement utilisée avec 11 bras allant de 1 dose unique à 3 doses en 7 jours (48–55). La littérature ne recense par ailleurs que 5 études vaccinales comprenant 4 bras de schéma court de PrEP Rage utilisant la voie IM : 2 bras en 1 dose IM (51,53) et 2 bras en 3 doses IM à J0, J3 et J7 (48,56,57).

Jelinek et coll. ont montré en 2015, une parfaite immunogénicité à court terme d'un schéma court de PrEP Rage en 3 doses IM à J0 J3 J7 chez des adultes (56). Cramer et coll. ont montré en 2016 sur le même échantillon que Jelinek, que l'immunogénicité déclinait plus vite et plus sensiblement après le schéma court de PrEP Rage versus le schéma classique, avec un faible taux d'immunogénicité de respectivement 68% versus 80% à 1 an (57). Jonker E. et coll. ont cependant démontré en 2017 que, malgré une immunogénicité déclinante à 73% à 12 mois d'une PrEP Rage raccourcie à 1 dose, une seule dose IM ou ID de rappel suffit pour induire une réponse anamnestic adéquate, même pour les personnes, chez lesquelles le seuil d'anticorps antirabique de 0,5 UI/ml n'était pas atteint juste après la PrEP (53). A l'instar de Jonker et coll. , cette réponse anamnestic satisfaisante suite à l'injection d'une dose de rappel ID à 1 an après un schéma court de PrEP Rage, a également été retrouvé chez les adultes par Khawplod et coll. en 2007 et 2008 et par Soentjens et coll. en 2018 (48,54,59). Cette réponse anamnestic satisfaisante est même retrouvée en 2008 par Khawplod et coll. suite à une dose de rappel ID 3 an après un schéma court de PrEP Rage par vie ID.

Considérant qu'un taux d'anticorps en RFFIT supérieur à 10 UI/ml assure une protection durable, Soentjens P. et coll ont observé le résultat original d'une protection durable et d'une réponse anamnestic après l'injection de rappel, respectivement plus fréquente et plus élevée dans le bras de PrEP raccourcie à 2 doses ID à J0 J7 versus le bras de PrEP à 3 doses ID à J0, J7 et J28 (54).

Quelques données parcellaires font évoquer l'hypothèse d'une moindre intensité et durabilité de l'immunogénicité des schémas courts de PrEP Rage chez les enfants et les personnes âgées. Khawplod et coll. (48) ont montré en 2007 que le groupe étudiant des enfants ayant reçu une PrEP en 2 doses ID à J0, avait une immunogénicité globalement insuffisante à 1 an (RFFIT < 0,5 UI/ml) et inférieure aux valeurs des autres groupes. C'est également le seul groupe ayant un taux moyen < 10 UI/ml à J7 d'une dose de rappel à 1 an versus les autres groupes ayant reçu une PrEP. Ce taux est cependant plus satisfaisant à J14

du rappel à 1 an avec une valeur à 51,96 UI/ml. Kamoltham et coll. présentent en 2007 un échec vaccinal chez un enfant ayant reçu une PrEP à 2 doses ID à 7 jours d'intervalle (48). Kamoltham et coll. montrent en 2011, une réponse anamnésique satisfaisante suite à la simulation d'une prophylaxie post-vaccinale post-exposition au moyen de 2 doses de rappel ID à J0 et J3 ; et ce successivement à 1 an, 3 ans et 5 ans d'un schéma court de PrEP Rage en 2 ou 3 doses ID. Si les enfants semblent donc bien répondre au rappel après la PrEP rage, la moindre intensité de la réponse immunitaire précoce (RFFIT < 10UI/ml) peut laisser supposer une moindre durabilité de l'immunogénicité de la PrEP dans le temps au regard de la décroissance plus rapide chez l'enfant des taux d'anticorps antirabiques.

Mills et coll. (50) ainsi que Lau CL. et coll. (52) ont par ailleurs observé une immunogénicité également peu élevée chez des voyageurs plutôt âgés (plus de 50 ans).

Seuls deux bras vaccinaux de schéma court de PrEP Rage ont évalué l'immunogénicité d'un vaccin disponible en France (Rabipur®) par la voie IM qui est la seule recommandée en France. Il s'agit respectivement du bras Rabipur® en 1 dose IM de l'étude de Khawplod et coll en 2012 (51) et du bras Rabipur® en 3 doses IM à J0, J3 et J7 de Jelinek et coll. en 2015 (56); avec respectivement une immunogénicité de 68% et 100% à court terme. Les très bons résultats de Jelinek et coll. ont ainsi conduit le laboratoire GSK à soumettre à l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), une demande de modifications des caractéristiques de sa spécialité vaccinale Rabipur® pour un schéma de PrEP accélérée (1 dose en IM à J0, J3 et J7). Cette demande a été approuvée par l'ANSM durant l'été 2018 et intégrée au RCP de Rabipur® avec mise à jour des mentions légales le 18 octobre 2018 dans le VIDAL.

Notre revue de la littérature montre que les différents schémas courts de PrEP Rage semblent amorcer de manière satisfaisante la mémoire immunitaire antirabique dans la très grande majorité des cas avant un départ en voyage.

Cependant des incertitudes persistent à l'issue de cette revue :

La 1^{er} incertitude sur laquelle nous revenons, est le fait que seulement 5 études évaluent des schémas courts de PrEP Rage proposant 1 dose ou 3 doses aux jours J0, J3 et J7 par voie IM (48,51,53,56,57).

A notre connaissance, aucune étude vaccinale publiée n'avait, avant notre étude pilote RABICOURT, évalué l'immunogénicité d'un schéma court de PrEP Rage en 2 doses IM à 7 jours d'intervalle ; alors même que ce schéma est inscrit dans les nouvelles recommandations OMS 2017-2018 (28). Or, en France, seul le schéma par voie IM est recommandé et la mise en œuvre de la vaccination par voie ID aurait été entravée par la réglementation pharmaceutique française qui ne permet pas aux laboratoires d'avoir l'AMM pour le vaccin de la rage par voie ID sans repasser par des essais spécifiques à cette voie d'administration. Ce qui semble trop coûteux pour les laboratoires pharmaceutiques qui n'ont par ailleurs, à priori, aucun intérêt à

promouvoir en France la voie ID. Il serait donc pertinent de promouvoir, en France et/ou dans les autres pays où seul la voie IM est autorisée, des études d'immunogénicité du schéma vaccinal court de PrEP Rage en 2 doses IM à J0-J7.

La 2^{ème} incertitude à souligner concerne les limites des données de la revue de la littérature concernant le schéma court de PrEP chez les populations fragiles. Seules 3 études ont été menées chez des enfants. Il s'agit de l'étude de Kamoltham et coll. publiée en 2007 menée sur 703 enfants (49), de l'étude de Khawplod et coll. publiée en 2012 (51) qui portait sur 96 volontaires dont un nombre indéterminé d'enfants d'école primaire et de l'étude de Kamoltham et coll. publiée en 2011 (58) qui observe l'immunogénicité après rappel vaccinal au sein de la cohorte publiée par le même auteur en 2007.

En dehors de cela, l'ensemble des études a été fait chez des sujets adultes alors que les enfants font partie des principales cibles d'indication de la PrEP Rage en France (enfants voyageurs) et dans le monde.

Aucune étude n'a porté sur une population âgée de plus de 65 ans.

On peut donc se demander si le système immunitaire des enfants et des personnes âgées, permet d'obtenir une réponse immunitaire suffisante à court terme et durable à long terme après un schéma court de PrEP Rage à 2 doses J0-J7 par voie IM.

La situation particulière des sujets immunodéprimés n'a pas non plus été évaluée. En conséquence, nous approuvons la recommandation de l'OMS indiquant qu'il vaut mieux s'en tenir au schéma classique de PrEP Rage en 3 injections par voie IM à J0, J7 et J21 ou J28 chez les sujets immunodéprimés (28).

Nous considérons que l'absence de données chez les femmes enceintes, les voyageurs de plus de 65 ans ou présentant un antécédent de cancers solides ou d'hémopathie maligne pourrait amener la communauté médicale et l'OMS à considérer la même attitude que celle recommandée pour les sujets immunodéprimés.

La 3^{ème} incertitude est celle de l'intensité et de la durabilité de l'immunogénicité d'un schéma court de PrEP Rage. Les études issues de la revue de la littérature ont en effet observé le déclin de l'immunogénicité à court et moyen terme pour les différents schémas vaccinaux courts de PrEP Rage, avec un défaut particulièrement marqué chez les enfants. L'évaluation allant, dans la littérature, d'une échéance de moins de 1 mois (48–56) jusqu'à 5 ans après la PrEP (48,49,51,57,58).

Cette hypothèse de défaut d'intensité et de durabilité des schémas courts de PrEP Rage chez l'enfant font émettre l'intérêt d'un ou plusieurs rappels vaccinaux systématiques chez l'enfant à distance de la PrEP Rage, au regard du fréquent manque de signalement des contacts rabiques de la part des enfants.

C. Étude RABIPUR

1. Discussion des principaux résultats de l'étude

Sur les 19 voyageurs ayant effectué une sérologie antirabique de contrôle entre J15 et J21 après la 1^{ère} injection de vaccin, 15 (79%) voyageurs avaient un taux d'anticorps > 0,5 UI/ml par méthode ELISA permettant de considérer une immunogénicité efficace après une PrEP 2 doses à 1 semaine d'intervalle (J0 J7) ; et 4 (21%) voyageurs avaient un taux d'anticorps ELISA < 0,5 UI/ml présumée insuffisante parmi lesquels on comptait trois hommes de 18, 31 et 63 ans et une femme de 65 ans avec respectivement des taux de 0,18 UI/L, 0,14 UI/L, 0,35 UI/L et 0,2 UI/ml.

Le contrôle sérologique complémentaire (CNR Rage, Institut Pasteur, Paris) des échantillons des 19 voyageurs (dont les 4 ayant un taux d'anticorps insuffisant en ELISA), a finalement rétrospectivement montré 19/19 (100%) d'immunogénicité favorable en RFFIT entre J15 et J21 après la 1^{ère} injection de PrEP ; avec pour les 4 voyageurs séro-insuffisants en ELISA, respectivement des taux en RFFIT de 9,8 UI/ml, 8,9 UI/ml, 11,8 UI/ml et 9,8 UI/ml

Les âges « extrêmes » (< 20 ans et > 60 ans) parfois fragilisés par un antécédent néoplasique (ostéosarcome pour le cas n°1 de 18 ans; adénocarcinome prostatique pour le cas n°3 de 65 ans) représentent les $\frac{3}{4}$ (75%) des voyageurs ayant présenté une immunogénicité présumée insuffisante en ELISA.

Le sexe ne semble pas influencer l'immunogénicité de l'étude, conformément aux données de la littérature.

Les données de l'étude RABICOURT concernant la population d'âge inférieur à 20 ans sont en accord avec les résultats de l'étude de Khawplod publiée en 2007 (48), qui portait également chez des enfants et des sujets jeunes et pour qui l'immunogénicité est proche de 100% dans le mois suivant un schéma vaccinal court par voie ID ou IM.

Quand bien même, les titres d'anticorps en RFFIT de l'étude RABICOURT signent 100% d'immunogénicité, ces derniers semblent nettement inférieurs en RFFIT pour certaines classes d'âges « extrêmes » (< 20 ans et > 60 ans) de l'étude et pour un cas de maladie auto-immune ayant requis des immunosuppresseurs : 6/19 (32%) des voyageurs présentent ainsi un niveau d'immunogénicité RFFIT en dessous du seuil de 10 UI/ml considéré par Soentjens et coll. comme durable (54). Soit les cas N°1 (18 ans), N°2 (65 ans), N°4 (14 ans), N°5 (21 ans), N°10 (26 ans, polyarthrite rhumatoïde) et N°17 (62 ans) avec respectivement 9.8 UI/ml, 8.9 UI/ml, 8.9 UI/ml, 9.8 UI/ml, 1.2 UI/ml et 9.8 UI/ml.

Le **tableau 13** de l'étude RABICOURT montre en effet que, pour la population âgée de moins de 20 ans, la moyenne en RFFIT est de 9,35 UI/ml et une médiane à 9,35 UI/ml et pour la population âgée de plus de 60 ans une moyenne en RFFIT de 22,5 UI/ml et une médiane de 10,8 UI/ml. Ces valeurs pour ces 2 populations sont bien inférieures à la population générale de l'étude qui présente une moyenne en RFFIT à 35,97 UI/ml et une médiane à 19,35 UI/ml et se situent à la limite du seuil des 10 UI/ml permettant de supposer une immunité durable. Ces résultats de l'étude RABICOURT sur la population âgée de moins de 20 ans sont en accord avec les données de l'étude de Khawplod. Et coll qui retrouvent un taux d'anticorps plus faible en RFFIT chez les enfants (48).

Nous émettons l'hypothèse que ce niveau d'immunogénicité potentiellement moins durable (<10 UI/ml en RFFIT) chez un tiers des voyageurs de l'étude RABICOURT, peut être en lien avec une immaturité immunologique relative pour les plus jeunes, une immunosénescence pour les plus de 60 ans et une immunodépression secondaire au recours d'un immunosuppresseur pour le voyageur atteint de polyarthrite rhumatoïde.

Nous considérons que les résultats de l'étude RABICOURT, et les incertitudes subsistantes après synthèse de la revue de la littérature, devraient faire émettre des réserves sur la durabilité de l'immunogénicité d'un schéma court de PrEP Rage, en particulier aux âges « extrêmes » (< 20 ans et > 60 ans) et/ou en cas d'antécédent néoplasique ou d'immunodépression; et ce jusqu'à ce que les données de la littérature permettent de lever les incertitudes sur ces catégories spécifiques de la population.

Dans l'étude RABICOURT, nous observons une grande variabilité sur la destination des voyageurs quant aux pays d'enzootie rabique. Cependant, les principaux pays concernés étaient le pays d'Asie et les durées de séjour étaient longues (médiane de 183 jours).

Rappelons que le test d'immunogénicité ELISA a été le seul dont les résultats étaient susceptibles d'être disponibles en routine avant le départ des voyageurs étudiés dans RABICOURT. Lorsque l'étude RABICOURT décrit spécifiquement les 4 séroconversions présumées insuffisantes en ELISA entre J15 et J21 après le schéma court de PrEP Rage de l'étude RABICOURT, on constate que le cas N°6 a présenté un long délai d'apparition d'un taux d'anticorps suffisant. Il est possible que le délai aurait été aussi long pour les cas N°1, 2 et 3 n'ayant pas effectué de seconde sérologie de contrôle du fait du délai trop court entre la première sérologie et leur départ en voyage. Seul un voyageur sur les 4 présumés séro-insuffisants en ELISA a bénéficié d'une 3^{ème} dose du vaccin rabique car les 3 autres sont partis en voyage sans que le médecin de Santé Voyages n'ait eu le temps de mobiliser une 3^{ème} dose et les tests d'immunogénicité en RFFIT sont secondairement revenus favorables pour tous les cas. Le délai pour effectuer le dosage des sérologies en méthode de routine par ELISA après la première vaccination est respectivement de 13 jours pour le cas n°1, de 22 jours pour les cas

n° 2 et 3 et de 25 jours pour le cas n°6. Le délai entre la 2^{ème} dose du vaccin et le contrôle de la sérologie était donc de 6 jours (cas n°1), 15 jours (cas n°2 et 3) et 18 jours (cas n°6). Ces délais sont légèrement courts pour le cas n°1 mais dans les délais habituels de dosage des anticorps. L'expérience issue de RABICOURT force donc le constat d'une inefficience opérationnelle d'un contrôle d'immunogénicité antirabique en situation courante de conseils aux voyageurs en CVI au regard de la combinaison d'un délai souvent court avant le départ, d'un délai long de retour du résultat et du défaut manifeste de sensibilité du test ELISA.

En effet, lorsque l'on observe les données du **tableau 11**, on n'identifie pas d'association évidente entre les taux d'anticorps mesurés respectivement par ELISA et par la méthode de référence RFFIT.

Pourquoi y a-t-il une différence significative entre le dosage des anticorps antirabiques par les méthodes sérologiques ELISA et RFFIT ?

La discordance significative sur les mêmes prélèvements nous a alertés ainsi que les biologistes effectuant les analyses. Nous rétrocedons ci-dessous la synthèse de la discussion qui s'est engagée entre les laboratoires utilisant la méthode ELISA, le Docteur Perrine PARIZE, directrice adjointe du CNR de la Rage, Paris, et notre équipe.

L'ordre de variabilité observé entre les titres obtenus avec les 2 types de technique RFFIT et ELISA est une différence connue et déjà observée par le CNR dans des sérums qui lui étaient envoyés, y compris dans les sérum de contrôle de qualité comparant RFFIT et Platelia (60). Cette différence est liée aux caractéristiques spécifiques de ces deux techniques, l'une mesurant l'ensemble des IgG antirabiques, alors que le RFFIT est la technique de référence qui s'intéresse qu'à l'activité fonctionnelle neutralisante de ces anticorps antirabiques (61).

Parallèlement, le laboratoire pharmaceutique BIORAD a également été sollicité pour fournir une explication concernant les discordances de résultats entre la méthode ELISA et la méthode de référence par RFFIT. BIORAD suppose que le délai < 30 jours entre la vaccination et le dosage des anticorps pourrait expliquer les discordances entre les deux techniques.

Afin de contrôler les résultats, un nouveau dosage par méthode ELISA sur Biorad II effectué par le CNR a été réalisé à postériori et retrouve des résultats sensiblement comparables aux résultats trouvés par le laboratoire de Biomnis sur Lyon et confirme donc les discordances parfois majeures entre les 2 méthodes PLATELIA et RFFIT.

La principale hypothèse serait donc un délai trop court entre la vaccination et le dosage des anticorps, mais cette discordance traduit en tout cas, un défaut de sensibilité de l'ELISA par rapport au gold standard RFFIT pour ce qui est de la mesure de l'immunogénicité

antirabique. Une étude plus approfondie afin d'explorer cette discordance serait extrêmement pertinente.

2. Dosage des anticorps anti-rabiques

Le défaut de sensibilité du test d'immunogénicité ELISA et les résultats de l'étude RABICOURT viennent donc s'ajouter à la recommandation d'abstention de l'OMS (28), pour plaider en défaveur d'un recours de routine à un test d'immunogénicité ELISA suite à un schéma court de PrEP Rage 2 doses IM à J0-J7. La littérature manque cependant de certitude sur le caractère durable ou non de l'immunogénicité des schémas courts de PrEP Rage aux âges « extrêmes » et en cas d'immunodépression. Si un dosage est, in fine, décidé pour des raisons médicales afin d'affirmer l'immunogénicité du schéma court PrEP 2 doses IM à J0-J7, nous recommandons à ce jour de privilégier la méthode de référence RFFIT, pour un dosage au plus tôt 1 semaine après la fin du schéma court, si le délai avant le départ en voyage est compatible avec la réalisation du test et le retour du résultat.

3. Limites de l'étude RABICOURT et des études d'immunogénicité en PrEP Rage

Même si l'étude RABICOURT observe une immunogénicité antirabique suffisante à court terme dans l'ensemble de son échantillon et permet d'émettre des hypothèses de moindre durabilité de l'immunogénicité chez certaines catégories de la population ; l'étude RABICOURT présente les limites d'un caractère monocentrique, rétrospectif, sans bras témoin et un échantillon trop petit pour conclure statistiquement.

Effectuer des essais randomisés de grande envergure concernant la PrEP posent néanmoins des problèmes éthiques en impliquant des groupes de vaccination non traités face à une maladie mortelle qu'est la rage comme le souligne l'OMS dans ses recommandations vaccinales sur la rage de 2018 (25).

Pour dépasser ces limites et réduire les incertitudes persistantes sur les schémas courts de PrEP Rage, nous recommandons la promotion en zone non endémique, d'études d'observation d'effectifs suffisants de voyageurs internationaux issus des catégories dites « fragiles » de la population (moins de 20 ans, plus de 65 ans, femmes enceintes, immunodéprimés) et présentant des délais longs avant le voyage – afin de confirmer avant le départ, une immunogénicité favorable en RFFIT.

D. Enjeux médico-économiques et de Santé Publique en France et dans le Monde

Le coût de la PrEP Rage étant la 1^{ère} cause de renoncement à la vaccination pour les voyageurs internationaux et un délai trop court avant le départ étant aussi une des causes principales de renoncement (5), il serait pertinent d'évaluer la propension des voyageurs

internationaux à recourir aux schémas PrEP Rage à 2 doses en 7 jours versus 3 doses en 21 jours, par voie IM.

De même, en termes de santé publique, Il serait intéressant d'intégrer des estimateurs médico-économiques dans les futures études nationales et internationales qui compareront les différents schémas courts de PrEP Rage au schéma classique à 3 doses sur 3 à 4 semaines.

Sur le plan de la Santé Publique, les intérêts des schémas courts de PrEP Rage sont multiples :

- Augmenter à stock et budget constant, le nombre et le recours de bénéficiaires potentiels en France et dans le monde
- Diminuer incidemment le risque de rage parmi les populations cibles (voyageurs internationaux, expatriés, enfants, professionnels en milieu animal,...)
- Optimiser rationnellement le temps médical et/ou paramédical dédié à la PrEP Rage, à l'heure où la démographie des soignants est comptée en France et dans le monde
- Optimiser rationnellement les stocks nationaux et mondiaux de vaccins antirabiques.

Comme nous l'avons déjà mentionné dans l'épidémiologie de la rage, les cas de rage par morsures de chien sur des enfants représentent près de 50% des cas. L'OMS a donc recommandé de vacciner les enfants dans les zones de haute enzootie rabique. Cependant, une étude coût-efficacité, comparant la PrEP universelle des enfants versus une PPE sans RIG, a montré que ce n'est pas rentable avec les calendriers actuels de PrEP et le coût actuel des vaccins de qualité (4). Le nouveau schéma vaccinal avec une PrEP à 2 doses pourrait modifier les résultats de cette étude.

Le déterminant médico-économique principal en vaccinologie est usuellement le coût par cas évité (3). Pour la rage serait plutôt le coût par vie sauvée et il est plus pertinent de le rapporter au taux et au coût de la PPE complète qui pourrait survenir en l'absence de PrEP (54). Le temps médical épargné et donc redéployable sur d'autres activités de soins serait aussi à prendre en compte. Des études avec une projection estimée de ces coûts seraient extrêmement intéressantes et pertinentes afin d'évaluer en France chez les voyageurs et dans le monde chez les enfants, le ratio coût-bénéfice des schémas courts de PrEP Rage.

[E. Propositions pour les recommandations françaises du HCSP à propos de la PrEP Rage du voyageur](#)

Au vu des résultats de notre revue de la littérature, de notre étude RABICOURT et des recommandations internationales émises en octobre 2017 par le groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) de l'OMS intégrées dans une note de synthèse de l'OMS publiée dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire du 20 avril 2018, nous plaidons pour que le

HCSP considère les propositions suivantes pour les recommandations sanitaires 2019 aux voyageurs:

-Le schéma court de PrEP Rage à 2 doses à J0 et J7 par voie IM en population générale d'adultes est une alternative au schéma classique à 3 doses IM à J0, J7 et J21 ou J28. Cette alternative devrait offrir chez les adultes de 20 à 60 ans, les avantages suivants

- o une équivalence en termes d'immunogénicité à court et moyen terme par rapport au schéma classique sous réserve d'une prophylaxie vaccinale post-exposition en cas de contact rabique.

- o une simplification d'accès et d'un moindre coût pour l'utilisateur susceptible d'accroître la propension à recourir à la vaccination.

- o une optimisation rationnelle du temps médical et/ou paramédical dédié à la PrEP Rage, à l'heure où la démographie des soignants est comptée en France.

- o une optimisation rationnelle des stocks nationaux (voir mondiaux) de vaccins antirabiques.

-Un schéma de PrEP Rage à 3 doses IM des populations « fragiles » (immunodépression, âge < 20 ans ou > 60 ans, femme enceinte) nous paraît, à ce jour, être un principe de précaution conservateur - mais raisonnable à envisager face au caractère parcellaire des données actuelles de la littérature qui fait discuter la durabilité de l'immunogénicité chez eux en l'absence de rappel vaccinal ; et ce au regard d'une immunogénicité initiale plus faible et plus rapidement déclinante à moyen terme avec la PrEP courte versus classique. Le schéma classique en 3 doses IM J0-J7-J21/J28 recommandé par l'OMS chez les immunodéprimés pourrait être étendu aux autres populations fragiles. Le schéma accéléré du Rabipur® 3 doses IM J0-J3-J7 pourrait se substituer au schéma classique en cas de départ imminent d'un voyageur fragile.

- Un contrôle sérologique ne nous paraît pas pertinent après une PrEP Rage à 2 doses J0 et J7 en IM mais une sérologie RFFIT à 1 an d'une PrEP 2 doses J0 et J7 en IM pourrait cependant être discutée au cas par cas pour certaines personnes fragiles quel que soit le schéma de PrEP Rage utilisé : immunodépression, âge < 20 ans ou > 60 ans, femmes enceintes
- pour identifier les individus à risque de moindre immunogénicité antirabique à long terme (sérologie Rage < 10 UI/ml en RFFIT).

- Une dose de rappel vaccinal systématique à 1 an en cas de recours au schéma court de PrEP Rage chez les populations fragiles est à privilégier face aux contraintes d'un contrôle sérologique en RFFIT.

- Une dose de rappel vaccinal à 1 an devrait selon nous, être systématique quel que soit le schéma de PrEP chez l'enfant à risque de ne pas signaler un contact rabique.

- L'AMM pour la voie ID de la PrEP Rage recommandé par l'OMS, mériterait d'être promu par les autorités de Santé en France via une invitation de Sanofi Pasteur et GSK à adapter aux mini-doses ID la galénique de leur spécialité vaccinale respective Rabique Pasteur® et Rabipur, au regard des études d'immunogénicité favorable du schéma vaccinal

court de PrEP Rage J0-J7 par cette voie. La voie ID rationaliserait en effet au mieux le stock contraint de vaccins antirabiques au niveau national et mondial.

VII. Conclusion

Les résultats de la revue de la littérature et de l'étude RABICOURT sur les schémas courts de PrEP Rage montrent que :

a) à notre connaissance, seuls deux bras vaccinaux de schéma court ont été évalués dans le monde, l'immunogénicité d'une spécialité vaccinale disponible en France par la voie IM qui est la seule recommandée en France.

b) l'étude pilote RABICOURT est, à ce jour, la seule étude vaccinale évaluant l'immunogénicité d'un schéma court en 2 doses IM à J0 et J7 - alors même que ce schéma est inscrit dans les nouvelles recommandations OMS confirmées en avril 2018.

c) les différents schémas courts évalués semblent amorcer une mémoire immunitaire satisfaisante à court terme, en particulier avant un départ en voyage ; mais les données très parcellaires permettent aussi d'évoquer l'hypothèse d'une moindre intensité et d'une moindre durabilité de l'immunogénicité antirabique d'un schéma court versus un schéma classique ; en particulier parmi les sujets âgés de moins de 20 ans et de plus de 60 ans. Ces défauts de réponse immunitaire sont cependant effacés en cas de rappel vaccinal jusqu'à 5 ans après un schéma court.

d) à l'exception des quelques données très parcellaires de l'étude RABICOURT, les données de la littérature sont inexistantes à propos d'un schéma court de PrEP Rage chez les immunodéprimés et les femmes enceintes.

e) une réserve est donc à émettre sur la durabilité de l'immunogénicité d'un schéma court, en particulier parmi les populations fragiles : âges « extrêmes » (< 20 ans et > 60 ans) et/ou en cas d'antécédent néoplasique, de grossesse ou d'immunodépression.

f) un défaut de sensibilité du test d'immunogénicité ELISA et une inefficacité opérationnelle d'une sérologie Rage (ELISA ou RFFIT) avant un voyage compte tenu des délais souvent courts avant un départ en voyage et souvent longs pour obtenir le résultat.

g) un schéma court de PrEP Rage en 2 doses IM à J0 et J7 permet de répondre aux objectifs de santé publique français et internationaux suivants : réduire les tensions d'approvisionnement en vaccins antirabiques; accroître le stock, budget global et temps médical constants, le nombre de personnes éligibles à la PrEP Rage; optimiser la propension des voyageurs éligibles à recourir à la PrEP Rage en réduisant la contrainte de temps (voyage de dernière minute) et de budget personnel.

Nous confirmons donc plaider pour que le groupe d'expert du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) puisse considérer les recommandations suivantes pour la France :

1) le schéma court de PrEP Rage recommandé par l'OMS en 2 doses IM à J0, J7 doit pouvoir s'appliquer en France chez les voyageurs adultes de 20 à 60 ans.

- 2) Un schéma de PrEP Rage à 3 doses IM (classique J0-J7-J21 ou J28 ou Rabipur® accéléré J0-J3-J7) est à privilégier chez les populations fragiles (immunodépression, âge < 20 ans ou > 60 ans, femme enceinte)
- 3) l'abstention de test d'immunogénicité suite à un schéma court de PrEP Rage en 2 doses IM à J0-J7.
- 4) Une dose de rappel vaccinal à 1 an en cas de recours au schéma court de PrEP Rage 2 Doses IM J0-J7 chez les populations fragiles
- 5) Une dose de rappel vaccinal à 1 an systématique (quel que soit le schéma) chez l'enfant à risque de ne pas signaler un contact rabique.
- 6) la promotion en zone non endémique, d'études d'immunogénicité du schéma court de PrEP Rage en 2 doses IM à J0 et J7, d'effectifs suffisants parmi des volontaires (voyageurs internationaux ou non), en particulier parmi les populations « fragiles ».

VIII. Bibliographie

1. Rotivel Y, Goudal M, Perrin P, Tordo N. Une histoire de la vaccination contre la rage. *Virologie*. 29 avr 2002;6(2):89-104.
2. WHO | 6 August 2010, vol. 85, 32 (pp 309–320) [Internet]. WHO. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2010/wer8532/en/>
3. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M, et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *PLoS Negl Trop Dis*. 16 avr 2015;9(4):e0003709.
4. WHO | WHO Expert Consultation on Rabies: WHO TRS N°1012 [Internet]. WHO. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/rabies/resources/who_trs_1012/en/
5. Cécilia HAAS. Un cas de rage confirmé dans le Rhône Chez un enfant de 10 ans qui a contracté la maladie lors d'un séjour à l'étranger. Mardi 10 octobre 2017 [Internet]. 10 oct 2017 [cité 1 sept 2018]; Disponible sur: https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/system/files/2017-10/20171010_ARSAARA_CP_Rage_Rhone.pdf
6. Julien P. La rage à travers les siècles : Jean Théodoridès, Histoire de la rage. *Cave canem. Rev Hist Pharm*. 1986;74(270):244-7.
7. Sturdy S. The private science of Louis Pasteur. *Med Hist*. juill 1996;40(3):380-2.
8. Stewart C, Cowden J, McMenemy J, Reilly B. Veterinary public health. *BMJ*. 26 nov 2005;331(7527):1213-4.
9. Baltazard M, Bahmanyar M, Ghodssi M, Sabeti A, Gajdusek C, Rouzbehi E. Essai pratique du sérum antirabique chez les mordus par loups enragés. *Bull World Health Organ*. 1955;13(5):747-72.
10. Virus structure | Rabies - Bulletin - Europe [Internet]. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/virus-structure>
11. Rhabdoviridae [Internet]. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/rhabdoviridae.html>
12. Amarasinghe GK, Arechiga Ceballos NG, Banyard AC, Basler CF, Bavari S, Bennett AJ, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2018. *Arch Virol*. août 2018;163(8):2283-94.

13. Winkler WG, Fashinell TR, Leffingwell L, Howard P, Conomy JP. Airborne Rabies Transmission in a Laboratory Worker. *JAMA*. 3 déc 1973;226(10):1219-21.
14. Johnson N, Phillpotts R, Fooks AR. Airborne transmission of lyssaviruses. *J Med Microbiol*. juin 2006;55(Pt 6):785-90.
15. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG, et al. Transmission of Rabies Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 17 mars 2005;352(11):1103-11.
16. Houff SA, Burton RC, Wilson RW, Henson TE, London WT, Baer GM, et al. Human-to-Human Transmission of Rabies Virus by Corneal Transplant. *N Engl J Med*. 15 mars 1979;300(11):603-4.
17. Dumas FR, Dacheux L, Goudal M, Bourhy H. Rage. Datatraitsmc08-53781 [Internet]. 1 mars 2010 [cité 7 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/244690#N10DF7>
18. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fèvre EM, Meltzer MI, Miranda MEG, et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bull World Health Organ*. mai 2005;83:360-8.
19. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ, Rao NSN, Ashwath Narayana DH, Abdul Rahman S, et al. Assessing the burden of human rabies in India: results of a national multi-center epidemiological survey. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. janv 2007;11(1):29-35.
20. Gautret P, Parola P. Rabies vaccination for international travelers. *Vaccine*. 5 janv 2012;30(2):126-33.
21. OMS | Relevé épidémiologique hebdomadaire, 17 février 2017, vol. 92, 7 (pp. 77-88) [Internet]. WHO. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2017/wer9207/fr/>
22. Nel LH. Discrepancies in Data Reporting for Rabies, Africa. *Emerg Infect Dis*. avr 2013;19(4):529-33.
23. Servas V, Mailles A, Neau D, Castor C, Manetti A, Fouquet E, et al. An imported case of canine rabies in Aquitaine: investigation and management of the contacts at risk, August 2004-

March 2005. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. nov 2005;10(11):222-5.

24. Gautret P, Schwartz E, Shaw M, Soula G, Gazin P, Delmont J, et al. Animal-associated injuries and related diseases among returned travellers: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. Vaccine. 30 mars 2007;25(14):2656-63.

25. Tarantola A, Mey C, Ly S, Haener C, Chhor N, Meng U, et al. A confirmed rabies case in a French resident in Cambodia, June 2015. J Travel Med. févr 2016;23(2):tav012.

26. Rapports d'activité et bulletins [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>

27. Gongal G, Wright AE. Human Rabies in the WHO Southeast Asia Region: Forward Steps for Elimination. Adv Prev Med. 2011;2011:383870.

28. Organization WH. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018 - Recommendations. Vaccine. 5 sept 2018;36(37):5500-3.

29. Hampson K, Dushoff J, Cleaveland S, Haydon DT, Kaare M, Packer C, et al. Transmission Dynamics and Prospects for the Elimination of Canine Rabies. PLOS Biol. 10 mars 2009;7(3):e1000053.

30. Franka R, Smith T, Dyer J, Wu X, Niezgodna M, Gómez-Sierra M. Current and future tools for global canine rabies elimination. Vol. 100. 2013.

31. WHO | World Health Organization [Internet]. WHO. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/rabies/United_against_Rabies/en/

32. Rage [Internet]. World Health Organization. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rabies>

33. Ichhpujani RL, Mala C, Veena M, Singh J, Bhardwaj M, Bhattacharya D, et al. Epidemiology of animal bites and rabies cases in India. A multicentric study. J Commun Dis. mars 2008;40(1):27-36.

34. Mills DJ, Lau CL, Weinstein P. Animal bites and rabies exposure in Australian travellers. Med J Aust. 19 déc 2011;195(11-12):673-5.

35. HCSP. Vaccinations contre la rage et prophylaxie post-exposition. Recommandations [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 févr [cité 8 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=316>
36. Rosa FW. Pre-exposure prophylaxis in Peace Corps volunteers with intradermal human diploid cell rabies vaccine. *J Trop Med Hyg.* avr 1983;86(2):81-4.
37. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, Deray R, Vigilato M, Ertl H, et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 1 mars 2017;95(3):210-219C.
38. Sommaire - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/25-26/index.html>
39. OMS | Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination [Internet]. WHO. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/immunization/policy/sage/fr/>
40. OMS | Relevé épidémiologique hebdomadaire, 20 avril 2018, vol. 93, 16 (pp. 201-220) [Internet]. WHO. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2018/wer9316/fr/>
41. Altmann M, Parola P, Delmont J, Brouqui P, Gautret P. Knowledge, Attitudes, and Practices of French Travelers from Marseille Regarding Rabies Risk and Prevention. *J Travel Med.* 1 mars 2009;16(2):107-11.
42. Piyaphanee W, Shantavasinkul P, Phumratanaprapin W, Udomchaisakul P, Wichianprasat P, Benjavongkulchai M, et al. Rabies exposure risk among foreign backpackers in Southeast Asia. *Am J Trop Med Hyg.* juin 2010;82(6):1168-71.
43. WHO Expert Consultation on rabies. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2005;931:1-88, back cover.
44. Kuwert EK, Marcus I, Werner J, Scheiermann N, Höher PG, Thraenhardt O, et al. Post-exposure use of human diploid cell culture rabies vaccine. *Dev Biol Stand.* 13 déc 1976;37:273-86.
45. Strady C, Jaussaud R, Beguinot I, Lienard M, Strady A. Predictive factors for the neutralizing antibody response following pre-exposure rabies immunization: validation of a new booster dose strategy. *Vaccine.* 1 juin 2000;18(24):2661-7.

46. HCSP. Avis sur le projet de Stratégie nationale de santé [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 nov [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=642>
47. Risques de rage en Suisse [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/article/doi/fms.2016.02719/>
48. Khawplod P, Wilde H, Benjavongkulchai M, Sriaroon C, Chomchey P. Immunogenicity Study of Abbreviated Rabies Preexposure Vaccination Schedules. *J Travel Med* [Internet]. 2007 [cité 18 mars 2018];14. Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1111/j.1708-8305.2007.00120.x>
49. Kamoltham T, Thinyounyong W, Phongchamnaphai P, Phraisuwan P, Khawplod P, Banzhoff A, et al. Pre-Exposure Rabies Vaccination Using Purified Chick Embryo Cell Rabies Vaccine Intradermally is Immunogenic and Safe. *J Pediatr*. 1 août 2007;151(2):173-7.
50. Mills DJ, Lau CL, Fearnley EJ, Weinstein P. The immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule--a case series of 420 travelers. *J Travel Med*. 2011;18(5):327-32.
51. Khawplod P, Jaijaroensup W, Sawangvaree A, Prakongsri S, Wilde H. One clinic visit for pre-exposure rabies vaccination (a preliminary one year study). *Vaccine*. 19 avr 2012;30(19):2918-20.
52. Lau CL, Hohl N. Immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule using a purified chick embryo cell vaccine: an observational study. *Travel Med Infect Dis*. déc 2013;11(6):427-30.
53. Jonker EFF, Visser LG. Single visit rabies pre-exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post-exposure vaccination: results of a dose-finding study. *J Travel Med*. 1 sept 2017;24(5).
54. Soentjens P, Andries P, Aerssens A, Tsoumanis A, Ravinetto R, Heuninckx W, et al. Pre-exposure intradermal rabies vaccination: a non-inferiority trial in healthy adults on shortening the vaccination schedule from 28 to 7 days. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 25 juin 2018;
55. De Pijper CA, Stijnis C, Grobusch MP. WHO bites back rabies pre-travel vaccination schedules - Implications for travel medicine. *Travel Med Infect Dis*. juin 2018;23:4-5.

56. Jelinek T, Burchard G, Dieckmann S, Buhler S, Paulke-Korinek M, Nothdurft H, et al. Short-Term Immunogenicity and Safety of an Accelerated Pre-Exposure Prophylaxis Regimen with Japanese Encephalitis Vaccine in Combination with a Rabies Vaccine: a Phase III, Multicenter, Observer-Blind Study. *J Travel Med.* 2015;22(4):225-231.
57. Cramer J, Jelinek T, Paulke-Korinek M, Reisinger E, Dieckmann S, Alberer M, et al. One-year immunogenicity kinetics and safety of a purified chick embryo cell rabies vaccine and an inactivated Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine administered concomitantly according to a new, 1-week, accelerated primary series. *J Travel Med [Internet].* 2016;23(3). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01260619/full>
58. Kamoltham T, Thinyounyong W, Khawplod P, Phraisuwan P, Phongchamnaphai P, Anders G, et al. Immunogenicity of Simulated PCECV Postexposure Booster Doses 1, 3, and 5 Years after 2-Dose and 3-Dose Primary Rabies Vaccination in Schoolchildren. *Adv Prev Med.* 2011;2011:403201.
59. Khawplod P, Wilde H, Sriaroon C, Chomchey P, Kamolthum T, Sitprijia V. One or three intradermal injections within one week for rabies pre-exposure immunization. *Dev Biol.* 2008;131:393-401.
60. Feysaguet M, Dacheux L, Audry L, Compoint A, Morize JL, Blanchard I, et al. Multicenter comparative study of a new ELISA, PLATELIA RABIES II, for the detection and titration of anti-rabies glycoprotein antibodies and comparison with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) on human samples from vaccinated and non-vaccinated people. *Vaccine.* 8 mars 2007;25(12):2244-51.
61. Cliquet F, Aubert M, Sagne L. Development of a fluorescent antibody virus neutralisation test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralising antibody. *J Immunol Methods.* 1 mars 1998;212(1):79-87.

IX. Annexes

Annexe 1: communiqué de presse de l'ARS Rhône-Alpes du mardi 10 octobre 2017

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Mardi 10 octobre 2017

Délégation à l'information et à la communication

Contact : Cécilia HAAS

04 27 86 55 40 – cecilia.haas@ars.sante.fr



Un cas de rage confirmé dans le Rhône

Chez un enfant de 10 ans qui a contracté la maladie lors d'un séjour à l'étranger

Ce lundi 9 octobre, le centre national de référence (CNR) de la rage à l'Institut Pasteur a confirmé biologiquement le diagnostic d'un cas de rage chez un enfant de 10 ans habitant dans le Rhône et hospitalisé depuis le 4 octobre.

Sa contamination a eu lieu lors d'un séjour au Sri Lanka sur la plage de Dikwella en août dernier où cet enfant a été mordu par un chiot porteur de la maladie.

AUCUNE TRANSMISSION INTER-HUMAINE DE LA RAGE DÉMONTRÉE À CE JOUR DANS LE MONDE

Aucune transmission interhumaine de cette maladie n'a été démontrée à ce jour dans le monde, en dehors de très rares contaminations lors de greffes de cornées ou d'organes à partir d'un donneur infecté.

Le risque de transmission interhumaine de la rage est donc théorique.

Toutefois, compte tenu de la gravité de la maladie déclarée, du risque théorique, l'Agence régionale de santé Auvergne-Rhône-Alpes a identifié les personnes ayant été au contact direct avec la salive ou les larmes de cet enfant, particulièrement la famille de l'enfant, ses camarades proches et les soignants qui l'ont pris en charge.

Un contact est en train d'être pris avec chacune d'elles afin que le centre antirabique de Lyon les reçoive en consultation médicale pour évaluer, au cas par cas, la nécessité d'une vaccination antirabique.

RECOMMANDATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE

La France est officiellement reconnue indemne de rage (hors chauves-souris) depuis 2001 et le dernier cas autochtone chez l'homme remonte à 1924. Depuis 1970, 23 cas de rage ont été observés chez l'homme en France métropolitaine, tous ayant contracté la maladie à l'étranger dans des zones où circule le virus, pour la quasi-totalité suite à une morsure par un animal malade.

Dans le monde, la rage continue donc de sévir chez l'homme dans de nombreux pays, notamment en Asie et en Afrique, où le chien reste le principal vecteur de la maladie. Elle circule également et dans une moindre mesure dans de très nombreuses autres régions tels certains pays d'Europe Centrale et de l'Est, dans le Moyen-Orient ou sur le continent américain.

La vaccination préventive contre la rage peut alors être recommandée pour les voyageurs dont le séjour est prolongé ou aventureux et en situation d'isolement, ainsi que chez les enfants en bas-âge voyageant dans les zones à haut risque (en particulier où la rage véhiculée par le chien circule).

Voyageurs

POUR PRÉPARER VOTRE VOYAGE ET CONNAÎTRE LES RECOMMANDATIONS VACCINALES, CONSULTEZ LE SITE DE L'INSTITUT PASTEUR :

<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/preparer-son-voyage>

AGENCE RÉGIONALE DE SANTÉ AUVERGNE-RHÔNE-ALPES
241 rue Garibaldi – CS 93383 – 69418 Lyon cedex 03
04 72 34 74 00 – www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr

Dans tous les cas, il est rappelé aux voyageurs **de ne pas entrer en contact** avec des animaux inconnus, domestiques ou sauvages (chiens, chats, singes...).

En cas de contact (griffures, morsure, léchage sur plaie ou peau lésée ou sur muqueuse), il convient de réaliser immédiatement un lavage soigneux à l'eau et au savon (15 minutes si possible), de désinfecter la plaie et de consulter le plus rapidement possible un médecin d'un centre antirabique afin d'évaluer la nécessité de mettre en place une prophylaxie de post-exposition adaptée (vaccination, avec éventuellement sérothérapie). La mise en place de ces dispositions permet d'écarter dans tous les cas tout risque d'infection.

Il est également rappelé l'obligation de ne pas importer des animaux sans respecter la réglementation en vigueur, notamment des pays où circule le virus.

CONTAMINATION CHEZ L'HOMME ET SYMPTÔMES

La rage se transmet accidentellement **par morsure, griffure ou léchage sur plaie, peau lésée ou muqueuse** d'un animal infecté, essentiellement les chiens dans les régions où sévit cette maladie.

Maladie presque constamment mortelle une fois déclarée, la rage est responsable d'environ **59 000 décès par an dans le monde**. Il n'existe à ce jour aucun traitement efficace une fois la maladie déclarée.

Cette maladie est une encéphalite, c'est-à-dire une infection du cerveau et ses symptômes sont très variables. Ils se présentent notamment par :

- une modification du comportement (agitation/agressivité)
- des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma,
- plus rarement des troubles moteurs (engourdissement d'un membre, paralysie) ou des difficultés pour parler.

L'incubation chez l'homme est de durée variable, **en moyenne de 20 à 60 jours** mais elle peut aller à plusieurs mois dans certains cas.

UN VACCIN ANTIRABIQUE EFFICACE AVANT L'APPARITION DES SYMPTÔMES

Lorsqu'une personne présente des risques de contamination, un traitement post-exposition peut être décidé par le centre antirabique, au regard du contexte et du lieu géographique de l'exposition.

Elle consiste en plusieurs injections intramusculaires de vaccin réparties sur moins d'un mois. Elle est bien tolérée. Elle doit être effectuée le plus rapidement possible après l'exposition.

Ce traitement préventif est efficace à 100% et prévient l'apparition de la maladie dès lors qu'il est administré avant l'apparition des symptômes.

Pasteur

CENTRE NATIONAL
DE RÉFÉRENCE DE
LA RAGE À L'INSTITUT
PASTEUR

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

Vaccination

CENTRE ANTIRABIQUE
DE LYON

<http://www.isbasante.com/accueil.php>

Vaccins antirabiques humains produits dans le monde (source : Groupe SAGE de l'OMS : Proposed revision of the policy on rabies vaccines and immunoglobulins)

Vaccine ^a	Brand	Producer	Country	Cell line	WHO Pre-qualified	Type
PVRV	NA	Butantan Institute	Brazil	Vero cells	NO	Liquid
HDCV	Chengdu Kanghua	Changdu Kanghua	China	Human diploid cells	NO	Lyoph
PVRV	SPEEDA	Liaoning Chengda co., LTD	China	Vero cells	NO	Lyoph

PVRV	NA	Changchun Changsheng Life Sciences Ltd.	China	Vero cells	NO	Lyoph
PVRV	NA	Guangzhou Nuocheng biological products co., LTD	China	Vero cells	NO	Lyoph
PVRV	NA	Ningbo RongAn biological pharmaceutical co., LTD	China	Vero cells	NO	Lyoph
PVRV	NA	Jilin Maifeng biological pharmaceutical co., LTD	China	Vero cells	NO	Liquid
PPHKCV	NA	Zhongke biological pharmaceutical co., LTD	China	Hamster Kidney Cells	NO	Liquid
PPHKCV	NA	Henan Yuanda biological pharmaceutical co., LTD	China	Hamster Kidney Cells	NO	Liquid
PIKA rabies vaccine, inactivated, with a TLR3-based adjuvant		Yisheng Biopharma Inc	China	Vero cell	NO	?
PVRV	Verorab	Sanofi Pasteur	France	Vero cells	YES	Lyoph
HDCV	Imovax	Sanofi Pasteur	France	Human diploid cells	NO	Lyoph
PCECV	Rabavert	GSK	Germany	Chick embryo cells	YES	Lyoph
PCECV	Rabipur	GSK	India	Chick embryo cells	YES	Lyoph
HDCV	Rabivax	Serum Institute of India	India	Human diploid cells	NO	Liquid
PDEV	Lyssavac-N /Vaxirab	Zydus-Cadila	India	Duck embryo cells	Production stopped	Lyoph
PCECV	Vaxirab-N	Zydus-Cadila	India	Chick embryo cells	NO, successor of Vaxirab	Lyoph
PVRV	Indirab	Bharat Biotech	India	Vero cells	NO	Lyoph
PVRV	Abhayrab	Indian Immunologicals	India	Vero cells	NO	Lyoph
BHKV	'Вакцинация КОКАВ	Tarasevich Institute	USSR	BHK	NO	??
NTV	?	?	Bolivia	Mouse brain	NO	Liquid?
NTV	?	Pasteur Institute Algiers	Algeria	Mouse brain	NO	Liquid?
NTV	?	Ethiopian Public Health Institute	Ethiopia	Sheep brain?	NO	Liquid?
NTV	?	?	Argentina	Sheep brain?	NO	Liquid?

Fiche de déclaration de l'étude RABICOURT auprès de la CNIL – Mai 2018

 Informatique et Libertés Registre des traitements de données à caractère personnel		université de BORDEAUX
FINALITÉ	MED - Evaluation d'une vaccination pré-exposition rabique raccourcie à 2 doses	
DESCRIPTION ET OBJECTIFS (DÉTAILS DES FINALITÉS)	Etude rétrospective afin d'évaluer l'immunogénicité du schéma raccourci à 2 doses du vaccin antirabique administré en prophylaxie préexposition chez les voyageurs internationaux devant séjourner en zone à haut risque de rage. Evaluer l'immunogénicité des éventuels schémas de rattrapage chez les voyageurs non immuns avec le schéma court avant le départ. Identifier les caractéristiques et facteurs associés à la non réponse vaccinale chez les sujets vaccinés avant leur voyage. Recueil et analyse rétrospective à partir du dossier médical comprenant des données de pratique professionnelle courante. Extraction des données pertinentes pour constitution d'une base de données pseudoanonymisée sur Excel.	
CIL DÉSIGNÉ	Chantal Durand	
ENTITÉ	Université de Bordeaux	
RESPONSABLE DE TRAITEMENT	Université de Bordeaux	
RESPONSABLE DE LA MISE EN OEUVRE	Département de médecine générale	
GESTIONNAIRE DU DROIT D'ACCÈS	Département de médecine générale	
DATE DE MISE EN OEUVRE	23/05/2018	
CATÉGORIES DE PERSONNES CONCERNÉES	Voyageurs Internationaux voyageant en zone endémique rabique et nécessitant un prophylaxie pré-exposition anti-rabique se présentant au Centre de vaccination international Santé voyage – CHU de Bordeaux	
Type de données	Destinataires	Durée de conservation des données
code identification, âge, profession, durée de voyage, antécédents, vaccins proposés et faits, sérologie antirabique après vaccination	le thésard et son directeur	destruction des données à l'issue de la soutenance de la thèse
DATE D'INSCRIPTION AU REGISTRE	25/05/2018	
AUTEUR ORIGINAL DE LA FICHE	Chantal Durand	
Type de formalité	DN - Déclaration	
Nom du logiciel		
N° Déclaration CNIL		
Export hors UE	Non	
EXPORT HORS UE : DÉTAILS	pas d'export hors ue	
Vérification : Information	par remise d'une note d'information et de consentement	
Vérification : Sécurité	les données sont stockées et traitées sur un ordinateur du CHU, elles ont été pseudo-anonymisées à l'aide d'une table de correspondance conservée sur un support différent. L'ordinateur est protégé par un mot de passe, un anti-virus et un parefeu.	
Pièces jointes		

EN TANT QUE SIGNATAIRE DU TRAITEMENT, JE CERTIFIE L'EXACTITUDE DES INFORMATIONS PORTÉES SUR CETTE DÉCLARATION. J'AI PRIS CONNAISSANCE DES ÉVENTUELLES ALERTES DU CORRESPONDANT INFORMATIQUE ET LIBERTÉS (CIL).

Date : 30.05.2018 Nom : PISTONE Signature :  **Dr Thierry PISTONE**
 Praticien Hospitalier
 Santé-Voyages et Médecine Tropicale
 CHU-SAINT-ANDRE - 1, rue Jean Burquet
 33075 BORDEAUX Cedex

CETTE DÉCLARATION SIGNÉE EST À RETOURNER À CIL@U-BORDEAUX.FR AFIN DE VALIDER SON ENREGISTREMENT DANS LE REGISTRE DE L'UNIVERSITÉ. TOUTE MODIFICATION OU SUPPRESSION DES INFORMATIONS CI-DESSUS DEVRA ÊTRE SIGNALÉE À CIL@U-BORDEAUX.FR.

Tableau 9 : Synthèse des schémas courts de prophylaxie vaccinale antirabique pré-exposition retrouvés dans la revue de la littérature

Auteurs et année de la publication	Vaccin	Voie d'administration	Schéma vaccinal		Immunogénicité vaccinale n/N (%)		
Khawplod P. et coll. 2007 (48)	Verorab® = PVRV	ID et IM	2 doses de 0,1ml à J0, J3, J7 (ID)	13/16 (81%) à J365		16/16 (100%) après rappel	
			1 dose de 1ml à J0, J3, J7 (IM)	16/20 (81%) à J365		20/20 (100%) après rappel	
			2 doses de 0,1ml à J0 (ID)	5/13 (38%) à J365		10/10 (100%) après rappel	
Kamoltham T. et coll. 2007 (49) et 2011 (58)	Rabipur® = PCECV	ID	1 dose de 0,1ml à J0 et J28 (ID)	42/43 (98%) à J49	81/81 (100%) Après rappel à 1an	47/47 (100%) Après rappel à 3 ans	79/79 (100%) Après rappel à 5 ans
Mills DJ. et coll. 2011 (50)	Imovax Rabies® = HDCVR	ID	2 doses de 0,1ml à J0 et J7 (ID)	397/420 (94,5%) à J21			
Khawplod P. et coll. 2012 (51)	Rabipur® = PCECV	ID et IM	2 doses de 0,1ml à J0 (ID)	30/39 (76%) à J35			
			1 dose de 1 ml à J0 (IM)	32/33 (96%) à J35			
Lau CL. et coll. 2013 (52)	Rabipur® = PCECV	ID	2 doses de 0,1ml à J0 et J7 (ID)	51/54 (94,5%) à J28			
Jelinek T. et coll. 2015 (56)	Rabipur® = PCECV	IM	1 dose de 1ml à J0, J3 et J7 (IM)	208/209 (100%) à J14		203/206 (99%) à J35	
Cramer P et coll. 2016 (57) <i>(suite étude Jelinek, 2015)</i>	Rabipur® = PCECV	IM	cf. ci-dessus, étude Jelinek.	150/200 (75%) à J180		135/199 (68%) à J365	

Auteurs et année de la publication	Vaccin	Voie d'administration	Schéma vaccinal	Immunogénicité vaccinale n/N (%)	Auteurs et année de la publication
Jonker E. et coll 2017 (53)	Verorab® = PVRV	ID et IM	1 dose de 0,2 ml à J0 (ID)	9/10 (90%) à J28	100% après rappel à 1 an
			1 dose de 0,4 ml à J0 (ID)	5/5 (100%) à J28	100% après rappel à 1 an
			1 dose de 0,6ml à J0 (ID)	5/5 (100%) à J28	100% après rappel à 1 an
			1 dose de 1 ml à J0 (IM)	9/10 (90%) à J28	100% après rappel à 1 an
Soentjens P. et coll 2018 (54)	Imovax Rabies® = HDCVR	ID	2 doses de 0,1 ml à J0 et J7 (ID)	183/183 (100%) après rappel entre 1 et 3 ans	
De Pijper CA. et coll. 2018 (55)	Verorab® = PVRV	ID	1 dose de 0,1ml à J0 et J7 (ID)	427/430 (99,3%) entre J21 et J28	

Schéma 12 : durée du séjour des 19 voyageurs ayant reçu une PrEP raccourcie à 2 doses, étude RABICOURT

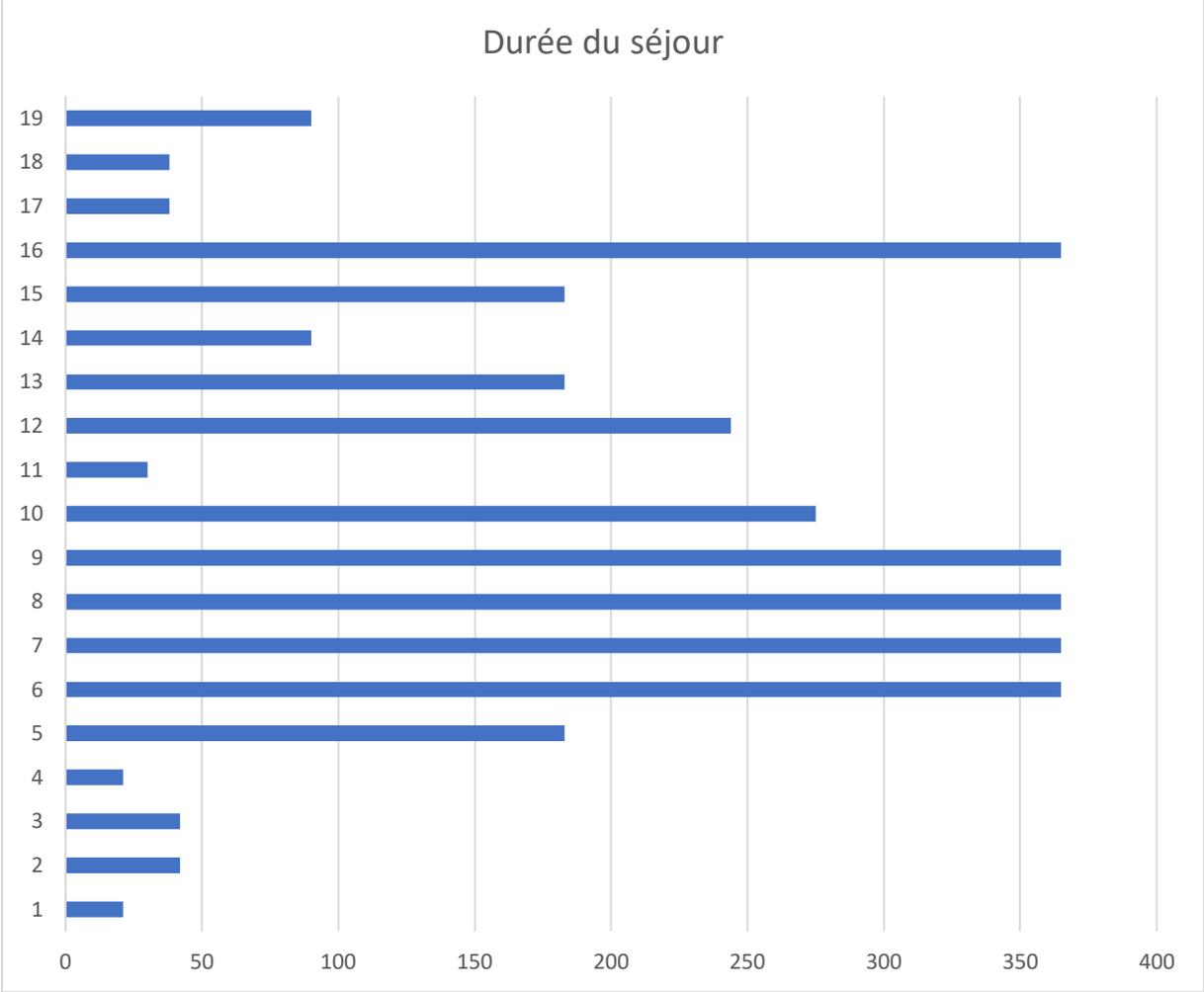


Tableau 10 : résumé des destinations et des durées de voyage des 19 voyageurs ayant reçu une PrEP raccourcie à 2 doses, étude RABICOURT

Cas	Destination	Type de voyage	Durée (j)
Cas n°1	Thaïlande	Tourisme	21
Cas n°2	Vietnam, Cambodge	Tourisme	42
Cas n°3	Vietnam, Cambodge	Tourisme	42
Cas n°4	Thaïlande	Tourisme	21
Cas n°5	Indonésie, Bali	professionnel	183
Cas n°6	Monde	professionnel	365
Cas n°7	Inde, Indonésie, Viêt-Nam, Thaïlande, Nouvelle Zélande	Tourisme	365
Cas n°8	monde	Tourisme	365
Cas n°9	Monde	Tourisme	365
Cas n°10	Monde	Tourisme	275
Cas n°11	Thaïlande, Laos	Tourisme	30
Cas n°12	Monde	Tourisme	244
Cas n°13	Indonésie, Thaïlande, Vietnam	Professionnel	183
Cas n°14	Cambodge, Vietnam, Laos, Thaïlande, philippines, Malaisie	Tourisme	90
Cas n°15	Monde	Tourisme	183
Cas n°16	monde	Tourisme	365
Cas n°17	Vietnam, Cambodge	Tourisme	38
Cas n°18	Vietnam, Cambodge	Tourisme	38
Cas n°19	Monde	Tourisme	90

Tableau 11 : Caractéristiques démographiques, épidémiologiques et séroconversion parmi les 19 voyageurs ayant reçu une PrEP raccourcie à 2 doses, étude RABICOURT

Patient N°	Sexe	Âge (ans)	ATCD Comorbidités	Destination Pays	Durée Séjour (j)	Date J0 PrEP CVI	Délai J0 – Départ (j)	Date Séro 1	Titre Ac1 ELISA (UI/ml)	Titre Ac1 RFFIT (UI/ml)	Date Séro 2	Titre Ac 2 ELISA/RFFIT(UI/ml)
1	M	18	Ostéosarcome du Fémur	Thaïlande	21j	18/01/2018	17j	31/01/2018	0,18	9,8	11/04/2018	0,6 UI/ml
2	F	65		Vietnam, Cambodge	42j	20/12/2017	24j	11/01/2018	0,14	8,9		
3	M	63	Cancer de la prostate	Vietnam, Cambodge	42j	20/12/2017	24j	11/01/2018	0,2	11,8		
4	M	14		Thaïlande	21j	18/01/2018	17j	31/01/2018	0,6	8,9	11/04/2018	1,4 UI/ml
5	F	21		Indonésie, Bali	183j	29/12/2017	58j	18/01/2018	1	9,8		
6	M	31		Tour du monde	365j	22/12/2017	20j	16/01/2018	0,35	9,8	02/03/2018	3,0 / 54,5
7	M	32		Inde, Indonésie, Viêt-Nam, Thaïlande, Nouvelle Zélande	365j	13/12/2017	33j	26/01/2018	3,58	10,9		

Patient N°	Sexe	Âge (ans)	ATCD Comorbidités	Destination Pays	Durée Séjour (j)	Date J0 PrEP CVI	Délai J0 – Départ (j)	Date Séro 1	Titre Ac1 ELISA (UI/ml)	Titre Ac1 RFFIT (UI/ml)	Date Séro 2	Titre Ac 2 ELISA/RFFIT(UI/ml)
8	F	28		Tour du monde	365j	04/01/2018	31j	01/02/2018	3,1	26,9		
9	F	28		Tour du monde	365j	04/01/2018	31j	01/02/2018	1,3			
10	F	26	PR (méthotrexate)	Tour du monde	275j	02/01/2016	30j	24/01/2018	0,7	1,2		
11	M	31		Thaïlande, Laos	30j	03/01/2018	32j	20/01/2018	3,86	65,5		
12	M	32		Tour du monde	244j	02/01/2018	31j	23/01/2018	1,6	26,9		
13	F	22		Indonésie, Thaïlande, Vietnam	183j	28/12/2017	30j	18/01/2018	3,3	54,5		
14	F	29	Troubles psychiatriques	Cambodge, Vietnam, Laos, Thaïlande, philippines, Malaisie	90j	18/12/2018	31j	11/01/2018	1,3	54,5		
15	M	25		Tour du monde	183j	21/12/2017	35j	17/01/2018	3,07	49,5		
16	M	27		Tour du monde	365j	27/12/2017	19j	16/01/2018	1,7	65,5		
17	M	62	Cholestérol	Vietnam, Cambodge	38j	26/12/2017	36j	16/01/2018	1	9,8		

Patient N°	Sexe	Âge (ans)	ATCD Comorbidités	Destination Pays	Durée Séjour (j)	Date J0 PrEP CVI	Délai J0 – Départ (j)	Date Séro 1	Titre Ac1 ELISA (UI/ml)	Titre Ac1 RFFIT (UI/ml)	Date Séro 2	Titre Ac 2 ELISA/RFFIT(UI/ml)
18	F	63	Maladie de Basedow	Vietnam, Cambodge	38j	26/12/2017	36j	16/01/2018	2,9	59,5		
19	F	21		Chili, Bolivie, Pérou, Brésil, Argentine	365j	05/01/2018	35j	05/02/2018	3,3	164		

Tableau 12 : caractéristiques démographiques des voyageurs et séroconversion ELISA entre J15 et J21 après la 1ère injection vaccinale, parmi les 19 voyageurs ayant reçu une PrEP raccourcie à 2 doses, étude RABICOURT

	N	Pourcentage
Nombre Total de voyageurs	19	100%
Sexe		
Homme	10	52%
Femme	9	48%
Groupes d'âge :		
<20 ans	2	10%
20-59 ans	13	69%
>60 ans	4	21%
Nombre Total de Séroconversion ELISA	15	79%
Séroconversion en ELISA par sexe		
Homme	7	70%
Femme	8	88%
Séroconversion en ELISA par âge		
<20 ans	1	50%
20-59 ans	13	100%
>60 ans	2	50%
Taux d'anticorps (UI/ml) en ELISA		
< 0,5	4	21%
0,5 - 2,49	8	42%
2,5 - 4,0	7	37%
>4,0	0	0%

Tableau 13 : Niveau d'immunogénicité entre J15 et J21 après la 1ère injection vaccinale suivant l'âge et le sexe parmi les 19 voyageurs ayant reçu une PrEP, étude RABICOURT

Variable	Classe	Effectifs	Moyenne ELISA / RFFIT (UI/ml)	Médiane ELISA / RFFIT (UI/ml)	IQ 25 ELISA / RFFIT (UI/ml)	IQ 75 ELISA / RFFIT (UI/ml)
Âge (ans)	< 20	2	0,4 / 9,35	0,4 / 9,35	0,3 / 9,12	0,5 / 9,75
	20-59	13	2,15 / 44,92	1,7 / 38,2	1,3 / 10,62	3,3 / 57,25
	>60	4	1,07 / 22,5	0,6 / 10,8	<0,5 / 9,58	1,47 / 23,72
Sexe	Homme	10	1,6 / 35,97	1,3 / 19,35	0,3 / 9,8	2,73 / 54,5
	Femme	9	1,9 / 47,41	1,3 / 40,7	1 / 9,57	3,1 / 55,75
Total		19	1,74 / 35,97	1,3 / 19,35	0,65 / 9,8	3,08 / 54,5

Schéma 13 : Taux d'anticorps antirabiques en ELISA (UI/ml) et en RFFIT (UI/ml) parmi les 19 voyageurs ayant reçu une PrEP, étude RABICOURT

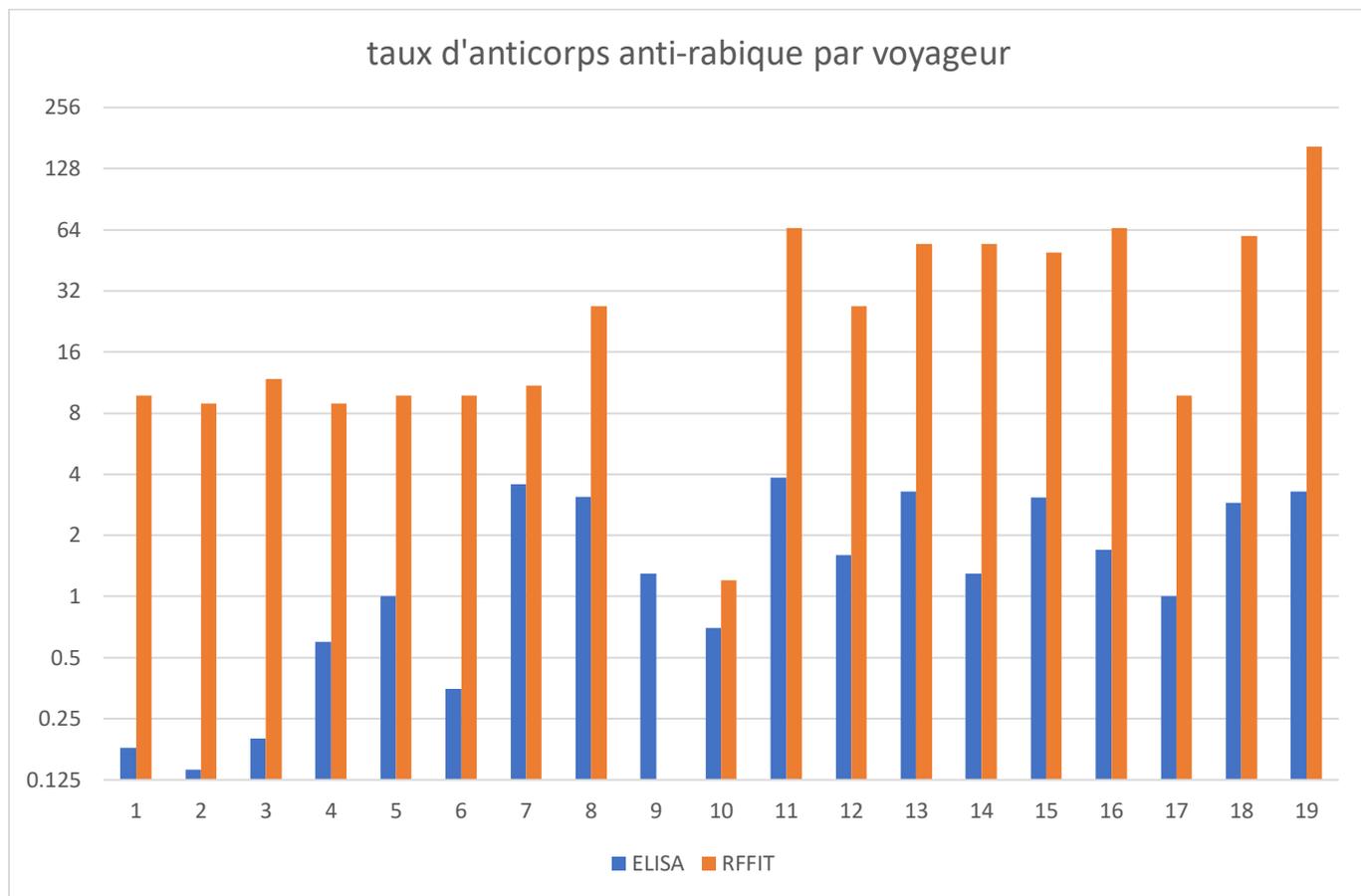
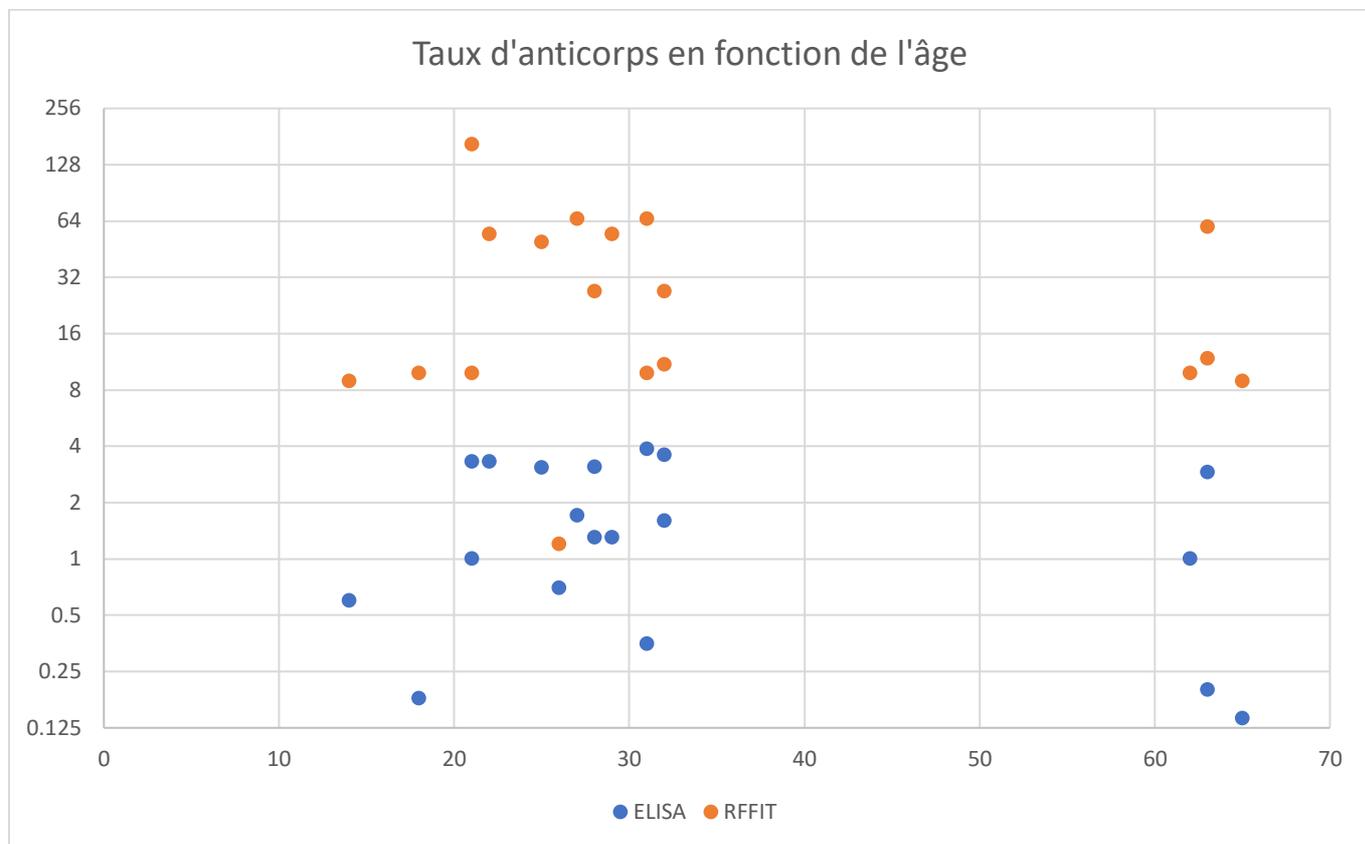


Schéma 14 : Taux d'anticorps antirabiques en fonction de l'âge en ELISA (UI/ml) et en RFFIT (UI/ml) parmi les 19 voyageurs ayant reçu une PrEP, étude RABICOURT



Annexe 2 : consentement patient étude RABICOURT

ETUDE rétrospective sur le schéma vaccinal court antirabique Chez les voyageurs internationaux

Promoteur de la recherche : Service de Santé Voyages et Médecine Tropicale, CHU Bordeaux, Hôpital Saint-André, 1 rue Jean Burguet, 33075 Bordeaux Cedex

Investigateurs principaux : Dr Thierry PISTONE, investigateur principal, Santé Voyages, CHU Bordeaux ; Pr Denis MALVY, responsable des unités des Maladies Tropicales et du voyageur, CHU de bordeaux ; Dr Jean-Benoît ZABBÉ Interne de Maladies Infectieuses & Tropicales, Santé Voyages, CHU de Bordeaux

**** Note d'information pour Consentement éclairé ****

Madame, Monsieur,

Un investigateur vous propose de participer à une recherche clinique dont le CHU de Bordeaux est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre investigateur. Dans la situation des enfants mineurs, le consentement de l'autorité parentale est requis.

Pourquoi cette étude ? La rage est une maladie virale transmise par morsure(s) ou griffure(s) d'animal infecté par la rage. La vaccination antirabique peut être recommandée à tous les voyageurs partant en zone dite « à risque de rage » même pour les séjours court. Pour cela, le schéma vaccinal actuellement en place en France recommande 3 doses vaccinales puis de vérifier si le sujet vacciné est immunisé en dosant le taux d'anticorps antirabique qui doit être ≥ 0.5 UI/L.

Quelques études récentes ont démontré qu'un schéma vaccinal court avec 2 doses chez des adultes jeunes, est aussi efficace en terme d'immunogénicité qu'un schéma standard avec 3 doses. Le groupe SAGE de l'OMS a en conséquence recommandé ce schéma court depuis septembre 2017 mais la France a temporisé et est en cours d'évaluation des termes d'application d'un tel schéma court chez les voyageurs internationaux, y compris les populations fragiles (enfants, personnes âgés, immunodéprimés...).

Cette étude permettrait de compléter les données parcellaires de la bibliographie et de préciser pour la France et l'OMS, le périmètre d'indication de la PreEP 2 doses chez les voyageurs séjournant en zone d'endémie rabique.

Quel est l'objectif de cette étude ? L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'immunogénicité du schéma raccourci 2 dose du vaccin anti-rabique administré en prophylaxie pré-exposition chez des voyageurs avant leur séjour en zone à haut risque de rage Cette étude a pour objectif de conforter les recommandations de l'OMS et de les appliquer en France. Par ailleurs, elle permettrait dans une moindre mesure d'émettre des hypothèses sur les causes d'échecs de ce schéma vaccinal court chez les sujets non-répondeurs (c'est à dire n'ayant pas un taux d'anticorps protecteur après 2 doses de vaccin).

Comment va se dérouler cette étude ? Cette étude analysera de manière rétrospective vos données sérologiques et épidémiologiques que vous avez déjà renseignés en consultant au Service de santé voyage et médecine tropicale. Il peut vous être demandé un complément d'information ultérieurement. C'est une étude monocentrique propre au CHU de Bordeaux.

A qui s'adresse cette étude ? Cette étude s'adresse à toutes les personnes majeures et mineures s'étant présentées au centre de vaccination de Santé Voyages pour y effectuer une vaccination antirabique liée à leur départ à l'étranger dans les semaines suivantes, et ayant bénéficié d'un schéma vaccinal court de deux doses entre Décembre 2017 et Février 2018.

En cas de mineurs, le consentement de l'autorité parentale est requis.

Que vous demandera-t-on ? Une demande de consentement est jointe à ce courrier, nous permettant de recueillir votre accord pour utiliser les données épidémiologiques et les résultats de sérologie antirabique que vous avez effectués au décours de cette vaccination. Ces données seront utilisées de manière anonymisée. Vous pouvez également être recontacté si vous l'accepter pour des précisions d'information épidémiologique nécessaire à l'étude.

Quels sont vos droits ? Votre investigateur doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous êtes libre de vous retirer de cette étude à n'importe quel moment et quel qu'en soit le motif.

Dans le cadre de la recherche clinique à laquelle le CHU de Bordeaux vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée. A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de Bordeaux. Vous avez le droit de vous y opposer.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, cette recherche a obtenu un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre investigateur toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

En vous en remerciant,

Consentement : (à remplir et à signer par le voyageur)

Je soussigné(e) (nom, prénom) certifie avoir lu et compris ce document d'information.

J'accepte que mes données, ou celles de mon enfant mineur, recueillies lors de ma consultation à santé voyage soit utilisées de manière anonyme et éventuellement d'être recontacté pour des précisions d'information rapide.

par téléphone : et/ou par e-mail :

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé et anonyme.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais et l'on m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation ou celle de mon enfant mineur à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer l'investigateur qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai pris connaissance que cette recherche a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi « Informatique et Libertés » (article 40), s'exerce à tout moment auprès du Dr PISTONE, du Pr MALVY et du Dr ZABBE (interne).

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires à l'investigateur qui m'a proposé de participer à cette recherche, n° téléphone : 05 56 79 58 17 (Santé Voyages, CHU Bordeaux).

J'accepte librement de participer à cette étude / que mon enfant mineur participe à cette étude, dans les conditions précisées dans ce document d'information.

Fait à, le

Fait à, le

Signature du Participant/ Parent:

Signature de l'investigateur :

Annexe 3 : dossier médical de santé voyage

SANTE - VOYAGES

N° fiche :

A. A REMPLIR PAR LE PATIENT : (entourer les mentions utiles)

Médecin Traitant (Nom / Ville) :

...../.....

Date :.....

Comment avez-vous connu Santé-Voyages ? : Médecin traitant / Pharmacie / Hôpital / Ami(s) / Famille / Presse / Internet / Autre :.....

Vous avez pris RDV Santé-Voyages pour: Fièvre jaune Pb rupture stock vaccin Conseil

1- ETAT CIVIL :

NOM :..... **PRENOM :**.....

ADRESSE complète :.....

E-mail @:..... **Tél**

a) **SEXE: Masculin / Féminin** **POIDS:.....kg** **DATE**
NAISSANCE:

Lieu de naissance: ville.....pays.....

b) **Pays de résidence:**..... **Si né à**
l'étranger, Année d'installation en France:..... **Nombre de**
frères + sœurs :..... **Pays de naissance mère:**.....
père:.....

Nombre de personnes vivant actuellement au domicile (adultes et enfants):

Situation actuelle ? (1 seule réponse): Etudiant/élève Retraité Sans Emploi

En activité / Travail, préciser votre **Profession** :.....

Niveau d'Etudes (1 seule réponse): Etudes supérieures Bac Brevet Primaire

2- PAYS DE DESTINATION: PAYS 1 (Principal) :

PAYS 2 : **PAYS 3 :**

AUTRES :

Tour du Monde : oui non **Personnel Navigant :** oui non

DATE DE DEPART :

DUREE DU SEJOUR : (1 réponse à préciser en Jours OÙ Semaines OÙ Mois OÙ Années)

/...../ Jours /...../ Semaine(s) /...../ Mois /...../ Année(s)

MOTIF PRINCIPAL DE SEJOUR (cocher 1 seule réponse) :

Voyage organisé Tourisme individuel/Sac à dos Séjour au pays d'origine (natif ou non)

Professionnel/Etudes < 6 mois Expatriation > 6 mois Humanitaire

MODE DE VIE SUR PLACE (entourer) :

Alimentation type Occidentale / Locale / Les 2

Séjour en..... Ville / Brousse / Les 2

Chambre avec Climatisation..... Oui / Non / ne sait pas

Envisagez-vous une activité particulière? Plongée / Bouteille / Trekking / autre :.....

A remplir par le PATIENT : (cocher ou entourer les mentions utiles)

3- ANTECEDENT(S) DE VOYAGE(S):

Avez-vous déjà **Voyagé** et/ou **Véçu** en région(s) « Est » ou « Sud » du Monde ?oui / non

Si Oui, merci de renseigner le tableau ci-dessous (cochez et précisez) :

Région(s) Sud et Est du Monde	Préciser +++ Pays ou Territoire(s)	Durée cumulée totale (1 réponse par région du monde)
<input type="checkbox"/> Europe de l'Est <input type="checkbox"/> Russie	 jours / mois/an(s)
<input type="checkbox"/> Sous-Continent Indien <input type="checkbox"/> Océan Indien (hors DOM)	<input type="checkbox"/> Inde <input type="checkbox"/> Pakistan <input type="checkbox"/> Népal <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sri Lanka <input type="checkbox"/> Maurice <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Madagascar <input type="checkbox"/> Comores <input type="checkbox"/> jours / mois/an(s)
<input type="checkbox"/> Afrique du Nord	 jours / mois/an(s)
<input type="checkbox"/> Afrique Sub-Saharienne : <input type="checkbox"/> Ouest <input type="checkbox"/> Centrale <input type="checkbox"/> Est <input type="checkbox"/> Australe (Sud)	 jours / mois/an(s)
<input type="checkbox"/> DOM-TOM :	 jours / mois/an(s)
<input type="checkbox"/> Amérique Latine (hors DOM)	 jours / mois/an(s)
<input type="checkbox"/> Asie <input type="checkbox"/> Pacifique (hors TOM)	 jours / mois/an(s)

4- ETAT DE SANTE

Avez-vous de la FIEVRE en ce moment ?oui / non

Pour les femmes : êtes-vous ENCEINTE ?oui / non

a) **Antécédents Médicaux Personnels = Important (entourer : préciser....) :**

Episode de Jaunisse nouveau-né enfance adulte **oui / non / ne sait pas**

Hépatite virale (préciser : A / B / C / E ?) : **oui / non / ne sait pas**

Maladie du Thymus / Thymectomie/ Myasthénie : **oui / non / ne sait pas**

Déficit immunitaire : Séro HIV+ / Transplanté : **oui / non / ne sait pas**

Cancer : **oui / non / ne sait pas**

Diabète : **oui / non / ne sait pas**

Maladie rénale : **oui / non / ne sait pas**

Maladie(s) du Coeur / Artérite / Hypertension Artérielle : **oui / non / ne sait pas**

Phlébite / Embolie Pulmonaire : **oui / non / ne sait pas**

Sclérose en plaques/ Maladies. Neuro (ex.Epilepsie) : **oui / non / ne sait pas**

Anxiété/ Insomnie rebelle / Dépression / Pb Psy : **oui / non / ne sait pas**

Rhumatismes inflammatoires (hors arthrose) : **oui / non / ne sait pas**

Autres , préciser : **oui / non / ne sait pas**

b. ImmunoSuppresseur(s) ? **antécédent(s)** **en cours** **oui / non / ne sait pas**

Corticoïdes Méthotrexate Anti-TNFa (Rémicade, Enbrel, Humira,..) Chimio

Si oui, préciser Nom, dose, dates début/fin :

c) **Traitement Médical en cours** (préciser **Tous** les médicaments (contraceptifs compris) :

d) Antécédents Familiaux notables: si oui Précisez, (notamment Sclérose en plaques) :

e) Avez-vous un antécédent d'Allergie ? (entourer les mentions utiles)

- à l'Oeuf :oui / non / ne sait pas
-Asthme :oui / non / ne sait pas
 Urticaire / Œdème de Quincke / Choc allergique : oui / non / ne sait pas
 Allergie : Médicaments Aliment(s) Autre(s) oui / non / ne sait pas
Si oui, précisez à quoi :

f) Pensez-vous avoir déjà été vacciné contre l'hépatite A (voyage) ?..... oui / non / ne sait pas
(différent du vaccin hépatite B +++). Si possible, préciser: Havrix Avaxim Vaqta Twinrix

5- QUIZZ PERCEPTION DES RISQUES : (entourer votre choix)

- Pour vous, quel est LE principal risque lié à votre voyage ? Diarrhée / Paludisme / Insécurité
Quel(s) mode(s) de transmission pour le paludisme ? Hygiène / Moustique / Soleil / Pluie
Quel est LE mode de transmission de l'Hépatite A ? Péril fécal et alimentaire /Sexuel /Salivaire /Transfusion

Les réponses à ce questionnaire sont exclusivement destinées à des fins médicales et de recherche. Certaines informations codées peuvent faire l'objet d'une exploitation statistique anonyme. Vous disposez d'un droit d'accès qui s'exerce auprès du médecin chef de service.

signature patient :

à remplir par le MEDECIN +++ :

VACCINS (ou IMMUNISATION) A JOUR CONTRE :

- Tétanos : oui / non / ne sait pas
Polio : oui / non / ne sait pas
Hépatite B :oui / non / ne sait pas
Fièvre jaune : ..Date dernier : /...../.....oui / non / ne sait pas
Hépatite A :Date dernier : /...../.....(inj 1 / 2/ Naturel) oui / non / ne sait pas
Typhoïde :Date dernier : /...../.....oui / non / ne sait pas
Méningite A+C : oui / non / ne sait pas
Méningite A+C+Y+W135 : oui / non / ne sait pas
Rougeole : ...Date dernier : /...../.....(inj 1 / 2/ Naturel).....oui / non / ne sait pas
Autres, préciser : Grippe / Rage / Encéphalite Japonaise /

Pour les jeunes enfants :

- BCG : oui / non / ne sait pas
Pneumo enfant :oui / non / ne sait pas

NOTE MEDICALE :

Doit réfléchir pour (cochez) : DTP VHA TYPH FJ AC/YW135 RAG EJ Autre:... Refus patient malgré conseil médical (cochez + signature patient) : Hépatite A :

- Typhoïde : Fièvre Jaune : Méningo : Rage : Encéphalite Japonaise : Tétanos-Polio : Antipaludique :

2. AC CI N	Date	N° de lot	Primo-vaccin
Fièvre jaune			Oui Non

VACCIN	1 ^{ère} injection	2 ^{ème} injection	3 ^{ème} injection	Rappels
DTP + Coq				
Hépatite B				
Hép. A+B				

VACCIN	1 ^{ère} injection – J0	2 ^{ème} injection –	Rappels
Hép A adulte			
Hép A enf.			
Hép.A+Typh			

VACCIN	1 ^{ère} injection – J0	Rappels
Typhoïde		
Méningo A+C		
Méningo A+C+Y+W135		

VACCIN	1 ^{ère} injection	X. 2 ^{ème} injection	3 ^{ème} injection	Rappels
Antirabique				
Enc. à tiques				
Enc. japonaise				
Autre(s)				

Chimio- prophylaxie	<input type="checkbox"/> Malarone <input type="checkbox"/> Doxypalu <input type="checkbox"/> Lariam <input type="checkbox"/> Savarine <input type="checkbox"/> Nivaquine+Paludrine <input type="checkbox"/> Nivaquine <input type="checkbox"/> Aucune
--------------------------------	--

Traitement De réserve-	1. <input type="checkbox"/> Aucun – 2. <input type="checkbox"/> Malarone <input type="checkbox"/> Coartem / Riamet <input type="checkbox"/> Quinine –
-----------------------------------	--

Protection antivectorielle	3. <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Répulsif cutané <input type="checkbox"/> Répulsif vêtement 4. <input type="checkbox"/> Moustiquaire <input type="checkbox"/> Climatisation
---------------------------------------	---

Dates				
Cachet du Médecin				

Immunogénicité des schémas courts de prophylaxie vaccinale préexposition de la rage chez les voyageurs: revue de la littérature et étude pilote d'évaluation d'un schéma court en 2 doses J0-J7 par voie intra-musculaire, étude RABICOURT

Introduction : Depuis Avril 2018, L'OMS recommande un schéma court de prophylaxie vaccinale préexposition de la rage (PrEP courte) en 2 doses intradermique (ID) ou intramusculaire (IM) J0,J7. Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) doit émettre d'ici fin 2018, la position française dans un contexte mondial de pénurie vaccinale. L'objectif de notre travail est d'aider le HCSP à la décision.

Méthodes : Revue de la littérature sur l'immunogénicité des PrEP courtes et étude pilote RABICOURT observationnelle de voyageurs internationaux ayant reçu 2 doses IM (J0,J7), CHU Bordeaux. L'immunogénicité a été jugée satisfaisante si le taux d'anticorps antirabiques neutralisants > 0,5 UI/ml par Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT).

Résultats : RABICOURT est l'unique étude évaluant 2 doses IM J0,J7. L'immunogénicité à court terme dans RABICOURT et 11 études vaccinales évaluant 15 bras de PrEP courte était de a) 96%, 90% et 100% en IM (1 dose unique à J0 chez *Khawplod* et *Jonkers* et 3 doses IM J0,J3,J7 chez *Jelinek*); b) 76% et 100% en ID sur 1 jour (2 doses ID 0,1ml J0 chez *Khawplod* et 2 ou 3 doses 0,1ml J0 chez *Jonker*); c) 94%,94% et 99% en ID sur 2 jours (2 doses ID 0,1ml J0, J7 chez *Mills, Lau, De Pijper*); d) 100% des 19 voyageurs de RABICOURT dont 6/19 (32%) ont un RFFIT < 10 UI/ml considéré comme non durable selon *Soentjens*. Les PrEP courtes amorcent une mémoire immunitaire satisfaisante à court terme. La littérature montre une immunogénicité déclinante à moyen terme faisant discuter sa durabilité en l'absence de rappel vaccinal en populations fragiles (PF): âge <20 ans ou >60 ans (RABICOURT et *Khawplod*), immunodéprimés et femmes enceintes (OMS).

Conclusion: Nous recommandons: i) PrEP courte 2 doses IM J0-J7 sans sérologie; ii) PrEP 3 doses IM (J0-J7-J21/J28 ou J0-J3-J7) en 1ère intention en PF; iii) une dose de rappel à 1 an si PrEP courte en populations fragiles et quel que soit la PrEP pour les enfants risquant de ne pas signaler un contact rabique.

Discipline: Médecine

Mots-clés: Rage, prophylaxie préexposition, vaccin, accéléré, intramusculaire, intradermique, immunisation, anticorps.

Keywords: Rabies, pre-exposure prophylaxis, vaccine, accelerated, intramuscular, intradermal, immunization, antibodies.