

Prophylaxie pré- et postexpositionnelle de la rage humaine

État: 27 janvier 2021

Office fédéral de la santé publique, groupe de travail Rage, Commission fédérale pour les vaccinations

L'essentiel en bref

Les présentes recommandations remplacent celles de 2004 [1] et 2012 [2] et s'inscrivent dans un contexte épidémiologique particulier: la Suisse, ainsi que les pays limitrophes sont exempts de rage terrestre.

La rage (en allemand Tollwut; en anglais rabies) est une zoonose qui sévit de manière enzootique sur tous les continents sauf l'Antarctique. Les carnivores terrestres et les chauves-souris (chiroptères) constituent les espèces réservoirs du virus. Tous les mammifères peuvent être infectés. Chaque année, à la suite d'une exposition potentielle au virus de la rage (p. ex. morsure ou griffure d'un animal), plusieurs millions de personnes à travers le monde reçoivent une prophylaxie postexpositionnelle, et près de 60 000 individus, faute de PEP et de traitement spécifique, meurent de cette maladie infectieuse. Les blessures causées par des chiens infectés sont à l'origine de 99% des cas humains mortels.

Lorsqu'une personne est atteinte de rage et présente des symptômes, l'issue de la maladie est presque toujours fatale. Il est toutefois possible de prévenir le développement de l'infection rabique par la vaccination avant (prophylaxie préexpositionnelle (PrEP)) et/ou après une exposition (prophylaxie postexpositionnelle (PEP)) potentielle ou confirmée au virus.

Prophylaxie préexpositionnelle (PrEP)

La PrEP est recommandée aux personnes qui, en raison de leurs activités professionnelles ou de loisirs, sont à risque d'exposition à la rage.

Indications à la PrEP

Dans **les zones exemptes de rage terrestre** une PrEP est recommandée aux personnes suivantes:

- vétérinaires, étudiants vétérinaires, assistants vétérinaires, personnes qui soignent des animaux, marchands d'animaux et personnes engagées dans la lutte contre les épizooties en contact avec des mammifères importés ou des animaux d'origine inconnue;
- scientifiques effectuant des recherches sur les chiroptères, protecteurs ou amateurs de chauves-souris et autres personnes qui sont, dans l'exercice de leur profession ou pendant leurs loisirs, régulièrement en contact avec des chauves-souris;

- personnel des laboratoires qui diagnostiquent la rage (risque moyen: sérologie, histologie, pathologie), des laboratoires de recherche sur la rage et des laboratoires de production, qui fabriquent des vaccins antirabiques (risque élevé).

Dans les **zones où la rage terrestre est présente**, la PrEP est recommandée pour les groupes énumérés ci-dessus ainsi que pour les personnes suivantes:

- personnes qui, de par leur profession, sont en contact avec des animaux: gardes-chasse, taxidermistes, ouvriers forestiers, gardes forestiers, chasseurs et personnels d'abattoirs;
- voyageurs ainsi que personnes engagées auprès d'organisations d'aide au développement.

La discussion sur le risque de rage fait partie de chaque consultation de médecine des voyages. L'indication à la PrEP est posée sur une base individuelle en tenant compte des recommandations spécifiques à chaque pays: se référer au document régulièrement actualisé « Santé-voyages: vaccinations et mesures antipaludiques » sur www.bag.admin.ch/sante-voyages.

Schémas de vaccination préexpositionnelle (PrEP)

A) Adultes et enfants sans immunosuppression (quel que soit l'âge)

La vaccination préexpositionnelle comprend 2 doses à administrer par voie i.m. aux jours 0 et 28 (possible dès le jour 7).

Une dose de rappel est recommandée à 12 mois en cas de risque d'exposition continu ou répété.

Dans le cadre de la **médecine des voyages**, l'administration d'une dose de rappel unique (3^e dose) est recommandée en cas de risque renouvelé d'exposition, p. ex. avant un autre voyage en zone enzootique au plus tôt 12 mois après la vaccination préexpositionnelle.

B) Personnes immunosupprimées (quel que soit l'âge)

La vaccination préexpositionnelle comprend 3 doses à administrer par voie i.m. aux jours 0, 7 et 21–28.

Une dose de rappel est indiquée à 12 mois en cas de risque d'exposition continu ou répété.

Dans le cadre de la **médecine des voyages**, l'administration d'une dose de rappel unique (4^e dose) est recommandée à 12 mois ou plus tard, en cas de risque renouvelé d'exposition (p. ex. avant un autre voyage en zone enzootique).

Prophylaxie postexpositionnelle (PEP)

Une PEP devrait être instaurée immédiatement lorsqu'une personne est potentiellement exposée au virus de la rage. Elle est efficace si elle est administrée **avant** l'apparition de symptômes et est appliquée dans les règles. Une PEP comprend toujours le traitement des plaies, la vaccination postexpositionnelle (immunisation active), et en complément, selon la situation, une immunisation passive.

Indications à la PEP

Une PEP est indiquée en cas d'exposition d'une personne au virus rabique par voie percutanée (morsures, griffures, léchage de peau lésée), ainsi que par contact avec des muqueuses ou par inhalation, imputable à :

- des mammifères terrestres vivant dans ou provenant de zones enzootiques (voir le texte pour les exceptions concernant les chiens, les chats et les furets domestiques);
- des chauves-souris: morsures (même bénignes), ainsi qu'exposition dans un espace clos (p. ex. lorsqu'une personne découvre dans sa chambre à son réveil une chauve-souris vivante, malade ou morte);
- des personnes chez lesquelles la rage est suspectée ou chez qui l'infection est avérée;
- du matériel de laboratoire contaminé;
- un contact direct ou indirect de plaies superficielles ou des muqueuses avec des **virus vivants atténués** provenant de capsules de vaccins contenues dans des appâts.

Une anamnèse dirigée permet de déterminer si une personne a été exposée au virus et si une PEP doit être débutée (cf. Figure 1, p. 13).

Déroulement de la PEP (cf. Figure 2, p. 16)

1. Traitement des plaies: le nettoyage et le traitement des plaies et des griffures s'imposent aussi rapidement que possible lors de toute blessure causée par un animal suspect de rage. Laver les blessures au savon et à l'eau pendant 15 minutes. Si possible, désinfecter avec un produit virucide.

2. Vaccination postexpositionnelle (immunisation active):

A) Pour les personnes préalablement vaccinées contre la rage (≥ 2 doses de vaccin antirabique), la PEP consiste en deux doses de rappel à administrer aux jours 0 et 3, suivies d'un contrôle sérologique (titre d'anticorps) au jour 14.

B) Les personnes non vaccinées au préalable (< 2 doses de vaccin antirabique) doivent recevoir 4 doses de vaccin à administrer aux jours 0, 3, 7, et 14. Le contrôle sérologique (titre d'anticorps) s'effectue au jour 21.

3. Adjonction d'une immunisation passive, c'est-à-dire, **l'administration d'immunoglobulines antirabiques humaines** (Human Rabies Immunoglobulin = hRIG) **est indiquée:**

- Chez les personnes non vaccinées précédemment (< 2 doses) et présentant une blessure de catégorie II ou III selon les définitions de l'OMS (cf. tableau 1, p. 7).

Les immunoglobulines antirabiques humaines (hRIG) sont administrées une seule fois à un dosage maximal de 20 UI/kg de poids corporel. La quantité totale de hRIG, ou autant que possible en fonction de l'anatomie du site de la morsure/griffure, doit être injectée dans et autour de la/des plaie(s) (en règle générale, une ampoule de 2 ml (300 UI) suffit, même si un dosage plus élevé a été calculé). Les immunoglobulines doivent être administrées en même temps que la première dose de vaccin (PEP) ou au plus tard dans les 7 jours suivant cette 1^{ère} dose.

Schémas de vaccination postexpositionnelle (PEP) selon le statut vaccinal

Statut vaccinal	Schéma de vaccination	Autres mesures
Vaccination complète ^a	Une dose i.m. aux jours 0 et 3 (total 2 doses)	Contrôle sérologique au jour 14. Si le titre d'anticorps $< 0,5$ UI/ml, une nouvelle dose de vaccin est administrée autour du jour 21. Ensuite, contrôles sérologiques et doses de vaccin supplémentaires jusqu'à un titre d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml.
Pas de vaccination préexpositionnelle, vaccination incomplète ^b ou statut vaccinal inconnu	Une dose i.m. aux jours 0, 3, 7 et 14 (total 4 doses)	Contrôle sérologique au jour 21. Si le titre d'anticorps $< 0,5$ UI/ml, une nouvelle dose de vaccin est administrée autour du jour 28. Ensuite, contrôles sérologiques et doses de vaccin supplémentaires jusqu'à un titre d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml. Toujours administrer simultanément les immunoglobulines antirabiques (hRIG) au jour 0: dose maximale 20 UI/kg de poids corporel, si possible dans et autour de la plaie ^c . Si elles ne sont pas disponibles immédiatement, les immunoglobulines peuvent encore être administrées jusqu'au jour 7 suivant le début de la vaccination (début de la vaccination = jour 0) [3].

^a PrEP (≥ 2 doses) **OU** PEP (4 doses) au moyen d'un vaccin recommandé par l'OMS ou vaccination avec un vaccin contre la rage différent en cas de titre d'anticorps postvaccinal suffisant et documenté.

^b PrEP < 2 doses

^c La quantité totale de hRIG doit être adaptée à l'anatomie du site de la morsure/griffure. En règle générale, une ampoule de 2 ml (300 UI) suffit, même si un dosage plus élevé a été calculé.

Contrôles sérologiques

Un contrôle sérologique est recommandé après chaque PEP et dans des situations particulières, également après la PrEP. Un taux d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml par RFFIT (rapid fluorescent focus inhibition test) est le corrélat de protection post-vaccinale défini par l'OMS.

Si ce taux minimal d'anticorps n'est pas atteint au jour 14, respectivement 21 **de la PEP**, vaccinations et contrôles doivent se poursuivre semaine après semaine jusqu'à l'obtention d'un titre d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml.

Les contrôles sérologiques sont effectués par le Centre suisse de la rage (cf. www.ivi.unibe.ch/dienstleistungen/diagnostik/schweizerische_tollwutzentrale/ > Information zum Einsenden von Blutproben/ Information on the submission of blood samples).

Diagnostic de la rage et déclaration

En présence d'une encéphalite aiguë progressant rapidement, il faut évoquer la rage dans le diagnostic différentiel. Le diagnostic virologique est de la compétence du Centre suisse de la rage. Toute suspicion ou confirmation de rage humaine fait l'objet d'une déclaration obligatoire immédiate (dans les 24 heures) à l'OFSP et au service du médecin cantonal. Ceux-ci doivent également être informés des personnes – en Suisse et à l'étranger – potentiellement exposées au même animal et de celles ayant eu des contacts étroits avec la personne infectée dans les 10 jours précédents (enquête d'entourage).

Éditeur

© Office fédéral de la santé publique

Version actuelle sur Internet

www.bag.admin.ch/rage ou www.bag.admin.ch/recommandations-vaccination-prophylaxie

Pour de plus amples informations

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
3003 Berne
Téléphone 058 463 87 06
epi@bag.admin.ch

Auteurs

Office fédéral de la santé publique

Unité de direction Santé publique, Division Maladies transmissibles, section Recommandations vaccinales et mesures de lutte

Groupe de travail Rage

A. Niederer-Loher, St-Gall; M. Bouvier Gallacchi, Bellinzone; P. Bovier, Lausanne; S. Graf, Office fédéral de la santé publique, Berne; Ch. Hatz, Bâle, St-Gall et Zurich; P. Landry, Neuchâtel; R. Zaroni, Centre suisse de la rage, Berne.

Commission fédérale pour les vaccinations

C. Berger, Zurich; C. Aebi, Berne; C. Berger, Bâle; S. Capol, Lucerne; A. Iten, Genève; M. Jamnicki Abegg, Glaris et Coire; M. Lazzaro, Bellinzone; N. Ochsenbein-Kölbl, Zurich; S. Stronski Huwiler, Berne; A. Zinkernagel, Zurich.

Suggestion de citation

Office fédéral de la santé publique (OFSP), Groupe de travail Rage, Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Prophylaxie pré- et postexpositionnelle de la rage humaine. Directives et recommandations. Berne: OFSP, 2021.

Cette publication paraît également en allemand.

Commande

Ce document peut être commandé gratuitement à la boutique en ligne www.publicationsfederales.admin.ch (téléchargeable également sous forme de fichier PDF).

Numéro d'article

311.246.f

Sommaire

L'essentiel en bref	1
Liste des abréviations	6
1. Introduction	7
1.1. Agent infectieux et présentation clinique	7
2. Epidémiologie	7
2.1. Dans le monde	7
2.2. En Europe	7
2.3. En Suisse	7
2.4. Zones exemptes de rage terrestre	8
3. Transmission	8
4. Vaccins et immunoglobulines	9
4.2. Administration du vaccin	9
4.3. Effets indésirables	9
4.4. Immunoglobulines antirabiques humaines (hRIG) ou équine (eRIG)	9
5. Mesures de prévention	10
5.1. Vaccination antirabique préexpositionnelle (PrEP)	10
5.1.1. Indications à la PrEP	10
5.1.2. Contre-indications à la PrEP et mesures de précaution	10
5.2. Protection vaccinale	10
5.2.1. Primo-vaccination (PrEP)	10
5.2.2. Intervalle entre les doses de vaccin	10
5.2.3. Vaccination de rappel	10
5.2.4. Protection vaccinale chez les seniors	11
5.2.5. Protection vaccinale chez les enfants	11
5.2.6. Protection vaccinale chez les personnes immunosupprimées	11
5.2.7. Protection vaccinale des femmes enceintes et allaitantes	11
5.3. Schémas de vaccination préexpositionnelle (PrEP)	11
5.4. PrEP: contrôles sérologiques et rappels	11
6. Prophylaxie postexpositionnelle (PEP)	12
6.1. Appréciation du risque d'exposition	12
6.1.1. Géographie	12
6.1.2. Source d'exposition	12
6.1.3. Personne exposée / mesures déjà prises	14
6.2. Indications pour une PEP	14
6.3. Application de la PEP	14
6.3.1. Traitement des plaies	14
6.3.2. Vaccination postexpositionnelle	14
6.4. Schémas de vaccination postexpositionnelle (PEP) selon le statut vaccinal	15
A) Personnes vaccinées (≥ 2 doses)	15
B) Personnes non ou incomplètement vaccinées (<2 doses) ou statut vaccinal inconnu	15
6.4.1. Immunisation passive par des immunoglobulines antirabiques (RIG)	16
6.5. Contre-indications à la PEP	16
7. Marche à suivre en cas de suspicion de rage	16
7.1. Diagnostic de laboratoire	16
7.2. Enquête d'entourage	16
8. Adresses utiles	17
9. Bibliographie	18

Liste des abréviations

CCEEV	cell culture vaccines and embryonated egg-based vaccines (en français VCCOE)
env.	environ
eRIG	immunoglobulines antirabiques équine
FAT	fluorescent antibody test
hRIG	immunoglobulines antirabiques humaines
HDCV	human diploid cell vaccine
i. d.	intradermique
i. m.	intramusculaire
i. v.	intraveineux
LCR	liquide céphalo-rachidien
PrEP	prophylaxie préexpositionnelle de la rage
PEP	prophylaxie postexpositionnelle de la rage
PC	poids corporel
PCECV	purified chick embryo cell vaccine
PDEV	purified duck embryo cell vaccine
PVRV	purified vero cell rabies vaccine
RIG	immunoglobulines antirabiques
RFFIT	rapid fluorescent focus inhibition test
RTCIT	rabies tissue culture infection test
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction ou transcription inverse-réaction en chaîne de la polymérase
UI	unité internationale
VCCOE	vaccins antirabiques préparés sur cultures cellulaires ou sur œufs embryonnés (en anglais CCEEV)

1. Introduction

La publication de nouvelles recommandations concernant la vaccination contre la rage par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [4] a rendu nécessaire la révision des Directives et recommandations en la matière de l'Office fédéral de la santé publique et de la Commission fédérale pour les vaccinations. Le présent document remplace la dernière édition datant de 2004 « Prophylaxie pré- et post-expositionnelle de la rage chez l'homme » [1] et intègre l'article publié dans le Bulletin de l'OFSP en 2012 « Changement du schéma de prophylaxie postexpositionnelle contre la rage : mise à jour des recommandations » [2]. Les recommandations se fondent sur les dernières publications ainsi que sur des ouvrages et des avis d'experts. Une documentation détaillée est disponible sur la page Internet de la Commission fédérale pour les vaccinations – www.cfv.ch > Recommandations de vaccination > Documents de base > Évaluation de la vaccination contre la rage selon le cadre analytique de la CFV.

1.1. Agent infectieux et présentation clinique

La rage est causée par un virus ARN neurotrope du genre *Lyssavirus* (famille des *Rhabdovirus*). On distingue actuellement 14 espèces de *Lyssavirus* dont 8 à l'origine de cas de rage humaine [5]. Le virus de la rage survit mal à l'extérieur de son hôte : il est rapidement inactivé par dessiccation, par exposition aux rayons ultraviolets [6] et par certains désinfectants [7].

La rage se caractérise par une phase silencieuse de répllication virale extraneurale, qui s'étend de l'exposition au début des symptômes. Elle est suivie d'une encéphalite rapidement progressive, à issue fatale dans la quasi-totalité des cas. Le temps d'incubation est généralement compris entre 1 et 3 mois (durée min/max : 5 jours à rarement plus d'une année) [3, 8]. La phase prodromique présente des symptômes non spécifiques : fièvre, démangeaisons, douleurs neuropathiques ou paresthésies à proximité d'une (ancienne) blessure/morsure. La rage est suspectée si l'anamnèse révèle une morsure ou un contact avec un mammifère potentiellement infecté. La rage humaine peut se manifester soit sous la forme « furieuse » (hydrophobie, spasmes des muscles respiratoires, hyperextension, hallucinations, peur, agressivité, hypersalivation, paralysie, etc.), soit sous la forme « paralytique » (paralysie ascendante et perte des réflexes tendineux, symptômes sensoriels, etc.) [9]. Lorsque les signes cliniques apparaissent, les virus sont disséminés dans tout le corps [3]. La maladie est alors mortelle dans pratiquement 100% des cas. Il n'existe pas de traitement spécifique. Sans accès à une unité de soins intensifs, lors de rage furieuse, le décès survient en général dans les 7-10 jours après les premiers symptômes ; en cas de rage paralytique, la personne peut survivre quelques semaines [9].

2. Épidémiologie

2.1. Dans le monde

La rage est une zoonose qui sévit de manière enzootique sur tous les continents sauf l'Antarctique [10]. Tous les mammifères peuvent être atteints, mais la réceptivité varie selon les espèces [11]. Seuls certains carnivores terrestres

(principalement le chien, le renard, le loup, le raton laveur, la mouffette, le coyote, le chacal) et les chauves-souris (chiroptères) constituent les espèces réservoirs du virus. Ces dernières peuvent transmettre secondairement la rage à un grand nombre d'espèces de mammifères, le chien étant le seul animal domestique pouvant contribuer à entretenir une enzootie.

En principe, tous les animaux enrégés à la phase symptomatique ou prodromique peuvent transmettre la rage. Les blessures causées par des chiens infectés sont à l'origine de 99% des cas humains mortels [12]. Les chauves-souris, les chats et les singes ne transmettent que rarement la maladie.

Au niveau mondial, l'OMS estime que plus de 59 000 décès humains sont dus à la rage canine endémique chaque année [3, 12]. Les enfants constituent la population la plus exposée. Environ 40% des personnes traitées suite à une exposition à la rage ont moins de 15 ans [12, 13]. Annuellement, plus de 29 millions de personnes reçoivent une PEP et l'OMS estime qu'ainsi, plusieurs milliers de décès sont évités [13]. Parmi les voyageurs, les cas rapportés sont relativement peu fréquents avec en moyenne 2,6 cas déclarés annuellement entre 1990 et 2012, mais la proportion des voyageurs exposés à un risque de rage nécessitant une PEP est bien plus élevée. On estime qu'environ 0,4% des voyageurs subissent une blessure par un animal potentiellement enrégé par mois de séjour dans un pays où la rage est endémique [14].

2.2. En Europe

En Europe, les renards et les chauves-souris sont les principaux réservoirs de la rage. Dans les pays voisins de la Suisse, la rage a complètement disparu chez les animaux sauvages terrestres ; ceci est également vrai pour la plupart des pays de l'Union Européenne. En Europe de l'Est, la rage présente un caractère enzootique. Des données européennes actualisées concernant aussi bien l'épidémiologie humaine qu'animale sont disponibles sur Internet à l'adresse www.who-rabies-bulletin.org > mot clé : QUERIES.

2.3. En Suisse

En 1996, après 20 ans d'efforts (immunisation orale de masse des renards), la rage a disparu chez les mammifères terrestres [15]. Néanmoins, un manque de vigilance à l'égard d'animaux importés – en particulier, des chiens et des chats – peut entraîner la réintroduction de cas de rage, une situation observée plusieurs fois depuis 1999 (année de l'élimination officielle) et exigeant des mesures importantes de lutte contre les épizooties ainsi que des enquêtes d'entourage (contact tracing) [16-21]. Outre la rage terrestre, la rage des chauves-souris est endémique dans le monde entier. En Suisse, quatre cas ont jusqu'à présent été diagnostiqués chez des chauves-souris, le dernier en 2017 [22, 23]. Actuellement, le risque de transmission autochtone du virus de la rage est limité à l'exposition à des chauves-souris infectées ou à celle, toujours possible, d'animaux importés illégalement de zones enzootiques.

2.4. Zones exemptes de rage terrestre

Selon l'OMS et l'Office international des épizooties (OIE), un pays ou une région sont indemnes de rage terrestre si :

- on n'y dénombre aucun cas d'infection humaine ou animale (animal sauvage ou domestique – à l'exception des chauves-souris) dû à un chien ou à un carnivore sauvage enragé, contractée localement au cours des 24 derniers mois ;
- il a été possible de démontrer par des analyses moléculaires et une enquête épidémiologique que tout cas autochtone positif est le résultat d'une transmission par des chauves-souris (c'est-à-dire, dû à un Lyssavirus de chauves-souris) [3].

Les zones où vivent des chauves-souris infectées ne sont donc pas *exemptes de rage*, mais en l'absence de rage terrestre, le risque de transmission à l'être humain est très réduit. Des informations sur la situation épidémiologique actuelle sont accessibles sur www.rbe.fli.de/site-page/epidemiology-rabies.

3. Transmission

Le virus de la rage pénètre dans l'organisme lors d'une blessure ou par contact direct avec les muqueuses. Il ne traverse pas la peau intacte [3]. L'OMS définit trois catégories de risque d'exposition en fonction du type de contact avec l'animal suspect de rage (voir tableau 1). L'infection par le virus rabique se rapporte le plus souvent à un événement identifiable (incident à l'origine de l'exposition), dont l'individu concerné est conscient et dont il garde le souvenir. Dans 99% des cas de rage humaine, la transmission se fait par une morsure ou une griffure percutanée causée par un chien enragé [4]. Très rarement, l'infection est due à un événement non identifiable et passe alors inaperçue (exposition à l'insu du sujet). La transmission du virus est théoriquement possible lors d'un contact direct ou exceptionnellement indirect de substances biologiques infectantes riches en virus rabiques (salive, tissus nerveux, cultures de cellules contenant le virus) avec une blessure cutanée (p. ex. écorchure récente) ou les muqueuses [4].

Le virus de la rage peut être mis en évidence dans la salive au moment de l'apparition des premiers symptômes, parfois

dès la fin du temps d'incubation (période infectieuse). Chez le chien, le chat et le furet domestique, l'excrétion présymptomatique dure normalement moins de 10 jours [24–28]. Cela signifie que **si 10 jours après la morsure ou la griffure, le chien, le chat ou le furet est en bonne santé**, celui-ci n'était pas contagieux au moment de l'exposition.

Le recours à des tests de laboratoire pour le diagnostic *ante mortem* de la rage chez l'animal est fortement déconseillé [3]. En effet, leur sensibilité varie énormément en fonction du stade de la maladie, du statut immunitaire de l'animal, de la variabilité dans le temps de l'excrétion virale (intermittence) et du niveau d'expertise du personnel de laboratoire. Si un résultat positif est un indicateur de la rage, un résultat négatif ne permet pas de l'exclure [3].

La transmission de la rage par transplantation d'organes infectés – p. ex. cornée, rein, foie – est possible, donnant lieu à de très rares cas documentés [26, 29–32]. D'autres voies de transmission exceptionnelle sans lésion directe sont décrites. Parmi celles-ci, citons l'inhalation massive d'aérosols dans des grottes où vivent des centaines de milliers de chauves-souris porteuses du virus (aucune colonie de cette ampleur n'existe en Suisse) [33, 34], l'inoculation accidentelle lors de la manipulation d'animaux morts [35, 36], et la transmission du virus lors de travaux de laboratoire [34, 37]. La transmission interhumaine, sauf par transplantation, n'a pas été décrite [4].

Les chauves-souris, qui peuvent excréter du virus pendant plusieurs semaines (y compris les chauves-souris insectivores et fructivores), transmettent elles aussi la rage par morsure, même si, en raison de la petitesse de leurs dents, celles-ci ne laissent pas forcément de traces ou ne provoquent pas de saignements [38]. Le risque que de telles morsures souvent indolores ne soient pas prises au sérieux est donc considérable. Or toute morsure constatée, aussi petite soit-elle, infligée par une chauve-souris, est un cas d'exposition.

La salive, les glandes salivaires, le cerveau et la cornée des humains et des animaux sont infectieux peu avant et dès l'apparition de symptômes (<10 jours). Il n'y a pas de virémie, raison pour laquelle le sang n'est pas considéré comme infectieux [4, 39]. Le contact entre la peau intacte et du matériel infecté ne présente pas de risque si la peau est ensuite soigneusement lavée.

Tableau 1 :

Catégories de risque d'exposition selon le type de contact avec l'animal suspect de rage définies par l'OMS [4]

	Description	Mesures
Catégorie I	contact ou alimentation de l'animal, léchage d'une peau intacte	pas d'exposition : aucune PEP n'est requise
Catégorie II	mordillage de la peau découverte, griffures bénignes ou excoirations sans saignement	exposition : vaccination immédiate (sans PrEP : administration simultanée de RIG)
Catégorie III	morsures ou griffures uniques ou multiples ayant traversé le derme, contamination des muqueuses ou d'une peau érodée par la salive après léchage par un animal, exposition par contact direct avec des chauves-souris	exposition grave : vaccination immédiate (sans PrEP : administration simultanée de RIG)

4. Vaccins et immunoglobulines

4.1. Vaccins

Parmi les vaccins antirabiques destinés à l'immunisation active, ceux obtenus à partir de cultures cellulaires ou d'œufs embryonnés (VCCOE) contenant des virus de la rage inactivés et lyophilisés, sont recommandés; chaque dose doit comprendre au moins 2,5 UI de principes actifs par flacon [4]. Les vaccins et immunoglobulines antirabiques autorisés en Suisse sont présentés dans le tableau 2. À travers le monde, les vaccins suivants sont actuellement enregistrés: vaccins produits à partir de

- cellules diploïdes humaines (HDCV),
- cellules de poulet (PCECV),
- cellules de singes (PVRV),
- cellules rénales de hamster (PPHKCV) ou (BHKV) [40].

Ils ont les mêmes propriétés immunogéniques et sont – au besoin – interchangeable dans une série de vaccins [41–43]. Les dosages sont identiques pour les adultes et les enfants [44]. En ce qui concerne le stockage et la durée de conservation, on observera les instructions des fabricants. Lors de voyages, il est déconseillé de transporter des vaccins dans un bagage, en raison du risque de rupture de la chaîne du froid.

Les produits utilisés à l'étranger peuvent être différents de ceux vendus en Suisse. Un avertissement spécial vaut pour les vaccins produits à partir de tissus nerveux, dont la production et l'utilisation devrait progressivement s'arrêter et dont l'efficacité et la sûreté ne sont pas assurées. En effet, ils montrent une immunogénicité réduite et présentent des risques accru de réactions indésirables graves [4]. Seules l'Algérie, l'Argentine, l'Éthiopie et la Bolivie produisent encore des vaccins de ce type [3].

4.2. Administration du vaccin

Le site d'injection recommandé pour l'administration i.m. est la région deltoïde du bras pour les adultes et les enfants ≥2 ans et la région antéro-latérale de la cuisse pour les enfants âgés de <2 ans (1 ampoule à 1 ml i.m.) [4]. Le mode d'injection intradermique (i.d.) constitue une alternative recommandée par l'OMS [4], qui permet notamment d'économiser des doses de vaccin. Elle n'est toutefois actuelle-

ment pas recommandée de routine en Suisse, car elle est techniquement très délicate, parce que le conditionnement prévu par le producteur est inadéquat et que les vaccins disponibles sont enregistrés en Suisse uniquement pour une administration intramusculaire. Dans des situations particulières, l'injection intradermique peut être utilisée, en particulier en médecine des voyages et à condition que les compétences techniques appropriées soient assurées (pour la primovaccination: 2 doses de 0,1 ml chacune, dans différents sites). Les données scientifiques montrent que les vaccins actuels, administrés par voie i.m. ou i.d. sont efficaces [4, 45].

4.3. Effets indésirables

Les vaccins antirabiques préparés sur cultures cellulaires ou sur œufs embryonnés (VCCOE) sont sûrs et bien tolérés [4]. Trente-cinq à 45% des personnes présentent une douleur, rougeur, tuméfaction et/ ou un prurit au site d'injection (ces réactions sont plus fréquentes lors d'injections intradermiques répétées) [4]. En outre, 5 à 15% des personnes vaccinées signalent des symptômes systémiques passagers tels que fièvre, maux de tête, nausées, étourdissements, troubles gastro-intestinaux ou douleurs articulaires [4]. Les effets indésirables graves sont très rares et les liens de causalité entre la vaccination et des symptômes neurologiques n'ont pas été établis [4, 46].

4.4. Immunoglobulines antirabiques humaines (hRIG) ou équine (eRIG)

En Suisse, seules les hRIG sont disponibles; elles contiennent au moins 150 IU/ml d'anticorps contre le virus rabique et sont administrées dans et autour de la lésion (infiltration intra- et péri-lésionnelle). L'administration de hRIG se fait uniquement en combinaison avec une vaccination rabique dans le cadre d'une PEP.

Dans de nombreuses régions tropicales ou subtropicales, l'approvisionnement continu en hRIG ou eRIG n'est pas garanti, en particulier dans les centres de santé de petites tailles et en zones rurales [47, 48], ce fait est à prendre en compte dans l'indication à la PrEP dans le cadre de la médecine des voyages.

Tableau 2

Vaccins et immunoglobulines antirabiques enregistrés en Suisse (www.swissmedinfo.ch)^a

Indication	Produit	Substance active, fabrication	Autres composants ^b
Vaccination (pré- et postexpositionnelle)	Vaccin antirabique Mérieux ^{®c} (Sanofi-Aventis (Suisse) SA)	Virus inactivés obtenus à partir de cultures de cellules diploïdes humaines (HDCV)	Néomycine (traces) Rouge de phénol (traces) Albumine humaine
	Rabipur ^{®c} (Bavarian Nordic)	Virus inactivés obtenus à partir de cultures de fibroblastes de poulet (PCECV)	Polygeline Néomycine (traces) Chlortétracycline (traces) Amphotéricine B (traces) Protéines de poulet (traces)
Immunisation passive (postexpositionnelle)	Berirab ^{®c} (CSL Behring)	Immunoglobulines antirabiques humaines (hRIG) 150 UI/ml Fractionnement à l'éthanol froide	Glycine

^a État au 1^{er} trimestre 2021

^b cf. notice d'emballage

^c indisponibilité éventuelle signalée sur www.bwl.admin.ch/bwl/fr/home/themen/heimittel/meldestelle.html

5. Mesures de prévention

La première mesure est d'éviter tout contact avec des animaux inconnus. Ainsi le risque de léchage, de griffure ou de morsure peut être réduit.

5.1. Vaccination antirabique préexpositionnelle (PrEP)

La vaccination antirabique peut être administrée avant une exposition potentielle. Elle permet de réduire le risque d'infection et de simplifier les mesures prophylactiques post-expositionnelles (immunoglobulines antirabiques non requises et réduction du nombre de doses de vaccin nécessaires). Néanmoins, les personnes ayant reçu une PrEP doivent être conscientes du risque de rage et prendre immédiatement les mesures recommandées si elles sont exposées (cf. chapitre 6 concernant la PEP).

5.1.1. Indications à la PrEP

Dans les **zones exemptes de rage terrestre** la vaccination préexpositionnelle est recommandée aux personnes suivantes :

- vétérinaires, étudiants vétérinaires, assistants vétérinaires, personnes qui soignent des animaux, marchands d'animaux et personnes engagées dans la lutte contre les épizooties en contact avec des mammifères importés ou des animaux d'origine inconnue ;
- scientifiques effectuant des recherches sur les chiroptères, protecteurs ou amateurs de chauves-souris et autres personnes qui sont, dans l'exercice de leur profession ou pendant leurs loisirs, régulièrement en contact avec des chauves-souris ;
- personnel des laboratoires qui diagnostiquent la rage (risque moyen : sérologie, histologie, pathologie), des laboratoires de recherche sur la rage et des laboratoires de production, qui fabriquent des vaccins antirabiques (risque élevé).

Dans les **zones où la rage terrestre est présente**, la vaccination préexpositionnelle est recommandée pour les groupes cités ci-dessus ainsi que les personnes suivantes :

- personnes qui, de par leur profession, sont en contact avec des animaux gardes-chasse, taxidermistes, ouvriers forestiers, gardes forestiers, chasseurs et personnels d'abattoirs ;
- voyageurs ainsi que personnes engagées auprès d'organisations d'aide au développement.

La discussion sur le risque de rage fait partie de chaque consultation de médecine des voyages. L'indication à la PrEP est posée sur une base individuelle en tenant compte des recommandations spécifiques à chaque pays : se référer au document régulièrement actualisé « Santé-voyages : vaccinations et mesures antipaludiques » sur www.bag.admin.ch/sante-voyages.

5.1.2. Contre-indications à la PrEP et mesures de précaution

La PrEP est contre-indiquée en cas de réactions allergiques graves à un composant du vaccin ou observées lors d'une vaccination antérieure contre la rage. En cas d'intolérance, on choisira si possible un autre produit [49]. Lors d'une grossesse, les avantages d'une vaccination préexpositionnelle devront être évalués au cas par cas. Les corticostéroïdes à action systémique, d'autres médicaments

immunosuppresseurs et les immunodéficiences peuvent réduire l'efficacité de la PrEP.-

5.2. Protection vaccinale

5.2.1. Primo-vaccination (PrEP)

L'élément essentiel de la PrEP est qu'elle permet le développement d'une mémoire immunologique après la primo-vaccination (« priming »), qui est rapidement réactivée (« boostability ») par l'administration d'autres doses de vaccin (p. ex. après une exposition). Un titre d'anticorps neutralisants $\geq 0,5$ UI/ml mesuré dans un test de séro-neutralisation (RFFIT) fournit une immunité protectrice en cas d'exposition à la rage [40]. Les vaccins fabriqués à partir de virus rabiques préparés en culture cellulaire ou sur œufs embryonnés (VCCOE) établissent une mémoire immunologique persistant possiblement toute la vie, même après que les titres d'anticorps neutralisants aient diminué ou ne soient plus mesurables [3]. Après une exposition au virus de la rage, la mémoire immunitaire générée par la PrEP peut être réactivée rapidement, quel que soit le schéma utilisé lors de la primo-vaccination (2 ou 3 doses ; i.m. ou i.d.) et le temps écoulé depuis la PrEP. L'administration de doses supplémentaires de vaccins (réactivation par la PEP) confère à la personne exposée une protection efficace contre l'infection rabique [50]. Une PrEP comprenant deux doses de vaccin antirabique est de ce fait suffisante chez les personnes immunocompétentes.

5.2.2. Intervalle entre les doses de vaccin

L'intervalle entre les doses de vaccin figure parmi les déterminants de la réponse immunitaire à la primo-vaccination, des intervalles plus longs améliorant la réponse immunitaire (titres d'anticorps plus élevé) [51]. Lors d'une primo-vaccination, des doses de vaccin rapprochées (à un intervalle d'au moins une semaine) peuvent être administrées lorsqu'une induction rapide de la protection est souhaitable, par exemple avant un voyage, lorsque le temps avant le départ est limité [51]. Toutefois, les réponses sont moins persistantes que lorsque le même nombre de doses de vaccin est administré à des intervalles plus longs (1 à 2 mois) [51]. Compte tenu de ce qui précède, la 2^e dose devrait idéalement être administrée au jour 28 ; son administration est néanmoins possible dès le jour 7 [4], lorsque le temps presse.

5.2.3. Vaccination de rappel

Une dose de rappel administrée à un an augmente de façon significative à la fois le taux et la durée des titres d'anticorps [52]. Cette dose de rappel administrée à 12 mois après les deux premières doses de vaccin permet d'obtenir 100% de séroconversion 14 jours plus tard et cela indépendamment du schéma PrEP suivi (3 doses ou 2 doses seulement) [52, 53]. Dans le cadre de la médecine des voyages et en cas d'exposition non continue, la dose de rappel peut également être administrée au-delà d'un an, c'est-à-dire avant un nouveau risque d'exposition (p. ex. un nouveau voyage dans une zone d'endémie) [54].

Une adaptation des schémas de vaccination pour les seniors, les enfants et les femmes enceintes, n'est pas nécessaire (cf. détails sous les points 5.2.4, 5.2.5 et 5.2.7).

5.2.4. Protection vaccinale chez les seniors

De manière générale, la réponse immunitaire à la vaccination est moins rapide et moins élevée chez les personnes plus âgées (immunosénescence) [51]. Dans le cadre de la vaccination antirabique, il n'est pas clair cependant si cela équivaut à une réduction de l'efficacité de la protection [55]. Aucun échec de la PEP spécifiquement lié à l'âge n'est rapporté dans la littérature, ce qui suggère une efficacité suffisante pour tous des schémas de vaccination recommandés [56].

5.2.5. Protection vaccinale chez les enfants

Comme chez les seniors, la réponse immunitaire à la vaccination peut se révéler moins efficace chez les très jeunes enfants (immaturité immunitaire de la prime enfance) [51]. Plusieurs études rapportent des taux de séroconversion de 100% après primo-vaccination, mais un meilleur maintien des taux d'anticorps à un an après une PrEP comprenant 3 doses de vaccin plutôt que 2 [57, 58]. Chez tous les enfants – indépendamment de l'âge (également des nourrissons) et des titres d'anticorps avant rappel – des taux d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml ont été mesurés 7 ou 14 jours après une vaccination de rappel ou une PEP simulée [57–60]. Ces données suggèrent que deux doses de vaccins antirabiques génèrent une immunité mémoire pouvant être stimulée efficacement en cas d'exposition.

5.2.6. Protection vaccinale chez les personnes immunosupprimées

Il peut être judicieux de référer les personnes immunosupprimées, pour lesquelles la vaccination préexpositionnelle antirabique est indiquée, à un-e spécialiste en maladies infectieuses et/ou en immunologie [4]. La réponse immunitaire à la vaccination peut être plus faible chez les personnes immunodéprimées. Par conséquent il n'est pas certain que 2 doses de vaccin soient suffisantes pour conférer une protection adéquate ($\geq 0,5$ UI/ml) [61]. Toutes les personnes immunosupprimées devraient de ce fait recevoir le schéma de vaccination PrEP le plus immunogène (c'est-à-dire un régime comprenant 3 visites/3 doses de vaccin) [61].

5.2.7. Protection vaccinale des femmes enceintes et allaitantes

En cas de grossesse, les avantages d'une PrEP devront être évalués au cas par cas. Selon l'OMS, les vaccins antira-

biques sont sûrs et efficaces chez les femmes enceintes et allaitantes [4].

5.3. Schémas de vaccination préexpositionnelle (PrEP)

A) Adultes et enfants sans immunosuppression (quel que soit l'âge)

La vaccination préexpositionnelle comprend 2 doses à administrer par voie i.m. aux jours 0 et 28 (possible dès le jour 7).

Une dose de rappel est recommandée à 12 mois en cas de risque d'exposition continu ou répété.

Dans le cadre de la **médecine des voyages**, l'administration d'une dose de rappel unique (3^e dose) est recommandée en cas de risque renouvelé d'exposition, p. ex. avant un autre voyage en zone enzootique, au plus tôt 12 mois après la vaccination préexpositionnelle.

B) Personnes immunosupprimées (quel que soit l'âge)

La vaccination préexpositionnelle comprend 3 doses à administrer par voie i.m. aux jours 0, 7 et 21-28.

Une dose de rappel est indiquée à 12 mois en cas de risque d'exposition continu ou répété.

Dans le cadre de la **médecine des voyages**, l'administration d'une dose de rappel unique (4^e dose) est recommandée à 12 mois ou plus tard, en cas de risque renouvelé d'exposition (p. ex. avant un autre voyage en zone enzootique).

5.4. PrEP: contrôles sérologiques et rappels

Les indications à des contrôles sérologiques et à des rappels dépendent du risque d'exposition (élevé, moyen ou faible) et d'autres paramètres, tels que le type et la fréquence d'exposition (continue, répétée et cumulative ou ponctuelle). Des contrôles sérologiques après une PrEP ne sont pas recommandés dans le cadre de la médecine des voyages (cf. tableau 3, p. 12).

Tableau 3

Vaccination préexpositionnelle contre la rage: indications, réalisation et contrôle de l'efficacité,
adapté de l'OMS [61].

Personnes concernées	Niveau de risque et type d'exposition	Vaccins et contrôles sérologiques
Personnel des laboratoires de recherche, de production et de diagnostic	Risque élevé ; exposition à l'insu du sujet (aérosol)	Primo-vaccination ^a plus rappel à 12 mois Contrôles sérologiques 2 semaines après les 2 ^e et 3 ^e doses ^b . Contrôles sérologiques tous les 1–2 ans et rappel si le titre d'anticorps neutralisants est <0,5 UI/ml.
Personnes potentiellement exposées dans le cadre de leur travail ou de leurs loisirs en zones enzootiques	Risque moyen ; exposition qui peut être identifiée (morsure, accident) ou passant inaperçue	Primo-vaccination ^a plus rappel à 12 mois Contrôles sérologiques 2 semaines après les 2 ^e et 3 ^e doses ^b . Contrôles sérologiques tous les 2 ans et rappel si le titre d'anticorps neutralisants est <0,5 UI/ml.
Vétérinaires, amateurs de chauves-souris	Risque faible ; exposition identifiable la plupart du temps, rarement inaperçue (chauve-souris)	Primo-vaccination ^a plus rappel à 12 mois Contrôles sérologiques tous les 5 ans et rappel si le titre d'anticorps neutralisants est <0,5 UI/ml.
Voyages^d ou séjours de longue durée en zones enzootiques^d	Risque faible ; exposition identifiable la plupart du temps, rarement inaperçue (chauve-souris)	Primo-vaccination ^a plus rappel à 12 mois ^c ou plus tard ^c . Pas de contrôles sérologiques.
Reste de la population	Risque minime (voisin de zéro)	Aucun

^a Schéma de vaccination: cf. 5.3. Schémas de vaccination préexpositionnelle (PrEP) p. 11.

^b Autres doses de vaccins et contrôles sérologiques toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à ce que le titre d'anticorps soit $\geq 0,5$ UI/ml.

^c Un rappel à 12 mois est recommandé aux personnes séjournant plus d'un an en zone enzootique (p. ex. expatrié-e-s). Pour les voyageurs de courte durée (<12 mois), un rappel est recommandé avant un nouveau voyage en zone enzootique (au plus tôt 12 mois après la primo-vaccination).

Dans le cadre de la médecine des voyages, la détermination du titre d'anticorps n'est pas recommandée.

^d se référer aux indications publiées dans le document « Santé-voyages: vaccinations et mesures antipaludiques » sur www.bag.admin.ch/sante-voyages.

6. Prophylaxie postexpositionnelle (PEP)

Une PEP comporte toujours une prise en charge immédiate et correcte de la blessure et une vaccination postexpositionnelle.

Il n'est jamais trop tard pour procéder à une PEP, même si l'exposition remonte à plusieurs jours, semaines ou mois, voire dans de très rares cas à plus d'une année (cf. durée d'incubation dans le paragraphe « Clinique »), à condition que la personne concernée ne présente pas de symptômes de la rage. Pour des raisons éthiques, l'efficacité de la PEP n'a pas pu être démontrée par des essais cliniques randomisés en double aveugle. Par contre, plusieurs millions d'applications ont montré qu'il s'agissait d'une procédure sûre et efficace lorsqu'elle est administrée rapidement et dans les règles, c'est-à-dire: soins adéquats des plaies, consultation sans délai, vaccins de qualité (y compris, respect de la chaîne du froid), administration correcte des immunoglobulines (dans et autour de toutes les plaies), et respect du schéma de vaccination PEP [3].

6.1. Appréciation du risque d'exposition

(cf. Figure 1, p. 13)

Concrètement, la procédure à suivre dépend de l'appréciation du risque effectuée sur la base de l'anamnèse fournie

par la personne concernée ou par ses proches. Des informations détaillées concernant les points ci-après faciliteront l'évaluation de la situation et permettront de déterminer s'il y a eu ou non une exposition au virus de la rage [8, 62]. En cas de doute, il faut commencer la PEP, quitte à l'interrompre si la suspicion de rage n'est pas fondée (p. ex. confirmation par un-e vétérinaire que le chien mordeur est en bonne santé ≥ 10 jours après la morsure).

6.1.1. Géographie

Lieu de l'exposition: la situation épidémiologique locale au niveau enzootique est déterminante. La zone est-elle exempte de rage terrestre? Y trouve-t-on des chiens atteints de la rage? Voir à ce propos le document « Santé-voyages – Vaccinations et mesures antipaludiques » sur www.bag.admin.ch/sante-voyages.

6.1.2. Source d'exposition (cf. Figure 1, p. 13)

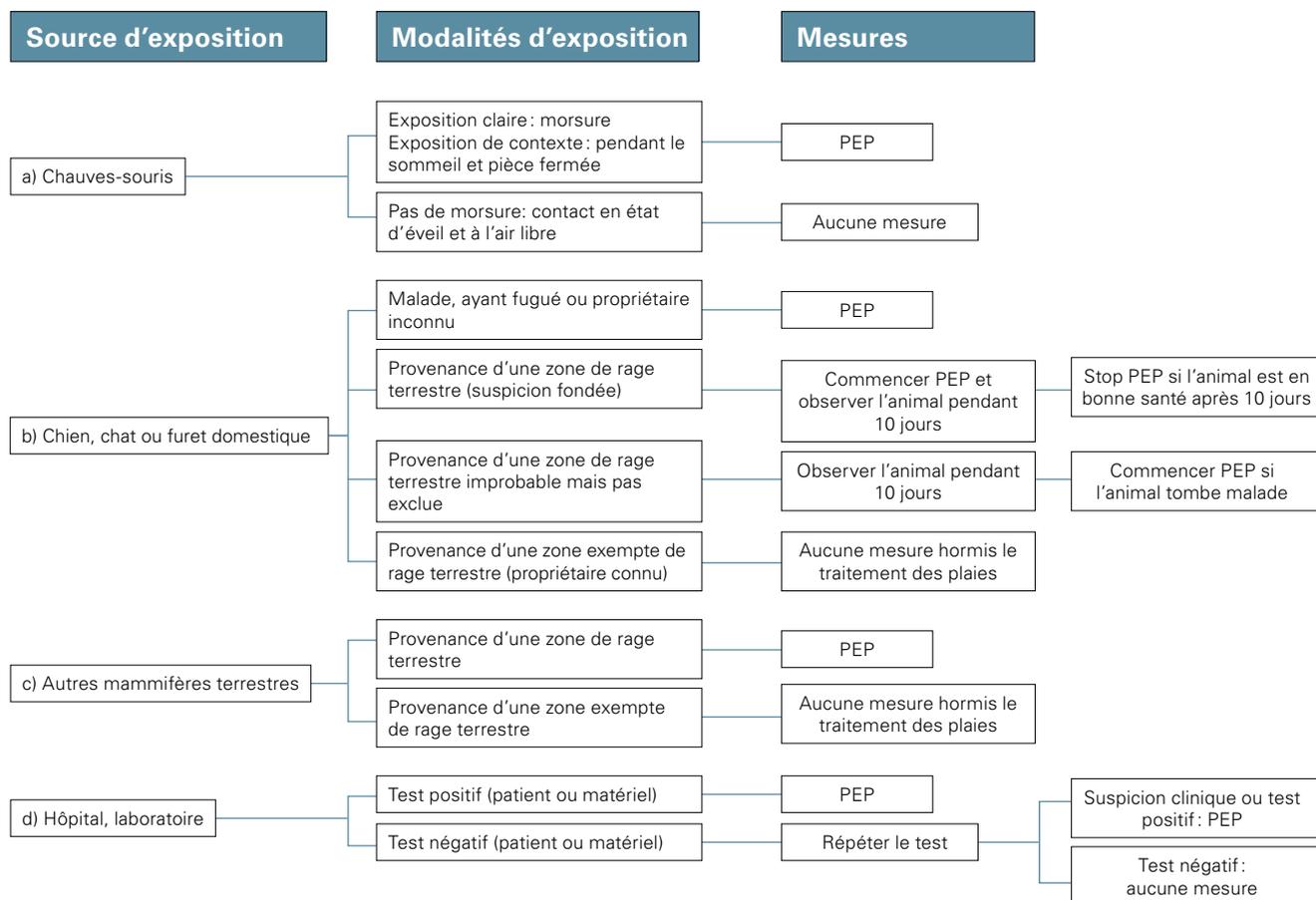
L'évaluation d'une situation d'exposition potentielle à la rage doit permettre de déterminer, en fonction de critères objectifs, si ce risque existe ou peut être définitivement écarté.

a) Chauves-souris

La rage des chauves-souris est présente dans le monde entier. La découverte d'une chauve-souris (morte ou vivante) dans une chambre à coucher entraîne un risque d'exposition poten-

Figure 1

Appréciation du risque et procédure à suivre en cas d'exposition à la rage. Voir le texte pour les détails.



tiel. Les morsures subies par des personnes endormies dans une pièce fermée constituent probablement la principale forme d'exposition passant inaperçue. Ces situations se rencontrent notamment chez des personnes qui ne sont pas en mesure de fournir elles-mêmes des indications fiables sur l'exposition, comme les enfants en bas âge ou les personnes handicapées.

b) Chiens, chats ou furets domestiques

Les blessures causées par des chiens, des chats ou des furets dans ou en provenance de zones où sévit la rage terrestre constituent un risque d'exposition potentiel. Ces situations doivent être évaluées avec soin, notamment lorsque les animaux n'ont pas de propriétaire et/ou qu'ils n'ont pas été vaccinés. Les principales questions à se poser sont les suivantes :

- L'animal a-t-il séjourné au cours des 6 derniers mois, dans un territoire de rage terrestre ?
- Provient-il d'une zone enzootique ? Est-il vacciné ? Dispose-t-on d'un certificat de vaccination ?
- L'animal mordeur a-t-il été provoqué ou non ? L'animal présente-t-il une maladie neurologique ou une modification récente du comportement ? L'animal mordeur est-il en fugue ?

Si le chien, le chat ou le furet domestique est en bonne santé (évaluation par un-e vétérinaire) après 10 jours

d'observation sous la responsabilité du ou de la propriétaire, on peut affirmer avec certitude que l'animal n'excrétait pas de virus, de sorte qu'une exposition de la personne peut être exclue. Si une PEP a été commencée, elle peut être interrompue.

c) Autres mammifères terrestres

Exposition en Suisse

Actuellement, la Suisse et ses pays voisins sont indemnes de rage terrestre et on peut admettre que l'exposition à des animaux terrestres sauvages ne représente aucun danger de rage. À ce jour, il n'a pas été observé de transmission de rage des espèces de chauves-souris européennes à des mammifères terrestres, susceptibles d'infecter l'humain à leur tour.

Exposition dans une zone de rage terrestre

La rage du renard se transmet localement de proche en proche. D'autres animaux de la forêt tels que martres, blaireaux, et rats laveurs peuvent être infectés. En fait, en région enzootique, tout mammifère est susceptible d'être porteur de la rage et de causer des morsures. Selon l'OMS, les morsures de chiens, et dans une bien moindre mesure, de chats et de singe présentent un risque important pour la santé en regard de la rage [63]. Lorsque l'exposition de catégorie II ou III est due à un autre

mammifère que le chien, le chat ou le furet domestique et a eu lieu dans un pays dans lequel la rage terrestre est endémique, une PEP doit être administrée dans tous les cas.

d) Hôpital, laboratoire (patients, animaux ou échantillons cliniques infectés)

Il est primordial de déterminer s'il s'agit d'une source d'infection suspecte, ou confirmée par un laboratoire (p. ex. contact avec du tissu nerveux d'un animal décédé, suspect ou confirmé de rage).

Travail de laboratoire

Identifier lors de l'utilisation de matériaux contenant des virus si l'exposition est due à l'inhalation d'un aérosol (concentré), au contact de salive sur une muqueuse ou à une blessure percutanée accidentelle.

6.1.3. Personne exposée / mesures déjà prises

Les principales questions à se poser sont :

- Quand l'exposition a-t-elle eu lieu ?
 - Localisation, genre et étendue de la blessure (cat II ou III, cf. figure 2 p. 15) ?
 - La personne exposée est-elle vaccinée préventivement ? A-t-elle déjà reçu par le passé une prophylaxie postexpositionnelle complète ? Si oui, <3 mois auparavant ? >3 mois auparavant ?
 - Dispose-t-on de documents attestant la vaccination ou des résultats d'analyses sérologiques ? Quelles mesures ont été prises jusqu'ici ?
- L'appréciation des risques peut évoluer en fonction des informations disponibles, par exemple avec la réception de résultats d'analyses de laboratoire ou l'observation d'un animal qui apparemment sain, tombe malade.

6.2. Indications pour une PEP

Un traitement minutieux des plaies est indiqué après toute blessure causée par un animal potentiellement transmetteur du virus de la rage. Une vaccination postexpositionnelle et, pour les personnes sans vaccination préexpositionnelle complète (<2 doses de vaccin antirabique), une immunisation passive, sont recommandées lors d'expositions de catégorie II et III (cf. figure 2 p. 15) occasionnées par :

- une **chauve-souris** : pour toutes les morsures constatées, **aussi minimales soient-elles** ou contacts possibles survenus dans un espace clos (p. ex. lorsque la personne découvre dans sa chambre à son réveil une chauve-souris vivante, malade ou morte) ;
- un **mammifère terrestre vivant dans ou provenant d'une zone enzootique** (cf. voir les exceptions concernant chiens/chats et furets ci-dessous) ;
- une personne **suspecte de rage** ou chez qui l'infection est confirmée par un laboratoire ;
- du matériel **de laboratoire contaminé de virus rabique** ;
- un contact direct ou indirect de plaies superficielles ou des muqueuses avec des **virus vivants atténués** provenant de capsules de vaccins contenues dans des appâts.

Exposition de catégorie II ou III – chien, chat ou furet domestique

Une règle spéciale peut s'appliquer aux **chiens**, aux **chats** et aux **furets domestiques** en raison de l'excrétion prévi-

sible de virus chez ces animaux. Les situations suivantes sont à distinguer :

1. Si l'animal à l'origine de l'exposition **ne peut être retrouvé** ou s'il n'est pas possible de garantir une observation fiable : **PEP** dans tous les cas.
2. Si l'animal à l'origine de l'exposition est **malade ou a séjourné au cours des 6 derniers mois dans une zone où sévit la rage terrestre : PEP** dans tous les cas. L'animal doit être mis en observation de façon fiable (de préférence chez le ou la propriétaire) pendant 10 jours au moins, suivis d'un contrôle final par un-e vétérinaire. Si des signes cliniques suspects de rage apparaissent pendant les 10 jours à compter de la date d'exposition, l'animal doit être euthanasié, après quoi un examen de laboratoire sera effectué pour rechercher la présence du virus. Les animaux suspects de rage font l'objet d'une déclaration obligatoire sans délai au vétérinaire cantonal, et les animaux morts à l'origine d'une exposition doivent être examinés immédiatement selon une procédure d'urgence à préciser avec le Centre suisse de la rage.
3. L'animal est **en bonne santé**,
 - mais il existe une suspicion fondée que l'animal ait séjourné, au cours des 6 mois précédents, dans une **zone où sévit la rage terrestre : PEP** dans tous les cas. Faire examiner l'animal par un-e vétérinaire, le placer en observation de façon fiable chez le ou la propriétaire pendant 10 jours, suivis d'un contrôle final par un-e vétérinaire. Interrompre le traitement si l'animal reste en bonne santé ;
 - et **il n'a pas séjourné au cours des 6 derniers mois dans une zone où sévit la rage terrestre**, ou un tel séjour est peu vraisemblable : mettre l'animal **en observation** pendant 10 jours, suivis d'un contrôle final par un-e vétérinaire. Si l'animal tombe malade pendant la période d'observation : PEP.

6.3. Application de la PEP

La PEP comprend le traitement des plaies, la vaccination postexpositionnelle et au besoin, l'immunisation passive simultanée avec des hRIG.

6.3.1. Traitement des plaies

En cas d'exposition, la plaie (également les extensions sous-cutanées) doit être immédiatement et soigneusement lavée à l'eau et au savon pendant 15 minutes et désinfectée à l'aide d'une préparation de povidone iodine ou d'une autre substance virucide [3]. Les plaies profondes seront soignées chirurgicalement, si possible sans être suturées ou seulement après infiltration de hRIG [3]. Évaluer également le besoin de prévenir le tétanos (cf. recommandations concernant le tétanos contenues dans le plan de vaccination suisse (www.bag.admin.ch/plandevaccination)).

6.3.2. Vaccination postexpositionnelle

Les personnes non ou insuffisamment vaccinées avant l'exposition (<2 doses, pas de certificat de vaccination) doivent recevoir une prophylaxie postexpositionnelle complète (vaccination postexpositionnelle et immunisation passive).

6.4. Schémas de vaccination postexpositionnelle (PEP) selon le statut vaccinal

A) Personnes vaccinées (≥2 doses)

Les personnes ayant reçu une PrEP complète (≥2 doses) ou une vaccination postexpositionnelle complète, effectuée lors d'une précédente exposition, au moyen d'un vaccin recommandé par l'OMS ou d'un vaccin antirabique différent mais ayant présenté un titre d'anticorps adéquat (≥0,5 UI/ml par RFFIT), documenté après la dernière dose de vaccin, n'ont besoin que de 2 doses de rappel après l'exposition, à administrer aux jours 0 et 3, sans administration de hRIG. Un contrôle sérologique est indiqué au jour 14. Si le titre d'anticorps est insuffisant, une nouvelle dose

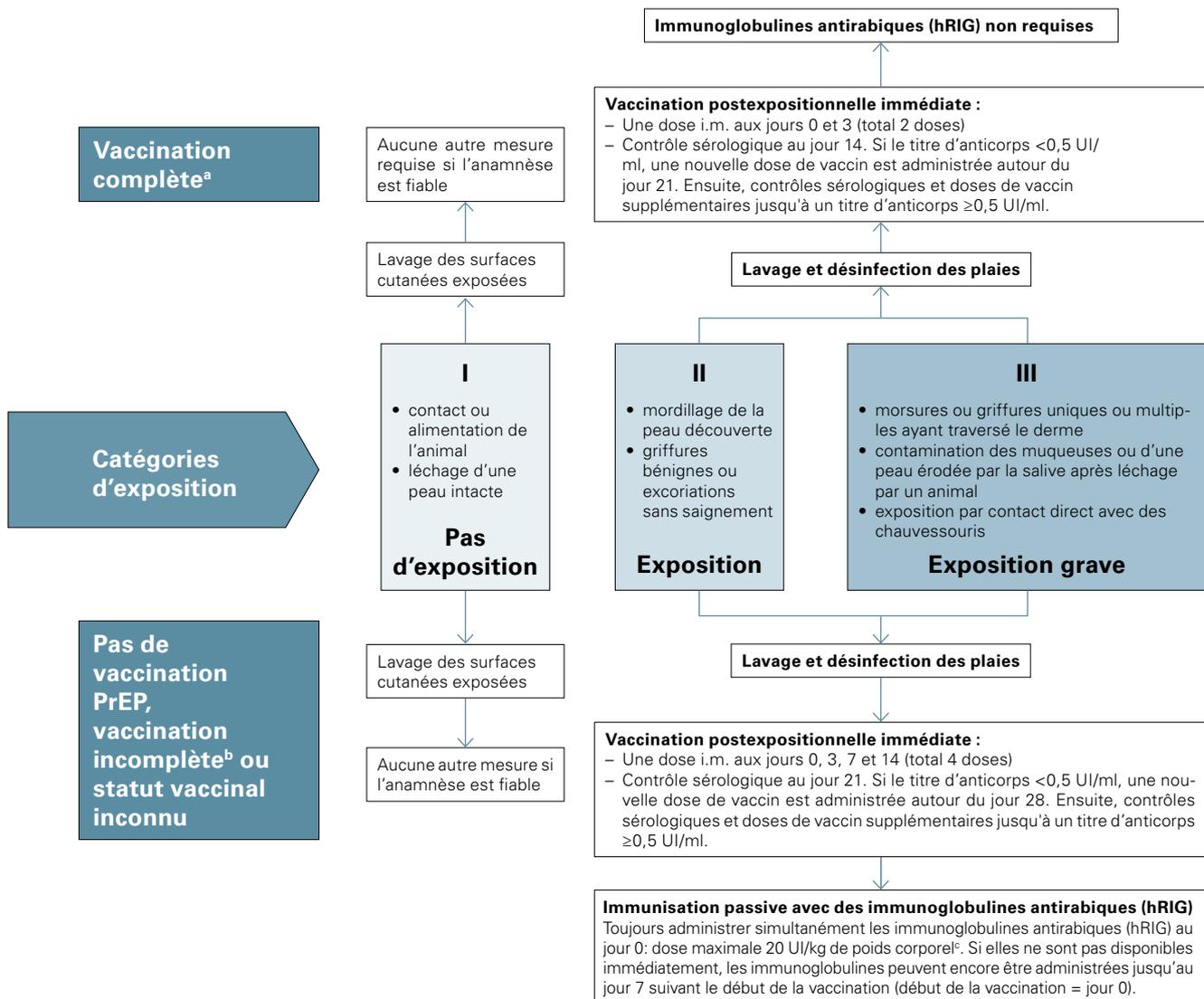
de vaccin est administrée autour du jour 21 (lorsque le résultat est disponible). Des contrôles supplémentaires sont effectués et des doses de vaccin additionnelles sont administrées jusqu'à ce que le titre atteigne la valeur de ≥0,5 UI/ml par RFFIT.

B) Personnes non ou incomplètement vaccinées (<2 doses) ou statut vaccinal inconnu

La vaccination postexpositionnelle consiste en 4 doses applicables aux jours 0, 3, 7 et 14 (schéma de vaccination Essen modifié par l'OMS 1-1-1-1; contrôle sérologique au jour 21). Alternativement, un schéma de vaccination comprenant le doublement de la 1^{ère} dose peut être utilisé (schéma Zagreb 2-1-1 aux jours 0, 7 et 21; contrôle sérologique au jour 21).

Figure 2

Schéma de vaccination postexpositionnelle contre la rage selon la catégorie d'exposition et le statut vaccinal



^a PrEP (≥2 doses) **OU** PEP (4 doses) au moyen d'un vaccin recommandé par l'OMS ou vaccination avec un vaccin contre la rage différent en cas de titre d'anticorps postvaccinal suffisant et documenté.

^b PrEP <2 doses

^c La dose complète d'immunoglobulines, ou autant que possible compte tenu de l'anatomie de l'endroit de la morsure/ griffure, devrait être injectée dans et autour de la /des plaie(s). En règle générale, une ampoule de 2 ml (300 UI) suffit, même si un dosage plus élevé a été calculé.

Au jour 0 (ou au plus tard au jour 7), administration complémentaire de hRIG pour les blessures de catégorie II ou III ([4], voir la figure 2, p. 15 et le texte ci-dessous). Si le titre d'anticorps est insuffisant ($<0,5$ IU/ml) au jour 21, une nouvelle dose de vaccin est administrée autour du jour 28. Des contrôles supplémentaires sont effectués et des doses de vaccin additionnelles sont administrées jusqu'à ce que le titre atteigne la valeur de $\geq 0,5$ IU/ml par RFFIT. Si la vaccination a débuté à l'étranger avec un produit dont l'efficacité n'est pas connue, on procédera à une vaccination selon le schéma 1-1-1 (comme pour une personne non vaccinée).

6.4.1. Immunisation passive par des immunoglobulines antirabiques (RIG)

Après une exposition de catégorie II ou III, les personnes non ou partiellement vaccinées doivent recevoir une immunisation passive par hRIG sans délai. N'ont pas besoin de hRIG :

- les personnes ayant reçu une vaccination pré- ou postexpositionnelle complète (≥ 2 doses) ;
- les personnes exposées à un risque de catégorie I ;
- les personnes pour lesquelles le début de la vaccination postexpositionnelle remonte à plus de 7 jours.

La dose maximale requise est calculée en fonction du poids de la personne (20 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines humaines (hRIG)). La dose complète d'immunoglobulines, ou autant que possible compte tenu de l'anatomie de l'endroit de la morsure/griffure, devrait être injectée dans et autour de la /des plaie(s) (administration péri-lésionnelle ; en règle générale, une ampoule de 2 ml (300 UI) suffit, même si un dosage plus élevé a été calculé). Des études suggèrent que l'administration **intramusculaire** des immunoglobulines restantes ne contribue que peu à la protection en comparaison à celles injectées uniquement dans et autour des plaies. De ce fait, il n'est plus recommandé d'administrer les immunoglobulines restantes dans le muscle le plus éloigné du lieu de la blessure comme cela était préconisé jusqu'ici, sauf

- si la probabilité de petites blessures supplémentaires est élevée (p. ex. si un enfant ne rapporte pas toutes les blessures) ou
- en cas d'exposition à une chauve-souris (risque de morsure non visible) ou
- en cas d'exposition autre qu'une morsure (p. ex. muqueuses (dans cette situation, un rinçage avec des immunoglobulines peut être envisagé) ou d'exposition à des aérosols (absence de blessure) [3].

Dans les conditions décrites ci-dessus, injecter les immunoglobulines aussi près que possible du lieu supposé de l'exposition en tenant compte de l'anatomie de la personne. Il est possible de diluer les immunoglobulines avec du NaCl 0,9% stérile lors de plaies importantes, afin d'assurer un volume suffisant pour une infiltration efficace de toutes les plaies [3].

6.5. Contre-indications à la PEP

Il n'existe pas de contre-indications à l'immunisation postexpositionnelle contre la rage [3]. Néanmoins, le médecin traitant doit être prêt à prendre en charge un choc anaphylactique ou une réaction allergique qui, bien que rare, ne peut être exclue.

7. Marche à suivre en cas de suspicion de rage

7.1. Diagnostic de laboratoire

Il n'existe pas de test permettant de mettre en évidence une infection en phase d'incubation [3]. Le diagnostic en présence de symptômes est également compliqué. En effet, une séroconversion ne peut être constatée que dans la phase clinique aiguë avancée. En cas de suspicion de rage, il est nécessaire de répéter les examens de laboratoire. Les échantillons offrant la meilleure sensibilité sont la salive (PCR ; au moins trois échantillons récoltés à intervalle de 3-6 heures) et la biopsie d'un fragment de peau (follicules pileux compris) prélevé profondément sur la nuque, à la base du cuir chevelu (FAT, PCR, RTCIT) [3]. Les larmes et le liquide céphalo-rachidien (LCR ; PCR) sont des options présentant une sensibilité moindre pour le diagnostic *ante mortem*, mais tout de même très utile à la prise en charge de la personne malade, si le résultat s'avère positif [3]. Les échantillons de peau (RTCIT) peuvent déjà réagir positivement au jour 4 ou 5 suivant le début de la maladie [64, 65] ; des anticorps peuvent être mis en évidence aux jours 5 à 8 dans le sérum et au jours 9 à 16 dans le LCR [64, 66]. Le diagnostic virologique de la rage est de la compétence du Centre suisse de la rage (cf. Chapitre 8. Adresses utiles). Le centre recommande comme examens standards, les analyses d'échantillons de sérum, de LCR, éventuellement de salive et si possible, une biopsie de la peau ou du cerveau. Le diagnostic *post mortem* repose sur l'examen du tronc cérébral au moyen d'un test des anticorps par fluorescence directe (FAT) [3]. Ce test nécessite l'utilisation de tissus cérébraux frais non fixés, et représente la référence (« gold standard ») en matière de diagnostic de la rage [3].

7.2. Enquête d'entourage

Tout médecin qui diagnostique un cas suspect de rage humaine est tenu de le déclarer immédiatement (dans les 24 heures) au service du médecin cantonal [67]. Le médecin traitant informera également ce dernier s'il a connaissance d'autres individus (ou animaux) exposés au virus. Il collaborera avec le service du médecin cantonal et l'OFSP à la recherche, en Suisse ou à l'étranger, des personnes potentiellement exposées au même animal et de celles ayant eu des contacts avec la personne infectée (mise en œuvre de mesures de contrôle de l'infection). Ce type d'action peut nécessiter d'importants moyens, y compris des messages d'alerte dans les médias. Le nombre de personnes ayant été en contact avec une personne atteinte de rage peut varier de quelques dizaines à plusieurs centaines, ce en particulier lorsque le diagnostic est posé tardivement. À l'hôpital, la patiente ou le patient doit être isolé-e dès que naît la suspicion de rage. Le personnel exposé doit être informé et recensé à temps. La vaccination postexpositionnelle et le cas échéant, l'immunisation passive du personnel de soins est recommandée dès que le diagnostic de rage a été confirmé.

8. Adresses utiles

Centre suisse de la rage, Länggassstrasse 122,
Case postale, 3012 Berne, tél. +41 31 631 23 78

Laboratoire de diagnostic: www.ivi.unibe.ch/services/diagnostics/swiss_rabies_center/index_eng.html

Situation épidémiologique actuelle

Organisation mondiale de la santé (OMS) > www.who.int
> Health topics: Rabies > Databases

Rabies Bulletin Europe

www.rbe.fli.de/site-page/epidemiology-rabies

Médecine des voyages: www.bag.admin.ch/sante-voyages et www.tropimed.ch (service payant)

Conseils aux voyageurs: www.safetravel.ch

Situation épidémiologique aux Etats-Unis: www.cdc.gov/rabies/exposure/animals/wildlife_reservoirs.html

Chauves-souris

Fondation pour la protection des chauves-souris

(www.fledermausschutz.ch), c/o Zoo Zürich, Zürichbergs-
trasse 221, CH-8044 Zürich.

Renseignements généraux: tél +41 44 254 26 80;

fax +41 44 254 26 81

Protection des chauves-souris – téléphone d'urgence:
+4179 330 60 60

E-mail: fledermaus@zoo.ch

Centre de coordination ouest pour l'étude et la protection des chauves-souris

(www.ville-ge.ch/musinfo/mhng/cco), Muséum d'histoire naturelle de la Ville de
Genève, Case postale 6434,

CH-1211 Genève 6

Renseignements

tél. +41 22 418 63 47, fax +41 22 418 63 01

E-mail: chauves-souris.mhng@ville-ge.ch

9. Bibliographie

1. Office fédéral de la santé publique, groupe de travail Rage, Commission suisse pour les vaccinations. Prophylaxie pré- et post-expositionnelle de la rage chez l'homme. Berne; 2004.
2. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Centre suisse de la rage. Changement du schéma de prophylaxie postexpositionnelle contre la rage : mise à jour des recommandations. Bulletin OFSP 2012(6) : 111–5.
3. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies, third report; 2018.
4. World Health Organization. Rabies vaccines : WHO position paper – April 2018. Weekly Epidemiological Record 2018; 93(16) : 201–19.
5. International Committee on Taxonomy of Viruses. URL : <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
6. Rupprecht CE, Gibbons RV. Clinical practice. Prophylaxis against rabies. N Engl J Med 2004; 351(25) : 2626–35.
7. Government of Canada. Pathogen Safety Data Sheets : Infectious Substances – Rabies virus : Rabies virus. URL : <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/rabies-virus.html#endnote9>
8. Fishbein DB. The natural history of rabies : Rabies in humans. 2^e éd. Boca Raton : Baer G.M., CRC Press; 1991 (2nd edition).
9. Warrell MJ, Warrell DA. Rabies : the clinical features, management and prevention of the classic zoonosis. Clin Med (Lond) 2015; 15(1) : 78–81.
10. World Health Organization. 10 facts on rabies. Weekly Epidemiological Record 2016; 91(43) : 515–6.
11. World Health Organization. The immunological basis for immunization series : module 17 : rabies vaccines; 2017.
12. Fahrion AS, Mikhailov A, Abela-Ridder B et al. Human rabies transmitted by dogs : current status of global data, 2015. Weekly Epidemiological Record 2016; 91(2) : 13–20.
13. World Health Organization. Rabies : Key facts; 2019. URL : www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies
14. Gautret P, Parola P. Rabies in travelers. Curr Infect Dis Rep 2014; 16(3) : 394.
15. Zanoni RG, Kappeler A, Müller UM et al. Tollwutfreiheit der Schweiz nach 30 Jahren Fuchstollwut. Schweiz Arch Tierheilkd 2000; 142(8) : 423–9.
16. Office vétérinaire fédéral. Un chien enragé identifié à Nyon. Bulletin de l'Office vétérinaire fédéral 2003(16) : 265.
17. Bruyere-Masson V, Barrat J, Cluquet F. A puppy illegally imported from Morocco brings rabies to France. Rabies Bulletin Europe 2001; 25(3) : 12–3.
18. Suess J, Weber A, Berg H et al. Rabies in a Vaccinated Dog Imported from Azerbaijan to Germany. Rabies Bulletin Europe 2001; 25(4) : 14–5.
19. Bundesamt für Veterinärwesen. Tollwut bei einem importierten Hund aus Marokko. Bull BVet 1997, 1997 : 299 [updated 1997].
20. Johnson N, Freuling C, Horton D et al. Imported rabies, European Union and Switzerland, 2001–2010. Emerging Infect Dis 2011; 17(4) : 753–4.
21. Peterson D, Barbeau B, McCaffrey K et al. Human Rabies – Utah, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69(5) : 121–4.
22. Dietler-Shaw SA, Lemmenmeier E, Schlegel M et al. Risques de rage en Suisse : Quand la prophylaxie pré- et post-expositionnelle est-elle indiquée? Swiss Medical Forum 2016; 16(34) : 676–80.
23. Cas de rage découvert sur une chauve-souris dans le canton de Neuchâtel. de presse : Canton de Neuchâtel; 2017.
24. Niezgodna M, Briggs DJ, Shaddock J et al. Pathogenesis of experimentally induced rabies in domestic ferrets. Am J Vet Res 1997; 58(11) : 1327–31.
25. Fekadu M, Endeshaw T, Alemu W et al. Possible human-to-human transmission of rabies in Ethiopia. Ethiop Med J 1996; 34(2) : 123–7.
26. Javadi MA, Fayaz A, Mirdehghan SA, Ainollahi B. Transmission of rabies by corneal graft. Cornea 1996; 15(4) : 431–3.
27. Vaughn JB, Gerhardt P, Newell KW. Excretion of street rabies virus in the saliva of dogs. JAMA 1965; 193 : 363–8.
28. van Nieuwenhove MDM, Damanet B, Soentjens P. Timing of Intradermal Rabies Pre-exposure Prophylaxis Injections : Immunological Effect on Vaccination Response. Mil Med 2019.
29. Gode GR, Bhide NK. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. Lancet 1988; 2(8614) : 791.
30. Anderson LJ, Williams LP, Layde JB et al. Nosocomial rabies : investigation of contacts of human rabies cases associated with a corneal transplant. Am J Public Health 1984; 74(4) : 370–2.
31. Ross RS, Wolters B, Hoffmann B et al. Instructive even after a decade : Complete results of initial virological diagnostics and re-evaluation of molecular data in the German rabies virus "outbreak" caused by transplantations. Int J Med Microbiol 2015; 305(7) : 636–43.
32. Chen J, Liu G, Jin T et al. Epidemiological and Genetic Characteristics of Rabies Virus Transmitted Through Organ Transplantation. Front Cell Infect Microbiol 2018; 8 : 86.
33. Winkler WG, Baker EF, Hopkins CC. An outbreak of non-bite transmitted rabies in a laboratory animal colony. Am J Epidemiol 1972; 95(3) : 267–77.
34. Winkler WG, Fashinell TR, Leffingwell L et al. Airborne rabies transmission in a laboratory worker. JAMA 1973; 226(10) : 1219–21.
35. Kureishi A, Xu LZ, Wu H, Stiver HG. Rabies in China : recommendations for control. Bull World Health Organ 1992; 70(4) : 443–50.
36. Tariq WJ, Shafi MS, Jamal S, Ahmad M. Rabies in man handling infected calf. Lancet 1991; 337(8751) : 1224.
37. Tillotson, JR, Axelrod D., Lyman DO. Rabies in a laboratory worker – New York. MMWR 1977(26) : 183–4.
38. Gibbons RV. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. Ann Emerg Med 2002; 39(5) : 528–36.
39. Aubert MF, Blancou J, Barrat J et al. Transmission et pathogénie chez le renard roux de deux isolats à dix ans d'intervalle du virus de la rage vulpine. Ann Rech Vet 1991; 22(1) : 77–93.
40. SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins, World Health Organization (WHO) -Secretariat. Proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins : Background paper; 2017.
41. Briggs DJ, Dreesen DW, Nicolay U et al. Purified Chick Embryo Cell Culture Rabies Vaccine : interchangeability with Human Diploid Cell Culture Rabies Vaccine and comparison of one versus two-dose post-exposure booster regimen for previously immunized persons. Vaccine 2001; 19(9-10) : 1055–60.
42. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ et al. Boosting effect of purified chick embryo cell rabies vaccine using the intradermal route in persons previously immunized by the intramuscular route or vice versa. Natl Med J India 2006; 19(4) : 192–4.
43. Ravish HS, Sudarshan MK, Madhusudana SN et al. Assessing safety and immunogenicity of post-exposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. Hum Vaccin Immunother 2014; 10(5) : 1354–8.
44. Swissmedic. Système de publication des informations sur les médicaments de Swissmedic(AIPS). URL : <http://www.swissmedicinfo.ch/>
45. Denis M, Knezevic I, Wilde H et al. An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. Vaccine 2018.
46. World Health Organization. Adverse events following immunization (AEFI); 2017. URL : http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/
47. Chantalucha J, Steenson R, Grieve E et al. The need to improve access to rabies post-exposure vaccines : Lessons from Tanzania. Vaccine 2018.
48. Gautret P, Angelo KM, Asgerisson H et al. Rabies post-exposure prophylaxis started during or after travel : A GeoSentinel analysis. PLoS Negl Trop Dis 2018; 12(11) : e0006951.
49. World Health Organization. Rabies vaccines : WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2010, 2010 : 309–20 [updated 2010]. URL : <https://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf?ua=1>.
50. Langedijk AC, Pijper CA de, Spijker R et al. Rabies Antibody Response after Booster Immunization : A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis 2018.
51. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (éd.). Plotkin's vaccines : Chapter 2 Vaccine Immunology by Claire-Anne Siegrist. Philadelphia, PA : Elsevier; 2018.
52. Strady C, Andreoletti L, Baumard S et al. Immunogenicity and booster efficacy of pre-exposure rabies vaccination. Trans R Soc Trop Med Hyg 2009; 103(11) : 1159–64.
53. Strady A, Lang J, Lienard M et al. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines : 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. J Infect Dis 1998; 177(5) : 1290–5.
54. Hatz C, Kling K, Neumayr A et al. Nouveau schéma de vaccination contre la rage pour les voyageurs. Commentaire du Comité suisse d'experts en médecine des voyages. Swiss Medical Forum 2018; 18(32) : 626–7.
55. Mastroeni I, Vescia N, Pompa MG et al. Immune response of the elderly to rabies vaccines. Vaccine 1994; 12(6) : 518–20.
56. Leder K, Weller PF, Wilson ME. Travel vaccines and elderly persons : review of vaccines available in the United States. Clin Infect Dis 2001; 33(9) : 1553–66.
57. Pengsaa K, Limkittikul K, Sabchareon A et al. A three-year clinical study on immunogenicity, safety, and booster response of purified chick embryo cell rabies vaccine administered intramuscularly or intradermally to 12- to 18-month-old Thai children, concomitantly with Japanese encephalitis vaccine. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(4) : 335–7.
58. Janewongwiro P, Jantarabenjakul W, Anugulruengkitt S et al. A randomized open-label trial of 2-dose or 3-dose pre-exposure rabies prophylaxis among Thai children. Vaccine 2019; 37(36) : 5307–13.
59. Kamoltham T, Thinyoung W, Phongchamnaphai P et al. Pre-exposure rabies vaccination using purified chick embryo cell rabies vaccine intradermally is immunogenic and safe. J Pediatr 2007; 151(2) : 173–7.
60. Kamoltham T, Thinyoung W, Khawplod P 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.
61. SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins, World Health Organization (WHO) -Secretariat. Background paper : proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins; 2017.
62. Mortimer PP, Brown DW. Rabies : dealing with dog bites. Commun Dis Public Health 2001; 4(4) : 240–1.
63. World Health Organization. Animal bites : Key facts; 2018. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/animal-bites>
64. Plotkin SA. Rabies. Clin Infect Dis 2000; 30(1) : 4–12.
65. Crepin P, Audry L, Rotivel Y et al. Intravitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 1998; 36(4) : 1117–21.
66. Hemachudha T, Laothamatsat J, Rupprecht CE. Human rabies : a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. Lancet Neurol 2002; 1(2) : 101–9.
67. Office fédéral de la santé publique (éd.). Maladies infectieuses et agents pathogènes à déclaration obligatoire : Guide de la déclaration obligatoire; 2019.