

10.7 Rage : vaccin contre la rage

Composition

Deux vaccins inactivés contre la rage sont distribués au Canada : Imovax Rage (Sanofi Pasteur) et RabAvert (GlaxoSmithKline). Il s'agit de vaccins lyophilisés préparés à partir du virus de la rage cultivé sur des cellules diploïdes humaines (Imovax Rage) ou sur des cellules d'embryon de poulet purifiées (RabAvert). Le virus est inactivé à l'aide de bêta-propiolactone.

Chaque dose du vaccin Imovax Rage reconstitué contient :

- au moins 2,5 unités internationales (UI) d'antigène du virus de la rage (souche WISTAR PM/WI 38 1503-3M);
- moins de 100 mg d'albumine humaine, moins de 150 µg de néomycine et 20 µg de rouge de phénol;
- le diluant composé d'eau stérile.

Chaque dose du vaccin RabAvert reconstitué contient :

- au moins 2,5 UI d'antigène du virus de la rage (souche Flury LEP);
- moins de 12 mg de polygeline (gélatine bovine), moins de 0,3 mg d'albumine sérique humaine, moins de 1 µg de néomycine, moins de 0,02 µg de chlortétracycline, moins de 0,002 µg d'amphotéricine B, moins de 0,003 µg d'ovalbumine (protéine du blanc d'œuf);
- le diluant composé d'eau stérile.

Présentation

Imovax Rage : Fiole unidose de vaccin lyophilisé et seringue unidose de 1 ml de diluant.

RabAvert : Fiole unidose de vaccin lyophilisé et seringue unidose de 1 ml de diluant.

Le vaccin Imovax Rage lyophilisé peut varier du beige rosé au jaune orangé. Une fois reconstitué, le vaccin a l'aspect d'une solution transparente ou légèrement opalescente, dont la couleur peut aller du rouge au rouge violacé.

Le vaccin RabAvert lyophilisé est de couleur blanche. Une fois reconstitué, il a l'aspect d'une solution incolore claire ou légèrement opaque.

Indications

Préexposition

- R** Vacciner les groupes suivants :
- les travailleurs de laboratoire manipulant le virus vivant de la rage;
 - les médecins vétérinaires et leurs assistants dans les laboratoires d'État de pathologie animale;
 - les médecins vétérinaires et leurs assistants travaillant en région enzootique de rage;
 - les étudiants en médecine vétérinaire et le personnel de la Faculté de médecine vétérinaire à risque d'exposition au virus de la rage;
 - les personnes manipulant des chauves-souris potentiellement rabiques ou ayant des activités leur amenant un risque élevé d'exposition à des chauves-souris potentiellement rabiques;

Note : Ces groupes sont à risque d'exposition occulte.

- les voyageurs à risque élevé d'exposition à des animaux rabiques, particulièrement :
 - les enfants qui sont trop jeunes pour comprendre qu'ils doivent éviter le contact avec des animaux inconnus ou sauvages ou pour signaler qu'ils ont été mordus,
 - les personnes qui ne sont pas certaines d'avoir accès rapidement aux vaccins préparés sur culture cellulaire et aux immunoglobulines contre la rage (RIg) ou aux immunoglobulines purifiées d'origine équine et qui sont à risque de contact avec des animaux rabiques.

La vaccination préexposition simplifie le calendrier d'immunisation postexposition en réduisant le nombre de doses de vaccin nécessaires et en éliminant le besoin d'utilisation des RIg.

Postexposition

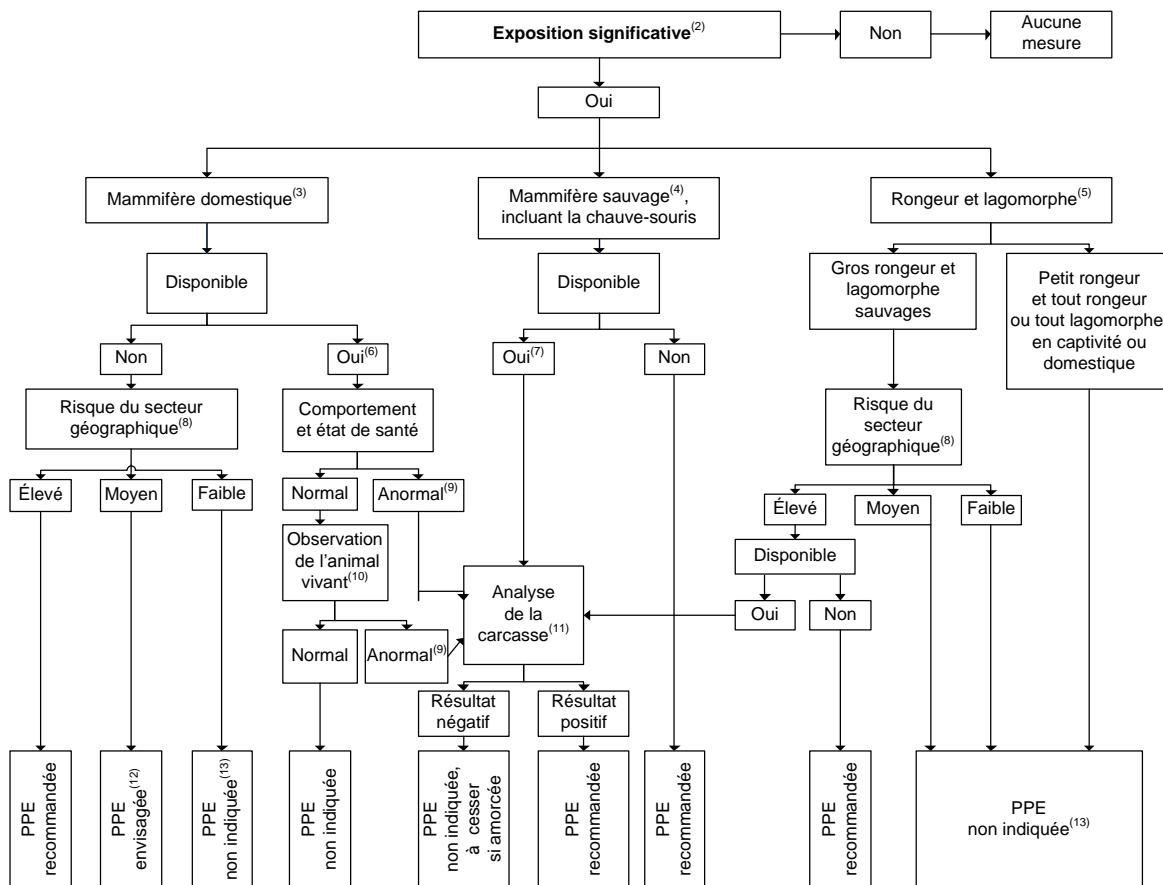
- G** Vacciner les personnes ayant eu une exposition significative à une source potentiellement rabique.

Une exposition significative est une morsure, une griffure ou un contact de la salive ou du liquide céphalorachidien (LCR) d'un mammifère potentiellement rabique avec une plaie fraîche (ayant saigné ou suinté depuis moins de 24 heures) ou avec une muqueuse.

L'évaluation de l'exposition de même que l'administration de la prophylaxie postexposition (PPE), lorsque celle-ci est indiquée, devraient être faites avec diligence. Il n'est généralement pas indiqué d'administrer la PPE si l'exposition est survenue depuis plus de 12 mois.

En postexposition des personnes non immunisées, les RIg doivent également être administrées dans des sites différents du vaccin. Les RIg ne sont pas indiquées si l'administration de la 1^{re} dose de vaccin remonte à 8 jours ou plus. Le lavage de la plaie est l'une des méthodes les plus efficaces pour prévenir la rage. Laver la plaie avec de l'eau et du savon pendant 10-15 minutes, même si des heures se sont écoulées depuis l'incident. Appliquer ensuite un agent virucide (ex. : povidone iodée 10 %, iode en teinture ou en solution aqueuse, éthanol 70 %, gluconate de chlorhexidine 2 %).

Lors d'une exposition significative à un animal, on doit aussi évaluer la nécessité d'une prophylaxie antitétanique.

Algorithme d'aide à la décision pour la PPE contre la rage⁽¹⁾

(1) Un outil d'aide à la décision et à la gestion d'une PPE contre la rage est disponible sur le site Internet du MSSS

(www.msss.gouv.qc.ca/aide-decision/accueil.php?situation=Rage). Les outils pour la prise en charge du patient y sont disponibles, notamment :

- formulaire de signalement des morsures au ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (MAPAQ);
- cartes et listes des niveaux de risque de rage;
- formulaire pour la PPE avec calcul de la dose d'immunoglobulines contre la rage (RIg) et dates prévues pour le calendrier vaccinal.

(2) Seuls les mammifères peuvent transmettre le virus de la rage. Une exposition significative se définit comme suit :

- mammifères terrestre : morsure, griffure ou contact de la salive ou du LCR de l'animal avec une plaie fraîche (ayant saigné ou suinté depuis moins de 24 heures) ou avec une muqueuse;
- chauve-souris : présence des 2 conditions suivantes :
 - un contact physique reconnu a eu lieu avec une chauve-souris, et
 - une morsure, une griffure ou un contact de la salive de la chauve-souris avec une plaie fraîche (ayant saigné ou suinté depuis moins de 24 heures) ou avec une muqueuse ne peuvent être exclus.

La PPE n'est pas indiquée en l'absence de contact physique reconnu (ex. : chauve-souris trouvée dans la maison sans que quelqu'un ait eu connaissance d'un contact physique avec l'animal). Si la description des faits ne peut être obtenue auprès d'une personne fiable (ex. : jeune enfant ou personne intoxiquée), il faut chercher à savoir si des éléments de l'histoire laissent croire à un tel contact comme des cris ou des pleurs soudains ou inhabituels ou bien une lésion cutanée compatible avec une morsure de chauve-souris (plaie punctiforme comparable à la piqûre d'une aiguille hypodermique, d'un diamètre ≤ 1 mm, peu ou pas douloureuse).

- (3) Mammifère domestique : animal de compagnie (chien, chat, furet) ou animal d'élevage (ex. : bovin, mouton, chèvre, cheval, porc) et animal domestique exotique (ex. : lama, alpaca, zébu).
- (4) Mammifère sauvage : chauve-souris, animal carnivore (raton laveur, mouffette, renard, loup, coyote, martre, pékan, hermine, belette, vison, carcajou, loutre, cougar, lynx, ours, opossum) ou ruminant sauvage (cerf, orignal, caribou, wapiti, bœuf musqué). Cette catégorie inclut les animaux sauvages exotiques gardés en captivité (ex. : jardin zoologique, centre de réhabilitation).
- (5) Rongeur ou lagomorphe : gros rongeur (ex. : marmotte, castor, porc-épic), petit rongeur (souris, rat, écureuil, tamia, campagnol, rat musqué et autre rongeur de même taille) ou lagomorphe (lièvre, lapin).
- (6) L'évaluation du risque de rage est sous la responsabilité du MAPAQ.
- (7) La gestion des mammifères sauvages, incluant les espèces exotiques en captivité, et la gestion des gros rongeurs ou lagomorphes sauvages sont sous la responsabilité du ministère des Forêts, de la Faune et des Parcs (MFFP). La décision d'analyser la carcasse de l'animal est prise au cas par cas.
- (8) Voir les niveaux de risque de rage des municipalités sur les cartes et les listes qui se trouvent sur le site Internet de l'Institut national de santé publique du Québec (www.inspq.qc.ca/zoonoses/rage). Tenir compte du déplacement d'un animal qui serait allé dans un secteur pour lequel le risque de transmission de la rage est élevé ou moyen.
- (9) Si le vétérinaire du MAPAQ soupçonne la rage, la PPE est indiquée. La décision d'analyser la carcasse de l'animal est prise au cas par cas.
- (10) Sous la responsabilité du MAPAQ, l'observation des chiens, des chats et des furets est de 10 jours, et la décision est prise au cas par cas pour les autres mammifères domestiques. Le *Formulaire de signalement – Gestion animal domestique mordeur* par région sociosanitaire est disponible sur le site Internet du MSSS (www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/rage/)
- (11) L'analyse se fait à partir de tissu cérébral prélevé sur la carcasse de l'animal. Cette analyse, réalisée par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA), détermine le statut rabique de l'animal. Un tableau indiquant les temps d'attente avant de commencer la PPE est disponible sur le site Internet du MSSS (publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000642/).
- (12) Le risque doit être évalué à partir de l'ensemble des éléments de l'enquête tels que les circonstances de l'exposition, le comportement et l'état de santé de l'animal, la possibilité que celui-ci ait été exposé à un mammifère rabique (ex. : animal laissé à l'extérieur sans surveillance) et le statut vaccinal de l'animal. Un vétérinaire du MAPAQ peut être consulté.
- (13) La PPE est non indiquée sauf si l'animal est suspect de rage (ex. : agressivité inhabituelle, paralysie, démarche chancelante ou comportement anormal) au moment de l'exposition. Une opinion sur le comportement animal peut être obtenue du MAPAQ (mammifères domestiques) ou du MFFP (mammifères sauvages, rongeurs et lagomorphes).

Pour des renseignements additionnels, voir le *Guide d'intervention visant la prévention de la rage humaine* (publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000516/).

Contre-indications

Préexposition

Anaphylaxie suivant l'administration d'une dose antérieure du même vaccin ou d'un autre produit ayant un composant identique, incluant les œufs (RabAvert).

La personne qui a déjà présenté une telle réaction devrait être dirigée vers une clinique spécialisée qui évaluera son allergie et déterminera, si possible, le composant à l'origine de sa réaction afin qu'elle ait la vaccination la plus complète possible.

Postexposition

Il n'existe pas de contre-indication lors d'une exposition significative à un animal rabique ou fortement soupçonné de l'être.

Précautions

Voir la section 1.2.1.6, *Précautions générales*.

Procéder à une recherche des anticorps après la vaccination chez les personnes immunosupprimées (voir la section *Recherche sérologique d'anticorps après la vaccination*).

Interactions

La réponse immunitaire au vaccin peut être inhibée par l'administration simultanée des RIg si ces dernières dépassent la dose recommandée.

Les voyageurs à qui l'on prescrit de la chloroquine et à qui l'on administre le vaccin en préexposition par voie intradermique (ID) (voir la section *Vaccination préexposition par voie ID*) doivent recevoir le vaccin au moins 1 mois avant de prendre ce médicament. Les données sur la réponse immunitaire chez les personnes qui prennent de la méfloquine sont limitées; l'utilisation simultanée de la méfloquine ne compromettrait pas l'efficacité du vaccin en préexposition par voie ID. À noter qu'aucun délai n'est à respecter si le vaccin est administré en préexposition par voie intramusculaire (IM).

Interchangeabilité

Les vaccins préparés sur culture cellulaire sont considérés comme interchangeables. Ces vaccins sont nombreux et ils peuvent être inscrits dans un carnet de vaccination selon leur nom commercial ou selon le type de cellules utilisées pour la multiplication du virus. Les listes suivantes de vaccins préparés sur culture cellulaire ne sont pas exhaustives :

- noms commerciaux : BioRab, Imovax Rage, Lyssavac N, RabAvert, Rabdomune, Rabies Vero, Rabipur, Rabivac, Rasilvax, Vaxirab, Verorab;

- noms selon le type de cellules : vaccins cultivés sur cellules diploïdes humaines (HDCV), sur cellules Vero purifiées (PVRV), sur cellules d'embryon de poulet purifiées (PCECV), sur cellules d'œuf de canard embryonné purifiées (PDEV), sur cellules de rein de hamster purifiées (PHKCV).

Recherche sérologique d'anticorps après la vaccination

Préexposition

La recherche sérologique d'anticorps après la vaccination préexposition est indiquée chez les personnes immunosupprimées et les personnes qui reçoivent le vaccin en préexposition par voie ID (voir la section *Vaccination préexposition par voie ID*). On dosera les anticorps de 2 à 4 semaines après l'administration de la 3^e dose. Si le titre d'anticorps est < 0,5 UI/ml, une dose additionnelle sera administrée par voie IM.

En présence d'un risque persistant d'exposition occulte, le dosage des anticorps est recommandé tous les 2 ans. Les personnes qui manipulent le virus vivant devraient avoir un dosage des anticorps tous les 6 mois. Si le titre d'anticorps est < 0,5 UI/ml, une dose additionnelle de vaccin sera administrée par voie IM.

Postexposition

La recherche sérologique d'anticorps après la vaccination postexposition est indiquée chez les personnes immunosupprimées. On dosera les anticorps de 2 à 4 semaines après l'administration de la 5^e dose. Si le titre d'anticorps est < 0,5 UI/ml, une dose additionnelle sera administrée.

Manifestations cliniques possibles après la vaccination

Voir les sections 7.6.1, *Risque attribuable au vaccin*, et 7.6.2, *Manifestations cliniques observées*.

Risque attribuable au vaccin (RAV)

Aucune donnée sur le RAV n'est disponible.

Manifestations cliniques observées

Fréquence	Réactions locales ⁽¹⁾	Réactions systémiques ⁽¹⁾
Dans la majorité des cas (50 % ou plus)	Douleur Érythème Induration Œdème	—
Très souvent (10 à 49 %)	—	Nausées Myalgie Étourdissements
Souvent (1 à 9 %)	Prurit	Malaise général Fatigue Céphalée Vomissements Douleur abdominale Diarrhée Adénopathie Arthralgie Fièvre, frissons Éruption cutanée Urticaire
Rarement (1 à 9 sur 10 000)	—	Réactions allergiques (bronchospasme, œdème, anaphylaxie)

(1) On observe moins de réactions systémiques après l'administration du vaccin par voie ID, mais un peu plus de réactions locales.

Administration

Administrer le vaccin le plus rapidement possible après sa reconstitution.

Administrer le vaccin par voie IM.

Bien qu'il n'existe pas au Canada de préparation homologuée pour l'utilisation par voie ID, on peut utiliser cette voie, en préexposition seulement, à condition que l'on puisse évaluer le titre d'anticorps de 2 à 4 semaines après l'administration de la 3^e dose (voir la section *Vaccination préexposition par voie ID*). La dose par voie ID est de 0,1 ml. Le tiers supérieur du bras est le site privilégié.

Préexposition

Imovax Rage et RabAvert		
Dose	Intervalle ⁽¹⁾	Posologie
1 ^{re} (2)	Jour 0	Le contenu du format unidose
2 ^e	Jour 7	Le contenu du format unidose
3 ^e	Jour 21 à 28	Le contenu du format unidose
Rappel ⁽³⁾⁽⁴⁾	—	Le contenu du format unidose

- (1) Il est important de respecter les intervalles entre les doses prévues dans le calendrier, car ces intervalles sont considérés comme des intervalles minimaux. Ainsi, si la 2^e dose est administrée au jour 9, la 3^e dose sera administrée entre le jour 23 et le jour 30. Toutefois, des intervalles plus longs n'empêchent pas l'atteinte d'un taux d'anticorps protecteur.
- (2) Il n'y a pas d'âge minimal pour l'administration du vaccin contre la rage.
- (3) En présence d'un risque persistant d'exposition occulte, le dosage des anticorps est recommandé tous les 2 ans. Les personnes qui manipulent le virus vivant devraient avoir un dosage des anticorps tous les 6 mois. Si le titre d'anticorps est < 0,5 UI/ml, une dose additionnelle de vaccin sera administrée par voie IM.
- (4) Dans le cas des voyageurs peu susceptibles d'avoir des expositions occultes, le dosage des anticorps et le rappel ne sont pas nécessaires, peu importe le délai depuis la primovaccination, car ils développeront une réponse anamnétique lors d'une vaccination postexposition.

Postexposition

Personnes déjà immunisées

Une personne est considérée comme déjà immunisée si elle a reçu une série vaccinale complète en préexposition (3 doses) ou en postexposition (4 ou 5 doses) avec un vaccin fabriqué sur culture cellulaire ou si elle a déjà eu un titre d'anticorps $\geq 0,5$ UI/ml.

Imovax Rage et RabAvert		
Dose ⁽¹⁾⁽²⁾	Intervalle	Posologie
1 ^{re} (3)	Jour 0	Le contenu du format unidose
2 ^e	Jour 3	Le contenu du format unidose

- (1) On doit procéder à la vaccination postexposition peu importe le délai qui s'est écoulé depuis la dernière vaccination complète, en pré ou en postexposition.
- (2) Les RIg ne sont pas nécessaires.
- (3) Il n'y a pas d'âge minimal pour l'administration du vaccin contre la rage.

Personnes non immunisées

Une personne est considérée comme non immunisée si elle n'a pas reçu une série vaccinale complète en préexposition (3 doses) ou en postexposition (4 ou 5 doses) avec un vaccin fabriqué sur culture cellulaire. Ainsi, une personne qui aurait reçu 3 doses de vaccin en postexposition aux jours 0, 3 et 7 avec des RIg au jour 0 et chez qui la vaccination aurait été cessée, serait considérée comme non immunisée.

Imovax Rage et RabAvert		
Dose	Intervalle ⁽¹⁾	Posologie
1 ^{re(2)(3)}	Jour 0	Le contenu du format unidose
2 ^e	Jour 3	Le contenu du format unidose
3 ^e	Jour 7	Le contenu du format unidose
4 ^{e(4)}	Jour 14	Le contenu du format unidose

- (1) Il est important de respecter les intervalles entre les doses prévues dans le calendrier, car ces intervalles sont considérés comme des intervalles minimaux. Ainsi, si la 2^e dose est administrée au jour 5, la 3^e dose sera administrée au jour 9 et la 4^e dose le sera au jour 16. Des intervalles plus longs n'empêchent pas l'atteinte d'un taux d'anticorps protecteur, mais ils doivent être évités parce qu'ils peuvent retarder l'atteinte d'un tel titre d'anticorps.
- (2) Les RIg doivent également être administrées dans des sites différents du vaccin. Les RIg ne sont pas indiquées si l'administration de la 1^{re} dose de vaccin remonte à 8 jours ou plus.
- (3) Il n'y a pas d'âge minimal pour l'administration du vaccin contre la rage.
- (4) Pour les personnes immunosupprimées, administrer une dose additionnelle de vaccin 14 jours après la 4^e dose puis doser les anticorps de 2 à 4 semaines après l'administration de cette 5^e dose (voir la section *Recherche sérologique d'anticorps après la vaccination*).

Postexposition débutée à l'étranger

L'OMS considère comme valides ces calendriers vaccinaux postexposition avec un vaccin préparé sur culture cellulaire (voir la section *Interchangeabilité*) :

— Personnes non immunisées :

- par voie IM :
 - 1 dose aux jours 0, 3, 7 et 14,
 - 1 dose aux jours 0, 3, 7, 14 et 30,
 - 2 doses au jour 0, puis 1 dose aux jours 7 et 21;
- par voie ID : 2 doses de 0,1 ml aux jours 0, 3, 7 et 28.

— Personnes déjà immunisées :

- par voie IM ou ID : 1 dose aux jours 0 et 3.

Si la personne a complété sa PPE avec un des calendriers de vaccination reconnus par l'OMS, le CIQ recommande de considérer les doses reçues comme valides. Aucune autre intervention n'est recommandée, sauf pour les personnes immunosupprimées non immunisées. Voir la section *Postexposition, Personnes non immunisées* pour la conduite à tenir pour ces personnes.

Si la personne a amorcé une PPE selon un des calendriers de vaccination reconnus par l'OMS, mais ne l'a pas complétée, le CIQ recommande de poursuivre la PPE selon le calendrier postexposition du PIQ.

Vaccination préexposition par voie ID

Au Canada, aucun vaccin contre la rage n'est homologué pour administration par voie ID. Par contre, étant donné le prix élevé du vaccin, on pourrait utiliser la vaccination préexposition par voie ID, avec une dose de 0,1 ml, afin de faciliter l'accès au vaccin en préexposition.

Si l'on administre le vaccin par voie ID, les doses restantes du vaccin reconstitué peuvent être utilisées dans un délai de 6 heures, pourvu que la chaîne de froid et les mesures d'asepsie soient respectées.

La vaccination par voie ID a la même immunogénicité que la vaccination par voie IM, et 100 % des personnes en bonne santé obtiennent un titre d'anticorps protecteur ($\geq 0,5$ UI/ml). Toutefois, l'administration par voie ID risque d'échouer si le vaccin est administré dans le tissu adipeux. De plus, étant donné l'absence d'une préparation en seringue préremplie approuvée pour cette administration, on risque d'administrer une dose sous-optimale. Par conséquent, on peut utiliser la voie ID pour la vaccination préexposition, selon le calendrier vaccinal, à condition que l'on puisse évaluer le titre d'anticorps de 2 à 4 semaines après l'administration des 3 doses du vaccin.

On ne doit pas administrer le vaccin par voie ID à des personnes immunosupprimées.

Réponse au vaccin

Immunogénicité

En préexposition, 3 doses de vaccin administrées par voie IM sur une période de 21 à 28 jours induisent un titre d'anticorps protecteur ($\geq 0,5$ UI/ml) chez 100 % des personnes vaccinées de tous les groupes d'âge. Les anticorps sont décelables 7 jours après la 1^{re} dose de vaccin.

Chez les personnes en bonne santé, peu importe leur âge, le titre d'anticorps protecteur peut être atteint le 14^e jour d'une 1^{re} série vaccinale postexposition, avec ou sans administration simultanée des RIg. Selon une récente analyse de littérature, l'administration de 4 doses de vaccin en postexposition chez les personnes non immunisées induit une réponse immunitaire adéquate pour neutraliser le virus de la rage. Par mesure de prudence, une 5^e dose est recommandée pour les personnes immunosupprimées.

L'administration d'une dose de rappel amène une réponse anamnesticque et un titre d'anticorps protecteur chez 100 % des personnes ayant complété une vaccination, en pré ou en postexposition. De plus, le taux d'anticorps demeure égal ou supérieur à 0,5 UI/ml chez 100 % de ces personnes après 1 an et chez plus de 96 % après 10 ans.

Efficacité

L'efficacité de la PPE (vaccin et RIg) est pratiquement de 100 %. Aucun échec n'a été signalé au Canada, aux États-Unis ou en Europe de l'Ouest depuis l'arrivée des vaccins préparés sur culture cellulaire et des immunoglobulines humaines. Dans les pays en voie de développement, les très rares échecs signalés sont liés à l'administration tardive du traitement, à la désinfection insuffisante des plaies, à l'administration du vaccin dans un site inadéquat (ex. : muscle dorsofessier) ou à l'administration incorrecte des RIg. Aucun échec n'est associé à la non-administration d'une 5^e dose de vaccin.