



COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

# Utilisation de la prophylaxie postexposition contre la rage lors d'une exposition à une chauve-souris

INSTITUT NATIONAL  
DE SANTÉ PUBLIQUE  
DU QUÉBEC



# Utilisation de la prophylaxie postexposition contre la rage lors d'une exposition à une chauve-souris

Comité sur l'immunisation du Québec

Avril 2009

## **RÉDACTEURS**

Gaston De Serres

Institut national de santé publique du Québec

Isabelle Rouleau

Unité de recherche en santé publique, Centre hospitalier universitaire de Québec-Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)

Philippe De Wals

Institut national de santé publique du Québec

## **MEMBRES PARTICIPANTS DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC**

Gaston De Serres

Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals

Institut national de santé publique du Québec

Charles Frenette

Hôpital Charles Lemoyne

Maryse Guay

Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie/Direction de santé publique

Louis Valiquette

Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

## **AVEC LA COLLABORATION DE**

Denise Bélanger

Université de Montréal

Brian James Ward

Hôpital général de Montréal

Caroline Huot

Résidence en santé communautaire, Faculté de médecine, Université Laval

Louise Lambert

Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie/Direction de santé publique, Institut national de santé publique du Québec

## **MISE EN PAGES**

Marie-France Richard

Institut national de santé publique du Québec

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

DÉPÔT LÉGAL – 4<sup>e</sup> TRIMESTRE 2009

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA

ISBN : 978-2-550-57676-1 (VERSION IMPRIMÉE)

ISBN : 978-2-550-57677-8 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2009)

## RÉSUMÉ

Les chauves-souris représentent maintenant la principale source des cas de rage humaine au Canada et aux États-Unis<sup>1</sup>. Parmi les cas de rage humaine liés au virus de la chauve-souris, plusieurs n'avaient pas d'histoire de contact physique avec cet animal. Sur la base de l'hypothèse que l'infection aurait pu être transmise par une exposition survenue à l'intérieur de l'habitation et qui serait passée inaperçue, les autorités de santé publique aux États-Unis et au Canada ont recommandé l'administration de prophylaxie postexposition (PPE) aux individus ayant eu une exposition survenue à l'intérieur de l'habitation sans histoire de contact physique avec la chauve-souris, lorsqu'il n'est pas possible d'exclure toute possibilité de morsure, d'égratignure ou de contact avec une plaie ouverte. Le Comité d'immunisation du Québec a révisé les données scientifiques sur ce sujet et émis de nouvelles recommandations.

L'exposition aux chauves-souris est relativement fréquente dans la population du Québec. Dans un large enquête sur plus de 14 000 foyers, pour une période de un an, environ 1 personne sur 10 000 a une exposition avec contacts physiques où la morsure n'est pas exclue. La proportion ayant eu une exposition sans contact physique dans la chambre à coucher est estimée à 1 par 1 000 personnes. Cette proportion augmente à environ 1 par 500 personnes si on lui additionne les expositions sans contact physique où la chauve-souris est dans une pièce adjacente. La juxtaposition de ces données à une revue des activités de PPE faite dans la province durant deux années a montré que seulement 3,4 % des personnes avec une exposition dans la chambre à coucher sans contact direct consultent un professionnel de la santé. À partir de l'incidence de rage humaine due au virus de la chauve-souris aux États-Unis et au Canada de 1990 à 2007, on estime que pour prévenir un cas de rage humaine suite à une exposition dans la chambre à coucher, il faut investiguer et traiter entre 314 000 et 2,67 millions de personnes exposées. En plus de requérir d'énormes ressources financières et humaines, avec un si grand nombre de personnes à traiter par cas prévenu, les risques d'effets secondaires sérieux liés à la PPE pourraient être significatifs.

Considérant l'ensemble des données scientifiques actuellement disponible, le Comité sur l'immunisation considère que la PPE devrait être administrée uniquement aux personnes ayant eu un contact physique avec une chauve-souris et pour lesquelles on ne peut exclure la possibilité qu'il y ait eu morsure. L'utilisation de la PPE n'est donc pas indiquée lorsqu'il n'y a pas eu de contact physique objectivé avec l'animal.

Ces nouvelles recommandations modifient celles qui étaient en vigueur depuis 2004.



## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>V</b>
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>2. FARDEAU DE LA MALADIE .....</b>	<b>3</b>
2.1 Histoire naturelle de la maladie .....	3
2.2 Fréquence de la rage humaine.....	3
2.3 Fréquence de la rage chez les chauves-souris .....	3
2.4 Types d'exposition aux chauves-souris .....	4
2.5 Fréquence des expositions aux chauves-souris dans la population québécoise .....	5
2.6 Fréquence des expositions signalées à la santé publique et administration de la PPE.....	5
2.7 Proportion des personnes éligibles à la PPE rejointes par l'intervention actuelle .....	6
2.8 Incidence de la maladie attribuable à la chauve-souris .....	6
2.9 Risque de morsure lors de la capture de l'animal.....	7
<b>3. CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS IMMUNISANTS ANTIRABIQUES .....</b>	<b>9</b>
3.1 Prophylaxie postexposition .....	9
3.2 Immunoglobulines antirabiques.....	9
3.3 Nature et caractéristiques des vaccins .....	9
3.4 Caractéristiques de la réponse immunitaire aux vaccins.....	10
3.5 Efficacité des vaccins .....	11
3.6 Sécurité des vaccins.....	11
<b>4. OBJECTIFS ET STRATÉGIES D'INTERVENTION.....</b>	<b>13</b>
<b>5. COÛT-EFFICACITÉ .....</b>	<b>17</b>
5.1 Nombre nécessaire à traiter (NNT) pour prévenir un cas.....	17
5.2 Ressources humaines et financières par cas prévenu .....	19
<b>6. RISQUE-BÉNÉFICE.....</b>	<b>21</b>
<b>7 AUTRES CONSIDÉRATIONS.....</b>	<b>23</b>
7.1 Disponibilité du vaccin .....	23
7.2 Acceptabilité et demande pour la PPE .....	23
7.3 Considérations légales et politiques .....	23
<b>8. RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>25</b>
8.1 Recommandations concernant la PPE .....	25
8.2 Recommandations concernant l'analyse virologique de la chauve-souris .....	26
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>27</b>



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Types d'exposition aux chauves-souris .....	4
Tableau 2	Calendrier d'immunisation, posologie et voie d'administration.....	10
Tableau 3	Recommandations relatives aux expositions à une chauve-souris, sans histoire de contact physique.....	15
Tableau 4	Ressources humaines et financières nécessaires pour prévenir un cas de rage dans un contexte d'efficacité vaccinale de 100 % .....	18



## 1. INTRODUCTION

L'introduction, dans les années 1950, de programmes d'immunisation des animaux domestiques contre la rage a entraîné une réduction importante de la maladie chez les humains en Amérique du Nord. Les animaux sauvages, et principalement les chauves-souris, représentent maintenant la source de 95 % des cas de rage humaine<sup>1</sup>. Parmi les cas de rage humaine liés au virus de la chauve-souris survenus entre 1950 et 2007 aux États-Unis et au Canada, 55 % avaient une histoire documentée de contact physique avec une chauve-souris<sup>2</sup>. Pour les cas n'ayant pas d'histoire de contact physique, on a donc fait l'hypothèse que l'infection aurait pu être transmise par une exposition survenue à l'intérieur de l'habitation et qui serait passée inaperçue, par exemple, pendant le sommeil<sup>3-6</sup>. Sur la base de cette hypothèse et dans l'optique de réduire au maximum l'incidence de la maladie, les autorités de santé publique aux États-Unis et au Canada ont permis ou recommandé l'administration de prophylaxie postexposition (PPE) aux individus ayant eu une exposition survenue à l'intérieur de l'habitation sans histoire de contact physique avec la chauve-souris, lorsqu'il n'est pas possible d'exclure toute possibilité de morsure, d'égratignure ou de contact avec une plaie ouverte<sup>3,5</sup>. Cette nouvelle stratégie a été adoptée sans qu'une évaluation des conséquences organisationnelles et économiques n'ait été faite. Au Québec, à la demande de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses (TCNMI) qui réunit les coordonnateurs des équipes en maladies infectieuses des directions de santé publique (DSP), un comité d'experts a rédigé un guide d'intervention visant la prévention de la rage humaine destiné aux professionnels de la santé appelés à répondre à des signalements d'exposition à différents animaux, incluant des expositions à des chauves-souris<sup>7</sup>. L'application de ce protocole d'intervention a soulevé des questionnements quant à la standardisation des pratiques interrégionales et au ratio coût-efficacité de certaines indications de la PPE. Des études récentes permettent de mieux préciser la fréquence des expositions aux chauves-souris, l'ampleur des risques et les coûts associés à la PPE<sup>2,8,9</sup>.

Dans le contexte de ces nouvelles données scientifiques disponibles et à la suite d'une deuxième demande de la TCNMI, le Directeur national de santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a invité le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) à préparer un avis scientifique portant sur l'utilisation de la PPE contre la rage à la suite d'une exposition à une chauve-souris survenue à l'intérieur de l'habitation. Pour ce faire, un groupe de travail a été constitué, incluant des membres du CIQ et des experts invités. Un premier document a été préparé à partir des données scientifiques les plus récentes et tenant compte de l'épidémiologie de la maladie et du contexte économique et organisationnel du Québec. Le rapport a été structuré en fonction du cadre de référence pour l'évaluation des programmes d'immunisation proposé par Erickson et ses collaborateurs<sup>10</sup>. Ce rapport a été transmis pour commentaires aux membres du groupe de travail et un rapport modifié a été transmis aux membres du CIQ ainsi qu'aux parties intéressées par cette problématique. Le rapport ainsi que les commentaires reçus ont été discutés lors d'une session plénière du CIQ au cours de laquelle tous les membres et des invités ont eu l'occasion d'exprimer leur opinion. Un avis final a été rédigé et transmis aux commanditaires avant d'être rendu public et déposé sur le site électronique de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).

L'avis du CIQ présente les différentes stratégies d'intervention qui ont été proposées en évaluant soigneusement toutes leurs conséquences. Sur la base de ces informations, il sera possible de choisir la stratégie la mieux adaptée au contexte québécois et de préciser les arguments justifiant le choix. L'avis du CIQ ne se veut pas un protocole d'intervention détaillant toutes les situations qui peuvent être rencontrées et donnant des instructions précises sur la gestion de risque au niveau individuel et l'application de la PPE sur le terrain. Il appartiendra aux autorités de santé publique de réviser le protocole d'intervention existant en fonction de la stratégie qui sera adoptée.

Actuellement, les recommandations concernant la PPE à la suite des expositions à des chauves-souris sont rediscutées aux États-Unis, au niveau fédéral au Canada et dans plusieurs provinces. Des informations privilégiées reçues du CCNI laissent croire qu'un nouvel énoncé plus restrictif que celui en vigueur est en préparation (Bryna Warshawsky, Communication personnelle). À la lumière de nouvelles informations scientifiques, l'Ontario et la Colombie-Britannique ont décidé de modifier leurs recommandations pour ne fournir la PPE que dans le cas de contacts physiques avec des chauves-souris (Ian Gemmill et Danuta Skowronski, communication personnelle). Une même orientation pourrait être prise dans d'autres provinces du Canada.

## **2. FARDEAU DE LA MALADIE**

### **2.1 HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE**

Le virus rabique appartient au genre *Lyssavirus*. Il se transmet habituellement par la salive d'un animal infecté lors d'une morsure<sup>11</sup>. Chez l'humain, la rage cause une encéphalite presque invariablement fatale<sup>12</sup>. À l'échelle mondiale, moins d'une dizaine de patients atteints auraient survécu à la maladie. Parmi les six cas bien documentés, cinq auraient reçu au moins une dose de vaccin (sans immunoglobulines) avant l'apparition des symptômes et quatre sont restés avec des séquelles<sup>13</sup>. Récemment, une jeune fille de 15 ans n'ayant reçu aucune PPE a survécu à la maladie après que l'on ait induit un coma et administré des antiviraux<sup>12</sup>. Ce traitement a été utilisé chez plusieurs patients par la suite, mais aucun autre patient n'a été sauvé jusqu'à maintenant<sup>14</sup>.

### **2.2 FRÉQUENCE DE LA RAGE HUMAINE**

Entre 1950 et 2007, 178 cas de rage humaine ont été documentés aux États-Unis et au Canada<sup>2</sup>. Alors que la plupart des cas des années 50 étaient liés à la rage canine, 45 des 51 cas indigènes survenus entre 1980 et 2007 étaient causés par le virus de la chauve-souris. Parmi ceux-ci, 4 avaient été acquis à la suite d'une greffe d'organes. Les cas de rage humaine causés par le virus de la chauve-souris sont plus nombreux depuis 1990 (36 cas + 4 cas liés aux greffes) que dans les 40 années précédentes (20 cas + 1 cas lié à une greffe). La fréquence a été plutôt stable de 1990 à 2007.

Au Québec, deux cas de rage humaine indigène ont été rapportés dans les 60 dernières années, dont un est lié à la chauve-souris. En 1964, une fillette a été mordue par une mouffette à Huntingdon et a développé la rage<sup>15</sup>. Le second cas est survenu en 2000 chez un enfant de 9 ans à la suite d'une exposition à une chauve-souris<sup>16</sup>. Deux chauves-souris ont été trouvées dans un chalet où séjournait la famille (l'une dans la cuisine et l'autre dans la salle de bain). Trois jours plus tard, l'enfant a montré à sa mère une lésion érythémateuse au cou d'environ 2 cm. Puisque l'origine de la lésion n'était pas connue, aucune action n'a été entreprise.

### **2.3 FRÉQUENCE DE LA RAGE CHEZ LES CHAUVES-SOURIS**

Les virus rabiques qui infectent de façon endémique les chauves-souris ont des caractéristiques génotypiques propres qui permettent d'identifier la source d'infection chez un humain atteint de rage<sup>17</sup>. Au Canada, la prévalence du virus de la rage parmi les chauves-souris examinées par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) était de 7,4 % entre 1993 et 1997, et de 5,2 % entre 2000 et 2004<sup>17</sup>. Il est probable que la prévalence de l'infection soit moindre dans la population totale des chauves-souris, car les spécimens soumis pour examen contiennent une proportion élevée d'animaux morts, malades ou ayant des comportements anormaux incluant des contacts physiques avec l'humain. On estime à < 1 % la proportion totale de chauves-souris rabiques dans la nature<sup>8,18</sup>. Rien n'indique que la prévalence de la rage soit en augmentation parmi les différentes espèces de chauves-souris en Amérique du Nord<sup>17</sup>.

## 2.4 TYPES D'EXPOSITION AUX CHAUVES-SOURIS

Le mode de transmission de la rage de la chauve-souris à l'humain le plus fréquemment évoqué est la morsure, bien qu'une transmission via un contact de la salive sur une muqueuse, de la salive sur une plaie ou par aérosol soit possible, quoique beaucoup plus rare<sup>11</sup>. Les principaux types d'exposition à la chauve-souris sont les suivants :

**Tableau 1 Types d'exposition aux chauves-souris**

<b>EXPOSITIONS AVEC CONTACT PHYSIQUE</b>	
Contact physique avec morsure ou équivalent	La personne a été mordue ou égratignée par une chauve-souris, la salive d'une chauve-souris est entrée en contact avec une plaie fraîche ou une muqueuse, la personne a probablement été mordue par une chauve-souris (c'est-à-dire sensation de douleur, d'inconfort ou de picotement à la suite d'un contact physique), la personne a touché la tête ou la gueule d'une chauve-souris.
Contact physique, morsure non-exclue	La personne a touché ou été touchée directement sur la peau par une chauve-souris et bien qu'elle ne pense pas avoir été mordue, on ne peut complètement éliminer cette possibilité.
Contact physique, morsure exclue	Autre contact physique ne répondant pas aux critères précédents.
<b>EXPOSITIONS À L'INTÉRIEUR DE L'HABITATION SANS CONTACT PHYSIQUE</b>	
Exposition dans la chambre à coucher	La chauve-souris est trouvée dans la même pièce qu'une personne endormie.
Exposition dans une pièce adjacente	La chauve-souris est trouvée dans une pièce adjacente à celle où se trouvait une personne endormie, mais aurait pu entrer parce que la porte était ouverte.
<b>AUTRES EXPOSITIONS SANS CONTACT PHYSIQUE</b>	
Ex. : voir une chauve-souris à l'extérieur, une chauve-souris qui entre et sort de la maison sans y séjourner, voir ou entendre des chauves-souris dans les murs ou dans le grenier, avoir trouvé des fientes ou des excréments de chauves-souris, avoir touché une carcasse de chauve-souris complètement desséchée, avoir vu une chauve-souris à l'intérieur sans y avoir touché.	

## **2.5 FRÉQUENCE DES EXPOSITIONS AUX CHAUVES-SOURIS DANS LA POPULATION QUÉBÉCOISE**

Entre le 15 janvier et le 30 mars 2007, un sondage téléphonique a été réalisé au Québec, afin de déterminer la fréquence des contacts physiques et des expositions aux chauves-souris dans la population au cours de l'année précédant l'enquête<sup>9</sup>. Au total, 14 453 ménages ont été interrogés. Sur les 36 445 personnes incluses dans ces ménages, aucune ne rapportait avoir été mordue par une chauve-souris. Quatre personnes ont rapporté avoir eu un contact physique où la chauve-souris a touché directement leur peau et ne pouvaient exclure une morsure ou bien un contact physique où la personne a touché la tête de la chauve-souris.

Ainsi, pour l'ensemble de la population du Québec, la proportion de personnes ayant des contacts physiques où la morsure n'est pas exclue en un an est estimée à 0,0098 % (IC 95 % : 0,003 % à 0,017 %). La proportion ayant eu une exposition sans contact physique dans la chambre à coucher est estimée à 0,099 %. Cette proportion augmente à 0,214 % si on lui additionne les expositions sans contact physique où la chauve-souris est dans une pièce adjacente.

## **2.6 FRÉQUENCE DES EXPOSITIONS SIGNALÉES À LA SANTÉ PUBLIQUE ET ADMINISTRATION DE LA PPE**

Au Québec, l'investigation des expositions aux chauves-souris et l'administration d'une PPE est réalisée principalement par les DSP en collaboration avec les médecins traitants. Une évaluation des interventions réalisées à la suite des expositions aux chauves-souris a été menée pour la période comprise entre le 1<sup>er</sup> octobre 2004 et le 30 septembre 2006, soit 2 ans<sup>8</sup>. Dans l'ensemble des directions de santé publique concernées, 957 signalements, impliquant 1 933 personnes, ont été enregistrés, ce qui représente une fréquence de 12 signalements par 100 000 personnes-années. Les informations concernant l'événement étaient disponibles pour 1 875 de ces personnes. Parmi les 1 629 contacts jugés significatifs, 156 ont déclaré un contact physique avec morsure (1 par 100 000) et 106 un contact physique sans morsure (0,7 par 100 000). La majorité des événements signalés dans les DSP étaient des expositions survenues à l'intérieur de l'habitation (n = 1367, soit 73 %). Ces dernières expositions sont survenues dans la chambre à coucher (n = 436, soit 32 %), mais plus souvent dans une pièce adjacente (n = 782, soit 57 %) ou un local non précisé (n = 149, soit 11 %). La fréquence déclarée des expositions était de 3 par 100 000 personnes-années dans une chambre à coucher et de 5 par 100 000 personnes-années dans une pièce adjacente. Parmi les signalements ayant mené à une enquête, 13 % (n = 246) concernaient d'autres expositions sans contact physique.

Parmi l'ensemble des personnes ayant reçu une recommandation de PPE (n = 1 081), seulement 20 % l'ont eue pour des contacts physiques avec ou sans morsure. Les autres PPE ont été recommandées pour des personnes ayant eu une exposition dans une chambre à coucher avec une chauve-souris (30 %) ou dans une pièce adjacente ou une pièce non précisée (47 %). Finalement, 3 % des PPE recommandées l'ont été pour d'autres expositions sans contact physique.

Dans environ le tiers des déclarations, la chauve-souris était disponible pour une recherche du virus de la rage. Parmi les chauves-souris analysées, 5 % étaient rabiques; cette proportion était de 10 %-12 % lors de contacts physiques et de 2 %-3 % lors des expositions dans la chambre à coucher ou dans une pièce adjacente. Lorsque l'analyse virologique de la chauve-souris démontrait la présence du virus de la rage, la PPE était toujours recommandée au patient. Lorsque la chauve-souris n'était pas disponible pour être analysée, la PPE était recommandée à 94 % des personnes ayant eu un contact physique (avec ou sans histoire de morsure) ou lors d'une exposition dans la chambre à coucher. Si la chauve-souris était trouvée ailleurs dans une pièce adjacente, la PPE était recommandée dans 85 % des cas.

## **2.7 PROPORTION DES PERSONNES ÉLIGIBLES À LA PPE REJOINTES PAR L'INTERVENTION ACTUELLE**

Pour l'ensemble du Québec (population : 7,6 millions), si on compare le nombre de signalements de contacts physique sans morsure au nombre attendu annuellement (calculé à partir de la proportion ayant eu ce type d'exposition dans l'enquête dans la population), on estime que l'intervention de PPE rejoint seulement 7 % des personnes exposées (53/751). Pour les expositions survenues dans la chambre à coucher, seulement 3,4 % des personnes éligibles seraient rejointes (245/7 548). Dans le sondage réalisé auprès de la population, parmi les 4 personnes ayant eu un contact physique sans morsure et les 75 personnes ayant été exposées à une chauve-souris dans leur chambre à coucher ou dans une pièce adjacente, 12 savaient qu'il existait un risque de contracter la rage, mais seulement 2 (2,8 %) ont communiqué avec un professionnel de la santé. Ces deux personnes avaient eu une exposition dans une pièce adjacente alors que la chauve-souris avait accès à la chambre à coucher. Toutes deux ont reçu une PPE.

Si seulement 3,4 % des personnes avec une exposition dans la chambre à coucher consultent un professionnel de la santé, il faudrait multiplier par environ 30 fois (1/3,4 %) les ressources humaines et financières actuellement dédiées au programme pour rejoindre l'ensemble des personnes éligibles ayant eu ce type d'exposition. Cela est sans compter les ressources à impliquer pour éduquer, mais surtout convaincre les personnes exposées de prendre contact avec leur professionnel de la santé et recevoir la PPE, puisque actuellement seulement environ 1 personne sur 6, qui est au courant du danger, consulte.

## **2.8 INCIDENCE DE LA MALADIE ATTRIBUABLE À LA CHAUVESOURIS**

Entre 1950 et 2007, 61 cas de rage humaine due au virus de la chauve-souris ont été acquis aux États-Unis et au Canada<sup>2</sup>. À l'exclusion des cas acquis lors de transplantation de tissus ou d'organes, le nombre annuel de cas de rage due à la chauve-souris s'est avéré être plus important entre 1990 et 2007 que dans les 40 années précédentes. Cela correspond à une incidence d'un cas pour 150 millions de personnes-années, puisque 36 cas de rage humaine due à la chauve-souris ont été rapportés. Il est possible que certains cas de rage humaine sans exposition documentée à un animal n'aient pas été diagnostiqués, mais ce nombre ne devrait pas être très élevé et fausser de manière importante les statistiques.

Dans la série de 36 cas survenus entre 1990 et 2007, 10 cas de contact physique avec morsure et 9 cas de contacts physiques sans morsure ont été documentés. L'incidence des cas évitables par l'administration d'une PPE aux personnes ayant des expositions survenues à l'intérieur de l'habitation sans contact physique a été calculée à partir des 17 cas restants. Deux cas ont été exposés dans leur chambre à coucher, 4 ont trouvé une chauve-souris dans une pièce adjacente et enfin, pour 11 cas, aucune histoire d'exposition aux chauves-souris n'a pu être obtenue. Puisque les variantes génétiques du virus de la rage sont spécifiques aux espèces, on peut présumer qu'il y a eu contact avec une chauve-souris, mais que cette histoire n'a pas pu être confirmée. Puisque le nombre cumulatif de personnes-années aux États-Unis et au Canada pour la période étudiée est de 5,4 milliards, l'incidence de la maladie évitable par l'administration de la PPE aux expositions sans contact physique à l'intérieur de l'habitation varie entre 1 par 2,7 milliards de personnes-années si on considère que les deux personnes exposées dans leur chambre à coucher sont les seules qui y auraient été éligibles, et 1 par 318 millions de personnes-années si les 17 cas sont inclus comme évitables par cette recommandation.

## **2.9 RISQUE DE MORSURE LORS DE LA CAPTURE DE L'ANIMAL**

Dans une étude réalisée au Minnesota en 2003 parmi les 437 personnes ayant soumis des chauves-souris pour analyses virologiques, 168 avaient eu une exposition considérée comme significative dont 81 (48 %) qui avaient eu une exposition dans une chambre à coucher sans contact physique<sup>19</sup>. Parmi les 168 personnes, 29 (17 %) avaient été mordues par une chauve-souris alors qu'elles tentaient de capturer l'animal, malgré qu'elles aient pris des précautions comme l'utilisation d'une serviette ou d'une taie d'oreiller (21 %), d'un filet (17 %) ou d'un contenant (17 %).



### **3. CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS IMMUNISANTS ANTIRABIQUES**

#### **3.1 PROPHYLAXIE POSTEXPOSITION**

L'administration d'une PPE consiste à administrer une dose d'immunoglobulines antirabiques et cinq doses du vaccin. L'immunisation préexposition n'élimine pas la nécessité de vacciner à la suite d'une exposition, mais simplifie l'administration de la PPE. L'administration d'immunoglobulines contre la rage (RIG), à raison de 20 UI/kg, doit être faite le plus rapidement possible après une exposition à un animal potentiellement rabique, mais n'est pas indiquée si la personne a déjà reçu une prophylaxie préexposition ou si la première dose de la série vaccinale a été administrée il y a plus de 7 jours. L'efficacité du vaccin peut être diminuée par l'administration d'une dose trop importante de RIG. Il est donc impératif de respecter la dose recommandée d'immunoglobulines antirabiques de 20 UI/kg<sup>6</sup>.

#### **3.2 IMMUNOGLOBULINES ANTIRABIQUES**

Un seul type d'immunoglobulines antirabiques (RIG) est utilisé au Québec (HyperRab S/D, Talecris Biotherapeutics) et est disponible dans les banques de sang des hôpitaux. Les solutions stériles de RIG sont disponibles en fioles de 2 ml ou de 10 ml à une concentration de 150 UI/ml. Elles sont préparées à partir de plasma de donneurs humains immunisés par le vaccin contre la rage et contiennent aussi de la glycine. Les RIG doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et l'exposition prolongée à la lumière doit être évitée.

#### **3.3 NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS**

Deux vaccins inactivés et lyophilisés contre la rage sont actuellement disponibles au Canada, l'un est cultivé sur des cellules diploïdes humaines (HDCV, Imovax Rage, Sanofi Pasteur) et l'autre sur des cellules d'embryon de poulet purifiées (PCECV, RabAvert, Chiron /Novartis Vaccines and Diagnostics)<sup>6</sup>. Ces vaccins sont distribués en fioles unidoses de 1 ml et sont accompagnés de seringues unidoses préremplies de diluant. Chaque dose de HDCV contient 2,5 UI d'antigène du virus de la rage, préparé à partir de la souche PM-1503-3M, au moins 100 mg d'albumine humaine comme stabilisateur, 150 µg de sulfate de néomycine et 20 µg de rouge de phénol. Une dose de PCECV contient aussi 2,5 UI d'antigène du virus de la rage, mais est préparé à partir de la souche Flury LEP, 12 mg de gélatine bovine, < 0,3 mg d'albumine sérique humaine, 0,3 mg d'EDTA et 1 mg de glutamate de potassium. La préparation contient aussi de la néomycine (< 1 µg), du chlortétracycline (< 0,02 µg) et de l'amphotéricine B (< 0,002 µg). Puisqu'il est cultivé sur des cellules d'embryon de poulet purifiées, il contient aussi une quantité minimale de protéines de poulet et moins de 0,003 µg d'ovalbumine. Les deux préparations lyophilisées diffèrent en couleur, et les deux diluants sont composés d'eau stérile sans agent de conservation. Les mêmes règles de conservation s'appliquent pour les deux produits. Les vaccins doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et l'exposition prolongée à la lumière doit être évitée. Puisqu'ils ne contiennent pas d'agents de conservation, ces vaccins doivent être utilisés immédiatement après avoir été reconstitués.

### 3.4 CARACTÉRISTIQUES DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE AUX VACCINS

La principale réponse immunitaire engendrée par les vaccins cultivés sur des lignées cellulaires est la production d'anticorps dirigés contre la glycoprotéine G de l'enveloppe du virus de la rage<sup>20</sup>. Le rôle de l'immunité cellulaire dans la réponse immunitaire au vaccin est peu connu. On sait que la vaccination entraîne la production de cellules T cytotoxiques, mais leur utilité relative à la protection contre le virus de la rage est remise en question.

Les anticorps apparaissent généralement entre le 7<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour après l'administration de la première dose du vaccin. En préexposition, trois doses administrées par voie intramusculaire (IM) dans un délai de 21 à 28 jours sont suffisantes pour engendrer des titres protecteurs chez 100 % des individus en santé. L'administration du vaccin par voie intradermique (ID), en préexposition, est possible même si les vaccins actuellement distribués au Canada ne sont pas homologués pour cette utilisation. Par contre, il est nécessaire d'évaluer les titres d'anticorps 2 à 4 semaines après l'administration du vaccin par voie ID<sup>6</sup>. Administrées en postexposition, cinq doses doivent être données aux jours 0, 3, 7, 14, 21 ou 28 (Tableau 2). Les titres d'anticorps après la vaccination atteignent généralement des niveaux supérieurs à 10 UI/ml, ce qui est considérablement supérieur au seuil de protection minimal de 0,5 UI/ml. L'âge du patient affecte la réponse immunitaire et les patients âgés de 50 ans et plus pourraient avoir une réponse immunitaire moins importante après la vaccination, mais tous les individus vont avoir une séroconversion après la cinquième dose de vaccin. Après une série vaccinale complète, 100 % des individus affichent des taux d'anticorps protecteurs après un an et 96 % sont toujours protégés contre la maladie après 10 ans. Les anticorps pourraient persister jusqu'à 14 ans<sup>21</sup>.

**Tableau 2 Calendrier d'immunisation, posologie et voie d'administration<sup>6</sup>**

	Préexposition		Postexposition	
	Jour	Posologie, voie	Jour	Posologie, voie
Dose 1	0	1 ml, IM*	0	1ml IM
Dose 2	7	1 ml, IM*	3	1ml IM
Dose 3	21-28	1 ml, IM*	7	1ml IM
Dose 4	--	--	14	1ml IM
Dose 5	--	--	21 ou 28	1ml IM

\* Depuis mai 2008, on recommande d'administrer 0,1 ml par voie ID.

L'administration du vaccin chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est sécuritaire, mais ceux présentant des niveaux faibles de CD4+ ou de lymphocytes pourraient ne pas présenter de réponse immunitaire suffisante<sup>20</sup>. Les patients diabétiques et ceux prenant des médicaments immunosuppresseurs pourraient présenter une réponse immunitaire limitée qui devrait être évaluée. Les patients recevant un traitement antipaludéen à la chloroquine peuvent présenter une réponse immunitaire inférieure à celle attendue si le vaccin est administré par voie ID. Conformément aux énoncés du PIQ, il est donc recommandé d'attendre au moins 1 mois avant de prendre de la chloroquine si le vaccin a été administré par voie ID. Aucun délai n'est nécessaire si l'administration a eu lieu par voie IM.

### 3.5 EFFICACITÉ DES VACCINS

L'efficacité du vaccin dans les pays industrialisés est évaluée à presque 100 %. Dans l'ensemble des pays industrialisés, on estime le taux d'échec vaccinal à 1 par 30 000, mais ceux-ci sont généralement associés à un non respect du protocole de vaccination<sup>22</sup>. L'administration tardive de la PPE, le nettoyage inadéquat des plaies, l'administration du vaccin dans un site non recommandé ou l'administration incorrecte des RIG sont associés à des échecs vaccinaux<sup>6</sup>. Les études ayant comparé l'efficacité relative du PCECV au HDCV démontrent qu'ils sont aussi efficaces pour prévenir la maladie<sup>23-26</sup>. Ces résultats ont pu être corroborés entre 2004 et 2006 lors d'une pénurie de HDCV, lorsque seul le PCECV était disponible pour la prophylaxie postexposition<sup>27</sup>.

### 3.6 SÉCURITÉ DES VACCINS

La reconnaissance des effets secondaires entraînés par l'utilisation de tissus nerveux dans l'immunisation contre la rage a entraîné le développement de vaccins à partir de cultures cellulaires (VCC). Comparés à leurs prédécesseurs, les VCC (HDCV et PCECV) sont généralement bien tolérés.

La U.S. Food and Drugs Administration (FDA) a récemment publié une synthèse des effets indésirables associés à l'administration du vaccin cultivé sur des cellules d'embryon de poulet purifiées (PCECV, RabAvert) et déclarés au Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) entre 1997 et 2005. Durant cette période, on estime qu'environ 1,1 million de doses de vaccin ont été distribuées<sup>27</sup>. Parmi les 336 déclarations reçues, aucun décès n'a été enregistré, mais 24 déclarations reçues rapportaient des manifestations considérées sérieuses. Parmi ceux-ci, il y avait un cas de méningo-encéphalite aiguë démyélinisante survenu 7 jours après l'administration du PCECV et 10 autres cas d'atteintes neurologiques variées (encéphalite, encéphalopathie, méningite, détérioration mentale ou physique, crises convulsives et possiblement une sclérose en plaques). Au total, 63 patients ont dû se rendre à l'urgence, le plus souvent pour traiter une réaction allergique. Parmi les 20 patients ayant développé une anaphylaxie probable (14) ou possible (6), quatre ont eu des symptômes 15 à 30 minutes après avoir quitté les lieux de vaccination. Même si cette synthèse a été effectuée sur 1,1 million de doses de vaccin distribuées (ce qui correspond à un nombre maximal de 220 000 PPE), il est difficile de conclure sur le risque exact d'effets indésirables sérieux et rares, puisque le VAERS est un système passif peu sensible de déclaration qui peut établir une association temporelle, mais ne permet pas d'établir une relation causale entre une manifestation clinique et la vaccination.

L'autre vaccin utilisé pour la prévention de la rage est le vaccin cultivé sur des cellules diploïdes humaines (HDCV). Il apparaît plus sécuritaire que PCECV et le taux d'effets neurologiques indésirables associés au HDCV est très faible, et rejoint même le taux généralement observable dans la population<sup>20</sup>. Toutefois, le HDCV est associé à un plus grand nombre de réactions allergiques. L'incidence générale de réactions allergiques est de 0,11 % (ou environ 1 par 1000 vaccinés) et la majorité serait des réactions d'hypersensibilité de type 3 (réaction liée au complexe immun)<sup>27</sup>. À l'heure actuelle, l'utilisation du PCECV n'a pas été associée à la survenue de maladies sériques, contrairement au HDCV<sup>28,29,30</sup>.

Des réactions locales sont plus souvent rapportées après l'administration du HDCV (60-90 %) qu'avec le PCECV (11-57 %); des légères réactions systémiques sont aussi plus fréquemment associées au HDCV (7-56 %, vs < 30 %)<sup>31</sup>. Bien que des réactions neurologiques sévères aient été rapportées à la suite de l'administration de HDCV ou de PCECV, il n'est pas possible de conclure à une association avec l'administration du vaccin<sup>32</sup>. L'administration du vaccin chez la femme enceinte n'est pas contre-indiquée en postexposition, mais en l'absence de données probantes, on recommande de retarder toute administration de prophylaxie préexposition après l'accouchement si le risque d'exposition au virus de la rage n'est pas élevé.

L'administration de RIG n'est généralement pas suivie de réaction, bien que les patients puissent parfois présenter une légère fièvre et de douleurs locales<sup>6</sup>.

## 4. OBJECTIFS ET STRATÉGIES D'INTERVENTION

Dans le Programme national de santé publique, le MSSS énonce son objectif de maintenir l'incidence de la maladie à moins d'un cas par 10 ans au Québec. L'éradication de la rage humaine n'est pas possible, d'une part en raison de l'existence d'un large réservoir animal difficilement contrôlable et parce qu'un certain nombre de contacts ou d'expositions à la chauve-souris resteront non rapportés. Le programme de prévention de la rage humaine tend donc vers l'élimination de la maladie, mais n'en fait pas son objectif. Comme un seul cas de rage a été rapporté durant les vingt dernières années au Québec, on peut prétendre que l'objectif est atteint. Toutefois, ces observations doivent être interprétées avec prudence, car puisque la fréquence de la maladie est très rare, l'imprécision statistique et les variations de nature accidentelle peuvent modifier rapidement les taux observés.

Un programme global de prévention et de contrôle de la rage humaine comprend généralement trois aspects importants :

1. Contrôler la rage animale chez les animaux domestiques et sauvages;
2. Diminuer les contacts de la population avec les animaux sauvages;
3. Prévenir l'apparition de la rage humaine en administrant une prophylaxie pré ou postexposition<sup>11</sup>.

Alors que le contrôle de la rage chez les animaux domestiques a pu être réalisé grâce à la vaccination des animaux de compagnie et des campagnes d'éducation faites auprès de la population sur l'importance de la stérilisation des animaux de compagnie<sup>4</sup>, le contrôle de la rage chez les animaux sauvages demeure particulièrement difficile<sup>33</sup>. L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) est actuellement d'avis que l'éradication de la rage par le dépistage et l'élimination des animaux sauvages atteints n'est pas justifiable dans les circonstances actuelles, et que la rage demeure endémique dans la faune canadienne<sup>34</sup>. De plus, si le contrôle de la rage animale est faisable pour certaines espèces (vaccination orale des rats-laveurs et des renards, par exemple), cette option n'est pas disponible pour la chauve-souris. La diminution des contacts de la population avec les chauves-souris reste une avenue possible, mais qui requerrait un investissement massif dans les activités de promotion de la santé.

À la fin des années 90, les comités d'experts des États-Unis et du Canada ont élargi les recommandations visant à offrir l'administration de PPE aux personnes n'ayant pas eu de contacts physiques avec une chauve-souris, mais ayant été exposées à une chauve-souris trouvée dans leur chambre à coucher ou dans une pièce adjacente<sup>3,5</sup>. Toutefois, il est à noter que la phraséologie utilisée n'est pas uniforme dans tous les documents. Le tableau 3 présente les principales recommandations qui existent aujourd'hui relativement aux expositions survenues à l'intérieur de l'habitation. Dans la cinquième édition du Guide canadien d'immunisation (CCNI, 1998), on stipulait qu'il faudrait administrer une PPE aux personnes ayant dormi sans surveillance dans une pièce où il y avait une chauve-souris et qui ne peuvent exclure le risque d'une morsure. Dans les éditions subséquentes (2002 et 2006), cette recommandation demeure présente, mais d'autres groupes de personnes pour lesquelles on ne pouvait exclure la possibilité de morsure ont été ajoutés pour inclure les personnes atteintes de troubles cognitifs (2002) ainsi que les jeunes enfants laissés sans

surveillance (2006). Jusqu'à l'été 2008, on recommandait au Québec qu'une PPE ne soit pas initiée lorsqu'une chauve-souris est trouvée à l'extérieur d'une chambre à coucher, sauf si on ne peut exclure avec certitude qu'elle ait pu y avoir accès et entrer en contact avec une personne endormie, intoxiquée, présentant des déficits cognitifs ou avec un jeune enfant<sup>6</sup>.

En 1999, l'Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP), un organisme américain, recommandait que l'administration d'une PPE *pourrait être considérée* chez les individus ayant été en présence d'une chauve-souris et qui auraient pu ne pas être conscients qu'une morsure ou un contact physique ait pu avoir lieu (e.g. un individu endormi ou un jeune enfant). Ces recommandations semblent laisser ainsi davantage de place au jugement professionnel dans la décision d'administrer une PPE. Cependant, l'énoncé mentionne aussi que la PPE doit être administrée dans toutes les circonstances où on ne peut éliminer la possibilité qu'il y ait eu un contact physique. Aucune modification à cette recommandation n'a été faite lors de la publication des nouvelles recommandations de l'ACIP, en 2008.

**Tableau 3**    **Recommandations relatives aux expositions à une chauve-souris, sans histoire de contact physique**

Organisme	Recommandation
CCNI, 1998 CANADA	<p>Cependant, une personne qui se fait mordre par une chauve-souris dans son sommeil ne s'en aperçoit pas nécessairement, et les dents très pointues de l'animal ne laissent pas toujours de marque visible sur sa peau. <b>Il faudrait donc administrer une prophylaxie postexposition aux personnes qui ont dormi sans surveillance dans une pièce où il y avait une chauve-souris et qui ne peuvent raisonnablement exclure le risque d'une morsure.</b></p>
ACIP, 1999 ÉTATS-UNIS	<p><i>Consequently, post-exposure prophylaxis should be considered when direct contact between a human and a bat has occurred, unless the exposed person can be certain a bite, scratch, or mucous membrane exposure did not occur. In instances in which a bat is found indoors and there is no history of bat-human contact, the likely effectiveness of post-exposure prophylaxis must be balanced against the low risk such exposures appear to present. In this setting, <b>post-exposure prophylaxis can be considered for persons who were in the same room as the bat and who might be unaware that a bite or direct contact had occurred (e.g., a sleeping person awakens to find a bat in the room or an adult witnesses a bat in the room with a previously unattended child, mentally disabled person, or intoxicated person) and rabies cannot be ruled out by testing the bat.</b> Post-exposure prophylaxis would not be warranted for other household members.</i></p>
CCNI, 2002 CANADA	<p>Cependant, une personne qui se fait mordre par une chauve-souris dans son sommeil ne s'en aperçoit pas nécessairement, et les dents très pointues de l'animal ne laissent pas toujours de marque visible sur sa peau. <b>Il faudrait donc administrer une prophylaxie postexposition aux personnes qui ont dormi sans surveillance dans une pièce où il y avait une chauve-souris et qui ne peuvent raisonnablement exclure le risque d'une morsure (p. ex., si une chauve-souris est trouvée près d'une personne atteinte d'un trouble cognitif).</b></p>
MSSS, 2002 QUÉBEC	<p>Même en l'absence d'un contact direct identifié, <b>on recommande la prophylaxie postexposition si la chauve-souris a été trouvée dans la même pièce ou bien à proximité</b> d'un jeune enfant, d'une personne endormie, d'une personne sous l'influence de l'alcool ou de drogues, ou d'une personne ayant une déficience sensorielle ou intellectuelle. <b>Dans une situation où une chauve-souris est physiquement présente dans une maison, la prophylaxie postexposition contre la rage ne serait pas indiquée pour les membres de la maisonnée (résidence ou chalet) dans les autres pièces sauf si les portes sont ouvertes et qu'il existe une possibilité que les autres personnes aient pu être exposées.</b> La prophylaxie postexposition contre la rage doit être cessée si la chauve-souris a été analysée et que le résultat revient négatif pour la détection du virus de la rage.</p>
CCNI, 2006 CANADA	<p>De plus, les morsures infligées par des chauves-souris durant le sommeil pourraient ne pas être ressenties par la personne mordue, ni laisser de marques visibles. <b>Par conséquent, lorsque des personnes dorment sans surveillance dans une pièce où une chauve-souris est découverte, lorsqu'il y a eu contact étroit avec des chauves-souris ou lorsque la possibilité d'une morsure ne peut raisonnablement être exclue (p. ex., quand une chauve-souris est découverte à proximité d'une personne ayant une déficience intellectuelle ou d'un jeune enfant), il y a lieu d'instaurer une prophylaxie postexposition.</b> Les chauves-souris ne devraient pas être manipulées à mains nues.</p>
ACIP, 2008 ÉTATS-UNIS	<p><i>These recommendations involve no substantial changes to the (1999) recommended approach for rabies post-exposure or pre-exposure prophylaxis.</i></p>



## 5. COÛT-EFFICACITÉ

### 5.1 NOMBRE NÉCESSAIRE À TRAITER (NNT) POUR PRÉVENIR UN CAS

Le nombre de personnes nécessaire à traiter (NNT) représente le nombre de signalements qui doivent être investigués et pour lesquels une intervention devra être faite pour prévenir un cas de rage. Cette intervention consiste en une analyse virologique de la chauve-souris si elle est disponible et l'administration de PPE si elle est trouvée positive pour la rage. Si la chauve-souris n'est pas disponible, l'intervention consiste en l'administration de la PPE<sup>35</sup>. Cette mesure peut être établie en fonction de l'incidence de la maladie et de la proportion de la population ayant eu des expositions éligibles à une PPE, en supposant une efficacité de 100 % de la PPE.

Le NNT pour prévenir un cas de rage humaine dû à un contact physique sans morsure est d'environ 59 000 personnes (0,0098 %/1 par 601 millions) (Tableau 4). Le NNT pour prévenir un cas de rage humaine dû à une exposition dans la chambre à coucher est, quant à lui, de 2,67 millions. Le risque de contracter la rage est 45 fois supérieur ( $1/59\ 000 \div 1/2\ 668\ 000$ ) après un contact physique sans morsure qu'avec une exposition dans une chambre à coucher. Lors des analyses de sensibilité réalisées en assumant que l'ensemble des cas sans histoire de contact physique auraient acquis leur maladie lors d'une exposition survenue à l'intérieur de l'habitation sans contact physique, le NNT varie entre 314 000 et 1 369 000.

**Tableau 4 Ressources humaines et financières nécessaires pour prévenir un cas de rage dans un contexte d'efficacité vaccinale de 100 %**

	Contact physique sans morsure	Chambre à coucher	Analyses de sensibilité <sup>†</sup>		
			Rage transmise par une chauve-souris dans		
			Chambre à coucher	Chambre à coucher ou pièce adjacente	Toute pièce de la maison
Incidence de la rage (1 par x million)	1/601 M	1/2706 M	1/318 M	1/318 M	1/318 M
Pourcentage de la population exposée (intervalle de confiance à 95 %)	0,0098 % (0,003 %-0,017 %)	0,095 % (0,061 %-0,130 %)	0,095 % (0,061 %-0,130 %)	0,214 % (0,133 %-0,232 %)	0,430 % (0,360 %-0,494 %)
Nombre nécessaires à traiter*	59 000	2 668 000	314 000	681 000	1 369 000
Ressources humaines <sup>†</sup>					
ETP médecins (investigation)	3	47	6	13	26
ETP infirmières (investigation)	33	475	59	132	264
ETP infirmières (administration PPE)	42	1 588	187	420	842
ETP vétérinaires (Analyse animale)	9	258	30	68	137
Total ETP professionnels	86	2 368	282	633	1269
Coût matériel (en million \$)					
Vaccin + RIG	46 M\$	1 747 M\$	205 M\$	461 M\$	926 M\$
Analyses virologiques des animaux	2 M\$	106 M\$	12 M\$	28 M\$	56 M\$
Coût matériel total	48 M\$	1 853 M\$	217 M\$	490 M\$	983 M\$
Coût total (personnel et matériel) <sup>§</sup>	51 M\$	1 940 M\$	227 M\$	513 M\$	1 030 M\$
Ratio coût efficacité en \$ par QALY <sup>  </sup>	1 315 385 \$	49 749 231 \$	5 831 795 \$	13 163 590 \$	26 406 154 \$

\* Arrondi au millier.

† ETP, équivalent temps plein (1 650 heures de travail/an).

‡ Les analyses de sensibilité supposent que tous les 17 cas humains identifiés en Amérique du Nord et n'ayant aucune histoire de contact physique ont pu être infectés selon l'une ou l'autre des catégories présentées.

§ En supposant que le coût d'un médecin est de 100 000 \$, celui d'une infirmière de 40 000 \$ et celui d'un vétérinaire de 90 000 \$.

|| En supposant que l'âge moyen lors de la maladie est de 36 ans et qu'à cet âge, l'espérance de vie ajustée pour la qualité est de 39 ans.

## 5.2 RESSOURCES HUMAINES ET FINANCIÈRES PAR CAS PRÉVENU

Une estimation des ressources nécessaires pour réaliser les interventions à la suite des signalements de cas peut être établie à partir des données de l'enquête faite au Québec dans les DSP<sup>36</sup>. Le temps nécessaire pour réaliser l'investigation lors d'un signalement est en moyenne de 61 minutes lors d'un contact physique et de 42 minutes lors d'une exposition survenue à l'intérieur de l'habitation ou lors d'une exposition non significative. La majorité du temps de travail dédié à l'investigation (91 %) est réalisé par du personnel infirmier et 9 % par des médecins. Le temps requis pour administrer la dose de RIG et les 5 doses de vaccin de la PPE est de 97 minutes de temps infirmier pour l'ensemble des 5 visites. Pour la gestion des chauves-souris analysées et celles des résultats des analyses virologiques, l'ACIA a estimé qu'il fallait à un vétérinaire une heure par chauve-souris. L'estimation des ressources financières nécessaires est basée sur un prix arrondi de 1000 \$ par PPE et de 250 \$ par analyse virologique d'une chauve-souris.

Pour les 59 000 personnes ayant eu un contact physique sans morsure sur lesquelles il faudrait intervenir pour prévenir un seul cas de rage, il faudrait 3 médecins, 33 infirmières et 9 vétérinaires travaillant à temps plein pendant une année, pour investiguer tous les signalements et 42 infirmières ETP pour administrer les PPE. À cela, il faut ajouter 48 millions de dollars pour couvrir l'achat des produits immunisants et le coût des analyses virologiques réalisées sur les chauves-souris.

Pour les expositions dans la chambre à coucher, il faudrait 2 368 professionnels ETP et 1,8 milliard en immunoglobulines et vaccins et en coût d'analyse virologique. Dans les analyses de sensibilité, le nombre de professionnels varie de 282 à 1 269 et les autres coûts varient de 217 à 983 millions de dollars.

Les interventions de santé publique sont généralement considérées acceptables lorsque les ratios coût-efficacité sont de l'ordre de ou inférieurs à 50 000 \$ par QALY gagnée<sup>37</sup>. S'il fallait appliquer cette règle, même les contacts physiques avec une chauve-souris sans morsure ne devraient pas faire l'objet d'une intervention (~ 1,3 million/QALY). Pour les autres expositions sans contacts physiques dans l'habitation, les ratios coût-efficacité dépassent toutes les interventions dans le domaine du contrôle des maladies infectieuses<sup>37</sup>.

Malgré les chiffres élevés, cette évaluation ne tient même pas compte de l'ensemble des coûts engendrés, notamment parce qu'ils n'incluent pas les coûts associés à l'investigation (et parfois à la prise en charge) d'expositions non significatives (ex. : avoir seulement vu une chauve-souris à l'extérieur).



## **6. RISQUE-BÉNÉFICE**

Un autre élément à prendre en compte dans l'analyse risque-bénéfice est le risque de survenue d'effets indésirables à la suite de l'administration d'une PPE. Lorsque le nombre de personnes nécessaires à traiter pour sauver un seul cas de rage atteint des centaines de milliers, voire des millions de personnes, et que l'on considère le nombre d'effets indésirables graves et potentiellement fatals qu'elle peut engendrer, le ratio risque-bénéfice d'une PPE à la suite d'une exposition dans la chambre à coucher devient très incertain. La survenue d'effets neurologiques indésirables sévères et accompagnés de séquelles parmi les personnes éligibles à recevoir une PPE, remettrait en question le bien-fondé de cette intervention et tout effet indésirable conduisant au décès en éliminerait complètement le bénéfice.



## **7 AUTRES CONSIDÉRATIONS**

### **7.1 DISPONIBILITÉ DU VACCIN**

Au cours des 10 dernières années, l'accessibilité aux vaccins contre la rage a été variable. Jusqu'en juillet 2005, seul le VCDH (IMOVAX Rage, Sanofi Pasteur) était distribué au Canada. En 2005, des problèmes de qualité dans la production ont obligé Sanofi Pasteur à rappeler un grand nombre de doses du vaccin. Devant cette pénurie de vaccin, les autorités de santé publique ont dû modifier temporairement leurs politiques de vaccination et accélérer la demande d'homologation du PCECV (RabAvert, Chiron/Novartis). La situation est progressivement rentrée dans l'ordre. Toutefois, à l'été 2007, Sanofi Pasteur a entrepris d'importants travaux de rénovation de son usine d'IMOVAX Rage, en France. Bien que des stocks de vaccins aient été prévus pour répondre à la demande anticipée, une augmentation importante de la demande pour le vaccin a été observée. Sanofi Pasteur et Chiron/Novartis ne peuvent actuellement pas répondre aux demandes du marché et l'administration de vaccin en préexposition a été interrompue au Canada et aux États-Unis. Depuis septembre 2008, Chiron/Novartis n'accepte plus aucune demande du marché américain, sauf pour les contacts avec un animal positif pour la rage (Novartis Consumer Letter, Sept 4<sup>th</sup> 2008). D'ici à la réouverture prévue de l'usine de Sanofi, fin 2009, leurs stocks de vaccins sont épuisés et leur capacité de répondre à la demande est donc limitée. Au Québec, la distribution des RIG et des vaccins antirabiques est contrôlée par les services de santé publique et ces produits ne sont pas disponibles sur le marché privé. La situation de pénurie qui prévaut fait que cette situation ne changera pas dans un avenir prévisible.

### **7.2 ACCEPTABILITÉ ET DEMANDE POUR LA PPE**

La rage est une maladie qui fait peur et plusieurs caractéristiques y contribuent : l'image terrifiante de l'animal enragé qui cherche à mordre, l'absence de tout traitement efficace, l'issue fatale ainsi que la rareté de la maladie. L'enquête réalisée auprès des DSP au Québec montre que la PPE est rarement refusée lorsqu'elle est offerte<sup>8</sup>. Au niveau du public, la demande de PPE est largement tributaire des activités d'information et de la médiatisation du risque de rage lors d'expositions sans contact physique. Ainsi, dans une des régions du Québec où les médias ont rapporté à plusieurs reprises les interventions de PPE lors de la présence de chauves-souris dans des hôpitaux, la moyenne de signalements était 7 fois plus élevée que la moyenne provinciale<sup>2,8</sup>.

### **7.3 CONSIDÉRATIONS LÉGALES ET POLITIQUES**

Les médecins et autres professionnels de la santé, incluant ceux de la santé publique, se doivent d'appliquer les normes de pratique. La décision de ne pas respecter les lignes directrices doit être justifiée et met le professionnel dans une situation délicate, advenant une poursuite légale. Il faut se rappeler que les normes de pratique ne sont pas universelles et immuables. Elles doivent tenir compte du contexte économique de la société, de la capacité de financement des services de santé, des choix politiques qui sont faits au niveau de la distribution des ressources et de l'organisation des services de santé. Au Canada, les programmes publics de prévention des maladies sont une compétence provinciale et territoriale (hormis pour certaines catégories de personnes qui sont couvertes par des

programmes fédéraux). Ainsi, il existe des différences notoires dans les programmes d'immunisation malgré le fait que des recommandations existent au niveau national<sup>38</sup>. Dans une note adressée à l'ensemble de ses membres, le Collège des médecins du Québec a rappelé que le Protocole d'immunisation du Québec, qui est validé par le CIQ, constitue la référence pour définir les normes de pratique en matière d'immunisation dans la province<sup>39</sup>. On peut étendre cette interprétation aux protocoles d'intervention qui sont rédigés par des comités d'experts québécois, approuvés et publiés par le MSSS. Bien que cette possibilité ne puisse être exclue, il serait difficile de poursuivre un professionnel qui appliquerait les règles figurant dans un protocole d'intervention officiel. Par ailleurs, il existe un principe de liberté thérapeutique des professionnels de la santé permettant de déroger aux normes de pratique lorsque ceux-ci le jugent nécessaire. De telles situations devraient cependant rester des exceptions justifiées et ne peuvent en aucun cas devenir la règle à suivre.

## 8. RECOMMANDATIONS

Des données présentées, il ressort que :

- La rage est très rare et celle attribuable à une exposition aux chauves-souris survenue à l'intérieur de l'habitation sans contact physique (dans une chambre à coucher ou une pièce adjacente) est encore plus rare;
- L'exposition aux chauves-souris survenue à l'intérieur de l'habitation est relativement fréquente dans la population;
- Pour les expositions sans contact physique survenues dans la chambre à coucher :
  - la proportion des personnes qui reçoivent une PPE est très faible,
  - le NNT est très important,
  - les ressources humaines et financières nécessaires pour prévenir un cas sont au-delà de tout seuil raisonnable pour une intervention médicale,
  - le rapport risque-bénéfice de la PPE est incertain à cause du NNT très élevé;
- Pour les expositions dans les pièces adjacentes, le risque de contact physique avec la chauve-souris est vraisemblablement plus faible que lorsque la chauve-souris est trouvée dans la chambre à coucher; le risque de rage est donc probablement encore plus faible.

### 8.1 RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PPE

Tout contact direct d'une chauve-souris avec la peau ou des muqueuses est considérée comme une indication d'intervenir sauf si on peut exclure une morsure, une égratignure ou une exposition à la salive de la chauve-souris.

**Ainsi, la PPE est indiquée** pour les personnes qui rencontrent les deux conditions suivantes :

- Il y a eu un contact physique reconnu avec une chauve-souris et
- On ne peut exclure qu'une morsure, égratignure ou une exposition à la salive sur une plaie ou une muqueuse ait pu survenir.

**Ainsi, la PPE n'est pas indiquée** lorsqu'il n'y a pas eu de contact physique objectif (ex. : lorsqu'une chauve-souris est trouvée dans la maison sans que la personne rapporte avoir eu connaissance d'un contact physique avec l'animal).

Il est nécessaire de bien questionner la personne qui fait un signalement pour s'assurer qu'il y a eu ou non un contact physique avec la chauve-souris. L'évaluation d'un contact direct peut parfois être difficile si elle ne peut être obtenue d'une personne fiable, par exemple, lorsqu'il s'agit d'un jeune enfant, d'une personne intoxiquée ou ayant un déficit cognitif. Dans ces circonstances, on devra chercher des éléments suggérant la possibilité d'un tel contact comme des cris ou des pleurs soudains ou inhabituels, ou la présence d'une lésion cutanée compatible.

## 8.2 RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ANALYSE VIROLOGIQUE DE LA CHAUVESOURIS

**S'il y a eu un contact physique avec la chauve-souris, et qu'il y a eu morsure ou égratignure ou que cette possibilité ne peut être exclue :**

- **il peut être utile d'effectuer une analyse virologique chez l'animal, s'il peut être capturé de façon sécuritaire.** La capture et l'analyse de l'animal permettra de déterminer que la PPE n'est pas nécessaire si le résultat s'avère être négatif. Considérant le risque de subir une morsure lors de la capture de l'animal, des précautions devront être prises pour éviter qu'il se produise des expositions additionnelles à la chauve-souris lors de sa capture et on pourra faire appel à un professionnel du contrôle animal lorsque c'est possible<sup>19</sup>.

**S'il n'y a pas eu de contact physique avec la chauve-souris, ou s'il y a eu contact physique et que la possibilité de morsure a été exclue :**

- **l'animal ne doit pas être capturé pour être testé.** Les tentatives pour la capturer mettent l'individu à risque d'être mordu, ce qui l'expose potentiellement à la rage<sup>19</sup>.
- *Note : Si la chauve-souris est testée malgré cela et que le résultat s'avère être positif, la détermination du besoin de PPE ne doit pas dépendre du statut de la chauve-souris mais plutôt de la présence d'un contact physique objectivé et de la possibilité qu'une morsure, égratignure ou une exposition à la salive sur une plaie ou une muqueuse ait pu survenir.*

## RÉFÉRENCES

1. Smith JS. New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis, and prevention of the disease in the United States. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(2):166-76.
2. De Serres G, Dallaire F, Cote M, Skowronski DM. Bat rabies in the United States and Canada from 1950 through 2007: human cases with and without bat contact. *Clin Infect Dis* 2008;46(9):1329-37.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention--United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999;48:1-17.
4. Gibbons RV. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. *Ann Emerg Med* 2002;39(5):528-36.
5. NACI. Rabies Vaccine - Canadian Immunization Guide 6<sup>th</sup> Ed. Canadian Medical Association 2002:191-199.
6. MSSS. Vaccins contre la rage et autres vaccins - Protocole d'immunisation du Québec. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction des communications 2004:330-42A.
7. Lambert L, Deshaies D, Gaulin C, Lacoursière S, Picard J. Guide d'intervention visant la prévention de la rage humaine. Comité sur la révision du protocole d'intervention visant la prévention de la rage humaine. Québec, 2007.
8. Huot C, De Serres G, Duval B, Maranda-Aubut R, Ouakki M, Skowronski DM. The cost of preventing rabies at any cost: Post-exposure prophylaxis for occult bat contact. *Vaccine* 2008;26(35):4446-50.
9. De Serres G, Skowronski DM, Ouakki M, Mimault P, Maranda-Aubut R, Duval B. Bats in the bedroom, bats in the belfry; Reanalysis of the rationale for rabies post-exposure prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2009;48: 1493-9.
10. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine* 2005;23(19):2470-6.
11. Rupprecht CE, Hanlon CA. Rabies. In: Evans AS, Kaslow RA (eds). *Viral infections of humans: Epidemiology and Control*. 4<sup>th</sup> ed Plenum Medical Book Company. New York, 1997.
12. Willoughby RE, Jr., Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, Chusid MJ, Rupprecht CE. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med* 2005;352(24):2508-14.
13. Hendekli CM. Current therapies in rabies. *Arch Virol* 2005;150(6):1047-57.
14. McDermid RC, Saxinger L, Lee B, Johnstone J, Gibney RT, Johnson M, Bagshaw SM. Human rabies encephalitis following bat exposure: failure of therapeutic coma. *Cmaj* 2008;178(5):557-61.

15. Lagacé F. Historique de la rage au Québec de 1958 à 1997. *Le médecin vétérinaire du Québec* 1998;28(3):106-110.
16. Turgeon N, Tucci M, Teitelbaum J, Deshaies D, Pilon PA, Carsley J, Valiquette L, Arruda H, Alain L, Jackson AC, Wandeler A. Human rabies - Québec, Canada, 2000. *MMWR* 2000;49(49):1115-1116.
17. Wandeler AI. La rage des chiroptères. *Le médecin vétérinaire du Québec* 1998;28(23):111-114.
18. Olnhausen LR, Gannon MR. An evaluation of bat rabies prevention in the United States, based on an analysis from Pennsylvania. *Acta Chiropterologica* 2004;6(1):163-168.
19. Liesener AL, Smith KE, Davis RD, Bender JB, Danila RN, Neitzel DF, Nordquist GE, Forsman SR, Scheffel JM. Circumstances of bat encounters and knowledge of rabies among Minnesota residents submitting bats for rabies testing. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2006;6(2):208-15.
20. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. Fifth Edition Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
21. Thraenhart O, Kreuzfelder E, Hillebrandt M, Marcus I, Ramakrishnan K, Fu ZF, Dietzschold B. Long-term humoral and cellular immunity after vaccination with cell culture rabies vaccines in man. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;71(3):287-92.
22. Nicholson KG. Modern vaccines. Rabies. *Lancet* 1990;335(8699):1201-5.
23. Nicholson KG, Farrow PR, Bijok U, Barth R. Pre-exposure studies with purified chick embryo cell culture rabies vaccine and human diploid cell vaccine: serological and clinical responses in man. *Vaccine* 1987;5(3):208-10.
24. Dreesen DW, Fishbein DB, Kemp DT, Brown J. Two-year comparative trial on the immunogenicity and adverse effects of purified chick embryo cell rabies vaccine for pre-exposure immunization. *Vaccine* 1989;7(5):397-400.
25. Lumbiganon P, Chaiprasithikul P, Sookpranee T, Paholpak S, Wasi C. Pre-exposure vaccination with purified chick embryo cell rabies vaccines in children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1989;7(2):99-101.
26. Sehgal S, Bhattacharya D, Bhardwaj M. Ten year longitudinal study of efficacy and safety of purified chick embryo cell vaccine for pre- and post-exposure prophylaxis of rabies in Indian population. *J Commun Dis* 1995;27(1):36-43.
27. Dobardzic A, Izurieta H, Woo EJ, Iskander J, Shadomy S, Rupprecht C, Ball R, Braun MM. Safety review of the purified chick embryo cell rabies vaccine: Data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1997-2005. *Vaccine* 2007;25(21):4244-51.

28. Anderson MC, Baer H, Frazier DJ, Quinnan GV. The role of specific IgE and beta-propiolactone in reactions resulting from booster doses of human diploid cell rabies vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80(6):861-8.
29. CDC. Systemic allergic reactions following immunization with human diploid cell rabies vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984;33(14):185-8.
30. Dreesen DW, Bernard KW, Parker RA, Deutsch AJ, Brown J. Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine. *Vaccine* 1986;4(1):45-9.
31. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlerdacha B, Guerra M, Meltzer MI, Dhankhar P, Vaidya SA, Jenkins SR, Sun B, Hull HF. Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-3):1-28.
32. Plotkin SA. *Vaccines*. 3<sup>rd</sup> ed. Vol. Vaccines WB Saunders, 1999.
33. Hanlon CA, Childs JE, Nettles VF. Recommendations of a National Working Group on Prevention and Control of Rabies in the United States. Article III: Rabies in wildlife. National Working Group on Rabies Prevention and Control. *J Am Vet Med Assoc* 1999;215(11):1612-8.
34. <http://www.inspection.gc.ca/francais/anima/heasan/disemala/rabrag/progf.shtml>.
35. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318(26):1728-33.
36. Huot C, Duval B, Côté M, Maranda-Aubut R, Skowronski DM, Ouakki M, De Serres G. Rabies post exposure prophylaxis after bat exposure in Québec, Canada? Poster and oral presentation. Eleventh Annual Conference on Vaccine Research sponsored by the National Foundation for Infectious Diseases, 5-7 may, 2008, Baltimore, Maryland.
37. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, Graham JD. Five-Hundred Life-Saving Interventions and Their Cost-Effectiveness. *Risk Analysis* 1995;15(3):369-390.
38. MacDonald NE. Routine immunization schedule: Update 2004. *Can J Infect Dis* 2004;15(1):17-20.
39. Robert Y. Immuniser selon les règles de l'art. *Le collège* 2008;48(5):5.



