

SUIVI SÉROLOGIQUE DES PERSONNELS VACCINÉS CONTRE LA RAGE POUR RAISON PROFESSIONNELLE

Conférencier : **Dr. Jérémie SOMMÉ**

*Service de santé au travail du personnel hospitalier - Hôpital Tenon (APHP) -
Paris*

En collaboration avec :

Dr. Béata FRANCUZ

Service de santé au travail du personnel - Institut Pasteur - Paris

Dr. Perrine PARIZE

Dr. Hervé BOURHY

Centre national de référence de la rage

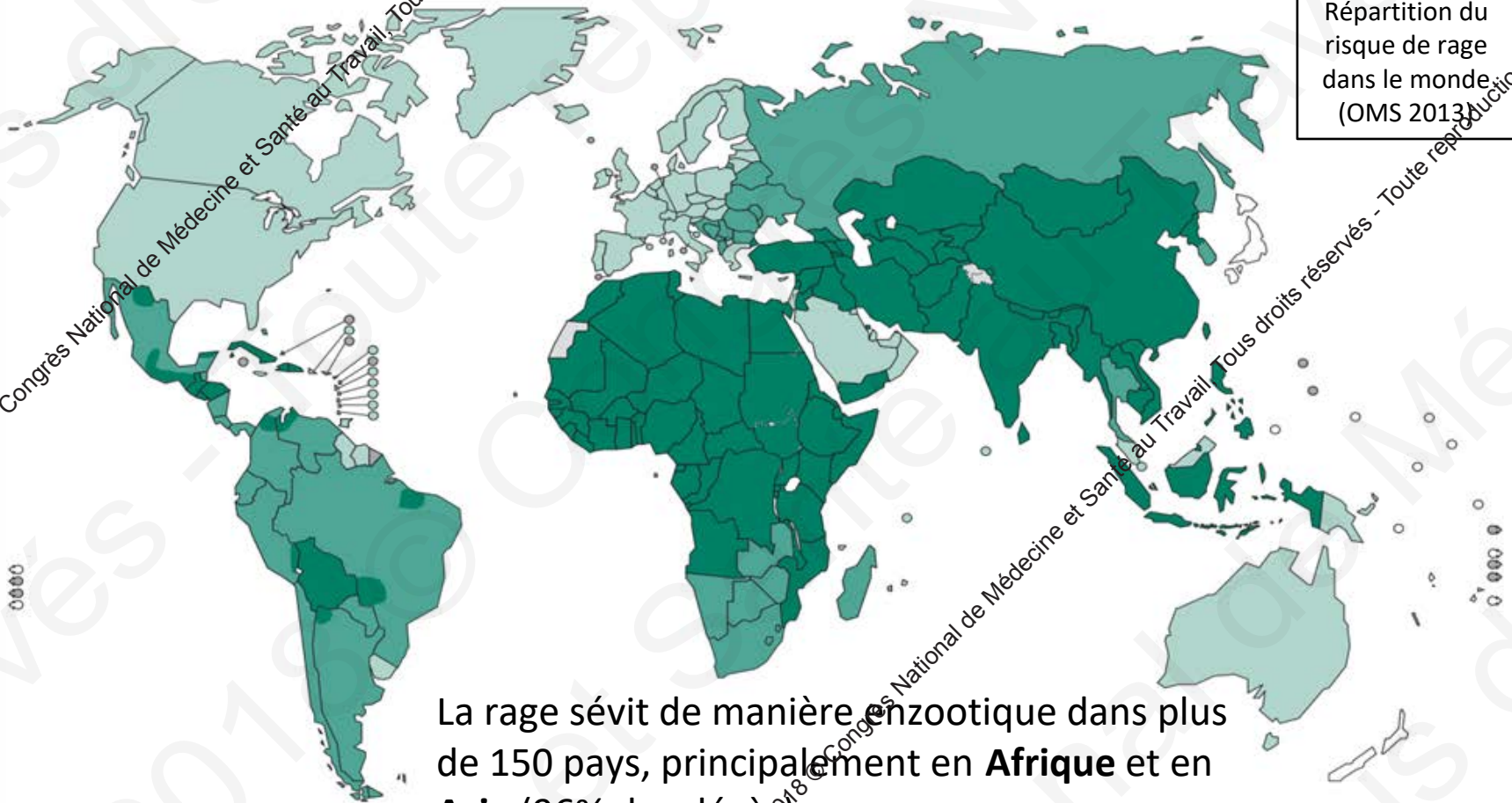
Unité dynamique des Lyssavirus et adaptation à l'hôte - Institut Pasteur - Paris



RAPPELS : Épidémiologie

- La rage est causée par un virus à ARN du genre *lyssavirus*.
- 15 espèces de *lyssavirus* sont recensées, dont l'espèce **RABV**, principalement en cause dans la rage humaine.

Répartition du
risque de rage
dans le monde
(OMS 2013)



La rage sévit de manière **enzootique** dans plus de 150 pays, principalement en **Afrique** et en **Asie** (96% des décès).

RAPPELS : Transmission

- Transmission : **CONTACT DIRECT.**

→ morsures, griffures, léchages sur une peau lésée ou sur une muqueuse (animal enragé en phase d'excrétion salivaire).

- Zoonose : tous les mammifères peuvent être infectés.

Réservoir principal → le **CHIEN.**

- En France métropolitaine, les **chauves-souris** restent le seul réservoir animal autochtone . Dernier cas de rage vulpine (renard) en 1998.



RAPPELS : La maladie

- Le virus rabique est **neurotrope** : migration et multiplication massive dans l'encéphale, l'hippocampe et le tronc cérébral.
- La maladie :
 - Incubation : 3 à 12 semaines.
 - Évolution **mortelle** en 15 jours en l'absence de réanimation et de traitement préventif.

➔ **PAS DE TRAITEMENT CURATIF.**

Il n'existe **pas de méthode diagnostic** d'une infection par le virus de la rage, en **phase d'incubation**.

RAPPELS : La vaccination

- **VACCINATION PRE-EXPOSITION** : Recommandations de l'OMS

Toute personne confrontée à un risque **continu, fréquent** ou **accru** d'exposition au virus de la rage, en raison de son lieu de **résidence** ou de sa **profession** → schéma en **3 injections (J0, J7, J21 à J28)**.

PROFESSIONS A RISQUE

Les **chercheurs** travaillant avec les *lyssavirus*, les **chiroptérologues**, le personnel des **centres de soins de la faune sauvage** ou des **animaleries** de vente, les **vétérinaires** et les **spéléologues**.



CONTEXTE & JUSTIFICATION

- Depuis **2005**, les **recommandations de l'OMS (1)** concernant la vaccination et le suivi des professionnels travaillant au contact des **lyssavirus** ont **changé** :

- **Disparition du rappel** systématique à 1 an.
- **Suivi sérologique** tous les **6 mois** : taux d'anticorps antirabiques.
- **Rappel** réalisé si le taux d'anticorps antirabiques est **< 0,5 UI/ml**.

(1) WHO Expert Consultation on Rabies - First Report [Internet]. World Health Organization; 2005. (WHO Technical Report Series). Report No.: 931.

CONTEXTE & JUSTIFICATION

- **Divergence** entre les **recommandations de l'OMS** de 2005 et les données de la **littérature** qui soulignent l'intérêt du rappel à 1 an **(1, 2, 3, 4, 5, 6)**.
- **Poursuivre** l'étude des sérologies antirabiques qui avait été menée entre **2007 et 2011** par le CNR de la rage, selon la même méthodologie, afin d'en augmenter la puissance statistique.

(1) Suwansrinon et al. Vaccine. 1 mai 2006;24(18):3878-80.

(2) Brown et al. Vaccine. 23 juill 2008;26(31):3909-12.

(3) Strady et al. Trans R Soc Trop Med Hyg. nov 2009;103(11):1159-64.

(4) Lim PL, Barkham TMS. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. juin 2010;14(6):e511-513.

(5) Strady et al. Presse Médicale Paris Fr 1983. 3 avr 1993;22(12):572-6.

(6) Morris et al. Hum Vaccin. oct 2007;3(5):165-70.

MÉTHODE : Objectifs

- Objectif PRINCIPAL :

Déterminer la **proportion** de professionnels ayant un taux d'anticorps antirabiques **supérieur ou égal** au seuil recommandé de **0,5 UI/ml**, après qu'ils aient été vaccinés contre la rage en pré-exposition.

- Objectifs secondaires :

- Rechercher les **facteurs** (rappels, vaccination concomitante, âge, sexe, schéma de primo-vaccination respecté) intervenant sur le taux d'anticorps antirabiques.
- Évaluer le **taux d'anticorps** selon le **décal** séparant la sérologie de la dernière injection de vaccin.

NB : Le taux d'anticorps était mesuré par technique **ELISA** et exprimé en UI/ml.

MÉTHODE

Étude **descriptive**, **rétrospective** et **monocentrique**, auprès des salariés suivis par le Service de Santé au Travail de l'Institut Pasteur de Paris.

Critères d'INCLUSION

- Professionnels travaillant au **contact des *lyssavirus***.
- **Suivis** par le Service de Santé au Travail de l'Institut Pasteur.
- **Vaccination préventive** complète (3 injections).
- Avoir bénéficié d'au moins une **sérologie** entre le **01/04/2011** et le **01/10/2015**, après une primo-vaccination.

Professionnels **incluent** dans l'étude **n = 90**

RÉSULTATS : Caractéristiques de la population totale

Âge à la 1^{ère} dose de la primo-vaccination (en années)

Moyenne ± écart-type (min ; max)	30,9 ± 9,1 (19 ; 58)
< 30 ans	46 (51,1)
30 - 49 ans	41 (45,6)
50 ans et plus	3 (3,3)

Sexe

Femmes	47 (52,2)
Hommes	43 (47,8)

Secteur d'activité

Recherche	48 (53,3)
Ingénierie (ingénieur de recherche, technicien de laboratoire, aide de laboratoire)	26 (28,9)
Animalerie (ingénieur d'animalerie, technicien d'animalerie, animalier)	11 (12,2)
Support technique (cadre, technicien, aide technique)	5 (5,6)

Primo-vaccination

Antérieur au 01/04/2011	43 (47,8)
Entre le 01/04/2011 et le 01/10/2015	47 (52,2)
Calendrier de primo-vaccination respecté	70 (77,8)
Calendrier de primo-vaccination non respecté	20 (22,2)
Salariés ayant reçu une vaccination concomitante	11 (12,2)

Rappel(s) de vaccination

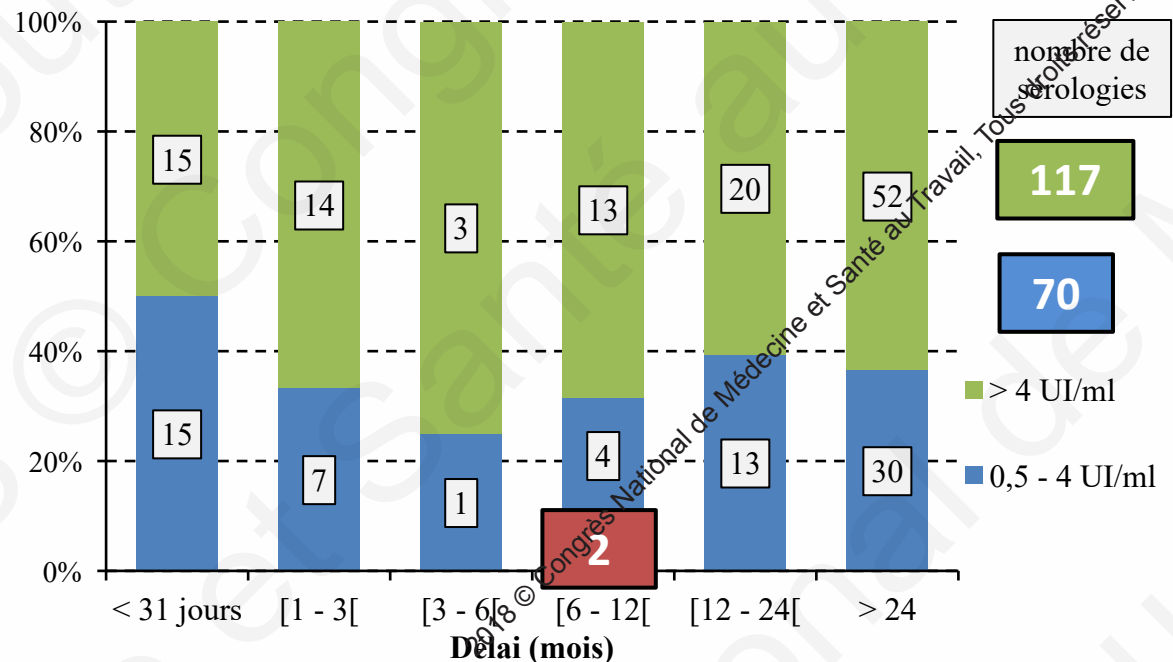
Salariés n'ayant eu aucun rappel	35 (38,9)
Salariés ayant reçu au moins 1 rappel	55 (61,1)
1 rappel reçu	48 (53,3)
2 rappels ou plus reçus	7 (7,8)

RÉSULTATS : Sérologies dans la population totale

189 sérologies antirabiques avaient été faites entre le 01/04/2011 et le 01/10/2015, chez les 90 salariés inclus.

89 salariés avaient un taux d'anticorps antirabiques protecteur au regard de leur dernière sérologie effectuée → **98,9%** de population.

Taux d'anticorps antirabiques dans la population totale selon le délai séparant la sérologie de la dernière injection vaccinale (primo-vaccination ou rappel)



RÉSULTATS : Sérologies et taux d'anticorps antirabiques

Caractéristiques de la population selon le taux d'anticorps antirabiques

	Titre en anticorps antirabiques (UI/ml)		<i>p-valeur</i>
	0,5 - 4 n (%)	> 4 n (%)	
Effectif (nombre de salariés)	44 (100)	62 (100)	
Nombre de sérologies	70 (37,0)	117 (61,9)	
Rappel(s) de vaccination			
Salariés n'ayant eu aucun rappel	31 (70,5)	18 (29,0)	< 0,001
Salariés ayant reçu au moins 1 rappel	13 (29,5)	44 (71,0)	
1 rappel reçu	9 (20,4)	40 (64,5)	< 0,001
2 rappels ou plus reçus	4 (9,1)	4 (6,5)	0,89

Parmi les 62 salariés présentant des sérologies avec un taux d'anticorps **supérieur à 4 UI/ml**, **71%** avaient bénéficiés d'au moins **un rappel** de vaccination contre **29,5%** des 44 salariés avec des résultats de sérologie compris entre 0,5 et 4 UI/ml (*p-valeur* < **0,001**).

RÉSULTATS : Sérologies et nombre de rappels

- **RAP0** : Salariés qui avaient bénéficié de sérologies **après la dernière injection** de la primo-vaccination (V3) et **avant un premier rappel** (R1) éventuel (n = **50**).
- **RAP1+** : Salariés ayant bénéficié de sérologies **après 1 rappel ou plus** (R1, R2 ou R3) (n = **55**).

RÉSULTATS : Sérologies, taux d'anticorps et nombre de rappels

Taux d'anticorps antirabiques protecteurs (> 0,5 UI/ml) selon le nombre de rappel(s)

	RAP0		RAP1+		p-valeur
	Titres en anticorps (UI/ml)		Titres en anticorps (UI/ml)		
	0,5 - 4 n (%)	> 4 n (%)	0,5 - 4 n (%)	> 4 n (%)	
Total n (%)	38 (55,1)	31 (44,9)	32 (27,1)	86 (72,9)	< 0,001

Le groupe **RAP0** comptait les **2 sérologies négatives** (< 0,5 UI/ml) retrouvées dans la population générale.

DISCUSSION

→ **98,9%** des professionnels travaillant au contact des *lyssavirus* présentaient un taux d'anticorps antirabiques $\geq 0,5$ UI/ml, retrouvé sur leur dernière sérologie.

- *Strady et al.* (2009) : **50,9%** des sujets inclus, 365 jours après V3 **(1)**.
- *Morris et al.* (2007) : **88,9%** des chiroptérologues **(2)**.
- *Ranney et al.* (2006) : **97,4%** des voyageurs **(3)**.

→ Le **sexe**, l'**âge (1, 4)**, le **respect du calendrier** de la vaccination préventive ou la réalisation de **vaccinations concomitantes** à la primo-vaccination antirabique **(5)**, **ne modifiaient pas** significativement le taux d'anticorps antirabiques.

(1) Strady et al. Trans R Soc Trop Med Hyg. nov 2009;103(11):1159-64.

(2) Morris et al. Hum Vaccin. oct 2007;3(5):165-70.

(3) Ranney et al. J Travel Med. déc 2006;13(6):329-33

(4) Brown et al. Vaccine. 23 juill 2008;26(31):3909-12.

(5) Mills et al. J Travel Med. oct 2011;18(5):327-32.

DISCUSSION

- La réalisation d'**au moins 1 rappel** vaccinal favorisait significativement une **immunité forte**. (> 4 UI/ml).
- Une **immunité forte** était retrouvée sur des sérologies significativement **plus éloignées de la dernière injection** chez les salariés ayant reçu **au moins un rappel** (délai médian = **899,5 jours**) que sur des sérologies faites **avant rappel** (délai médian = **69 jours**, $p\text{-valeur} < 0,001$).

Revue de la littérature de *Morris et Crowcroft* (2006) (1) :

- **Rappel à 1 an** : taux de **séroconversion** (taux d'anticorps > 0,5 UI/ml) variant de **87,9 à 100%**.
- **Absence de rappel** : taux de patients **séronégatifs** était **plus important à partir de la deuxième année** après la primo-vaccination.

(1) Morris J, Crowcroft NS. 2006;125:205-15.

DISCUSSION : Limites

Étude rétrospective

Impossibilité d'évaluer le **déla** de maintien d'un taux d'anticorps protecteur.

Délais variables entre la primo-vaccination et le 1^{er} rappel : Biais dans l'**interprétation des résultats** des sérologiques

Analyse qualitative des taux d'anticorps par ELISA

Pas d'analyse quantitative des taux d'anticorps antirabiques par RFFIT disponible. La quantification était restreinte aux taux compris entre 0,5 et 4 UI/ml.

CONCLUSION

Intérêt du **rappel** antirabique pour les professionnels exposés aux *lyssavirus*

- ➔ Aucun sujet de notre étude n'était en dessous du seuil protecteur fixe à 0,5 UI/ml, après rappel.
- ➔ Significativement plus de sujets présentaient une immunité forte (4 UI/ml) après rappel.

Recommandations d'autres comités d'experts nationaux :

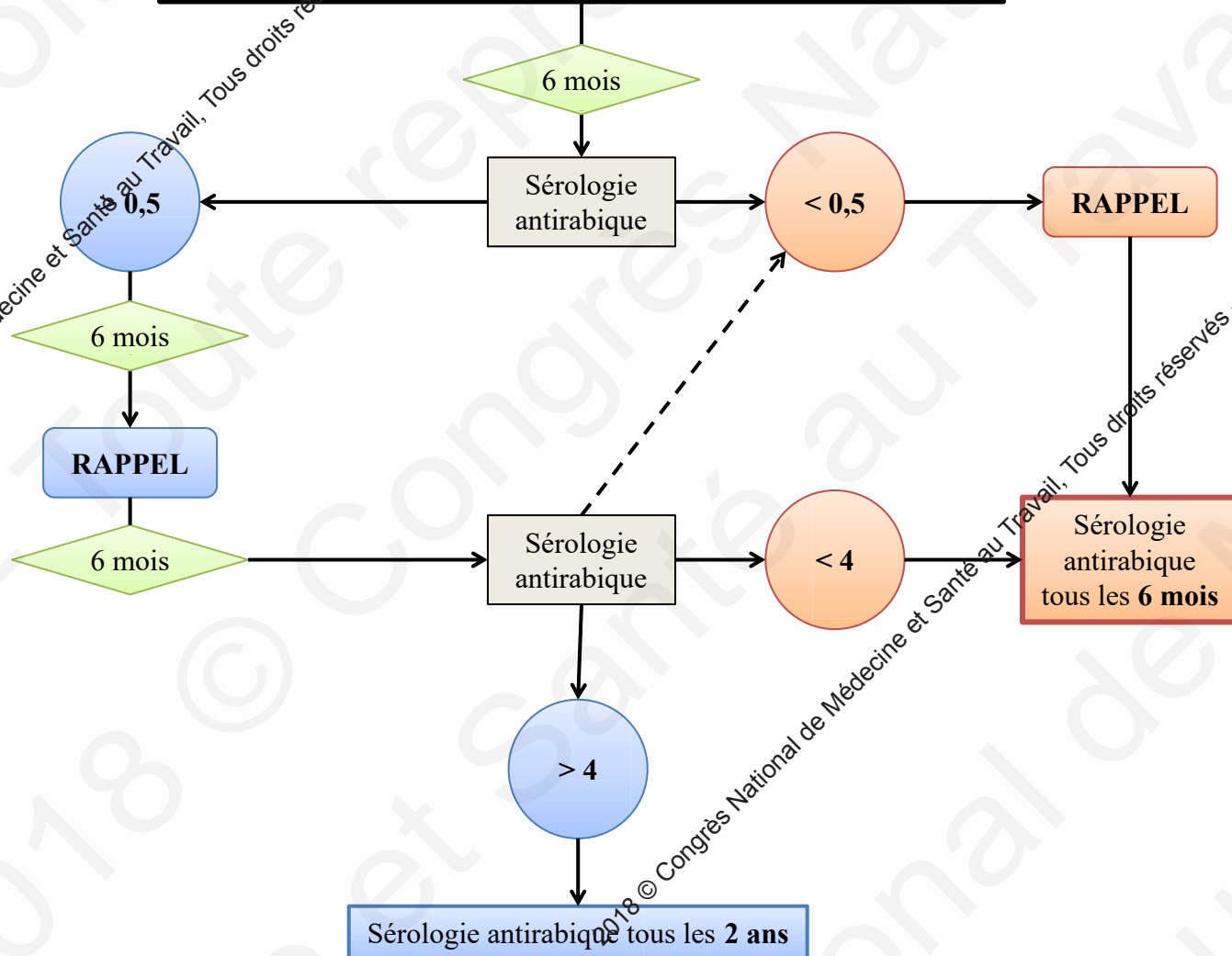
National Health Service
(Royaume-Uni) - 2015
Conseil supérieur d'hygiène publique (France) - 2005



Maintient du rappel à 1 an pour les professionnels exposés de manière **continue ou fréquente** aux *lyssavirus*.

PROPOSITION D'ALGORITHME

PRIMO-VACCINATION 3 injections IM (J0, J7, J21 à J28)
+
Contrôle sérologique à 15 jours de la dernière dose



Depuis 2018

- Les **recommandations de l'OMS (1)** concernant la vaccination en pré-exposition et le suivi des professionnels travaillant au contact des *lyssavirus* ont **changé** :

- **Suivi sérologique** tous les **1 à 2 ans** pour les professionnels exposés à des concentrations « **élevées** » de *lyssavirus*.

- **Rappel vaccinal « périodique »** recommandé dans le cas où le suivi sérologique serait impossible pour les professionnels confrontés à un risque **continu** ou **fréquent** d'exposition au virus de la rage.

(1) WHO Expert Consultation on Rabies , third report. Geneva: World Health Organization; 2018. (WHO Technical Report Series, No. 1012).

