

CCDR  RMTTC

1 March 2002 • Volume 28 • ACS 4

le 1^{er} mars 2002 • Volume 28 • DCC 4

ISSN 1188-4169

An Advisory Committee Statement (ACS)**Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT)*†****STATEMENT ON TRAVELLERS AND RABIES VACCINE****Preamble**

The Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public-health advice relating to tropical infectious disease and health risks associated with international travel. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and medical practices, and is disseminating this document for information purposes to both travellers and the medical community caring for travellers.

Persons administering or using drugs, vaccines, or other products should also be aware of the contents of the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use. Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use by the licensed manufacturer(s). Manufacturers have sought approval and provided evidence as to the safety and efficacy of their products only when used in accordance with the product monographs or other similarly approved standards or instructions for use.

Introduction

Rabies is a vaccine-preventable neurotropic viral disease. In humans there are two clinical presentations, furious (agitated) and paralytic (dumb) rabies. The former is more common and associated with the classical presentation that includes hydrophobia and/or aerophobia. Most patients die within a few days of the onset of symptoms. Paralytic rabies is less distinctive with a more protracted clinical course, associated with local paresthesia and progressive

* **Members:** Dr. B. Ward (Chairman); Dr. K. Kain (Past Chairman); H. Birk; M. Bodie-Collins (Executive Secretary); Dr. S.E. Boraston; Dr. H.O. Davies; Dr. K. Gamble; Dr. L. Green; Dr. J.S. Keystone; Dr. P.J. Plourde; Dr. J.R. Salzman; Dr. D. Tessier.

Liaison Representatives: Dr. R. Birnbaum (CSIH); L. Cobb (CUSO); Dr. V. Marchessault (CPS and NACI); Dr. H. Onyette (CIDS); Dr. R. Saginur (CPHA); Dr. F. Stratton (ACE).

Ex-Officio Representatives: Dr. E. Callary (HC); Dr. M. Cetron (CDC); R. Dewart (CDC); Dr. E. Gadd (HC); Dr. H. Lobel (CDC); Dr. A.E. McCarthy (DND); Dr. M. Parise (CDC).

Member Emeritus: Dr. C.W.L. Jeanes.

† This statement was prepared by Dr. Kenneth Gamble and approved by CATMAT.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)**Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV)*†****DÉCLARATION RELATIVE AUX VOYAGEURS ET AU VACCIN CONTRE LA RAGE****Préambule**

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) donne à Santé Canada des conseils courants et à jour de nature médicale, scientifique et de santé publique concernant les maladies tropicales infectieuses et les risques pour la santé associés aux voyages internationaux. Santé Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur la pratique médicale et les connaissances scientifiques les plus récentes et les diffuse dans le but d'informer les voyageurs ainsi que les professionnels de la santé qui sont appelés à leur prodiguer des soins.

Les personnes qui administrent ou utilisent des médicaments, des vaccins ou d'autres produits devraient bien connaître la monographie du produit ainsi que toute autre norme ou instruction approuvée concernant leur usage. Les recommandations relatives à l'usage des produits et les autres renseignements présentés ici peuvent différer de ceux qui figurent dans la monographie ou toute autre norme ou instruction approuvée pertinente établie par les fabricants autorisés. Rappelons que les fabricants font approuver leurs produits et démontrent leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie ou à toute autre norme ou instruction approuvée semblable.

Introduction

Maladie causée par un virus neurotrope, la rage peut être évitée par la vaccination. Chez l'être humain, elle peut se présenter sous deux formes : la forme furieuse (ou spastique) et la forme paralytique (ou silencieuse). La première forme, plus courante, est associée au tableau clinique classique, qui comprend l'hydrophobie et/ou l'aérophobie. La plupart des patients meurent quelques jours après l'apparition des symptômes. La rage paralytique est moins apparente; son évolution clinique, plus lente, est associée à une

* **Membres :** D^r B. Ward (président); D^r K. Kain (ancien président); H. Birk; M. Bodie-Collins (secrétaire générale); D^r S.E. Boraston; D^r H.O. Davies; D^r K. Gamble; D^r L. Green; D^r J.S. Keystone; D^r P.J. Plourde; D^r J.R. Salzman; D^r D. Tessier.

Représentants de liaison : D^r R. Birnbaum (SCSI); L. Cobb (CUSO); D^r V. Marchessault (SCP et CCNI); D^r H. Onyette (SCMI); D^r R. Saginur (ACSP); D^r F. Stratton (CCE).

Représentants d'office : D^r E. Callary (SC); D^r M. Cetron (CDC); R. Dewart (CDC); D^r E. Gadd (SC); D^r H. Lobel (CDC); D^r A.E. McCarthy (DDN); D^r M. Parise (CDC).

Membre émérite : D^r C.W.L. Jeanes.

† Ce document a été préparé par le D^r Kenneth Gamble et approuvé par le CCMTMV.



flaccid paralysis. Regardless of the clinical presentation, once manifest, rabies is almost invariably fatal⁽¹⁾.

Canada and the United States (U.S.) have both witnessed a substantial decrease in the incidence of human rabies, corresponding to the dramatic decrease in rabies among domestic animals⁽²⁾. Concurrently, rabies among wildlife – especially raccoons, skunks and bats – has become more prevalent. Since 1980 more than half of the human cases of rabies in the U.S. have been associated with bat variants.

World Health Organization (WHO) reports indicate that more deaths occur worldwide from rabies than from other common infections including: dengue fever, polio, meningococcal meningitis or Japanese encephalitis. Of the 50,000 human rabies deaths reported annually, it is estimated > 30,000 deaths occur in the Indian sub-continent with the majority of the remainder occurring in Southeast Asia, (particularly the Philippines), Oceania, Africa, and Latin America⁽¹⁻³⁾.

The vast majority of cases with a defined source are due to dog bites^(1,4). India boasts a dog population of about 50 million^(4,5). In Bangalore, postmortem examination of suspected rabid animals confirmed the presence of the rabies virus in 50% of stray dogs and 11% of stray cats⁽³⁾, however there was only one reported case of rabies associated with a bat variant in 1974. Sporadic case-reports cite bites from tigers, camels and the Indian civet as the source of infection⁽⁵⁾. Among foreign travellers in Nepal, dog bites accounted for 76% of reported exposure, 20% were due to monkey bites and a mere 2% from cats and squirrels⁽⁶⁾.

Thailand has approximately 10 million dogs for its human population of 58 million. In Bangkok it is estimated that one in 10 stray dogs is infected, and one in three dogs suspected of being rabid are confirmed to have the virus⁽⁷⁾. A study of 20,000 Thai school children ≤ 15 years of age revealed that 25% had experienced a dog or cat bite and that 7% had received postexposure rabies treatment⁽⁸⁾.

The risk of acquiring rabies subsequent to exposure to a rabid animal is approximately 15%, ranging from as low as 0.1% in persons experiencing nonbite exposures to as high as 60% in persons with deep wounds or severe injuries⁽⁹⁾. Injury to the upper body, or face, and injuries in close proximity to, or within, peripheral nerves pose the greatest risk. The usual incubation period ranges from 20 to 60 days, although onset can occur as soon as 1 week to as long as several years^(10,11).

Risk to international travellers

It is difficult to assess the risk of exposure to rabies among travellers, given the varied incidence of rabies and dog-bites. A questionnaire survey of 1,882 foreign tourists staying in Thailand for an average of 17 days revealed that 13 per 1,000 tourists experienced dog bites⁽¹²⁾. Steffen reported an incidence of 1.7 animal bites per 1,000/month in a general survey of travellers⁽¹³⁾. Shlim reported that 0.15 per 1,000 travellers to Nepal presented for post-exposure rabies immunoprophylaxis⁽⁶⁾. The Peace Corps Volunteers initiated postexposure treatment in 1.4 per 1,000 volunteers per month and 3.6 per 1,000/month in 1978 and 1988 respectively^(14,15).

The risk of children being bitten is conservatively estimated to be 4 times greater than that of adults in both developed and

parésie locale et à une paralysie flasque évolutive. Quel que soit son tableau clinique, une fois qu'on la manifeste, la rage est presque invariablement fatale⁽¹⁾.

L'incidence de la rage humaine a connu une baisse marquée au Canada et aux États-Unis (É.-U.) parallèlement à la chute abrupte de la maladie chez les animaux domestiques⁽²⁾. Mais en même temps, sa prévalence augmentait chez les animaux sauvages – notamment chez les rats laveurs, les mouffettes et les chauves-souris. Depuis 1980, plus de la moitié des cas de rage humaine ont été associés à des variants de virus transmis par des chauves-souris aux É.-U.

D'après les rapports de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la rage entraîne plus de décès dans le monde que d'autres infections courantes, comme la dengue, la poliomyélite, la méningite méningococcique ou l'encéphalite japonaise. Sur les 50 000 décès humains attribuables à la rage signalés chaque année, on estime que > 30 000 surviennent dans le sous-continent indien; la majorité des autres ont lieu en Asie du Sud-Est (notamment aux Philippines), en Océanie, en Afrique et en Amérique latine⁽¹⁻³⁾.

La vaste majorité des cas dont on connaît l'origine sont attribuables à des morsures de chien^(1,4). L'Inde abrite une population canine d'environ 50 millions de têtes^(4,5). À Bangalore, l'autopsie des animaux présumés enragés a confirmé la présence du virus chez 50 % des chiens errants et 11 % des chats errants⁽³⁾; un seul cas de rage associée à un variant du virus présent chez les chauves-souris a été signalé, en 1974. Des rapports de cas sporadiques font état, parmi les sources d'infection, de morsures de tigres, de chameaux et de grandes civettes indiennes⁽⁵⁾. Chez les voyageurs étrangers séjournant au Népal, les morsures de chien représentaient 76 % des expositions signalées, les morsures de singe, 20 %, et les morsures de chat et d'écureuil, à peine 2 %⁽⁶⁾.

La Thaïlande compte environ 10 millions de chiens pour une population de 58 millions d'habitants. À Bangkok, on estime qu'un chien errant sur 10 est infecté, et un chien sur trois présumés enragés s'avère infecté par le virus⁽⁷⁾. Une étude portant sur 20 000 écoliers thaïs âgés de ≤ 15 ans a révélé que 25 % des enfants s'étaient déjà fait mordre par un chien ou un chat, et que 7 % avaient été traités contre la rage après une exposition⁽⁸⁾.

Le risque de contracter la rage par suite d'un contact avec un animal enragé est d'environ 15 %; il oscille d'un seuil de 0,1 %, chez les personnes exposées mais qui n'ont pas été mordues, à un sommet atteignant les 60 %, chez celles qui présentent des plaies profondes ou de graves lésions⁽⁹⁾. Les lésions au haut du corps ou au visage, et celles situées à proximité des nerfs périphériques ou dans ces nerfs mêmes, sont celles qui présentent le plus de risques. La période habituelle d'incubation varie de 20 à 60 jours, mais la maladie peut aussi bien apparaître dès 1 semaine jour ou après plusieurs années^(10,11).

Risques encourus par les voyageurs internationaux

Vu la fréquence variable de la maladie et des morsures de chien, il est difficile d'évaluer le risque d'exposition à la rage que courent les voyageurs. Un sondage effectué auprès de 1 882 touristes étrangers ayant séjourné en Thaïlande pendant une période moyenne de 17 jours a révélé que 13 touristes sur 1 000 s'y étaient fait mordre par un chien⁽¹²⁾. Steffen fait état d'un taux de 1,7 morsure d'animal pour 1 000 personnes par mois dans une étude générale des voyageurs⁽¹³⁾. Shlim signale que les voyageurs ayant séjourné au Népal avaient demandé une immunoprophylaxie post-exposition contre la rage dans une proportion de 0,15 sur 1 000⁽⁶⁾. Le Corps des volontaires de la paix a mis en route un traitement post-exposition chez ses bénévoles dans 1,4 cas sur 1 000 par mois en 1978, et dans 3,6 cas sur 1 000 par mois en 1988^(14,15).

Selon de prudentes estimations, les enfants risqueraient 4 fois plus d'être mordus que les adultes, tant dans les pays industrialisés que dans les pays

developing countries, accounting for 35 % to 40% of those who receive post-exposure vaccination in India⁽²⁾. Boys may be at greater risk than girls⁽¹⁶⁾. Furthermore, the bites in children are usually higher on the trunk or face and are more severe.

Although rabies infection is rare in international travellers, a significant proportion of rabies deaths are reported in the developed world among travellers who contracted the disease in developing countries. Over a period of 17 years 33% of rabies cases reported in the U.S. acquired their infection in other countries⁽¹⁷⁾, while the United Kingdom reported 12 cases over 20 years, 10 of which came from the Indian sub-continent⁽¹⁶⁾. Likewise, 18 of the 19 cases of rabies reported in France over a 20-year period were acquired abroad, the vast majority in Africa. There has been one Canadian case acquired abroad in the 7 decades since statistics have been kept⁽¹⁸⁾.

Rabies biologics

Rabies Immune Globulin

Human Rabies Immune Globulin (HRIG) is the only biologic available in Canada for passive immunization. The recommended dose of 20 IU/kg has been carefully calculated so as not to interfere with the development of active immunity from simultaneous vaccination with a tissue culture vaccine. It is utilized exclusively for post-exposure immunization, providing for prompt levels of neutralizing antibodies in the wound during the initial phase of management. Rabies Immune Globulin (RIG) has a relatively short half-life of approximately 21 days.

Two other forms of Rabies Immunoglobulin, non-pepsin-digested (non-purified) Equine Rabies Immune Globulin (ERIG) and ammonium-sulfate-precipitated (purified) ERIG may be available in international settings. The latter is the safer of the two preparations with only 0.0025% experiencing a nonfatal anaphylactic reaction⁽¹⁹⁾ compared with 3.8% of persons receiving non-purified ERIG⁽²⁰⁾. The calculated dose of ERIG is 40 IU/kg.

Rabies vaccines

Human Diploid Cell Vaccine (HDCV) (Imovax® Rabies, Aventis Pasteur SA) is the only rabies vaccine available in Canada. Neutralizing antibodies, which develop 7 to 10 days after the initial dose, persist for at least 2 years. Other varieties of tissue culture and avian culture vaccines are available in other countries and are considered to be interchangeable (Appendix 2).

Prevention

Primary prevention, domestic animals

Although there has been a concerted effort by WHO to reduce the risk of animal rabies through mass immunization programs, the widely recommended single injection of rabies vaccine administered to canines as pre-exposure prophylaxis does not always result in long lasting (> 3 months) antibody titres. In Thailand 3% to 6% of dogs found rabid by fluorescent antibody testing had reliable histories of rabies vaccination within 2 years of death⁽²¹⁾. Pets and guard dogs are frequently challenged by contact with infected strays. Of persons treated for dog bites in a hospital setting in Bangkok, 8.5% occurred inside homes from "owned" dogs⁽²²⁾.

en développement; en Inde, ils représentent de 35 % à 40 % des patients qui reçoivent un vaccin post-exposition⁽²⁾. Les garçons seraient plus exposés que les filles⁽¹⁶⁾. De surcroît, les enfants sont en général mordus au visage ou au haut du corps, et leurs blessures sont plus graves.

Malgré la rareté de l'infection par le virus de la rage chez les voyageurs internationaux, une proportion importante de décès attribuables à cette infection sont déclarés dans les pays industrialisés parmi les personnes qui l'ont contractée dans les pays en développement. Sur une période de 17 ans, 33 % des cas signalés aux É.-U. ont contracté l'infection dans d'autres pays⁽¹⁷⁾. Au Royaume-Uni, 12 cas de rage ont été signalés sur 20 ans, dont 10 provenaient du sous-continent indien⁽¹⁶⁾. De même, 18 des 19 cas de rage déclarés en France sur une période de 20 ans avaient contractés la maladie à l'étranger, en Afrique surtout. Au cours des 7 décennies pour lesquelles on possède des statistiques, on n'a relevé qu'un seul cas canadien de rage contractée à l'étranger⁽¹⁸⁾.

Produits biologiques contre la rage

Immunoglobulines antirabiques

Les immunoglobulines antirabiques humaines (HRIG) sont le seul produit biologique disponible pour l'immunisation passive au Canada. La dose recommandée de 20 UI/kg a été soigneusement calculée pour ne pas gêner l'immunisation active découlant de l'administration simultanée d'un vaccin sur culture tissulaire. On s'en sert exclusivement pour l'immunisation post-exposition, afin d'accroître rapidement les concentrations d'anticorps neutralisants dans la plaie lors de la prise en charge initiale. Les immunoglobulines antirabiques (RIG) ont une demi-vie relativement courte d'environ 21 jours.

Ailleurs dans le monde, on trouve parfois deux autres formes d'immunoglobulines antirabiques, soit les immunoglobulines antirabiques non digérées par la pepsine (non purifiées) d'origine équine, et les immunoglobulines antirabiques précipitées par le sulfate d'ammonium (purifiées), également d'origine équine. Ces dernières sont plus sûres : seulement 0,0025 % des sujets qui en ont reçu ont eu une réaction anaphylactique non fatale⁽¹⁹⁾, comparativement à 3,8 % de ceux qui ont reçu des immunoglobulines non purifiées⁽²⁰⁾. La dose calculée d'immunoglobulines d'origine équine est de 40 UI/kg.

Vaccins antirabiques

Le vaccin sur cellules diploïdes humaines (VCDH) (Imovax® Rage, Aventis Pasteur SA) est le seul vaccin contre la rage offert au Canada. Les anticorps neutralisants, qui se développent de 7 à 10 jours après l'administration de la dose initiale, persistent pendant au moins 2 ans. D'autres variétés de vaccins préparés sur culture tissulaire et sur culture aviaire offertes dans d'autres pays sont considérées comme interchangeables (annexe 2).

Prévention

Prévention primaire, animaux domestiques

Malgré les efforts concertés de l'OMS visant à réduire le risque de rage animale au moyen de programmes de vaccination de masse, l'administration d'une dose unique de vaccin antirabique, largement recommandée à titre de prophylaxie pré-exposition chez les chiens, ne se traduit pas toujours par des titres d'anticorps de longue durée (> 3 mois). En Thaïlande, de 3 % à 6 % des chiens enrégés (diagnostic confirmé par immunofluorescence) avaient, selon une source fiable, reçu un vaccin antirabique dans les 2 ans précédant leur décès⁽²¹⁾. Les animaux de compagnie et les chiens de garde entrent souvent en contact avec des animaux errants infectés. Parmi les personnes traitées pour des morsures de chien dans les hôpitaux de Bangkok, 8,5 % avaient été mordues chez elles par leur propre chien⁽²²⁾.

Pet owners scratched or bitten while separating their pets from another animal may underestimate their risk of contracting rabies, considering their exposure to be secondary to a “provoked” attack. One study in a high-risk community noted that a “provoked” dog bite is only 38% less likely to come from a rabid animal than one that has not been considered as provoked⁽²³⁾. Therefore, the behavior of the biting dog and whether the attack was provoked or unprovoked should not be emphasized in areas where rabies is endemic^(17,23). Likewise, the practice of quarantine and observation is rarely of practical benefit in that setting⁽¹⁷⁾.

There is no standard post-exposure immunization protocol established for dogs and the WHO officially discourages the practice. Canadian expatriates should use caution when keeping pets by preventing them from having contact with other animals. All pets, especially guard dogs, should be vaccinated according to North American standards. Given the unpredictable nature of exposure, travellers should be warned to consider all stray animals to be infected with rabies.

Pre-exposure immunization

Cell culture vaccine is administered intramuscularly (IM) in three doses on days 0, 7 and 21 or 28⁽²⁴⁾. Because of the high cost of the vaccine, intradermal (ID) vaccination, using one-tenth the dose, has been used in the U.S. and throughout the developing world. A licensed ID vaccine is not available in Canada.

Pre-exposure immunization: vaccine efficacy

Virtually 100% of healthy individuals will mount an adequate immune response with appropriate administration of IM or ID cell culture rabies vaccines. Concern has been raised with respect to the adequacy of long-term protection. Studies among veterinary students established that viral neutralizing antibodies (VNA) are present 2 to 3 years after vaccination. When studying the effect of a booster dose 1 year following two and three dose pre-exposure regimens, Strady et al. noted that 100% of both groups had VNA > 0.5 IU/mL on day 42. However, by day 365 only 38.5% of persons with the two-dose regimen had adequate levels of neutralizing antibodies compared with 100% of those with the three-dose regimen. Following the booster dose, all had a booster effect and 97% of those in the three-dose group continued to demonstrate protective levels of neutralizing antibodies at 10 years⁽²⁵⁾.

Briggs observed that only 79% of Peace Corps Volunteers who received IM rabies vaccine and 51% of those who received ID vaccine had protective levels of VNA between 2 and 2.5 years following their initial dose⁽²⁴⁾. Wilde et al., studied subjects who had post-exposure treatment with a tissue culture vaccine > 5 years earlier and noted that only 75% of the subjects had adequate VNA levels (> 0.5 IU/mL). However, 7 days after a booster dose 100% were adequately protected, thus demonstrating that although a significant proportion had inadequate immunity by measurable standards, all experienced a brisk anamnestic response⁽²⁵⁾.

In contrast, 20% of nerve tissue-derived vaccine recipients re-exposed to rabies failed to demonstrate an anamnestic response. Thus, unless VNA titres > 0.5 IU/mL have been documented, recipients of nerve tissue derived vaccine must be considered immunologically naive⁽²⁶⁾.

Les propriétaires d'animaux de compagnie qui se font mordre ou griffer en tentant de séparer leur animal d'un autre sous-estiment parfois le risque qu'ils courent de contracter la rage, considérant que l'attaque de l'animal était « provoquée ». Une étude menée dans une communauté à haut risque a pourtant révélé que, dans le cas d'une morsure de chien « provoquée », la probabilité que l'animal soit enragé n'est inférieure que de 38 % par rapport à une morsure considérée comme « non provoquée »⁽²³⁾. Dans les régions où la rage est endémique, on ne devrait donc tenir compte ni du comportement du chien qui mord ni du fait que l'attaque a été provoquée ou non^(17,23). De même, la pratique de la quarantaine et de la mise en observation n'a que rarement un effet bénéfique pratique dans un tel contexte⁽¹⁷⁾.

Il n'existe aucun protocole normalisé d'immunisation post-exposition pour les chiens, et l'OMS dissuade officiellement d'en adopter. Les expatriés canadiens qui gardent des animaux de compagnie doivent faire preuve de prudence et les empêcher d'avoir des contacts avec d'autres animaux. Tous les animaux de compagnie, notamment les chiens de garde, devraient être vaccinés conformément aux normes nord-américaines. Vu la nature imprévisible de l'exposition, il faut aviser les voyageurs de considérer tous les animaux errants comme infectés par la rage.

Immunisation pré-exposition

Le vaccin sur culture cellulaire est administré par voie intramusculaire (IM) en trois doses (jours 0, 7 et 21 ou 28)⁽²⁴⁾. Vu le prix élevé du vaccin, une vaccination intradermique (ID) à raison d'un dixième de la dose a été utilisée aux É.-U. et dans les pays en voie de développement. Aucun vaccin ID n'est homologué au Canada.

Immunisation pré-exposition : efficacité du vaccin

L'administration appropriée par voie IM ou ID de vaccins antirabiques préparés sur culture cellulaire induit une réponse immunitaire adéquate chez pratiquement 100 % des sujets en bonne santé. D'aucuns ont mis en doute la protection à long terme conférée par la vaccination. Des études effectuées chez des étudiants en sciences vétérinaires ont établi que les anticorps neutralisants étaient toujours présents 2 à 3 ans après la vaccination. Dans leur étude sur l'effet d'une dose de rappel administrée 1 an après une vaccination pré-exposition en deux ou trois doses, Strady et coll. ont noté que 100 % des sujets des deux groupes affichaient des taux d'anticorps neutralisants > 0,5 UI/mL au 42^e jour. Après 365 jours, toutefois, seulement 38,5 % des sujets n'ayant reçu que deux doses affichaient des titres d'anticorps neutralisants suffisantes comparativement à 100 % de ceux qui en avaient reçu trois. Par contre, après une dose de rappel, tous les sujets ont développé un effet anamnestic, et 97 % de ceux du groupe ayant reçu trois doses affichaient toujours des titres suffisants d'anticorps neutralisants 10 ans plus tard⁽²⁵⁾.

Briggs a observé que seulement 79 % des membres du Corps des volontaires de la paix qui avaient reçu un vaccin antirabique IM et 51 % de ceux qui avaient reçu le vaccin ID affichaient encore des taux protecteurs d'anticorps neutralisants 2 à 2,5 ans après la dose initiale⁽²⁴⁾. Dans une étude portant sur des sujets qui avaient reçu, après exposition, un vaccin sur culture tissulaire de > 5 ans plus tôt, Wilde et coll. ont noté que seulement 75 % d'entre eux affichaient toujours des titres suffisants d'anticorps neutralisants (> 0,5 UI/mL). Toutefois, 7 jours après une dose de rappel, 100 % de ces sujets étaient suffisamment protégés, ce qui démontre que, malgré l'importante proportion de ceux qui affichaient une immunité insuffisante selon les normes mesurables, tous ont rapidement développé une réponse anamnestic⁽²⁵⁾.

En revanche, 20 % des receveurs de vaccins dérivés de tissus nerveux n'ont développé aucune réponse anamnestic après avoir été exposés de nouveau à la rage. Ainsi, à défaut de présenter des titres confirmés d'anticorps neutralisants > 0,5 UI/mL, ces sujets doivent être considérés comme non immunisés⁽²⁶⁾.

With ID administration, there is a risk of failure due to the administration of vaccine into adipose tissue and, in the absence of an approved pre-loaded preparation for ID administration in Canada, there is the added risk of administering a sub-optimal dose⁽²⁷⁾. Furthermore, in one randomized control study, subjects given pre-exposure rabies vaccine ID had lower neutralizing antibody titres 5 days following a simulated post-exposure ID booster⁽²⁸⁾. An unreliable immune response has also been documented in immune compromised individuals and in persons concurrently taking chloroquine when they received ID rabies vaccine^(29,30).

Published data on the immune response to ID rabies vaccine in persons taking mefloquine is limited. Four case reports were published where documented immunity was established. Although preliminary data support the hypothesis that concurrent use of mefloquine does not compromise the effectiveness of a primary course of ID HDCV, data from large-scale randomized clinical trials are not available⁽³¹⁾.

Pre-exposure immunization: vaccine safety

Risk of vaccination is estimated to be minor; pain, erythema, swelling and itching at the injections site have been reported among 30% to 74% of recipients; mild systemic reactions such as headache, nausea, abdominal pain and dizziness may occur in about 20%⁽³²⁾. Immune complex-like allergic reactions have been reported in up to 6% of persons receiving booster doses of HDCV. There were few hospitalizations and no deaths⁽³³⁾.

Pre-exposure immunization: strategy

Pre-exposure immunization does *not* eliminate the need for careful wound management and post-exposure immunization; it obviates the need for RIG and simplifies the vaccine schedule by reducing the number of doses. This is particularly important for travellers to rabies enzootic countries where there is limited access to potent tissue culture vaccines and RIG.

Pre-exposure boosters and serologic testing

The goal to maintain the level of rabies antibodies ≥ 0.5 IU/mL was initially developed primarily to ensure adequate protection for those who may be continuously at risk (e.g., rabies research laboratory workers) or frequently at risk (e.g., veterinarians, speleologists/spelunkers).

However, since travellers are at infrequent risk of inadvertent exposure – and if previously immunized with a cell culture vaccine, they uniformly develop an anamnestic response to post-exposure immunization regardless of their antibody status – it is not necessary to routinely boost such individuals, or to determine their serologic status at regular intervals.

In settings where one of the potent tissue culture vaccines is not readily available, travellers should be managed as those who are frequently at risk.

Travellers working in animal control or as wildlife workers in rabies enzootic regions should follow the standard guidelines which include serologic testing every 2 years and the administration of a booster dose when VNA fall below 0.5 IU/mL.

Pre-exposure vs. post-exposure vaccination

All travellers who would otherwise qualify for pre-exposure immunization programs should be vaccinated, including veteri-

Avec l'administration ID, la vaccination risque d'échouer parce que le vaccin est administré dans les tissus adipeux; de surcroît, vu l'absence d'une préparation en seringue pré-remplie approuvée pour cette voie d'administration au Canada, on risque d'administrer une dose sous-optimale⁽²⁷⁾. Dans une étude contrôlée avec répartition aléatoire, des sujets qui avaient reçu un vaccin antirabique par voie ID affichaient des titres inférieurs d'anticorps neutralisants 5 jours après une dose de rappel ID post-exposition simulée⁽²⁸⁾. On a également observé une réponse immunitaire non fiable chez les sujets immunodéprimés et chez les personnes qui prenaient de la chloroquine au moment de recevoir le vaccin antirabique^(29,30).

Les données publiées sur la réponse immunitaire au vaccin antirabique ID chez les sujets qui prennent de la méfloquine sont limitées. Quatre rapports de cas ont été publiés dans lesquels on fait état d'une preuve d'immunité. Les données préliminaires corroborent l'hypothèse selon laquelle l'utilisation simultanée de la méfloquine ne compromettrait pas l'efficacité d'une première dose de VCDH administrée par voie ID, mais on ne possède encore aucune donnée d'essais cliniques randomisés à grande échelle⁽³¹⁾.

Immunsation pré-exposition : innocuité des vaccins

On estime que la vaccination ne présente qu'un risque mineur; de 30 % à 74 % des receveurs signalent une douleur, un érythème, une oedème et des démangeaisons au point d'injection; environ 20 % des cas déclarent des légères réactions générales bénignes, comme des céphalées, des nausées, des douleurs abdominales et des étourdissements⁽³²⁾. On a signalé des réactions allergiques s'apparentant à une maladie des complexes immuns chez quelque 6 % des personnes qui ont reçu des doses de rappel du VCDH. On n'a recensé que quelques hospitalisations et aucun décès⁽³³⁾.

Immunsation pré-exposition : stratégie

L'immunsation pré-exposition n'élimine *pas* la nécessité de bien parer la plaie et d'administrer une immunsation post-exposition; elle rend par contre inutile le recours aux RIG et simplifie le calendrier de vaccination en réduisant le nombre de doses nécessaires. Cela est particulièrement important pour les voyageurs qui se rendent dans des pays où sévissent des enzooties rabiques et où l'accès à de puissants vaccins sur culture tissulaire et au RIG est limité.

Doses de rappel pré-exposition et épreuves sérologiques

L'objectif de maintenir le titre d'anticorps antirabiques à $\geq 0,5$ UI/mL a été fixé à l'origine surtout pour conférer une protection suffisante aux personnes susceptibles d'être exposées constamment (p. ex., les personnes travaillant dans des laboratoires de recherche sur la rage) ou souvent (p. ex., les vétérinaires, les spéléologues).

Toutefois, comme les voyageurs courent peu de risques d'une exposition fortuite (et s'ils ont été immunisés auparavant au moyen d'un vaccin sur culture cellulaire, ils développent uniformément une réponse anamnestic à l'immunsation post-exposition quel que soit leur titre d'anticorps), il n'est pas nécessaire de leur administrer systématiquement des doses de rappel ou de déterminer leur statut sérologique à des intervalles réguliers.

Dans les endroits où l'on ne peut avoir rapidement accès à un puissant vaccin sur culture cellulaire, les voyageurs devraient être traités comme des sujets à risque élevé.

Les voyageurs qui travaillent près d'animaux domestiques ou sauvages dans des régions d'enzootie rabique doivent se conformer aux directives standard; ils doivent notamment subir une épreuve sérologique aux 2 ans et recevoir une dose de rappel lorsque leur taux d'anticorps neutralisants tombe sous 0,5 UI/mL.

Vaccination pré-exposition ou post-exposition

Tous les voyageurs qui seraient par ailleurs admissibles aux programmes d'immunsation pré-exposition devraient être vaccinés, notamment les vété-

narians, animal handlers and persons involved in high-risk adventures such as cave exploration (i.e., speleologist)⁽³⁴⁾.

For other travellers, attempts have been made to develop a policy based on cost/benefit outcomes because pre-exposure prophylaxis is very expensive and post-exposure treatment has proven to be extremely effective. Routine pre-exposure prophylaxis for all Canadian travellers to enzootic areas would prevent 0.6 cases per million travellers with an estimated cost of \$5 billion and \$3.3 million per adult and child's life saved respectively⁽¹⁶⁾.

Rabies deaths invariably relate to a failure to comply with the WHO guidelines for post-exposure therapy or occur when there was a significant delay in treatment⁽¹¹⁾. Both of these issues are relevant in countries where the risk of contracting rabies is the greatest and RIG is in short supply⁽³⁵⁾. In addition, in many countries with limited financial resources, the potentially dangerous and poorly efficacious brain tissue-derived Semple vaccine is still the most widely available vaccine.

For post-exposure vaccination to work and be cost-effective, it is essential that medical expertise be available on an urgent basis and that there be access to potent tissue culture or avian culture vaccines and either HRIG or purified ERIG.

Recognizing that the above criteria cannot be met in many regions of the world where rabies is enzootic, it is prudent for the travel medicine consultant to consider the location, the purpose and duration of the trip, lifestyle, activities, the client's access to health care or repatriation when providing counsel.

Post-exposure management

Post-exposure management of potential rabies contact is an urgent medical problem. **Local treatment of wounds is crucial and recommended in all cases.**

First-aid treatment

Elimination of rabies virus at the site of infection by immediate vigorous washing and flushing with soap and water is the most effective mechanism of protection. Following thorough wound irrigation apply 70% ethanol, tincture or aqueous solution of iodine or povidone iodine. Delayed wound closure is recommended⁽³⁵⁾.

Post-exposure immunization: vaccinated

For post-exposure vaccination, two doses of a tissue culture vaccine are administered IM on days 0 and 3. This regimen is recommended for individuals who have a history of appropriate pre-exposure immunization, post-exposure treatment with a tissue or avian culture vaccine and persons with evidence of seroprotective antibody levels in the past⁽³⁶⁾. RIG is not routinely administered.

Post-exposure immunization: unvaccinated

Post-exposure prophylaxis should begin as soon as possible after exposure and should be offered to exposed persons regardless of the elapsed interval (e.g., even several months after exposure). Persons without pre-exposure immunization require RIG in conjunction with a tissue culture vaccine on day 0, followed by additional doses of vaccine on each of days 3, 7, 14 and 28.

Persons who have received post-exposure treatment with nerve tissue derived vaccine should be managed as though they were immunologically naive unless there is a history of documented immunity⁽²⁷⁾.

rinaires, les préposés aux animaux et les personnes participant à des projets à haut risque comme l'exploration de grottes (p. ex., les spéléologues)⁽³⁴⁾.

Pour ce qui est des autres voyageurs, on s'est efforcé d'élaborer une politique fondée sur le rapport coûts-avantages étant donné que la prophylaxie pré-exposition coûte très cher et que le traitement post-exposition s'avère extrêmement efficace. Une prophylaxie pré-exposition systématique pour tous les voyageurs canadiens en zones d'enzootie permettrait d'éviter 0,6 cas par million de voyageurs, pour un coût estimé à 5 milliards de dollars par vie d'adulte sauvée et à 3,3 millions par vie d'enfant sauvée⁽¹⁶⁾.

Les décès attribuables à la rage sont invariablement liés au non-respect des recommandations de l'OMS relatives au traitement post-exposition, ou surviennent lorsque le traitement est administré trop tard⁽¹¹⁾. Ces deux aspects sont pertinents dans les pays où le risque de contracter la rage est le plus grand et où les réserves de RIG sont insuffisantes⁽³⁵⁾. En outre, dans de nombreux pays défavorisés, c'est encore le vaccin Semple préparé sur tissu cérébral, potentiellement dangereux et peu efficace, que l'on utilise le plus souvent.

Pour que la vaccination post-exposition soit efficace et économique, il est essentiel de disposer d'une expertise médicale d'urgence et d'avoir accès à de puissants vaccins préparés sur culture tissulaire ou aviaire ainsi qu'à des HRIG ou à des immunoglobulines antirabiques purifiées d'origine équine.

Comme toutes les régions du monde où la rage sévit à l'état enzootique ne peuvent se conformer aux critères mentionnés ci-dessus, le consultant en médecine des voyages devrait, au moment d'offrir ses conseils, tenir compte de la destination du voyageur, de l'objet et de la durée de son voyage, de son mode de vie, de ses activités et de l'accès aux services de santé ou au rapatriement.

Prise en charge post-exposition

La prise en charge d'une personne potentiellement exposée au virus de la rage est un problème médical urgent. **Le traitement local des plaies est crucial et recommandé dans tous les cas.**

Premiers soins

Le meilleur mécanisme de protection consiste à éliminer le virus de la rage au siège de l'infection en lavant et en rinçant la plaie à fond à l'eau et au savon. Après avoir bien irrigué la plaie, il faut appliquer de l'éthanol à 70 %, de l'iode (en teinture ou en solution aqueuse) ou de la povidone iodée. On recommande de ne pas suturer la plaie tout de suite⁽³⁵⁾.

Immunsation post-exposition : sujet vacciné

Pour la vaccination post-exposition, on administre deux doses de vaccin sur culture tissulaire par voie IM aux jours 0 et 3. Ce protocole est recommandé pour les sujets qui ont été bien immunisés avant l'exposition, pour ceux qui ont reçu un traitement post-exposition au moyen d'un vaccin sur culture tissulaire ou aviaire, et pour ceux qui ont des preuves de séroconversion antérieure⁽³⁶⁾. L'administration de RIG ne se fait pas systématiquement.

Immunsation post-exposition : sujets non vaccinés

La prophylaxie post-exposition doit être amorcée le plus tôt possible après l'exposition à l'agent de la rage et être offerte aux personnes exposées peu importe le temps écoulé depuis l'exposition (même après plusieurs mois). Les sujets qui n'avaient reçu aucun vaccin avant l'exposition doivent recevoir des RIG parallèlement au vaccin sur culture tissulaire au jour 0, puis des doses supplémentaires du vaccin aux jours 3, 7, 14 et 28.

Les sujets qui ont reçu un vaccin préparé sur du tissu nerveux après l'exposition doivent être pris en charge comme s'ils n'étaient pas immunisés, à moins de présenter des preuves d'immunité⁽²⁷⁾.

Rabies immunoglobulin

Persons who have not had pre-exposure immunization should have RIG as a single dose on day 0. The dose has been carefully calculated (20 IU/kg HRIG or 40 IU/kg ERIG) so as to provide local protection without interfering with the immune response to the vaccine⁽³⁶⁾. RIG and the vaccine must not be administered with the same syringe.

The **entire calculated dose** of HRIG or ERIG should be administered by careful instillation into the depth of the wound and by infiltration around the wound^(37,38). In cases where the calculated dose is insufficient to infiltrate all wounds, the vaccine is to be diluted two- or three-fold with normal saline⁽³⁶⁾. Care must be taken when injecting into tissue compartments. If the full dose of RIG cannot be safely administered into the site of injury, the remainder should be injected into a muscle distant from the site of vaccine inoculation⁽³⁸⁾.

If RIG is not available for immediate administration, it may be given up to and including day 7 following the administration of the first dose of a tissue culture vaccine⁽³⁶⁾.

If there has been a delay of > 7 days and the vaccine used was not given in accordance to current WHO recommendations, or if the vaccine was a nerve tissue vaccine (Semple vaccine), RIG should be administered in conjunction with the initiation of another full course of rabies vaccine.

Rabies immunization in the immune-compromised host

Corticosteroids, other immunosuppressive agents and immunosuppressive illnesses will interfere with the development of an acceptable immune response to the rabies vaccine. If possible, serological response to the vaccine should be measured following administration of the vaccine⁽³⁴⁾. Otherwise, pre-exposure immunization should be postponed until course of immune suppressive therapy is completed, and those who cannot mount an immune response should be encouraged to avoid exposures that will put them at risk. In this population the ID route should not be used⁽³⁰⁾.

Post-exposure treatment in pregnancy

A study of the outcomes of post-exposure treatment administered to 202 pregnant women in Thailand concluded that tissue culture-derived rabies vaccines as well as immune globulin are safe to use for post-exposure prophylaxis during pregnancy. Such treatment should never be withheld or delayed if the patient possibly was exposed to rabies⁽⁴⁰⁾.

Recommendations

Rabies pre-exposure prophylaxis is not routinely recommended to the general population of travellers to prevent rabies. Vaccination is usually recommended to specific risk groups. However, travel medicine advisors must recognize that post-exposure guidelines in Canada were based on an assumption that there is ready access to potent cell culture vaccines and HRIG. The limited availability of HRIG and purified ERIG invalidates this assumption in many rabies enzootic areas⁽³⁴⁾. The itinerary, purpose, lifestyles, activities and duration of the trip should be carefully evaluated in the context of the risk of contracting rabies and the availability of rabies biologics. Table 1 presents evidence-based medicine categories for the strength and quality of evidence for the recommendations that follow.

Immunoglobulines antirabiques

Les sujets non immunisés avant l'exposition doivent recevoir une dose unique de RIG au jour 0. La dose a été soigneusement calculée (20 UI/kg de HRIG ou 40 UI/kg d'immunoglobulines antirabiques d'origine équine) pour conférer une protection locale sans gêner la réponse immunitaire au vaccin⁽³⁶⁾. Les RIG et le vaccin ne doivent pas être administrés avec la même seringue.

La **totalité de la dose calculée** de HRIG ou d'immunoglobulines d'origine équine doit être prudemment instillée dans la profondeur de la plaie et infiltrée autour de celle-ci^(37,38). Lorsque la dose calculée s'avère insuffisante pour infiltrer toutes les plaies, il faut diluer le vaccin dans un volume double ou triple de soluté physiologique⁽³⁶⁾. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on injecte les immunoglobulines dans les compartiments tissulaires. S'il est impossible d'administrer en toute sécurité la totalité de la dose au siège de la blessure, il faut injecter le reste dans un muscle éloigné du point d'inoculation du vaccin⁽³⁸⁾.

Si l'on ne peut administrer les RIG immédiatement, on peut toujours le faire jusqu'au septième jour (inclusivement) suivant l'administration d'une première dose de vaccin préparé sur culture tissulaire⁽³⁶⁾.

Lorsque le délai est de > 7 jours et que le vaccin n'a pas été administré conformément aux recommandations de l'OMS, ou que le vaccin utilisé était un vaccin préparé sur tissu nerveux (vaccin Semple), il est recommandé d'administrer des RIG et d'amorcer en même temps une série vaccinale complète contre la rage.

Immunisation antirabique chez un hôte immunodéprimé

Les corticostéroïdes, d'autres agents immunosuppresseurs et les maladies immunosuppresseives nuisent au développement d'une réponse immunitaire acceptable au vaccin antirabique. Dans la mesure du possible, la réponse sérologique au vaccin devrait être mesurée après l'administration du vaccin⁽³⁴⁾. Autrement, il faut retarder l'immunisation pré-exposition jusqu'à l'achèvement d'une thérapie immunosuppressive, et inciter les sujets chez qui l'on arrive pas à induire une réponse immunitaire à éviter les expositions susceptibles de les exposer à des risques. On ne doit pas administrer le vaccin par voie intradermique aux sujets immunodéprimés⁽³⁰⁾.

Traitement post-exposition pendant la grossesse

D'après une étude sur l'issue du traitement post-exposition administré à 202 femmes enceintes en Thaïlande, les vaccins antirabiques préparés sur culture cellulaire de même que les immunoglobulines peuvent être utilisés sans danger pour la prophylaxie post-exposition durant la grossesse. Ce genre de traitement ne doit jamais être remis ni retardé si la patiente risque d'avoir été exposée à la rage⁽⁴⁰⁾.

Recommandations

La prophylaxie antirabique pré-exposition n'est pas systématiquement recommandée pour l'ensemble de la population des voyageurs. On recommande généralement la vaccination pour des groupes à risque particuliers. Les conseillers en médecine des voyages doivent toutefois savoir que les directives sur la prise en charge post-exposition au Canada supposent que l'on peut avoir rapidement accès à des vaccins préparés sur culture cellulaire puissants et à des HRIG. Or, dans de nombreuses zones d'enzootie rabique, la disponibilité des HRIG et des immunoglobulines purifiées d'origine équine est limitée⁽³⁴⁾. Il faut donc soigneusement évaluer l'itinéraire, le but du voyage, le mode de vie et les activités du voyageur ainsi que la durée du voyage pour cerner le risque de contracter la rage, en tenant compte de la disponibilité de produits antirabiques. Le tableau 1 présente les catégories empruntées à la médecine fondée sur les preuves pour la fermeté et la qualité des preuves à l'appui des recommandations qui suivent.

Table 1. Strength and quality of evidence summary sheet*

Catégories for the strength of each recommendation	
Category	Definition
A	Good evidence to support a recommendation for use.
B	Moderate evidence to support a recommendation for use.
C	Poor evidence to support a recommendation for or against use.
D	Moderate evidence to support a recommendation against use.
E	Good evidence to support a recommendation against use.

Categories for the quality of evidence on which recommendations are made	
Grade	Definition
I	Evidence from at least one properly randomized, controlled trial.
II	Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies, preferably from more than one centre, from multiple time series, or from dramatic results in uncontrolled experiments.
III	Evidence from opinions or respected authorities on the basis of clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

* From: Macpherson DW. *Evidence-based medicine*. CDR 1994;20:145-47.

- *Recommended pre-exposure regimen*: The recommended pre-exposure immunization series includes three doses of HDCV or equivalent administered IM on days 0, 7 and 21 or 28. **(AI)**
- ID preparations are not licensed in Canada but could be utilized in accordance with the normal schedule provided the traveller has ample time to assess the antibody titres at least 1 month after administration to ensure that they have achieved an adequate immune response. **(CIII)**

The following travellers from Canada should receive pre-exposure vaccine:

- Persons with frequent risk of rabies exposure, (e.g., veterinarians, farm workers, and spelunkers) when travelling to rabies enzootic areas⁽³⁴⁾. **(CIII)**
- Children in rabies enzootic areas who are too young to understand their need to avoid animals or to report an animal bite⁽³⁴⁾. **(CIII)**
- Persons in rabies enzootic areas where there is limited access to tissue or avian culture vaccines and or HRIG and purified ERIG^(11,12,14-16). **(BIII)**
- Persons in rabies enzootic areas where ready transportation to an appropriate health care facility cannot be assured^(11,12,14-16). **(BIII)**

Serologic testing

- Serologic testing is recommended every 2 years for those in the frequent-risk category (e.g., veterinarians, animal control workers and spelunkers)⁽²⁵⁾. **(BII)**
- Serologic testing is not routinely recommended for international travellers who are likely to be infrequently exposed⁽²⁴⁻²⁶⁾. **(BIII)**

Tableau 1. Fermeté et qualité des preuves – tableau récapitulatif*

Catégories relatives à la fermeté de chaque recommandation	
Catégorie	Définition
A	Preuves suffisantes pour recommander l'utilisation.
B	Preuves acceptables pour recommander l'utilisation.
C	Preuves insuffisantes pour recommander l'utilisation.
D	Preuves acceptables pour déconseiller l'utilisation.
E	Preuves suffisantes pour déconseiller l'utilisation.

Catégories relatives à la qualité des preuves sur lesquelles reposent les recommandations	
Classe	Définition
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.
II	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai clinique bien conçu, sans randomisation, d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre, à partir de plusieurs séries chronologiques, ou résultats spectaculaires d'expériences non comparatives.
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.

* De : Macpherson DW. *Une approche de la médecine fondée sur les preuves*. RMT 1994;20:145-47.

- *Protocole recommandé avant l'exposition* : La série vaccinale recommandée avant l'exposition comprend trois doses de VCDH ou l'équivalent, administrées par voie IM aux jours 0, 7 et 21 ou 28. **(AI)**
- Aucune préparation pour la voie ID n'est homologuée au Canada; on pourrait toutefois en utiliser conformément au calendrier vaccinal normal à condition que le voyageur dispose d'assez de temps pour que l'on puisse évaluer ses titres d'anticorps au moins 1 mois après l'administration du vaccin afin de s'assurer qu'il a développé une réponse immunitaire suffisante. **(CIII)**

Les voyageurs suivants au départ du Canada doivent recevoir un vaccin pré-exposition :

- Les personnes qui risquent souvent d'être exposées à la rage (p. ex., les vétérinaires, les travailleurs agricoles et les spéléologues) et qui voyagent dans des zones d'enzootie rabique⁽³⁴⁾. **(CIII)**
- Les enfants séjournant dans des zones d'enzootie rabique et qui sont trop jeunes pour comprendre qu'ils doivent éviter les animaux ou pour signaler qu'ils ont été mordus⁽³⁴⁾. **(CIII)**
- Les personnes voyageant dans des zones d'enzootie rabique où l'accès aux vaccins préparés sur culture tissulaire ou aviaire ou aux HRIG et aux immunoglobulines purifiées d'origine équine est limité^(11,12,14-16). **(BIII)**
- Les personnes voyageant dans des zones d'enzootie rabique où l'on ne peut garantir un transport rapide vers un établissement de santé convenable^(11,12,14-16). **(BIII)**

Épreuves sérologiques

- On recommande des épreuves sérologiques aux 2 ans pour les personnes appartenant aux catégories à risque fréquent (p. ex., les vétérinaires, les préposés aux animaux et les spéléologues)⁽²⁵⁾. **(BII)**
- Des épreuves sérologiques ne sont pas systématiquement recommandées pour les voyageurs internationaux peu susceptibles d'être exposés⁽²⁴⁻²⁶⁾. **(BIII)**

Special risk groups

- Pregnant women can be vaccinated without concern for the fetus⁽⁴⁰⁾. **(BII)**
- Immune-compromised individuals should receive vaccine by the IM route, and have serological testing following the administration of the vaccine^(30,34). **(CII)**
- Persons prescribed chloroquine should receive vaccine by the IM route or be vaccinated by the ID route at least 1 month prior to their taking chloroquine⁽²⁹⁾. **(BIII)**
- There are insufficient data regarding concurrent use of mefloquine with rabies immunization⁽³¹⁾. **(CIII)**

Post-exposure guidelines

- All wounds must be thoroughly cleansed with soap and rinsed with 70% alcohol or povidine⁽³⁶⁾. **(AII)**
- Primary wound closure should be avoided, but if it is necessary immunoglobulin must first be applied⁽³⁶⁾. **(BIII)**
- Pre-exposure vaccination does not obviate the need for wound care⁽³⁶⁾. **(BIII)**
- Persons with a history of post-exposure treatment with a tissue or avian culture vaccine and persons with documented evidence of seroprotective antibody levels in the past can be managed as persons with pre-exposure immunization⁽²⁵⁾. **(AII)**
- Persons with a history of post-exposure treatment with a brain tissue derived vaccine (Semple vaccine) should be considered immunologically naive⁽²⁶⁾. **(AII)**
- The entire calculated dose of HRIG or ERIG should be administered by careful instillation into the depth of the wound and by infiltration around the wound^(36,37). **(AII)**
- Care must be taken when injecting into tissue compartments. If the full dose of RIG cannot be safely administered into the site of injury, the remainder should be injected into a muscle distant from the site of vaccine inoculation^(34,38,39). **(CIII)**
- In the event of multiple wounds or in a child where the volume of RIG is limited, the RIG can be diluted two- or three-fold with normal saline to facilitate wound management⁽³⁶⁾. **(AIII)**
- RIG should be administered as soon as possible and preferably concurrent with the first dose of rabies vaccine^(38,39). **(AII)**
- RIG or ERIG should not be administered beyond the 7th day of the active immunization program with a cell culture vaccine⁽³⁹⁾. **(AI)**
- RIG should be administered along with a complete series of vaccine in the event that the type or quality of vaccine previously utilized does not meet WHO standards (e.g., Semple vaccine was administered)^(38,39). **(BIII)**
- RIG and active immunization should be initiated regardless of the delay after possible rabies exposure^(38,39). **(BIII)**

General public health guidelines, primary prevention

- All pets, especially guard dogs, should be vaccinated according to North American standards.
- Pets exposed to rabies where animal quarantine standards cannot be followed should be destroyed.
- Travellers should be informed to avoid any stray animals.
- Travellers should be apprised about the risk of contracting rabies and be provided with guidelines regarding appropriate post-exposure management including the names and types of vaccines available.

Groupes à risque spéciaux

- Les femmes enceintes peuvent être vaccinées sans risque pour le fœtus⁽⁴⁰⁾. **(BII)**
- Les sujets immunodéprimés doivent recevoir le vaccin par voie IM et subir des épreuves sérologiques suivant l'administration du vaccin^(30,34). **(CII)**
- Les personnes à qui l'on a prescrit de la chloroquine doivent recevoir le vaccin par voie IM ou par voie ID au moins 1 mois avant de prendre ce médicament⁽²⁹⁾. **(BIII)**
- On manque d'information sur l'utilisation concomitante de la méfloquine et de l'immunisation antirabique⁽³¹⁾. **(CIII)**

Lignes directrices post-exposition

- Toutes les plaies doivent être nettoyées à fond avec du savon et rincées avec de l'alcool à 70 % ou de la povidine⁽³⁶⁾. **(AII)**
- Il est préférable de ne pas suturer les plaies immédiatement, mais si cela s'avère nécessaire, il faut d'abord y appliquer des immunoglobulines⁽³⁶⁾. **(BIII)**
- La vaccination pré-exposition n'élimine en rien la nécessité de parer la ou les plaies⁽³⁶⁾. **(BIII)**
- Les personnes qui ont déjà reçu un vaccin préparé sur culture aviaire après une exposition et celles qui ont des preuves de séroconversion antérieures peuvent être prises en charge comme les personnes immunisées avant l'exposition⁽²⁵⁾. **(AII)**
- Les personnes qui ont déjà reçu un vaccin préparé sur du tissu cérébral (vaccin Semple) après une exposition doivent être considérées comme non immunisées⁽²⁶⁾. **(AII)**
- La totalité de la dose calculée de HRIG ou d'immunoglobulines d'origine équine doit être prudemment instillée dans la profondeur de la plaie et infiltrée tout autour^(36,37). **(AII)**
- Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on injecte des immunoglobulines dans les compartiments tissulaires. S'il est impossible d'administrer en toute sécurité la totalité de la dose de RIG au siège de la blessure, il faut injecter le reste dans un muscle éloigné du point d'inoculation du vaccin^(34,38,39). **(CIII)**
- Si les plaies sont nombreuses ou si le sujet est un enfant, on peut, lorsqu'on en manque, diluer les RIG dans un volume double ou triple de soluté physiologique pour mieux traiter les plaies⁽³⁶⁾. **(AIII)**
- On doit administrer les RIG le plus tôt possible et, de préférence, en même temps que la première dose de vaccin antirabique^(38,39). **(AII)**
- On ne doit pas administrer de RIG ou d'immunoglobulines d'origine équine au-delà du 7^e jour du programme d'immunisation active au moyen d'un vaccin préparé sur culture cellulaire⁽³⁹⁾. **(AI)**
- On doit administrer des RIG en même temps qu'une série vaccinale complète si le type ou la qualité du vaccin utilisé auparavant ne répondait pas aux normes de l'OMS (p. ex., vaccin Semple)^(38,39). **(BIII)**
- On doit amorcer l'immunisation par les RIG et l'immunisation active peu importe le délai écoulé depuis l'exposition possible à la rage^(38,39). **(BIII)**

Lignes directrices à l'intention de la population générale – prévention primaire

- Tous les animaux de compagnie, notamment les chiens de garde, doivent être vaccinés conformément aux normes nord-américaines.
- Les animaux de compagnie exposés à la rage dans les régions où les normes relatives à la mise en quarantaine des animaux ne peuvent être appliquées doivent être euthanasiés.
- Il faut aviser les voyageurs d'éviter les animaux errants.
- Il faut informer les voyageurs des risques de contracter la rage et leur remettre des lignes directrices relatives à la prise en charge adéquate après une exposition, qui donnent notamment les noms et les types de vaccins disponibles.

Appendix 1

The most effective mechanism of protection against rabies is to wash and flush a wound or point of contact with soap and water, detergent or plain water, followed by the application of ethanol, tincture or aqueous solution of iodine. Anti-rabies vaccine should be given for Category II and III exposures (Table 1) as soon as possible according to WHO recognized regimens. Anti-rabies immunoglobulin should be applied for Category III exposures only. Suturing should be postponed, but if it is necessary immunoglobulin must first be applied. Where indicated, anti-tetanus treatment, antimicrobials and drugs should be administered to control infections other than rabies (see categories II and III if suspect animal confirmed as rabies negative).

Table 1. Recommended treatments according to type of contact with suspect animal

Category	Type of contact with suspect animal*	Recommended treatment
I	Touching or feeding of animals Licks on intact skin	None, if reliable case history is available.
II	Nibbling of uncovered skin Minor scratches or abrasions without bleeding Licks on broken skin	Administer vaccine immediately, and stop if 10-day observation or laboratory techniques confirm suspect animal to be rabies negative.†
III	Single or multiple transdermal bites or scratches Contamination of mucous membrane with saliva.	Administer rabies immunoglobulin and vaccine immediately and stop if suspect animal confirmed as rabies negative.**

* Exposure to rodents, rabbits and hares seldom, if ever, requires specific anti-rabies treatment.

† If an apparently healthy dog or cat in or from a low risk area is under observation, the situation may warrant delaying the initiation of treatment.

** Observation period only applies to dogs and cats. Other domestic and wild animals (except threatened or endangered species) suspected as rabid should be killed humanely and their tissues examined using appropriate laboratory techniques.

Source: WHO Expert Committee on Rabies. Eighth Report. Technical Report Series 824. Geneva: World Health Organization. 1992. ISBN 92 4 120824 4.

Appendix 2

The following vaccines meet WHO's safety, potency and efficacy requirements:

- Human diploid cell vaccine (HDCV)
- Rabivac™ – purified vero cell vaccine (PVRV)
- Verorab, Imovax, Rabies vero, TRC Verorab™ – purified chicken embryo cell vaccine (PCECV)
- Rabipur™ – purified duck embryo vaccine (PDEV)
- Lyssavac N™

References

1. Warrell DA, Warrell MJ. Rabies and related viruses. In: Strickland GT, ed. *Hunter's tropical medicine*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1991:219-27.
2. Plotkin SA. Rabies. Clin Infect Dis 2000;30:3-12.
3. Sudarshan MK, Rabies Epidemiology Unit, Kempegowda Institute of Medical Sciences, Bangalore. *Human rabies in India*. Second Pan Commonwealth Veterinary Conference, Bangalore, India. March, 1998. Presentation.

Annexe 1

Le meilleur moyen de se protéger contre la rage consiste à laver et à rincer la plaie ou le point de contact à l'eau et au savon, avec un détergent ou simplement avec de l'eau, puis à y appliquer de l'éthanol ou de l'iode (en teinture ou en solution aqueuse). Le vaccin antirabique doit être administré le plus tôt possible en cas d'expositions de catégorie II et III (tableau 1), en suivant les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS. On ne doit appliquer d'immunoglobulines antirabiques que pour les expositions de catégorie III. La suture des plaies devrait être repoussée mais, si elle est indispensable, il convient d'appliquer au préalable des immunoglobulines. Le cas échéant, on entreprendra le traitement antitétanique et on administrera des antimicrobiens ou d'autres médicaments pour combattre d'autres infections que la rage (voir les catégories II et III si l'animal est confirmé négatif contre la rage).

Tableau 1. Traitements recommandés selon la nature du contact avec l'animal suspect

Catégorie	Nature du contact avec l'animal suspect*	Traitement recommandé
I	Contact ou alimentation de l'animal Léchage sur peau intacte	Aucun si une anamnèse fiable peut être obtenue.
II	Peau découverte mordillée Griffures bénignes ou excoriations sans saignements Léchage sur peau érodée	Administrer le vaccin immédiatement. Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation ou si la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative.†
III	Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau Contamination des muqueuses par la salive (léchage)	Administrer immédiatement des immunoglobulines et le vaccin antirabique. Arrêter le traitement si l'animal est confirmé négatif contre la rage.**

* Un contact avec des rongeurs, des lapins ou des lièvres n'exige pour ainsi dire jamais de traitement antirabique spécifique.

† S'il s'agit d'un chat ou d'un chien identifié et apparemment en bonne santé résidant dans un secteur à faible risque ou en provenant, et qu'il est placé en observation, on pourra alors retarder la mise en route du traitement.

** Cette durée d'observation ne s'applique qu'aux chats et aux chiens. À l'exception des espèces en voie de disparition ou menacées, les animaux domestiques et les animaux sauvages présumés enrégés seront euthanasiés et leurs tissus examinés par les techniques de laboratoire appropriées.

Source : WHO Expert Committee on Rabies. Eighth Report. Technical Report Series 824. Genève : Organisation mondiale de la Santé. 1992. ISBN 92 4 120824 4.

Annexe 2

Les vaccins suivants satisfont aux exigences de l'OMS relativement à l'innocuité, à la puissance et à l'efficacité :

- Le vaccin sur cellules diploïdes humaines (VCDH)
- Le Rabivac^{MC} – vaccin purifié cultivé sur cellules vero
- Le Verorab, Imovax, Rabies vero, TRC Verorab^{MC} – vaccin purifié cultivé sur cellules d'embryon de poulet
- Le Rabipur^{MC} – vaccin purifié cultivé sur embryon de canard
- Le Lyssavac N^{MC}

Références

1. Warrell DA, Warrell MJ. Rabies and related viruses. Dans : Strickland GT, éd. *Hunter's tropical medicine*. 7^e éd. Philadelphie : WB Saunders Co. 1991:219-27.
2. Plotkin SA. Rabies. Clin Infect Dis 2000;30:3-12.
3. Sudarshan MK, Rabies Epidemiology Unit, Kempegowda Institute of Medical Sciences, Bangalore. *Human rabies in India*. Second Pan Commonwealth Veterinary Conference, Bangalore, Inde. Mars, 1998. Présentation.

4. Dutta JK. *Human rabies in India: epidemiological features, management and current methods of prevention*. Tropical Doctor 1999;29:196-201.
 5. Junnarkar R, Suryawarshi SR. *Carrier state of rabies: observation from epidemiologic field investigations*. Ind J Clin Practice 1993;30:25-26,31.
 6. Shlim DR, Schwartz E, Houston R. *Rabies immunoprophylaxis in travelers*. Journal of Wilderness Medicine 1991;2:15-21.
 7. Wilde H, Chutivongse S, Hemachudha T. *Rabies and its prevention*. Med J Aust 1994;160:83-87.
 8. Phanuphak P, Chutivongse S. *Should we anticipate rabies immunization in rabies endemic countries?* Vaccination, Symposium and Seminar, International Congress of Pediatrics XIX. July 1989:19-20.
 9. Hattwick MA. *Human rabies*. Pub Hlth Rev 1974;3:229-74.
 10. Wilde H. *Managing facial dog bites*. J Oral Maxillofacial Surg 1995:1368-69.
 11. Wilde H. *Failure of post-exposure treatment of rabies in children*. Clin Infect Dis 1996;22:228-32.
 12. Phanuphak P, Ubolyam S. *Should travelers in rabies endemic areas receive pre-exposure rabies immunization?* International Conference on Travellers' Medicine, Atlanta, Georgia, USA, 1991.
 13. Steffen, R. *Travel medicine – prevention based on epidemiological data*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991;85:156-62.
 14. Rosa F. *Pre-exposure prophylaxis in Peace Corps volunteers with intradermal human diploid cell rabies vaccine*. J Trop Med Hyg 1983;86:81-4.
 15. Bernard KW, Fishbein DB. *Pre-exposure rabies prophylaxis for travellers: are the benefits worth the cost?* Vaccine 1991;9:833-36.
 16. LeGuerrier P, Pilon P, Deshaies D. *Pre-exposure rabies prophylaxis for the international traveller: a decision analysis*. Vaccine 1996;14:167-76.
 17. Noah DL, Drenzek CI, Smith JS et al. *The epidemiology of human rabies in the United States, 1980-1996*. Ann Intern Med 1998;128:922-30.
 18. Varughese P. *Rabies surveillance in Canada*. CDWR 1985;11:205-08.
 19. Tantawichien T, Benjavongkulchai M, Wilde H et al. *Value of skin testing for predicting reactions to equine rabies immune globulin*. Clin Infect Dis 1995;21:660-62.
 20. Karliner JS, Belavval GS. *Incidence of reaction following administration of antirabies serum*. JAMA 1965;193:109-12.
 21. Wilde H, Chutivongse S, Tepsumethanon W et al. *Rabies in Thailand*. Rev Infect Dis 1991;13:644-52.
 22. Bhangnada K, Wilde H, Sakolsataydorn P. *Dog-bite injuries at a Bangkok teaching hospital*. Acta Trop 1993;55:249-55.
 23. Siwasentiwat D, Lumlertdaecha B, Polsuwan C et al. *Rabies: is provocation of the biting dog relevant for risk assessment?* Trans R Soc Trop Med Hyg 1992;86:443.
 24. Strady A, Lang J, Plotkin SA. *Antibody persistence following pre-exposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy*. J Infect Dis 1998;177:1290-95.
 25. Naraporn N, Khawplod P, Limsuwan K et al. *Immune response to rabies booster vaccination in subjects who had post-exposure treatment more than 5 years previously*. J Travel Med 1999;6:134-36.
 26. Khawplod P, Wilde H, Yenmuang W et al. *Immune response to tissue culture rabies vaccine in subjects who had previous post-exposure treatment with Semple or suckling mouse brain vaccine*. Vaccine 1996;14:1549-52.
 27. Briggs DJ, Schwenke JR. *Longevity of rabies antibody titer in recipients of human diploid cell rabies vaccine*. Vaccine 1992;10:125-29.
 28. Jaijaroensup W, Limusanno S, Khawplod P. *Immunogenicity of rabies post-exposure booster injections in subjects who had previously received intradermal pre-exposure vaccination*. J Travel Med 1999;6:234-37.
 29. Pappaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW et al. *Antibody response to pre-exposure human diploid cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine*. N Engl J Med 1986;314:280-84.
 30. CDC. *Human rabies – Kenya*. MMWR 1983;32:494-95.
 31. Lau SC. *Intradermal rabies vaccination and concurrent use of mefloquine*. J Travel Med 1999;6:140-41.
4. Dutta JK. *Human rabies in India: epidemiological features, management and current methods of prevention*. Tropical Doctor 1999;29:196-201.
 5. Junnarkar R, Suryawarshi SR. *Carrier state of rabies: observation from epidemiologic field investigations*. Ind J Clin Practice 1993;30:25-26,31.
 6. Shlim DR, Schwartz E, Houston R. *Rabies immunoprophylaxis in travelers*. J Wilderness Med 1991;2:15-21.
 7. Wilde H, Chutivongse S, Hemachudha T. *Rabies and its prevention*. Med J Aust 1994;160:83-87.
 8. Phanuphak P, Chutivongse S. *Should we anticipate rabies immunization in rabies endemic countries?* Vaccination, Symposium and Seminar, International Congress of Pediatrics XIX. Juillet 1989:19-20.
 9. Hattwick MA. *Human rabies*. Pub Hlth Rev 1974;3:229-74.
 10. Wilde H. *Managing facial dog bites*. J Oral Maxillofacial Surg 1995:1368-69.
 11. Wilde H. *Failure of post-exposure treatment of rabies in children*. Clin Infect Dis 1996;22:228-32.
 12. Phanuphak P, Ubolyam S. *Should travelers in rabies endemic areas receive pre-exposure rabies immunization?* International Conference on Travellers' Medicine, Atlanta, Géorgie, États-Unis, 1991.
 13. Steffen, R. *Travel medicine – prevention based on epidemiological data*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991;85:156-62.
 14. Rosa F. *Pre-exposure prophylaxis in Peace Corps volunteers with intradermal human diploid cell rabies vaccine*. J Trop Med Hyg 1983;86:81-4.
 15. Bernard KW, Fishbein DB. *Pre-exposure rabies prophylaxis for travellers: are the benefits worth the cost?* Vaccine 1991;9:833-36.
 16. LeGuerrier P, Pilon P, Deshaies D. *Pre-exposure rabies prophylaxis for the international traveller: a decision analysis*. Vaccine 1996;14:167-76.
 17. Noah DL, Drenzek CI, Smith JS et coll. *The epidemiology of human rabies in the United States, 1980-1996*. Ann Intern Med 1998;128:922-30.
 18. Varughese P. *Surveillance de la rage au Canada*. RHMC 1985;11:205-08.
 19. Tantawichien T, Benjavongkulchai M, Wilde H et coll. *Value of skin testing for predicting reactions to equine rabies immune globulin*. Clin Infect Dis 1995;21:660-62.
 20. Karliner JS, Belavval GS. *Incidence of reaction following administration of antirabies serum*. JAMA 1965;193:109-12.
 21. Wilde H, Chutivongse S, Tepsumethanon W et coll. *Rabies in Thailand*. Rev Infect Dis 1991;13:644-52.
 22. Bhangnada K, Wilde H, Sakolsataydorn P. *Dog-bite injuries at a Bangkok teaching hospital*. Acta Trop 1993;55:249-55.
 23. Siwasentiwat D, Lumlertdaecha B, Polsuwan C et coll. *Rabies: is provocation of the biting dog relevant for risk assessment?* Trans R Soc Trop Med Hyg 1992;86:443.
 24. Strady A, Lang J, Plotkin SA. *Antibody persistence following pre-exposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy*. J Infect Dis 1998;177:1290-95.
 25. Naraporn N, Khawplod P, Limsuwan K et coll. *Immune response to rabies booster vaccination in subjects who had post-exposure treatment more than 5 years previously*. J Travel Med 1999;6:134-36.
 26. Khawplod P, Wilde H, Yenmuang W et coll. *Immune response to tissue culture rabies vaccine in subjects who had previous post-exposure treatment with Semple or suckling mouse brain vaccine*. Vaccine 1996;14:1549-52.
 27. Briggs DJ, Schwenke JR. *Longevity of rabies antibody titer in recipients of human diploid cell rabies vaccine*. Vaccine 1992;10:125-29.
 28. Jaijaroensup W, Limusanno S, Khawplod P. *Immunogenicity of rabies post-exposure booster injections in subjects who had previously received intradermal pre-exposure vaccination*. J Travel Med 1999;6:234-37.
 29. Pappaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW et coll. *Antibody response to pre-exposure human diploid cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine*. N Engl J Med 1986;314:280-84.
 30. CDC. *Human rabies – Kenya*. MMWR 1983;32:494-95.
 31. Lau SC. *Intradermal rabies vaccination and concurrent use of mefloquine*. J Travel Med 1999;6:140-41.

32. Noah DL, Smith GM, Gotthardt JC et al. *Mass human exposure to rabies in New Hampshire: assessment of exposures and adverse reactions.* Am J Pub Health 1996;86:1149-51.
33. CDC. *Systemic allergic reactions following immunizations with human diploid cell rabies vaccine.* MMWR 1984;33:185-87.
34. National Advisory Committee on Immunization. *Rabies vaccine.* In: *Canadian immunization guide.* 5th ed. Ottawa Ont.: Health Canada, 1998:149-56. (Minister of Public Works and Government Services Canada. Cat. No. H49-8/1998E.)
35. Kositprapa C, Wimalratna O, Chomchey P et al. *Problems with rabies post-exposure management: a survey of 499 public hospitals in Thailand.* J Travel Med 1998;5:30-2.
36. Khawplod P, Wilde H, Sitprija V et al. *What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously?* Vaccine 1996;14:389-91.
37. WHO Expert Committee on Rabies. Eighth Report. Technical Report Series 824. Geneva: World Health Organization. 1992. ISBN 92 4 120824 4.
38. WHO Recommendations on Rabies Post-Exposure Treatment and the Correct Technique of Intradermal Immunization against Rabies. WHO/EMC/Zoo.96.6. 1997.
39. Dean DJ, Baer GM, Thompson WR. *Studies on the local treatment of rabies-infected wounds.* Bul WHO 1963;28:477-86.
40. Chutivongse S, Wilde H, Punthawong S et al. *Post-exposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants.* Clin Infect Dis 1995;20:18-20.
32. Noah DL, Smith GM, Gotthardt JC et coll. *Mass human exposure to rabies in New Hampshire: assessment of exposures and adverse reactions.* Am J Pub Health 1996;86:1149-51.
33. CDC. *Systemic allergic reactions following immunizations with human diploid cell rabies vaccine.* MMWR 1984;33:185-87.
34. Comité consultatif national de l'immunisation. *Vaccin contre la rage.* Dans : *Guide canadien d'immunisation.* 5^e éd. Ottawa (Ontario) : Santé Canada 1998:165-74. (Ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, N° de cat. H49-8/1998F.)
35. Kositprapa C, Wimalratna O, Chomchey P et coll. *Problems with rabies post-exposure management: a survey of 499 public hospitals in Thailand.* J Travel Med 1998;5:30-2.
36. Khawplod P, Wilde H, Sitprija V et coll. *What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously?* Vaccine 1996;14:389-91.
37. WHO Expert Committee on Rabies. Eighth Report. Technical Report Series 824. Genève : Organisation mondiale de la Santé. 1992. ISBN 92 4 120824 4.
38. WHO Recommendations on Rabies Post-Exposure Treatment and the Correct Technique of Intradermal Immunization against Rabies. WHO/EMC/Zoo.96.6. 1997.
39. Dean DJ, Baer GM, Thompson WR. *Studies on the local treatment of rabies-infected wounds.* Bul WHO 1963;28:477-86.
40. Chutivongse S, Wilde H, Punthawong S et coll. *Post-exposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants.* Clin Infect Dis 1995;20:18-20.

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Eleanor Paulson
Editor-in-Chief
(613) 957-1788

Rachel Geitzler
Editor
(613) 952-3299

Nicole Beaudoin
Assistant Editor
(613) 957-0841

Francine Boucher
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the:
Editor
Population and Public Health Branch
Scientific Publication and Multimedia Services
Tunney's Pasture, A.L. 0602C2
Ottawa, Ontario K1A 0L2

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$96 (plus applicable taxes) in Canada; \$126 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at
<<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2002

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Eleanor Paulson
Rédactrice en chef
(613) 957-1788

Rachel Geitzler
Rédactrice
(613) 952-3299

Nicole Beaudoin
Rédactrice adjointe
(613) 957-0841

Francine Boucher
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :
Rédactrice
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Services de publications scientifiques et multimédias, pré Tunney, I.A. 0602C2
Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 96 \$ (et frais connexes) au Canada; 126 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à
<<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministère de la Santé 2002