



Prophylaxie pré- et postexpositionnelle de la rage : qui vacciner et comment ?

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 1280-3

N. Senn
B. Genton

Drs Nicolas Senn et Blaise Genton
Centre de vaccination et
de médecine des voyages
Policlinique médicale universitaire
1011 Lausanne
nicolas.senn@hospvd.ch

Dr Blaise Genton
Institut tropical suisse
Socinstrasse 57
4002 Basel

Pre- and post-exposure rabies prophylaxis : who to vaccinate and how ?

Switzerland is rabies free since 1996 (except bats). However sporadic cases in animals (imported dogs and local bats essentially) may occur from time to time. The disease is always fatal, which implies special attention when someone gets bitten or scratched by a wild or unknown animal, not only in a country with a high endemicity, but also in Switzerland. In this article, we will explore in detail the modalities of application of pre- and post-exposure prophylaxis following the publication of new recommendations from the Public Health authorities of Switzerland.

La Suisse est considérée comme exempte de rage depuis 1996 (excepté les chiroptères). Cependant des cas sporadiques chez l'animal (chiens importés et chauves-souris notamment) apparaissent régulièrement. L'issue irrémédiablement fatale de la maladie incite à une prudence toute particulière en cas de morsure ou griffure par un animal sauvage ou inconnu, non seulement lors d'un séjour dans un pays à haute endémie rabique mais également en Suisse. Dans cet article, après un bref rappel sur la rage, nous évoquerons en détail les modalités d'application de la prophylaxie pré- et postexpositionnelle en lien avec la parution, en été 2004, de nouvelles recommandations de l'Office fédéral de la santé publique.

INTRODUCTION

Suite à la parution en été 2004 de nouvelles recommandations de l'OFSP sur la prophylaxie pré- et postexpositionnelle de la rage,¹ il nous semblait utile de revenir sur cette maladie rare en Suisse mais aux conséquences dramatiques. Avant d'aborder des aspects plus théoriques, nous allons commencer par une situation régulièrement rencontrée en pratique ambulatoire.

Une petite fille de 4 ans joue dans un parc de la banlieue lausannoise. Un chien, sans raisons apparentes, commence à la tirer par la veste, puis la mord au niveau de la main droite. Ensuite le maître et le chien s'en vont sans qu'aucune explication n'ait pu avoir lieu. En raison d'une plaie au niveau de la main droite qui saigne modérément, les parents vont consulter le pédiatre de l'enfant en urgence. Les parents sont très inquiets, notamment au sujet de la rage. Que faire ? (réponse en fin d'article)

RAPPEL SUR LA RAGE

Le virus

L'agent pathogène de la rage est un virus à ARN neurotrope du genre *Lyssavirus* (famille des *Rhabdovirus*). Sept génotypes sont actuellement décrits, dont six peuvent être responsables d'infections chez l'homme. Le virus est inactivé par les rayons UV, la chaleur (15 minutes à 50°) et la dessiccation.² Ce dernier moyen a d'ailleurs été utilisé à la fin du XIX^e siècle pour l'élaboration des premiers vaccins antirabiques (la moelle épinière d'animaux infectés était séchée à l'air durant quinze jours avant d'être inoculée aux patients).

Les vecteurs

Les animaux réservoirs (porteurs asymptomatiques) du virus, sont relativement peu nombreux, on note les chauves-souris ainsi que certains carnivores terrestres (renards, chacals, coyotes, chiens, rats laveurs et mouffettes). Par contre, n'importe quel animal à la phase symptomatique ainsi que durant les dix jours

précédant l'apparition de la maladie peut, a priori, transmettre la rage. Actuellement, en Suisse mais également dans le monde, les principaux risques de contamination pour l'homme sont liés aux animaux domestiques d'une part (chiens, chats) ainsi qu'aux chauves-souris d'autre part.²

Mode de transmission

La transmission du virus s'effectue essentiellement lors de morsures ou de griffures par un animal infecté ou par contact avec des liquides biologiques (salive et tissu nerveux). Le sang ainsi que l'urine ne sont pas infectieux, mais de rares cas de transmission par aérosols (forte densité de chauves-souris infectées dans des cavernes par exemple) ou lors de greffe d'organe (l'actualité de ce début d'année vient de nous en donner un dramatique exemple en Allemagne, avec trois patients ayant reçu des organes d'une personne infectée par la rage mais décédée avant l'apparition des symptômes).^{3,4} Nourrir un animal ou un léchage sur une peau intacte est considéré comme non contagieux (tableau 1). La probabilité de transmission de la rage est fonction de la gravité de l'exposition et peut varier de < 1% (griffure légère) à > 80 % (plaie fortement délabrée).

Tableau 1. Catégories d'exposition à la rage selon l'OMS

Pas de risque de transmission	I.	Contact ou alimentation de l'animal, léchage sur peau intacte
Risque de transmission	II.	Lésions cutanées superficielles sans saignement, léchage sur peau excoriée
	III.	Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau, contamination des muqueuses par la salive (léchage)

Clinique

Une des caractéristiques de la rage est son taux de létalité de 100%, une fois l'apparition des premiers symptômes. L'incubation est d'environ un à deux mois, mais peut se prolonger à plus d'une année. La progression se fait au rythme de 1 à 10 cm par jour le long du nerf périphérique atteint. La symptomatologie débute généralement par des paresthésies périlésionnelles et s'ensuivent rapidement des troubles de l'humeur, une léthargie parfois associée à une hydrophobie ou une aérophobie, puis des convulsions et une paralysie progressive.

Epidémiologie

On dénombre actuellement environ 50 000 décès humains par an dus à la rage à travers le monde (dont 28 500 cas rapportés uniquement pour l'Inde en 1999),⁵ cependant qu'environ 10 millions de prophylaxies postexpositionnelles sont dispensées par année.² L'exposition potentielle à la rage est non négligeable. Une étude en Thaïlande a notamment montré que le risque de se faire mordre par un chien était d'environ 2% par année et par touriste.⁶ L'OMS définit une zone exempte de rage comme suit:⁷ «Pas de cas de rage depuis plus de deux ans contracté locale-

ment par l'homme ou par l'animal, y compris les chauves-souris, dans une région où les contrôles sont efficaces.» Pratiquement aucun pays ne peut être considéré comme exempt de rage, la maladie étant endémique dans le monde entier chez les chiroptères (chez qui l'éradication s'avérerait difficile au vu de leur habitat généralement inaccessible). On se contente donc de définir des zones *exemptes de rage terrestre*, c'est-à-dire n'impliquant pas les chauves-souris. Malgré cela, plus de cent pays peuvent être considérés comme endémiques.²

En Suisse, les deux derniers cas de rage humaine remontent à 1977, tandis que le dernier cas de rage animale remonte à 2003, lorsqu'un chien était décédé dans la région nyonnaise. L'analyse génotypique du virus a montré qu'il s'agissait d'une rage importée, probablement d'Afrique du Nord, et non contractée localement, ce qui a permis de maintenir la Suisse comme pays exempt de rage terrestre (officiellement depuis 1996).⁸

VACCINATION

Généralités

Actuellement sont disponibles en Suisse deux vaccins qui peuvent être utilisés de manière interchangeable aussi bien en pré- et en postexpositionnel. Le premier est le vaccin antirabique Mérieux®, virus inactivé à partir de culture de cellules diploïdes humaines et le second est le Rabipur®, également virus inactivé obtenu à partir de culture de fibroblastes de poulet. La production du Lyssavac® a cessé il y a quelques années. Le seul produit disponible pour l'immunisation passive (immunoglobulines) est le Berirab® (Aventis Boehringer), le Rabuman® (Berna Biotech) ayant été retiré du marché à la fin 2004.

Vaccination préexpositionnelle

La primo vaccination comporte trois injections vaccinales aux jours 0, 7 et 21-28. Les rappels subséquents seront considérés en fonction des risques d'exposition du patient. La figure 1 résume le suivi vaccinal et sérologique en fonction des risques.

Notons que plusieurs études ont démontré chez les voyageurs une persistance à long terme d'une séroprotec-

Primo-vaccination J0, J7 et J21-28

Risque d'exposition

Personnel de laboratoire	Vétérinaire, amateurs de chauve-souris	Voyageurs en zone endémique
- Primovaccination + rappel à 12 mois	- Primovaccination + rappel à 12 mois	- Primovaccination + rappel si risque d'exposition dès 12 mois puis stop
- Sérologie après vacc. + tous les 6 mois	- Sérologie tous les 2-10 ans ou rappel tous les 2-5 ans	
- Rappel si anticorps bas	- Rappel si anticorps bas	

Figure 1. Prophylaxie préexpositionnelle en fonction des risques d'exposition



tion (dix ans, voire plus) si un seul rappel était effectué une année ou plus après la primo-vaccination de trois doses.⁹⁻¹¹ Cette étude a contribué aux nouvelles recommandations chez les voyageurs (migrants), à savoir des injections à J0, J7, J21-28 plus un rappel à une année ou plus et c'est tout.

Vaccination postexpositionnelle (tableau 2)

Lors de morsures ou de griffures par un animal potentiellement enragé, il convient d'abord de bien désinfecter la plaie à l'eau et au savon et de procéder au rappel di-Te s'il y a lieu.

L'évaluation du risque d'exposition pour chaque patient reste difficile et est à apprécier au cas par cas. Dans ce but, nous pouvons considérer une démarche en cinq points :

1) L'animal source ?

a. Chauve-souris (potentiellement infectée par la rage

dans le monde entier).

b. Chien-chat : est-il connu ? a-t-il fugué ? est-il vacciné ? (certificat), maladie neurologique ? comportement anormal ? l'animal a-t-il été provoqué ?

c. Autres mammifères.

2) *L'animal vient-il d'une zone d'endémie ?* (pour les mammifères terrestres). L'animal provient-il ou a-t-il transité dans une zone à risque ? L'information peut être obtenue auprès du Centre suisse de la rage à Berne (site Internet : www.cx.unibe.ch/ivv/suisse-rabies-center).

3) *A quand remonte la morsure ?* en sachant qu'il n'est jamais trop tard pour vacciner.

4) *Modalité d'exposition ?* Cave : nourrir l'animal ou léchage sur peau intacte n'est pas considéré à risque (catégorie d'exposition I).

5) *Le patient est-il vacciné ?* trois doses minimum ou dosage sérologique au-dessus du seuil fixé par l'OMS (0,5 UI/ml).

Tableau 2. Rage : prophylaxie postexpositionnelle (PEP)

- Plaie de type II ou III selon OMS (type I n'est pas à risque : léchage sur peau saine ou nourrir un animal)
- Le patient et/ou l'animal sont-ils vaccinés ? (carnet de vaccination, dosage anticorps)
- L'animal vient-il d'une région endémique de rage terrestre ?
 - Chauve-souris : endémique dans le monde entier
 - Pour connaître les zones d'endémie : Site Internet : www.cx.unibe.ch/ivv/Swiss_Rabies_Center
- Chiens-chats si propriétaire inconnu :
 - A-t-il été provoqué ? (marché sur la patte, chassé, etc.), si oui plutôt pas de PEP sinon PEP
- Il n'est jamais trop tard pour vacciner (même après plusieurs mois)

Animal source	Mode d'exposition	PEP	Remarques
Chauve-souris	Morsure ou contact pendant le sommeil	oui	
	Pas de morsure, air libre	non	
Chiens-chats	Provenance inconnue ou malade ou ayant fugué ou propriétaire inconnu	oui	stop PEP si animal en bonne santé après 10 jours
	Provenance d'une zone de rage terrestre probable	oui (observer l'animal 10 jours)	stop PEP si animal en bonne santé après 10 jours
	Provenance d'une zone de rage terrestre improbable	non (observer l'animal 10 jours)	commencer PEP si l'animal tombe malade
	Provenance d'une zone exempte de rage terrestre, propriétaire connu	non	
Autres mammifères	Provenance d'une zone de rage terrestre	oui	
	Provenance d'une zone exempte de rage terrestre	non	
Hôpital, Labo	test positif	oui	
	test négatif	répéter test	si doute PEP

Modalité de la PEP

- Pas de vaccination préexpositionnelle (ou insuffisant : < 3 doses, pas de carnet)
 - J0 : Ig antirabique, 20 UI/Kg, autour de la morsure + le reste dans le deltoïde côté opposé au vaccin
 - Si blessure d'une extrémité : en bague avec xylocaïne dans même seringue
 - Si grande surface : diluer dans NaCl
 - J0, J3, J7, J14, J30 : vaccin antirabique dans le deltoïde
 - J 21 : Dosage des AC
- Avec vaccination préexpositionnelle valide (3 doses de vaccin ou dosage AC > 0,5 UI/ml)
 - J0, J3 : Vaccin antirabique 1 ml i.m.
 - J14 : Dosage des AC



En fonction de toutes ces données sera décidé ou non de pratiquer une prophylaxie postexpositionnelle.

Modalité de la prophylaxie postexpositionnelle

1) En l'absence d'une vaccination préexpositionnelle ou vaccination insuffisante (inférieure à trois doses, pas de carnet), le régime vaccinal consistera en cinq doses de vaccin antirabique i.m. (deltoïde) aux jours 0, 3, 7, 14 et 30. En plus au jour 0 sera pratiquée l'injection de 20 UI/kg d'immunoglobulines antirabiques humaines périlésionnelles (si la plaie est petite, le reste des Ig seront injectées dans le deltoïde). Le dosage sanguin de contrôle des anticorps sera effectué au jour 21 afin de prévoir le schéma ultérieur.

2) Avec une vaccination préexpositionnelle valable (trois doses de vaccin ou dosage des anticorps supérieurs à 0,5 U/ml) le régime de vaccination postexpositionnelle sera de deux doses à J0 et J3 et dosage des anticorps à J14.

L'injection des immunoglobulines ne peut être réalisée que lors des quatorze premiers jours du schéma postexpositionnel. Au-delà, il y a un risque d'interférence avec l'immunisation active.

Chez les patients immunosupprimés (VIH, traitements immunosuppresseurs, etc.), il faut procéder avec la plus grande prudence et des contrôles sérologiques plus serrés seront pratiqués. En effet, si la sécurité de vaccins antirabiques est bien établie, la réponse immunologique est souvent diminuée.¹²⁻¹⁴ Le suivi de ces patients est toutefois probablement du ressort du spécialiste.

Pour des raisons évidentes de sécurité, aucune étude prospective n'a pu démontrer l'efficacité absolue de ces schémas de vaccination postexpositionnelle. Cependant, à l'heure actuelle, aucun cas n'a été documenté de rage chez l'homme lors de l'application de ce schéma d'immunisation. Par contre, plusieurs auteurs ont rapporté des cas de rage lorsque l'immunisation passive avec des immunoglobulines n'a pas été faite ou lorsqu'un schéma vaccinal incomplet a été utilisé.¹⁵

CONCLUSION

Les cas de rage humaine restent fort heureusement rares sous nos latitudes. En revanche les cas d'exposition à un animal potentiellement infecté sont beaucoup plus fréquents et rendent indispensable une bonne connaissance de la modalité d'application de la prophylaxie postexpositionnelle. En cas de doute (notamment lorsque l'animal est inconnu et ne peut être retrouvé), il est indiqué de respecter le principe de précaution et d'administrer une prophylaxie postexpositionnelle.

Réponse au cas d'introduction :

Désinfection et nettoyage de la plaie, rappel di-Te si nécessaire, immunoglobulines (20 UI/Kg) autour de la plaie et vaccins aux jours 0, 3, 7, 14 et 21. Rechercher le chien et arrêt du schéma si le chien est retrouvé dans l'intervalle et son origine et/ou status vaccinal connu.

Implications pratiques

- La létalité de 100% de la rage chez l'homme en cas de transmission implique une attention toute particulière à l'égard de cette maladie en cas d'exposition potentielle
- Bien que la Suisse soit considérée comme exempte de rage terrestre, des cas sporadiques importés chez les mammifères ainsi que chez les chiroptères autochtones sont toujours possibles
- Un animal infecté par la rage est contagieux jusqu'à dix jours précédant l'apparition des premiers symptômes
- L'évaluation du risque d'exposition peut se résumer en cinq points:
 1. Quel animal ?
 2. Provenance de l'animal (zone d'endémie) ?
 3. Date de la morsure ?
 4. Modalité d'exposition (plaies, morsures, etc.) ?
 5. Status vaccinal du patient ?

Bibliographie

- 1 ** OFSP Supplément X. Classeur «Maladies infectieuses-diagnostic et prévention». Prophylaxie pré- et post-expositionnelle de la rage chez l'homme, juillet 2004.
- 2 * World Health Organisation. Rabies vaccines. WHO position paper. Epidemiologic Record 2002;77:109-19.
- 3 Gode GR, Bhide NK. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. Lancet 1988;2:791.
- 4 <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?pubId=1777>
- 5 ** Rupprecht CE, Gibbons RV. Clinical practice. Prophylaxis against rabies. N Engl J Med 2004;351:2626-35.
- 6 Hatz Ch FR, Loutan L. La rage chez le voyageur: prévenir et traiter. Med Hyg 2002; 60:959-61.
- 7 Schlüter H. Rabies-free area-epidemiological definitions. Rabies Bulletin Europe 1999; 23:10-1.
- 8 Perler L. La Suisse de nouveau indemne de rage. Magazine de l'OVF, 3/2004:15.
- 9 Strady C, Jaussaud R, Beguinot I, Lienard M, Strady A. Predictive factors for the neutralizing antibody response following pre-exposure rabies immunization: Validation of a new booster dose strategy. Vaccine 2000; 18:2661-7.

- 10 * Strady A, Lang J, Lienard M, Blondeau C, Jaussaud R, 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;177:1290-5.
- 11 Human rabies prevention-United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1999;48(RR-1):1-21.
- 12 Thisyakorn U, Pancharoen C, Wilde H. Immunologic and virologic evaluation of HIV-1-infected children after rabies vaccination. Vaccine 2001;19:1534-7.
- 13 Tantawichien T, Jaiaroensup W, Khawplod P, Sitpraja V. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts. Clin Infect Dis. 2001;33:E122-4.

Infect Dis. 2001;33:E122-4.

14 Jaiaroensup W, Tantawichien T, Khawplod P, Tepsu-methanon S, Wilde H. Postexposure rabies vaccination in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1999;28:913-4.

15 Sriaroon C, Daviratanasilpa S, Sansomranjai P, et al. Rabies in a Thai child treated with the eight-site post-exposure regimen without rabies immune globulin. Vaccine. 2003;21:3525-6.

Sites Internet

Centre suisse de la rage: www.cx.unibe.ch/ivv/suisse-rabies-center

OFSP: www.bag.admin.ch

Bulletin européen de la rage: www.who-rabies-bulletin.org

* à lire

** à lire absolument