

## Prophylaxie pré- et post-expositionnelle de la rage chez l'homme

État: juillet 2004

Recommandations de l'Office fédéral de la santé publique, du groupe de travail Rage<sup>1</sup> et de la Commission suisse pour les vaccinations<sup>2</sup>

### L'ESSENTIEL EN BREF

La rage constitue toujours une zoonose importante, qui sévit de manière enzootique dans près de 100 pays. Le virus de la rage se propage principalement parmi les carnivores terrestres et les chauves-souris. Chaque année, plus de 10 millions de personnes à travers le monde reçoivent un traitement postexpositionnel contre la rage, et plus de 50 000 personnes n'ayant pas pu bénéficier d'une prophylaxie meurent de cette maladie infectieuse à la suite de la morsure d'un animal enragé. Le présent supplément informe sur les mesures pré- et postexpositionnelles. Il prend en compte l'élimination, depuis 1996, de la rage chez les mammifères terrestres en Suisse et remplace l'édition de 1994.

**La vaccination préexpositionnelle** assure une protection fiable, mais incomplète, et qui ne dure pas la vie entière: après une exposition reconnue, un double rappel curatif doit être effectué dans tous les cas. La vaccination préexpositionnelle comprend trois doses à administrer aux jours 0, 7 et 28 (ou 21), et une injection de rappel après 12 mois. Un contrôle sérologique à effectuer 14 jours après le rappel fournit des indications sur le rythme des vaccinations ultérieures. Le vaccin est bien toléré. Les médicaments immunosuppresseurs et les antipaludéens peuvent diminuer l'efficacité de la vaccination.

Dans les **zones exemptes de rage terrestre**, la vaccination préexpositionnelle est indiquée pour les groupes de personnes suivants:

- Vétérinaires, étudiants vétérinaires, assistants vétérinaires, autres personnes exposées: personnes qui soignent des animaux, marchands d'animaux, personnel engagé dans la lutte contre les épizooties;
- Scientifiques effectuant des recherches sur les chiroptères, protecteurs ou amateurs de chauves-souris et autres personnes ayant plus d'un contact physique par année avec des chauves-souris;

- Personnel des laboratoires qui diagnostiquent la rage, des laboratoires de recherche sur la rage et des laboratoires qui fabriquent des vaccins antirabiques.

Dans les **zones où la rage terrestre est présente**, la vaccination préexpositionnelle est également indiquée pour les groupes de personnes suivants:

- Gardes-chasse, taxidermistes, ouvriers forestiers, gardes forestiers, chasseurs et personnel d'abattoirs;
- Personnel médical amené à traiter, dans des zones où sévit la rage canine, des patients suspects de rage ou enragés;
- Voyageurs particulièrement exposés (randonneurs p. ex.), personnes séjournant plus de 4 semaines dans une zone à haut risque (Asie du sud p. ex.), ou plus de 3 mois dans un pays comptant des zones enzootiques (personnes actives dans l'aide au développement et leurs enfants, p. ex.).

La **prophylaxie postexpositionnelle (PEP)** – ou traitement post-exposition – est efficace lorsqu'elle intervient suffisamment tôt et qu'elle est appliquée dans les règles. La PEP comprend le traitement des plaies, une vaccination postexpositionnelle et l'administration d'immunoglobuline antirabique (Ig).

Une PEP est indiquée en cas d'exposition au virus rabique par voie percutanée (morsures, griffures, blessures), par léchage ou contact des muqueuses ou par inhalation, imputable:

- à des mammifères terrestres vivant dans ou provenant de zones enzootiques (voir le texte pour les exceptions concernant les chiens et les chats);
- à des chauves-souris: morsures (même bénignes), ainsi que contacts durant le sommeil (à l'intérieur de bâtiments);
- à des patients suspects de rage ou chez qui l'infection est avérée;
- à du matériel de laboratoire contaminé;
- à du vaccin vivant atténué présent dans des appâts.

<sup>1</sup> Membres: Ch. Hatz (Bâle, Institut tropical suisse), H.C. Matter (Berne, Office fédéral de la santé publique), F. Méan (Lausanne, adjoint du médecin cantonal), F. Méslin, (Genève, OMS), H. Ochs (Berne, Office vétérinaire fédéral), H-P. Stutz (Fondation pour la protection des chauves-souris), B. Vöggtli (Spital Bern Tiefenau), R. Zanoni (Berne, Centre suisse de la rage), H. Zimmermann (Berne, Office fédéral de la santé publique).

<sup>2</sup> Membres: G. Bachmann, Zurich; H. Binz, Soleure; C. Bourquin, Berne; D. Desgrandchamps, Baar; F. Gurtner, Berne; D. Koch, Berne; L. Matter, Bâle; F. Méan, Lausanne; U. Schaad, Bâle; J. Roffler, Genève; H-P. Roost, Berne; R. Seger, Zurich; C.-A. Siegrist, Genève; R. Steffen, Zurich; B. Vaudaux, Lausanne; H. Zimmermann, Berne.

Rédaction: D. Stürchler (Stürchler Epidemiologics), Büren.

Une anamnèse dirigée permet de déterminer si le sujet a été exposé au virus. L'annexe contient les adresses des institutions pouvant fournir des renseignements sur la situation épidémiologique ainsi que sur le diagnostic clinique et virologique de la maladie. Le nettoyage et le traitement des plaies s'imposent lors de toute blessure causée par un animal suspect de rage (animal vecteur). Pour les personnes déjà vaccinées, la PEP consiste en deux rappels à administrer aux jours 0 et 3, suivis d'un contrôle sérologique au jour 14. Les personnes non vaccinées doivent subir une PEP complète avec immunisation passive (Ig antirabique), comprenant cinq doses de vaccin à administrer aux jours 0, 3, 7, 14 et 30. Le contrôle du titre d'anticorps s'effectue au jour 21; le taux minimal protecteur est de  $>0,5$  UI/ml. S'il n'est pas atteint, la vaccination doit se poursuivre semaine après semaine et le titre être contrôlé jusqu'à la valeur limite indiquée par le laboratoire. La dose requise d'immunoglobuline humaine antirabique pour une immunisation passive est de 20 UI/kg PC, à administrer en application unique (Ig 40 UI/kg PC dans les cas d'Ig équine). Dans la mesure du possible, la totalité de la dose est injectée sous et autour de la plaie.

En présence d'une encéphalite progressive aiguë, il faut penser à la rage. Pour établir le diagnostic de rage, le la-

boratoire doit disposer d'au moins deux échantillons différents (salive, sérum ou biopsie de la peau essentiellement) prélevés à deux reprises avec un intervalle de 3 à 7 jours. Le diagnostic virologique de la rage est de la compétence du Centre suisse de la rage. Toute suspicion ou confirmation de rage chez l'homme fait l'objet d'une déclaration obligatoire sans délai dans les 24 heures au médecin cantonal. Le médecin cantonal doit être informé en plus de tout épisode impliquant l'exposition de plusieurs sujets-contacts et une recherche d'entourage de personnes.

## ABRÉVIATIONS

Ig	immunoglobuline(s)
i.m.	intramusculaire
i.v.	intraveineux
PEP	prophylaxie postexpositionnelle (de la rage)
RFFIT	Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test
PC	poids corporel
LCR	liquide céphalo-rachidien
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction ou Transcription Inverse-Réaction en Chaîne de la Polymérase

## INTRODUCTION

L'évolution de la situation relative à la rage en Suisse et dans les pays environnants, ainsi que la publication de nouvelles directives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1] ont rendu nécessaire une révision du supplément X. Le présent document remplace la dernière édition datant de 1994 et complète les suppléments VI (voyages à l'étranger, fin 2004) et V (immunisation passive, fin 2004), de même que le chapitre consacré à la rage (2000) dans les directives concernant la lutte contre les maladies transmissibles publiées par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP).

Le but de ce supplément est d'informer les médecins praticiens sur la marche à suivre concernant les mesures de prophylaxie préexpositionnelle et postexpositionnelle contre la rage. Les recommandations se fondent sur les résultats des dernières recherches en date ainsi que sur des ouvrages et sur des avis d'experts récents. Il se peut que des informations fournies par les producteurs de vaccins divergent quelque peu des présentes recommandations.

La rage est causée par un virus ARN neurotrope du genre *Lyssavirus* (famille des *Rhabdovirus*). On distingue actuellement sept génotypes: le virus rabique classique (génotype 1), les virus rabiques des chiroptères d'Europe (European Bat Lyssavirus 1 et 2, EBLV1 et EBLV, génotypes 5 et 6), le virus rabique des chiroptères d'Australie (Australian Bat Lyssavirus, ABLV, génotype 7) [2, 3], et trois génotypes rares (Lagos bat virus ou génotype 2, Mokola virus ou génotype 3 et Duvenhage virus ou génotype 4). A l'exception du génotype 2, tous les génotypes ont été à l'origine de cas de rage chez l'homme. Le virus de la rage est rapidement inactivé par dessiccation, par exposition aux rayons ultraviolets et par certains désinfectants [1].

## EPIDÉMIOLOGIE

**Dans le monde.** La rage est une zoonose qui sévit de manière enzootique dans quelque 100 pays [1]. Tous les mammifères peuvent être atteints, mais la réceptivité varie selon les espèces [1, 4]. Les carnivores terrestres et les chauves-souris (chiroptères) constituent les espèces réservoirs du virus. Les espèces réservoirs sont: le chien dans la plupart des pays tropicaux et subtropicaux, le renard roux (*vulpes vulpes*) en Europe, le renard arctique (*alopex lagopus*) dans les régions polaires, le raton laveur (*procyon lotor*), la mouffette (*mephitis mephitis*) et le coyote (*canis latrans*) en Amérique du Nord ainsi que le chacal (*canis aureus* et autres espèces) en Afrique [1, 3, 4]. Les chauves-souris entretiennent un cycle enzootique

en grande partie indépendant de la rage terrestre: avec les virus EBLV1 et EBLV2 en Europe, avec une variante du virus classique en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, et avec le virus ABLV en Australie [1, 4]. Les animaux réservoirs peuvent transmettre secondairement la rage à un grand nombre d'espèces mammifères sauvages ou domestiques. Toutefois, le chien est le seul animal domestique pouvant contribuer à entretenir une enzootie. Selon les statistiques de l'OMS [5], des cas de rage ont été mis en évidence au niveau mondial (25 530 annonces) chez les espèces suivantes: chiens (32%), renards (16%), ruminants (14%), rats laveurs (13%), mouffettes (10%), chats (5%), chauves-souris (5%), équidés (1%), autres (4%).

En principe, tous les animaux enrégés à la phase symptomatique ou parfois prodromique peuvent transmettre la rage à l'homme. Dans les pays industrialisés, une fois l'épidémie sous contrôle grâce à la vaccination des chiens et le cas échéant des carnivores appartenant à une espèce réservoir sauvage (rage sylvatique), les chats et les animaux domestiques sont les principaux vecteurs pour l'homme, puis viennent les carnivores sauvages et les chauves-souris [1, 6]. Dans les pays qui ne disposent pas de programmes efficaces de contrôle, les principales sources de transmission sont les chiens et les chats [1, 7, 8]. Au Népal, la fréquence d'exposition à la rage se situe entre 2 et 6/1000 personnes-années chez les touristes et les personnes effectuant un séjour de longue durée [9]. Les morsures de chiens et de singes représentent les principaux modes d'exposition [9]. En Thaïlande, un peu plus de 1% des voyageurs se font mordre par des chiens; chez les personnes effectuant un séjour de longue durée, ce risque s'élève à un peu moins de 2% par année [10]. Selon les statistiques de l'OMS [5], les espèces qui, à l'échelle mondiale, ont rendu nécessaire une PEP (896 256 annonces) se distribuent comme suit: chiens (93%), chats (4%), autres animaux domestiques (1,4%), chauves-souris (0,5%), rongeurs (0,3%), renards (0,2%), autres animaux sauvages (0,6%).

Au niveau mondial, l'OMS estime à plus de 50 000 par année le nombre des cas de décès dus à la rage chez l'homme [1]. Tous les groupes d'âges sont exposés, les plus menacés étant les enfants [1]. On dénombre dans le monde plus de 10 millions de traitements prophylactiques postexposition par année [1].

**En Europe.** Les renards et les chauves-souris constituent des réservoirs importants de virus. Dans les pays voisins de la Suisse, la rage a complètement disparu chez les animaux sauvages terrestres ou son incidence est très faible. En Europe de l'Est, la rage présente un caractère enzootique. De 1977 à 2000, 281 cas de rage humaine ont été déclarés en Europe: dont 251 contractés

dans les pays suivants: Russie 112, Roumanie 52, Turquie 40, ainsi que 47 dans 14 autres pays et 30 cas importés contractés sur d'autres continents: Afrique 15, Inde 12, Mexique 1, et 2 d'origine inconnue [3].

**En Suisse.** L'enzootie présente un caractère dynamique et est influencée par la réapparition de cas de rage qui affectent des mammifères terrestres et des chauves-souris dans les pays limitrophes. En 1996, après plusieurs décennies d'efforts, la rage a disparu chez les mammifères terrestres vivant en Suisse [6]. Dans cette situation, un manque de vigilance à l'égard d'animaux importés – chiens et chats – peut entraîner la réintroduction de cas de rage, une situation observée récemment exigeant des mesures importantes aux plans de la lutte contre les épizooties et des mesures d'entourage [11–14]. On doit s'attendre, à tout moment, à des cas de rage chez les chauves-souris [15].

En Suisse, les trois derniers décès par la rage chez l'homme remontent à 1977: un vétérinaire tombé malade à la suite d'une blessure à la main en examinant une vache, après une incubation de 174 jours [16], un homme est tombé malade 157 jours après avoir été mordu par un chat domestique [17], un explorateur, éleveur de chiens polaires décédé 64 jours après avoir été mordu par une chienne de sa meute de traîneau infectée lors d'une fugue [18].

**Zones exemptes de rage.** Selon l'OMS et l'Office international des épizooties (OIE), sont considérées comme exemptes de rage les zones où, avec une surveillance et des contrôles d'importation efficaces, on n'enregistre pendant 2 ans aucun cas attesté de rage contractée localement, ni par l'homme, ni par l'animal [19]. La définition de l'OMS comprend la rage des mammifères terrestres, ainsi que celle des chauves-souris; les zones où vivent des chauves-souris infectées ne sont donc pas *exemptes de rage*. Des informations sur la situation actuelle figurent dans les sources citées en annexe.

**Transmission.** Elle est le plus souvent rattachée à un événement identifiable (incident réalisant l'exposition) dont le sujet est conscient et dont il garde le souvenir. Elle peut être due à un événement non identifiable qui passe inaperçu (cas d'exposition dont le sujet n'a pas conscience, se produisant à son insu). Le plus souvent, la rage est transmise par une morsure ou une griffure percutanée causée par un animal enragé [1]. Mais une transmission est possible lors d'un contact direct ou plus rarement indirect de substances biologiques infectantes riches en virus rabiques (salive, tissu nerveux, cultures de cellules contenant le virus) avec une porte d'entrée cutanée telle qu'une écorchure récente ou sur les muqueuses [1].

Le virus de la rage peut être mis en évidence dans la salive au moment de l'apparition des premiers symptômes, parfois dès la fin de la période d'incubation (période infectieuse). Chez le chien et le chat l'excrétion présymptomatique dure normalement moins de 10 jours [8, 20–22].

La transmission de la rage par transplantation de cornée infectée est possible, donnant lieu à de très rares cas documentés [23–25]. D'autres voies de transmission exceptionnelles sans lésion directe sont décrites. Parmi celles-ci, citons l'inhalation massive d'aérosols dans des grottes où vivent des dizaines de milliers de chauves-souris porteuses du virus (aucune colonie de cette ampleur n'existe en Suisse) [26, 27], l'inoculation accidentelle lors de la manipulation d'animaux morts [28,29], la transmission du virus lors de travaux de laboratoire [30, 31] ou lors du traitement intensif de patients atteints de la rage [32–34].

Les chauves-souris qui peuvent excréter du virus pendant plusieurs semaines (y compris les chauves-souris insectivores et fructivores), transmettent elles aussi la rage à l'homme par morsures, même si, en raison de la petitesse de leurs dents, celles-ci ne laissent pas forcément de traces ou ne provoquent pas de saignements [35]. Le risque que de telles morsures souvent indolores ne soient pas prises au sérieux est donc considérable. Or toute morsure constatée, aussi petite soit-elle, infligée par une chauve-souris, est un cas d'exposition. La Fondation pour la protection des chauves-souris a reçu en 12 mois (10/02–9/03) 463 demandes de renseignements téléphoniques, dont 88% concernaient des animaux retrouvés morts (à l'extérieur, dans un tas de bûches, rapportés par un chat, ou dans une pièce).

La salive, les glandes salivaires, le cerveau et la cornée des humains et des animaux sont infectieux dès la fin de la période d'incubation. Il est pratiquement impossible de mettre en évidence une virémie, raison pour laquelle le sang n'est pas considéré comme infectieux [36]. Bien qu'il soit possible d'amplifier l'acide nucléique du virus de la rage présent dans l'urine d'un patient infecté, celle-ci n'est pas à considérer comme infectieuse non plus [37]. Le contact entre la peau intacte et du matériel infecté ne présente pas de risque si la peau est ensuite soigneusement lavée. Par ailleurs, aucune transmission par le lait n'a été observée jusqu'ici [38].

Les vaccins destinés à l'immunisation active contiennent des virus de la rage inactivés et lyophilisés, issus de cultures de cellules [1]. Les vaccins obtenus à partir de cultures cellulaires ont les mêmes propriétés immunogéniques et sont interchangeable dans une série de vaccins [40]. L'injection est toujours pratiquée par voie i.m. dans le deltoïde ou, chez les enfants en bas âge,

## VACCINS ET IMMUNOGLOBULINES

En Suisse, il existe actuellement (3<sup>e</sup> trimestre 2004) deux vaccins contre la rage et une immunoglobuline antirabique spécifique (Ig) (tableau 1).

Tableau 1: **Vaccins et immunoglobuline antirabiques enregistrés en Suisse** [39]<sup>a</sup>

Indication	Produit	Substance active, fabrication	Autres composants <sup>b</sup>
Vaccination (pré- et postexpositionnelle)	Vaccin antirabique Mérieux® <sup>c</sup> (Pro Vaccine AG)	Virus inactivés obtenus à partir de cultures de cellules diploïdes humaines (HDC)	Néomycine (traces), Rouge de phénol (traces), Albumine humaine
	Rabipur® (Berna Biotech AG)	Virus inactivés obtenus à partir de cultures de fibroblastes de poulet	Polygéline Néomycine (traces), Chlortétracycline (traces), Amphotéricine B (traces), Protéines de poulet (traces)
Immunisation passive (postexpositionnelle)	Berirab® (ZLB Behring AG)	Ig antirabique 150 UI/ml Fractionnement à l'éthanol froid	Glycine

<sup>a</sup> État au 3<sup>e</sup> trimestre 2004

<sup>b</sup> voir notice d'emballage

<sup>c</sup> non disponible jusqu' en 2005 (automne?)

dans la partie antéro-latérale de la cuisse. Le fessier ne se prête pas à une injection, en raison d'une immunogénicité réduite [41]. Une dose unique (équivalant en Suisse à 1,0 ml) correspond à une activité biologique  $\geq 2,5$  UI/ml [1]. Le mode d'injection intradermique constitue une alternative [42], qui n'est toutefois pas recommandée de routine, parce que le conditionnement prévu par le producteur est inadéquat [1], parce que la technique est très délicate, parce que les réactions allergiques sont plus fréquentes, parce que la chloroquine (et d'autres médicaments contre la malaria), ainsi qu'un traitement de longue durée à la prednisolone peuvent entraver son efficacité [43–45] et enfin que l'efficacité d'une vaccination intradermique à long terme n'est pas garantie [43]. Sur 144 voyageurs en déplacement en Australie, 98% présentaient avec cette méthode une séroconversion environ 3 semaines après l'administration de la troisième dose par voie intradermique, et le titre moyen des anticorps était de 7 UI/ml [43].

Pour ce qui est du stockage et de la durée de conservation, on observera les instructions des fabricants. Il est déconseillé de transporter des vaccins à l'étranger dans un bagage, en raison du risque de rupture de la chaîne du froid. Les produits utilisés à l'étranger sont en partie différents de ceux qui sont vendus en Suisse. Un avertissement spécial vaut pour les vaccins produits à partir de tissus nerveux couramment utilisés dans de nombreux pays tropicaux ou subtropicaux, mais dont l'efficacité et la sûreté ne sont pas garanties: risques de paralysies par démyélinisation [8, 44]. Dans de nombreuses régions tropicales ou subtropicales, l'approvisionnement continu en Ig antirabique humaine ou équine n'est pas garanti, comme le montre des cas de décès [46].

## VACCINATION PRÉEXPOSITIONNELLE

La vaccination préexpositionnelle protège de la rage en cas d'exposition survenue à l'insu du sujet et permet de simplifier le traitement postexposition dans les autres cas. La vaccination préventive ne doit pas conduire pour autant à négliger les mesures permettant d'éviter une exposition à une source de virus ou à un animal enragé. Après toute exposition, la plaie doit être soigneusement lavée et désinfectée sur-le-champ (prendre avec soi du savon et du désinfectant!). La personne exposée consultera au plus vite un médecin qui lui fera un double rappel thérapeutique de vaccin (J0, J3). Il est utile de rappeler aux voyageurs de se munir de leur certificat de vaccination lorsqu'ils se rendent dans une région enzootique.

La vaccination préexpositionnelle est une vaccination sur indication (tableau 2). Pour déterminer l'indication, il faut distinguer les zones exemptes de rage terrestre de celles où cette dernière est présente.

Dans **les zones exemptes de rage terrestre** (indépendamment de la présence ou non de la rage chez les chiroptères), une vaccination préexpositionnelle est recommandée pour les groupes suivants:

- Vétérinaires, étudiants vétérinaires, assistants vétérinaires, personnes qui soignent des animaux, marchands d'animaux et personnes engagées dans la lutte contre les épizooties en contact avec des mammifères importés ou des animaux d'origine inconnue.
- Scientifiques effectuant des recherches sur les chiroptères, protecteurs ou amateurs de chauves-souris et autres personnes ayant, dans l'exercice de leur profession ou pendant leurs loisirs, plus d'un contact physique par année avec des chauves-souris. Les habitants

Tableau 2. **Vaccination préexpositionnelle contre la rage: indications, réalisation et contrôle de l'efficacité**, selon [1, 8, 47]

Personnes concernées	Risque et exposition	Vaccins et contrôles
Personnel des laboratoires de recherche et de production	Risque élevé; exposition à l'insu du sujet (aérosol)	Primovaccination <sup>a</sup> plus rappel après 12 mois, contrôles sérologiques 2 semaines après les 3 <sup>e</sup> et 4 <sup>e</sup> doses <sup>b</sup> . Rappels tous les six mois en cas de faible titre d'anticorps <sup>c</sup>
Personnel des laboratoires chargés de diagnostiquer la rage, gardes-chasse, personnel dispensant des soins aux animaux, ... <sup>e</sup> en zones enzootiques	Risque moyen; exposition qui peut être identifiée (morsure, accident) ou passant inaperçue	Primovaccination <sup>a</sup> plus rappel après 12 mois, contrôles sérologiques 2 semaines après les 3 <sup>e</sup> et 4 <sup>e</sup> doses <sup>b</sup> , puis tous les 2 ans. Rappel en cas de faible titre d'anticorps <sup>c</sup>
Vétérinaires, amateurs de chauves-souris, ... <sup>e</sup> en zones exemptes de rage terrestre	Risque faible; exposition identifiable la plupart du temps, rarement inaperçue (chauve-souris)	Primovaccination <sup>a</sup> plus rappel après 12 mois, puis rappels tous les 2 à 5 ans <i>ou</i> (si possible) contrôles sérologiques tous les 2 à 10 ans et rappel en cas de faible titre d'anticorps <sup>c</sup>
Voyages ou séjours de longue durée en zones enzootiques	Risque faible; exposition identifiable la plupart du temps, rarement inaperçue (chauve-souris)	Primovaccination <sup>a</sup> plus rappel après 12 mois <sup>d</sup> (ou plus tard)
Reste de la population	Risque voisin de zéro	Aucun

<sup>a</sup> Schéma de vaccination: 3 doses i.m. aux jours 0, 7 et 28 (ou 21).

<sup>b</sup> Autres doses de vaccins et contrôles sérologiques toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à ce que le titre limite d'anticorps soit dépassé.

<sup>c</sup> Le titre limite des anticorps est de 0,5 UI/ml mesuré dans un test de séro-neutralisation (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test, RFFIT). Alors que les titres «bas» d'anticorps sont standardisés en test de routine, les titres «élevés» peuvent varier selon le laboratoire.

<sup>d</sup> La primovaccination offre une protection de base qui doit être renforcée le plus rapidement possible après l'exposition par deux autres doses de vaccin de haute qualité aux jours 0 et 3. La médecine du voyage renonce à proposer d'autres rappels tous les 2 à 5 ans.

De tels rappels peuvent toutefois être indiqués à titre individuel pour des situations particulières. De même, la détermination du titre d'anticorps n'est effectuée que dans des cas exceptionnels. Sont considérés comme vaccins de haute qualité ceux obtenus à partir de cultures de cellules diploïdes humaines (HDC), de cellules d'oiseaux (*purified and concentrated duck embryo rabies vaccine, purified chick embryo cell rabies vaccine*) et de cellules de singes (*adsorbed rhesus diploid cell rabies vaccine, purified vero cell rabies vaccine*). Sont qualifiées d'immunoglobulines de haute qualité l'Ig d'origine humaine et l'Ig équine purifiée traitée par la pepsine. Parfois, on ne trouve de tels produits que dans les grandes villes.

<sup>e</sup> Voir texte.

de maisons où se trouvent des nidations de chauves-souris vivant en plein air n'ont pas besoin de vaccination préexpositionnelle, car le risque d'infection est voisin de zéro. Toutefois, dans les quartiers d'habitations où se trouvent des colonies importantes de chiroptères, les habitants doivent pouvoir obtenir des informations sur les risques de contamination (adresses Internet en annexe).

– Personnels des laboratoires qui diagnostiquent la rage (risque moyen; sérologie, histologie, pathologie), des laboratoires de recherche sur la rage et des laboratoires qui fabriquent des vaccins antirabiques (risque élevé).

Dans les **zones où la rage terrestre est présente**, la vaccination préexpositionnelle est recommandée pour les groupes énumérés ci-dessus ainsi que pour les groupes suivants:

– Personnes qui, de par leur profession, sont en contact avec des animaux (en plus des professions citées plus haut): gardes-chasse, taxidermistes, ouvriers forestiers, gardes forestiers, chasseurs et personnels d'abattoirs. Il n'y a en général aucune recommandation de vaccination préexpositionnelle pour les agriculteurs et les personnes qui élèvent du gros et du petit bétail à titre non professionnel. Cependant, si la rage fait son apparition dans une exploitation, il est important que les personnes exposées subissent une prophylaxie postexpositionnelle [48].

– Personnel médical (soins intensifs ou neurologie) qui, dans des zones où sévit la rage canine, traite des patients suspects de rage ou chez qui l'infection est prouvée [25, 33, 34, 49].

– Voyageurs [8, 10, 50–53], à savoir:

- personnes exposées à un risque individuel important (indépendamment de la durée de séjour dans la zone enzootique), p. ex. randonneurs dans des régions isolées, amateurs de trekking, cyclistes, motocyclistes et chercheurs qui se rendent dans des grottes où vivent d'importantes colonies de chauves-souris;
- personnes séjournant plus de 4 semaines dans des régions où sévit la rage canine, p. ex. en Asie du sud, en Amérique latine, en Afrique (<http://www.bag.admin.ch/infekt/reise/d/index.htm>);
- de manière générale, personnes effectuant un séjour de longue durée (plus de 3 mois) dans des zones enzootiques. Outre les voyageurs, sont concernés notamment les collaborateurs des organisations d'aide au développement et leurs enfants.

Les conseils aux voyageurs doivent également porter sur le risque d'infection par la rage. La disponibilité sur place de produits de haute qualité (vaccins, immunoglobuline) n'est pas déterminante pour l'indication en l'absence d'autres critères à une vaccination préexpositionnelle, mais il est important d'informer les voyageurs de la problématique d'accès à ces produits. La

primovaccination offre une protection de base qui doit, si l'on suspecte une exposition au virus, être réactivée dès que possible par deux doses d'un vaccin de haute qualité, à administrer aux jours 0 et 3 après l'exposition. La médecine du voyage renonce à proposer des rappels périodiques tous les 2 à 5 ans. De tels rappels peuvent toutefois être indiqués à titre individuel pour des situations particulières. De même, la détermination du titre d'anticorps n'est effectuée que dans des cas exceptionnels. Sont considérés comme vaccins de haute qualité ceux obtenus à partir de cultures de cellules diploïdes humaines (HDC), de cellules d'oiseaux (*purified and concentrated duck embryo rabies vaccine, purified chick embryo cell rabies vaccine*) et de cellules de singes (*adsorbed rhesus diploid cell rabies vaccine, purified vero cell rabies vaccine*). Sont qualifiées d'immunoglobulines de haute qualité l'Ig d'origine humaine et l'Ig équine purifiée traitée par la pepsine. Parfois, on ne trouve de tels produits que dans les grandes villes.

**Schéma de vaccination.** La vaccination préexpositionnelle comprend quatre doses à injecter par voie i.m.: trois au titre de primovaccination à administrer aux jours 0, 7 et 28 (ou 21) et une quatrième injection de rappel à effectuer après 12 mois (booster) [1].

**Protection.** Près de 100% des personnes vaccinées préventivement présentent une séroconversion après la primovaccination [47]. Les anticorps neutralisants font leur apparition aux jours 7 à 10. Après quatre doses (immunisation de base plus rappel), on peut mettre en évidence la présence d'anticorps pendant 2 à 10 ans [1, 8, 47]. La quatrième dose est indispensable si l'on veut garantir une protection durable. La protection est assurée au-dessus d'un titre d'anticorps de 0.5 UI/ml mesuré dans un test de séro-neutralisation (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test, RFFIT) [47]. La vaccination préexpositionnelle offre contre la rage une protection efficace, mais incomplète et qui ne dure pas toute la vie. Un laborantin vacciné selon les recommandations, et qui présentait environ 5 mois avant le début de la maladie un titre d'anticorps protecteur à la limite inférieure (1:16), a contracté la rage après avoir été à son insu massivement exposé à des aérosols dans son laboratoire; il a survécu, mais avec des séquelles [30].

**Injections de rappel et contrôles sérologiques.** Le titre d'anticorps mesuré 14 jours après l'administration de la quatrième dose est prédictif de l'efficacité protectrice pendant les 10 années suivantes (à la condition que le laboratoire soit en mesure de donner la valeur quantitative du titre d'anticorps, ce qui n'est pas une procédure de routine) [47]. Sauf ce cas particulier, l'intervalle des injections de rappels et des contrôles sérologiques dépend du risque encouru (tableau 2). Ces rappels ou contrôles sont généralement indiqués tous les 2 à 5 ans [1, 47].

**Contre-indications et mesures de précaution.** Voir les notices des fabricants pour les propriétés des différents produits. Parmi les contre-indications à une vaccination préexpositionnelle, on trouve les réactions allergiques sévères (anaphylaxie, p. ex.) à une composante du vaccin ou constatées lors d'une vaccination antérieure. En cas d'intolérance à une composante ou à un produit, on choisira, si possible, un autre produit [1]. Si la personne est allergique aux protéines d'origine aviaire, on optera pour des vaccins cultivés sur cellules diploïdes humaines. En cas de grossesse, les avantages d'une vaccination préexpositionnelle devront être évalués cas par cas.

Les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs peuvent réduire l'efficacité de la vaccination. C'est plus particulièrement le cas des médicaments contre la malaria après vaccination intradermique [45, 54]. En cas de doute quant à l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunosupprimées, on procédera à un contrôle sérologique [8]. Si le titre d'anticorps est bas, il est recommandé dans ce cas d'administrer toutes les deux semaines un rappel en procédant à un contrôle sérologique, jusqu'à l'obtention d'un titre protecteur supérieur de 0,5 UI/ml dans le RFFIT.

**Effets indésirables.** Entre 5 et 70% des personnes ayant reçu un vaccin fabriqué à partir de cultures cellulaires font état de douleurs, de rougeurs, de tuméfactions ou de prurit à l'endroit de l'injection; entre 5 et 40% souffrent de troubles généraux tels que maux de tête, nausées, étourdissements ou douleurs articulaires, et entre 1 et 4% ont de la fièvre (>37 °C) [1, 8, 40, 55–57]. Des réactions d'hypersensibilité se produisent parfois dans les 3 à 13 jours suivant l'injection de rappel [58]. De telles réactions sont probablement dues à une modification de l'albumine sérique humaine par le propiolacton  $\beta$  (le propiolacton  $\beta$  est utilisé pour inactiver les virus rabiques produits à partir de cellules diploïdes humaines) [54, 56]. Les produits d'origine équine peuvent classiquement provoquer des réactions rappelant la maladie sérique [59]. On rapporte quelques cas rarissimes (<1:1 million) de syndrome de Guillain-Barré postvaccinal [60].

## PROPHYLAXIE POSTEXPOSITIONNELLE (PEP)

### 1. Appréciation des risques (figure 1)

Il n'est jamais trop tard pour procéder à une immunisation active et passive, même si l'exposition remonte à plusieurs jours, à plusieurs semaines, voire à plusieurs mois (voir plus bas pour la durée d'incubation), à condition que le patient ne présente pas de symptômes de la rage. Concrètement, la procédure à suivre dépend de l'appréciation des risques effectuée d'après les indications de l'anamnèse fournies par le patient ou par ses proches. Des informations détaillées concernant les

quatre points suivants faciliteront cette appréciation des risques [61, 62]:

**1.1 Géographie.** Est déterminante la situation épidémiologique et locale au niveau enzootique. La zone est-elle exempte de rage terrestre? Y trouve-t-on des chiens atteints de la rage?

**1.2 Source.** L'évaluation d'un cas d'exposition doit déterminer si la possibilité d'un contage rabique (animal enragé ou source de virus) existe ou peut être définitivement écartée:

**Chauves-souris.** La rage des chauves-souris est présente dans le monde entier. Les morsures subies par des personnes endormies dans une pièce fermée constituent probablement la principale forme d'exposition passant inaperçue. Ces situations se rencontrent notamment chez des personnes qui ne sont pas en mesure de fournir elles-mêmes des indications fiables sur l'exposition, comme les petits enfants ou les personnes handicapées.

**Chiens et chats.** La suspicion de rage chez les chiens et les chats doit être évoquée et complètement évaluée pour les animaux mordeurs qui vivent ou proviennent d'une zone où sévit la rage terrestre, notamment lorsqu'ils n'ont pas de propriétaire et qu'ils n'ont pas été vaccinés. Les principales questions à se poser sont: Est-ce que l'animal a séjourné au cours de ces 12 derniers mois, dans un territoire de rage terrestre? Provient-il d'une zone enzootique? Est-il vacciné? Dispose-t-on d'un certificat de vaccination? L'animal mordeur a-t-il été provoqué ou non? L'animal présente-t-il une maladie neurologique ou une modification récente du comportement? L'animal mordeur est-il en fugue?

**Autres mammifères terrestres.** La rage du renard se transmet localement de proche en proche en constituant un front de progression de 20 à 40 kilomètres par année (au sein de la population de renards). D'autres animaux terrestres peuvent être concernés (martres, blaireaux, etc.). Tant que la Suisse est indemne de rage terrestre, on peut admettre que l'exposition à des animaux terrestres sauvages dans les régions centrales de notre pays ne représente aucun danger de rage. Dans les régions frontalières, le médecin traitant s'assurera que la frontière suisse est séparée par une bande exempte de rage de 50 Km dans le pays voisin (<http://www.who-rabies-bulletin.org>). Le calcul de cette distance de sécurité tient compte du fait que le rayon d'action des animaux vivant en liberté est limité, et que la surveillance de la maladie permet de détecter une extension d'une zone encore endémique à l'étranger avec un décalage de quelques mois. En cas de doute, on contactera le Centre suisse de la rage. Bien que pas totalement exclu, il est

cependant très peu vraisemblable qu'un animal sauvage, infecté par la rage, importé d'un territoire d'endémie par un être humain soit relâché dans la nature ou qu'un animal sauvage soit infecté par un animal domestique (chien, chat) infecté, importé et relâché dans la nature. A l'heure actuelle, il n'a pas été observé de transmission de rage des espèces de chauves-souris européennes à des mammifères terrestres, susceptibles d'infecter l'homme à leur tour.

**Patients ou matériel infecté.** Les principales questions à se poser sont: une source d'infection est-elle suspectée, ou confirmée (exemple: contact accidentel ou manipulation d'un milieu ou d'un spécimen contenant du virus tel que le tissu nerveux d'un animal mort suspect de rage ou trouvé positif ou encore lors d'une autopsie? L'exposition est-elle due à l'inhalation d'un aérosol (concentré), au contact de salive sur une muqueuse ou à une blessure percutanée accidentelle?

### 1.3 Modalités d'exposition.

L'OMS distingue trois catégories d'exposition [1]:

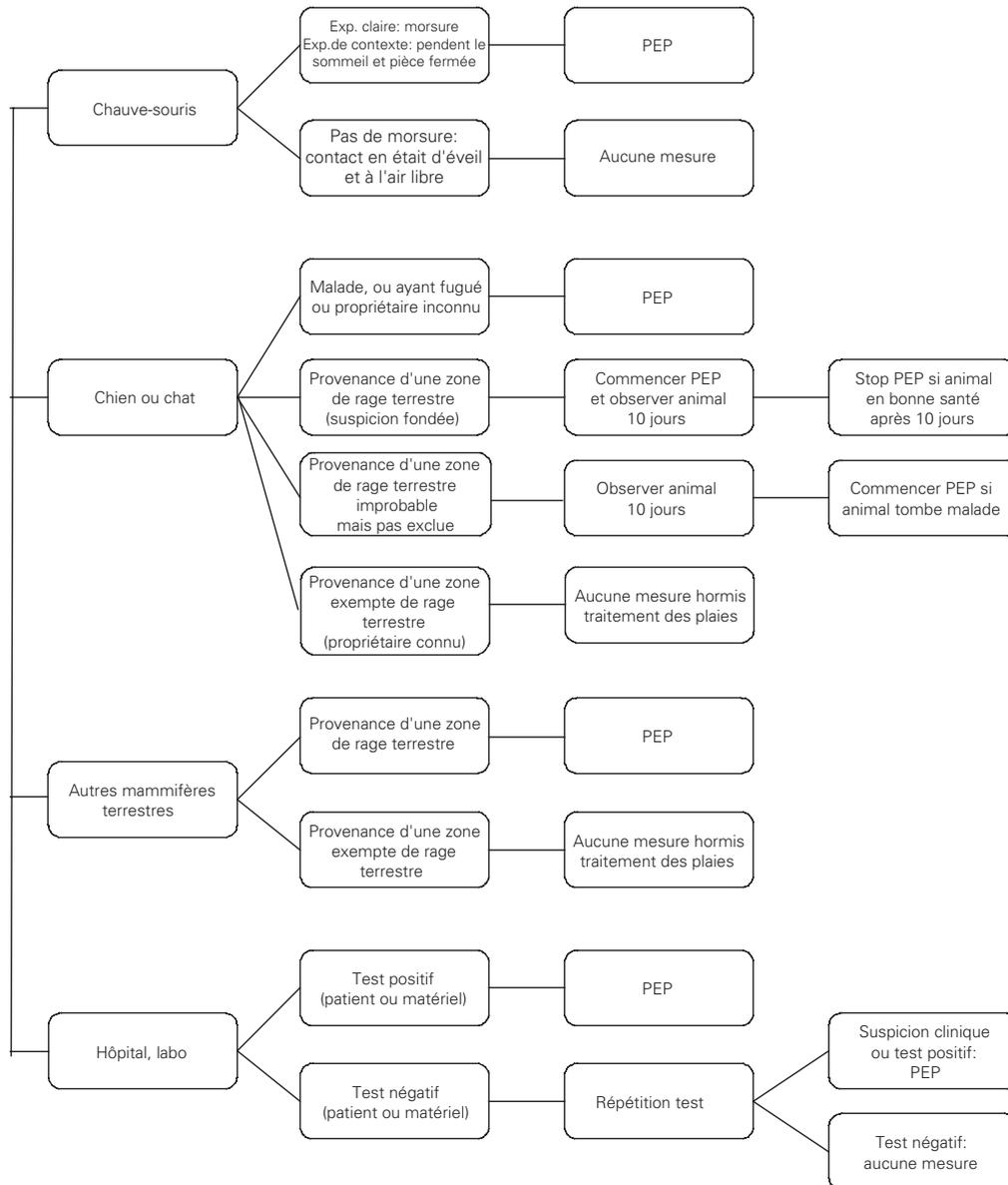
- I Contact ou alimentation de l'animal, léchage sur peau intacte,
- II Lésions cutanées superficielles sans saignement, léchage sur peau excoriée,
- III Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau, contamination des muqueuses par la salive (léchage).

En cas d'anamnèse fiable, on ne considérera pas la catégorie I comme une exposition. Mais une anamnèse peut s'avérer difficile chez les enfants. En outre, chez les enfants en bas âge, il est possible que de la salive animale déposée sur les mains de l'enfant (léchage) entre en contact avec les yeux ou la bouche. En cas de doute, on prendra en considération la catégorie d'exposition du degré supérieur de risque.

**1.4 Personne exposée.** Les principales questions à se poser sont: Quand l'exposition a-t-elle eu lieu? La personne exposée est-elle vaccinée préventivement (ou a-t-elle déjà reçu un traitement post-exposition)? Dispose-t-on de documents attestant la vaccination ou des résultats d'anticorps? Quelles mesures ont été prises jusqu'ici?

L'appréciation des risques évolue avec l'état des informations, par exemple lorsqu'un laboratoire envoie des résultats ou qu'un animal apparemment sain tombe malade. La situation épidémiologique évolue elle aussi, raison pour laquelle il faut consulter les dernières données officielles en date (voir adresses en annexe).

Figure 1: **Appréciation des risques** et procédure à suivre en cas d'exposition à la rage (catégories II-III selon l'OMS).  
Voir le texte pour les détails.



## 2. Indications pour une PEP

Tout cas d'exposition doit faire l'objet d'une évaluation précise du risque en évitant ainsi les sur-traitements. L'indication «psychologique vraie» à un traitement post-exposition existe, mais demeure exceptionnelle (phobie de la rage). Un traitement postexpositionnel des plaies est indiqué après toute blessure causée par un animal potentiellement vecteur du virus de la rage. Une vaccination postexpositionnelle et, pour les personnes sans vaccination préexpositionnelle complète, une immunisation passive sont indiquées en cas d'exposition de catégorie II ou III selon l'OMS (figure 1), occasionnées:

- par un **mammifère terrestre vivant dans une zone enzootique ou en provenant** (voir plus bas les exceptions concernant les chiens et les chats);
- par une **chauve-souris**: pour toutes les morsures constatées, aussi minimes soient-elles [63], contacts possibles survenus à l'intérieur d'un bâtiment: lorsque la personne découvre à son réveil une chauve-souris vivante, malade ou morte;
- par un **patient suspect de rage** ou chez qui l'infection est confirmée par le laboratoire;
- par du matériel **de laboratoire contaminé de virus rabique**;

– par contact direct ou indirect de plaies superficielles ou des muqueuses avec des **virus vivants atténués** provenant de capsules de vaccins contenues dans des appâts.

Une règle spéciale pourra s'appliquer aux **chiens** et aux **chats** en raison de l'excrétion prévisible de virus chez ces animaux. Les situations suivantes sont à distinguer:

- a) Si l'animal à l'origine de l'exposition **ne peut être retrouvé** ou s'il n'est pas possible de garantir une observation fiable: **PEP** dans tous les cas.
- b) Si l'animal à l'origine de l'exposition est **malade ou a séjourné au cours des 12 derniers mois dans une zone où sévit la rage terrestre: PEP** dans tous les cas. L'animal doit être examiné immédiatement par un vétérinaire et être mis en observation de façon fiable pendant 10 jours au moins, la faire suivre d'un contrôle final par le vétérinaire. Si des signes cliniques suspects de rage apparaissent pendant les 10 jours qui suivent l'exposition, l'animal doit être euthanasié, après quoi un examen de laboratoire sera effectué pour rechercher la présence du virus. Les animaux suspects de rage font l'objet d'une déclaration obligatoire sans délai au vétérinaire cantonal, et les animaux morts responsables d'un cas d'exposition doivent être examinés sans délai selon une procédure d'urgence à préciser avec le Centre suisse de la rage.
- c) L'animal est **en bonne santé**,
  - mais il existe une suspicion fondée que l'animal ait séjourné, au cours des 12 mois précédents, dans une **zone où sévit la rage terrestre: PEP** dans tous les cas. Faire examiner l'animal par un vétérinaire, le placer en observation de façon fiable pendant 10 jours, suivis d'un contrôle final par le vétérinaire. Interrompre le traitement si l'animal reste en bonne santé;
  - mais **on ne peut exclure** qu'il ait séjourné au cours des 12 derniers mois dans une **zone où sévit la rage terrestre**, même si un tel séjour est peu vraisemblable: mettre l'animal **en observation** pendant 10 jours avec un contrôle final par le vétérinaire. Si l'animal tombe malade: PEP;
  - et il n'a **pas** séjourné au cours des 12 derniers mois dans une **zone où sévit la rage terrestre: pas de mesure** à prendre, sauf le traitement local des plaies et éventuellement procéder à une vaccination de rappel antitétanique. Cette mesure s'applique également pour des morsures graves faites par un chien au cou et à la tête, ainsi qu'aux enfants en bas âge.

### 3. Application de la PEP

La PEP comprend le traitement des plaies, l'immunisation active postexpositionnelle avec immunisation passive simultanée avec de l'Ig antirabique [1, 8]. Sans la PEP, le risque de contracter la rage est de 5 à 80% après morsure par un animal enragé et de 0,1 à 1% en cas de

griffure [64]. Pour des raisons éthiques, il n'est pas possible de réaliser des essais cliniques randomisés en double aveugle. Cependant, plusieurs millions d'applications de la PEP ont démontré que cette procédure est sûre et particulièrement efficace lorsqu'elle est appliquée rapidement et dans les règles, le taux d'échec n'étant que de 1 sur 1 million [1]. Presque tous les échecs sont dus à de graves blessures à la tête et au cou ou à des négligences (plaie non traitée, pas d'application d'Ig) [1, 46].

**3.1 Traitement des plaies.** Il consiste à laver immédiatement et à fond toutes les plaies (également les extensions sous-cutanées) à l'eau et au savon, et à les désinfecter ensuite soigneusement. Nous recommandons à cet effet une solution de povidon-iode [8] disponible en Suisse sous les noms de Betadine®, Braunol®, Destrobac®, Intersept® ou Jodoplex®. Des expériences sur des animaux ont montré que le traitement des plaies réduit considérablement le risque de contracter la rage [8]. Les plaies profondes seront soignées chirurgicalement, si possible sans être suturées. Voir les suppléments VIII (plan de vaccination) et V (immunisation passive) pour la prophylaxie du tétanos.

**3.2 Vaccination postexpositionnelle** (tableau 3 et figure 2). Les personnes non ou insuffisamment vaccinées (<3 doses, pas de certificat de vaccination) doivent recevoir une vaccination postexpositionnelle complète. L'immunisation active consiste en 5 doses applicables aux jours 0, 3, 7, 14 et 30 (schéma 1-1-1-1-1). Les doses sont les mêmes pour les adultes et les enfants. Le doublement de la première dose (une dose dans le deltoïde droit et autant dans le gauche au jour 0) (schéma 2-1-1-1-1) peut être indiqué si de l'Ig antirabique a été administrée avant la vaccination active, en cas d'immunodéficience, de graves morsures à la tête ou sur une partie du corps riche en terminaisons nerveuses, lorsque l'exposition remonte à plus de 48 heures, ou s'il n'y a pas d'Ig antirabiques disponibles [41]. Un contrôle sérologique est indiqué au jour 21 pour les deux schémas. Le schéma de vaccination doit toujours être mené à son terme, même si le titre d'anticorps est suffisant. Si la vaccination a commencé à l'étranger avec un produit dont l'efficacité n'est pas connue, on procédera à une vaccination selon le schéma 1-1-1-1-1, comme pour une personne non vaccinée. Si le titre d'anticorps est insuffisant, on effectuera chaque semaine un contrôle et on administrera une dose de vaccin, jusqu'à ce que ce titre atteigne la valeur de 0,5 UI/ml dans le RFFIT. Un schéma de vaccination raccourci (2-1-1: dose double au jour 0 et doses uniques aux jours 7 et 21) est déconseillé, vu le risque d'interférence entre les immunisations active et passive [41, 59, 65].

Les personnes ayant subi une vaccination préexpositionnelle complète (≥3 doses d'un produit obtenu à partir de

cultures cellulaires) ou les personnes présentant un titre d'anticorps adéquat (>0,5 UI /ml dans le RFFIT après la dernière vaccination) n'ont besoin que de 2 doses de rappel postexpositionnel, à administrer aux jours 0 et 3 [40]). Un contrôle sérologique est indiqué au jour 14.

**3.3 Immunisation passive par Ig antirabique.** *Les personnes non ou partiellement vaccinées doivent recevoir une immunisation passive par Ig antirabique sans délai, à administrer normalement en même temps que le premier vaccin postexpositionnel* [1].

N'ont pas besoin d'Ig antirabique [1, 8]:

- les personnes ayant reçu une vaccination complète (≥3 doses);
- les personnes pour lesquelles le début de la vaccination active remonte à plus d'une semaine;
- les personnes pouvant attester d'un titre d'anticorps supérieur à 0,5 UI /ml.

Au cas où l'on n'en disposerait pas au départ, l'Ig antirabique peut donc être administrée jusqu'au jour 7 suivant le début de la vaccination [8]. Au-delà, le risque existe que l'immunisation passive entrave l'efficacité de l'immunisation active [66].

La dose recommandée pour l'Ig humaine est de 20 UI/kg PC [8], à administrer en une fois. Pour l'Ig équine, utilisée à l'étranger (elle n'est pas disponible en Suisse), la dose à utiliser est de 40 UI/kg PC. Si l'anatomie le permet, on injectera toute la dose autour de la plaie et dans les tissus sous-jacents. En cas de blessure au doigt, c'est la base du doigt qui sera infiltrée, ce qui peut se faire en un geste lors de l'anesthésie en bague (en ayant mélangé dans la seringue la Xylocaïne et l'Ig, homogénéisé et laissé diffuser les produits actifs). Si la surface à traiter est trop importante, on diluera la dose à administrer dans du NaCl [66, 67]. Le volume restant sera administré par voie i.m. dans le deltoïde controlatéral ou dans la cuisse, mais pas dans le fessier [8]. En cas d'exposition des muqueuses, ou si aucune plaie n'est apparente, on administrera toute

la dose par voie i.m. de manière analogue. L'Ig antirabique offre une protection rapide, mais de courte durée; elle couvre la période précédant la séroconversion active. L'Ig antirabique a une demi-vie de 3 semaines [68].

**Contre-indications et mesures de prévention.** Il n'existe pas de contre-indications à l'immunisation postexpositionnelle contre la rage [1]. Celle-ci est donc également possible pendant la grossesse [69]. Lors du traitement d'une anaphylaxie rare ou d'une réaction allergique sévère à une vaccination antérieure, on devrait disposer d'adrénaline et d'un ballon de ventilation. Les premiers secours et les mesures de réanimation seront appliqués conformément aux recommandations du Swiss Resuscitation Council [70]. Le bolus initial d'adrénaline (à administrer si possible au moyen d'une solution de perfusion) est de 50–100 µg i.v. pour un adulte, et de 10 µg /kg PC i.v. pour un enfant [71].

Pour **l'enquête d'entourage**, voir le chapitre Marche à suivre en cas de suspicion de rage.

## MARCHE À SUIVRE EN CAS DE SUSPICION DE RAGE

**Clinique.** Lorsqu'il a atteint les nerfs périphériques, le virus de la rage progresse par les voies nerveuses vers le cerveau à une vitesse de 10 à 100 mm / jour [64,75]. La durée d'incubation se situe normalement entre 20 et 60 jours, mais peut dépasser une année dans des cas extrêmes [44, 72]. La rage se caractérise par une longue phase silencieuse entre l'exposition et le début de la maladie, suivie d'une évolution rapide et progressive, à issue fatale dans la quasi-totalité des cas. Le stade prodromique présente pour seules spécificités des paresthésies à l'endroit de la morsure. Les premiers signes d'une encéphalite rabique sont des troubles de l'humeur, la léthargie et l'irritabilité, parfois l'hydrophobie et l'aérophobie; viennent ensuite les convulsions. Les premiers signes d'une

Tableau 3: **Schéma standard de vaccination postexpositionnelle active contre la rage**

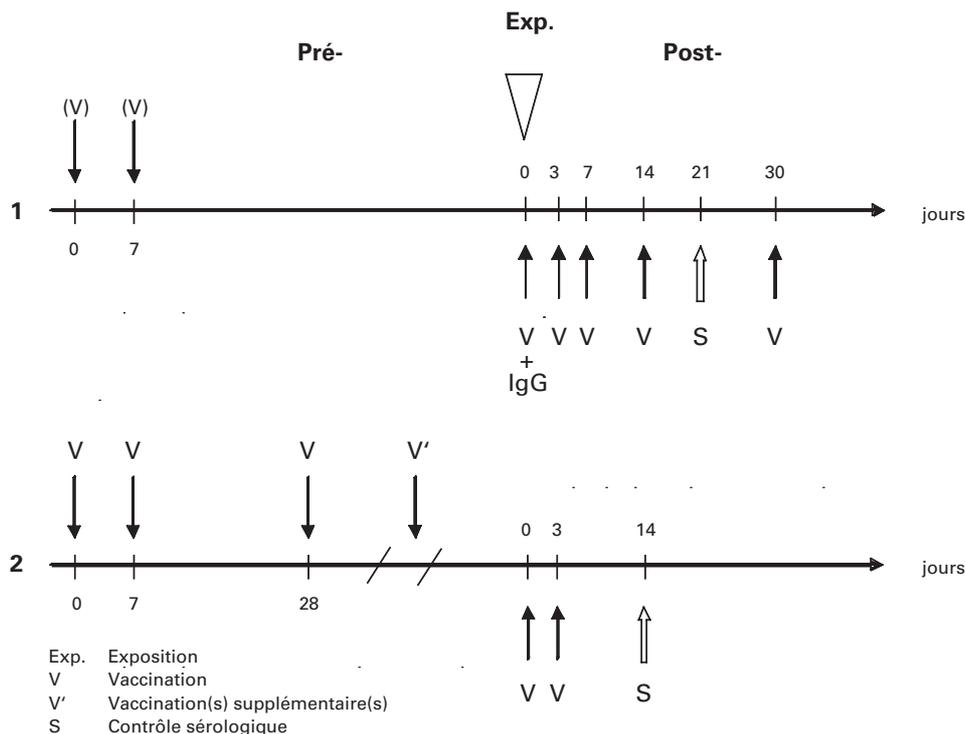
Application	Schéma de vaccination	Autres mesures
Vaccination complète <sup>a</sup>	2 × 1 dose i.m. aux jours 0 et 3	Contrôle sérologique au jour 14, le cas échéant vaccination et contrôle sérologique supplémentaires 1 × par semaine, jusqu'à ce que le titre d'anticorps dépasse 0,5 UI/ml.
Pas de vaccination/ vaccination partielle <sup>b</sup>	5 × 1 dose i.m. aux jours 0, 3, 7, 14 et 30	Contrôle sérologique au jour 21, le cas échéant vaccination et contrôle sérologique supplémentaires 1 × par semaine, jusqu'à ce que le titre d'anticorps dépasse 0,5 UI/ml; La 5 <sup>e</sup> dose au jour 30 est indiquée dans tous les cas. Toujours administrer simultanément de l'Ig au jour 0: 1 × 20 UI /kg PC <sup>c</sup> , si possible autour de la plaie, la dose restante par voie i.m. dans le deltoïde controlatéral ou la partie antérolatérale de la cuisse.

<sup>a</sup> Vaccination préexpositionnelle (≥3 doses) ou postexpositionnelle (5 doses) au moyen d'un vaccin autorisé en Suisse ou de qualité équivalente, ou vaccination avec n'importe quel vaccin contre la rage en cas de titre d'anticorps postvaccinal suffisant et documenté.

<sup>b</sup> <3 doses.

<sup>c</sup> Ig équine: 40 UI / kg PC.

Figure 2: **Schéma de vaccination postexpositionnelle pour les personnes non ou insuffisamment vaccinées (1) et les personnes vaccinées préventivement (2)**



«rage paralytique» sont des paralysies localisées. Le diagnostic différentiel de la rage sera envisagée en présence de toute maladie neurologique aiguë et progressive, en particulier le syndrome de Guillain-Barré (GBS) [4,64]. Pour la prise en charge des patients atteints de la rage, voir les travaux de Jackson et al. [73].

**Diagnostic de laboratoire.** Il n'existe pas de test permettant de mettre en évidence une infection en phase d'incubation [1]. Une séroconversion ne peut être constatée que dans la phase clinique aiguë avancée. En cas de suspicion de rage, il est nécessaire de répéter les examens de laboratoire: on testera au moins deux échantillons prélevés à deux moments différents [4,64]. L'intervalle entre les deux prélèvements n'est pas défini, mais on recommande entre 3 et 7 jours. Parmi les échantillons qui entrent en compte, citons la salive (sensibilité de 30% pour la RT-PCR, et de 30 à 60% pour l'isolement du virus en culture cellulaire), la biopsie d'un fragment de peau prélevé profondément sur la nuque, à la base du cuir chevelu (sensibilité de 60 à 80% pour la mise en évidence d'antigènes par immunofluorescence directe ou isolement du virus), le sérum (sensibilité de 30 à 60% pour la mise en évidence d'anticorps) et le liquide céphalo-rachidien (LCR) (sensibilité de 20 à 40% pour la mise en évidence d'anticorps et l'isolement du virus) [4,

74]. Les échantillons de peau et de salive peuvent déjà réagir positivement au jour 4 ou 5 suivant le début de la maladie [44, 74]; des anticorps peuvent être mis en évidence aux jours 5 à 8 dans le sérum et 9 à 16 dans le LCR [44, 64, 74]. Le diagnostic virologique de la rage est de la compétence du Centre suisse de la rage (annexe). Le centre recommande comme examens standards, le testing d'échantillons de salive et de sérum et, si possible, une biopsie de la peau ou du cerveau.

Le diagnostic postmortem repose sur l'examen du tronc cérébral au moyen d'un test des anticorps par fluorescence directe (DFA) [4]. Ce test nécessite l'utilisation de tissus cérébraux frais et non fixés [4]. Le test DFA a une valeur prédictive négative de près de 100% [4].

**Enquête d'entourage.** Tout médecin qui diagnostique un cas suspect de rage chez l'homme est tenu de le déclarer sans délai dans les 24 heures au médecin cantonal. Le médecin traitant informera également ce dernier de toute recherche de personnes exposées au virus. Il collaborera avec le médecin cantonal et l'OFSP à la recherche, en Suisse ou à l'étranger, des personnes concernées. Ce type d'action peut nécessiter d'importants moyens. Le nombre de personnes ayant été en contact avec un patient est de 50 en moyenne, avec des valeurs

extrêmes pouvant atteindre 290 contacts par patient lorsque le diagnostic de rage est envisagé tardivement [25, 49, 74]. A l'hôpital, le patient doit être isolé dès que naît la suspicion de rage. Le personnel exposé doit être informé et recensé à temps [34]. L'immunisation active et passive du personnel de soins est recommandée une fois que le diagnostic de rage a été confirmé par un laboratoire.

## **ANNEXE: ADRESSES**

### **Situation épidémiologique actuelle**

Organisation mondiale de la santé (OMS),  
section en charge de la rage  
[www.who.int/emc/diseases/zoo/rabies.html](http://www.who.int/emc/diseases/zoo/rabies.html) ou  
<http://www.who.int/GlobalAtlas/home.asp>

Rabies Bulletin Europe  
<http://www.who-rabies-bulletin.org>

La rage en Suisse  
[http://www.cx.unibe.ch/ivv/Swiss\\_Rabies\\_Center/swiss\\_rabies\\_center.html](http://www.cx.unibe.ch/ivv/Swiss_Rabies_Center/swiss_rabies_center.html)

Conseils aux voyageurs  
<http://www.safetravel.ch>

### **Laboratoire de diagnostic**

Centre suisse de la rage, Länggassstrasse 122,  
3012 Berne,  
[www.cx.unibe.ch/ivv/Swiss\\_Rabies\\_Center/swiss\\_rabies\\_center.html](http://www.cx.unibe.ch/ivv/Swiss_Rabies_Center/swiss_rabies_center.html)  
Tél. 031 631 23 78, Fax 031 631 25 34.

### **Chauves-souris**

Fondation pour la protection des chauves-souris,  
c/o Zoo Zürich, Zürichbergstrasse 221, 8044 Zurich  
Tél. 01 254 26 80, Fax: 01 254 26 81  
e-mail: [fledermaus@zoo.ch](mailto:fledermaus@zoo.ch)  
<http://www.fledermausschutz.ch>

Centre de coordination ouest pour l'étude et  
la protection des chauves-souris  
Case postale 6434, CH-1211 Genève 6, Suisse  
Tél. +41 22 418 63 47, Fax +41 22 418 63 01  
e-mail: [chauves-souris.mhng@ville-ge.ch](mailto:chauves-souris.mhng@ville-ge.ch),  
[www.ville-ge.ch/musinfo/mhng/cco](http://www.ville-ge.ch/musinfo/mhng/cco)

### **Produits**

Berna Biotech AG, Rehhagstrasse 79, CH-3018 Berne et  
Auberg 6, CH-4051 Bâle  
Tél. 061 270 80 20, Fax 061 270 80 21,  
e-mail: [info@bernabiotech.com](mailto:info@bernabiotech.com)  
[www.bernabiotech.ch](http://www.bernabiotech.ch)

Pro Vaccine AG, Lindenstrasse 12, CH-6341 Baar/Zug  
Tél. 041 769 10 00, Fax 041 769 10 07,  
e-mail: [info@provaccine.ch](mailto:info@provaccine.ch)  
<http://www.provaccine.ch>

ZLB Behring AG, Herostrasse 7, CH-8048 Zurich  
Tél. 01 434 25 66/93, Fax 01 434 26 65  
e-mail: [info@zlb.com](mailto:info@zlb.com)  
[www.zlbbehring.ch](http://www.zlbbehring.ch)

## BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organisation. Rabies vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiologic Record* 2002; 77: 109–19.
2. Hanna JN, Carney IK, Smith GA and al e. Australian bat lyssavirus infection: a second human case, with a long incubation period. *Med J Aust* 2000; 172: 597–9.
3. Müller WW. Review of reported rabies case data in Europe to the WHO collaborating centre Tübingen from 1977 to 2000. *Rabies Bulletin Europe* 2000; 4: 11–9.
4. Rupprecht CE, Hanlon CA and Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet Inf Dis* 2002; 2: 327–43.
5. World Health Organisation. World survey of rabies no 35 for the year 1999. WHO unpubl doc 2002;WHO/CDS/CSR/EPH/2002. 10: 1–25.
6. Zanon RG, Kappeler A, Müller UM and al e. [Rabies-free status of Switzerland following 30 years of rabies in foxes]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2000; 142: 423–9.
7. Matter HC, Daniels TJ. Dog ecology and population biology. In: Macpherson CNL, Meslin FX and Wandeler AI, eds. *Dogs, zoonoses and public health*. New York: CABI Publishing, 2000: 17–62.
8. Centers for Disease Control. Human rabies prevention – United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999; 48: 1–21.
9. Pandey P, Shlim DR, Cave W and al e. Risk of possible exposure to rabies among tourists and foreign residents in Nepal. *J Travel Med* 2002; 9: 127–31.
10. Hatz CFR, Loutan L. La rage chez le voyageur: prévenir et traiter. *Méd Hyg* 2002; 60: 959–61.
11. Office vétérinaire fédéral. Un chien enragé identifié à Nyon. *Bulletin de Office vétérinaire fédéral* 2003; N° 16: 265.
12. Bruyere-Masson V, Barrat J, Cliquet F and al e. A puppy illegally imported from Morocco brings rabies to France. *Rabies Bulletin Europe* 2001; 25: 12–3.
13. Suess J, Weber A, Berg H, Keller B and Schmahl W. Rabies in a vaccinated dog imported from Azerbaijan to Germany. *Rabies Bulletin Europe* 2001; 25: 14–15.
14. Bundesamt für Veterinärwesen. Tollwut bei einem importierten Hund aus Marokko. *Bull BVet* 1997; Nr. 23: 299.
15. Breitenmoser U, Zanon R. Chauve-souris atteinte de la rage à Genève. *Bull OFSP* 2002; N° 40: 697–8.
16. Gräni R, Wandeler AI, Steck F and al e. Tollwut bei einem Tierarzt. *Schweiz Med Wschr* 1978; 108: 593–7.
17. Hohl P, Burger R, Vorburger C and al e. Zum Wiederauftreten der humanen Rabies in der Schweiz. *Schweiz Med Wschr* 1978; 108: 589–92.
18. World Health Organisation. Switzerland. *Weekly Epidemiologic Record* 1977; 52: 393.
19. Schlüter H. Rabies-free area – epidemiological definitions. *Rabies Bulletin Europe* 1999; 23: 10–1.
20. Niezgodá M, Briggs DJ, Shaddock J and al e. Pathogenesis of experimentally induced rabies in domestic ferrets. *Am J Vet Res* 1997; 58: 1327–31.
21. Fekadu M. Rabies in Ethiopia. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 266–73.
22. Vaughn JB, Gerhardt P and Newell KW. Excretion of street rabies virus in the saliva of dogs. *JAMA* 1965; 193: 363–8.
23. Javadi MA, Fayaz A, Mirdehghan SA and al e. Transmission of rabies by corneal graft. *Cornea* 1996; 15: 431–3.
24. Gode GR, Bhide NK. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. *Lancet* 1988; 2: 791.
25. Anderson LJ, Williams LP, Layde JB and al e. Nosocomial rabies: investigation of contacts of human rabies cases associated with a corneal transplant. *Am J Publ Hlth* 1984; 74: 370–2.
26. Winkler WG, Baker EF and Hopkins CC. An outbreak of non-bite transmitted rabies in a laboratory animal colony. *Am J Epidemiol* 1972; 95.
27. Winkler WG. Airborne rabies virus isolation. *Bull Wildlife Dis Assoc* 1968; 4: 37–40.
28. Kureishi A, Xu LZ, Wu H and Stiver HG. Rabies in China – recommendations for control. *Bull WHO* 1992; 70.
29. Tariq WU, Shafi MS, Jamal S and al e. Rabies in man handling infected calf. *Lancet* 1991; 337: 1224.
30. Tillotson JR, Axelrod D and Lyman DO. Rabies in a laboratory worker. *MMWR* 1977; 26: 183–4, 249–50.
31. Winkler WG, Fashinell TR, Leffingwell L and al e. Airborne rabies transmission in a laboratory worker. *JAMA* 1973; 226: 1219–21.
32. Fekadu M, Endeshaw T, Alemu W and al e. Possible human-to-human transmission of rabies in Ethiopia. *Ethiop Med J* 1996; 34: 123–7.
33. Helmick CG, Tauxe RV and Vernon AA. Is there a risk to contacts of patients with rabies? *Rev Infect Dis* 1987; 9: 511–8.
34. Remington PL, Shope T and Andrews J. A recommended approach to the evaluation of human rabies exposure in an acute-care hospital. *JAMA* 1985; 254: 67–9.
35. Gibbons RV. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 528–36.
36. Aubert MF, Blancou J, Barrat J, Artois M and Barrat MJ. [Transmissibility and pathogenicity in the red fox of two rabies viruses isolated at a 10 year interval]. *Ann Rech Vet* 1991; 22: 77–93.
37. Wacharapluesadee S, Hemachudha T. Urine samples for rabies RNA detection in the diagnosis of rabies in humans. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 874–5.
38. McGuill M, Matyas B, Werner B and al e. Mass treatment of humans who drank unpasteurized milk from rabid cows – Massachusetts, 1996–1998. *MMWR* 1999; 48: 228–9.
39. Morant J, Ruppner H. *Arzneimittel Kompendium der Schweiz* 2002. Basel: Documed AG, 2002.
40. Briggs DJ, Dreesen DW, Nicolay U, et al. Purified Chick Embryo Cell Culture Rabies Vaccine: interchangeability with Human Diploid Cell Culture Rabies Vaccine and comparison of one versus two-dose post-exposure booster regimen for previously immunized persons. *Vaccine* 2001; 19: 1055–60.
41. World Health Organisation. Rabies treatment. *Weekly Epidemiologic Record* 1989; 64: 112–4.
42. Fishbein DB, Pacer RE, Holmes DF, Ley AB, Yager P and Tong TC. Rabies preexposure prophylaxis with human diploid cell rabies vaccine: a dose-response study. *J Infect Dis* 1987; 56: 50–55.
43. Lau C, Sisson J. The effectiveness of intradermal pre-exposure rabies vaccination in an Australian travel medicine clinic. *J Travel Med* 2002; 9: 285–8.
44. Plotkin SA. Rabies. *Clin Infect Dis* 2000;30:4–12.
45. Papaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW and al e. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *N Engl J Med* 1986; 314: 280–4.
46. Gacouin A, Bourhy H, Renaud JC and al e. Human rabies despite postexposure vaccination. *Eu J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 233–5.
47. Strady A, Lang J, Lienard M and al e. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. *J Infect Dis* 1998; 177: 1290–5.
48. Huberty-Kraus P, Wigand R. The epidemiology of the human rabies threat in the Grand Duchy of Luxembourg. *Ann Inst Pasteur Virol* 1988; 139: 113–22.
49. Stantic-Pavlinic M. Rabies treatment of health care staff. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 129–31.
50. Messenger SL, Smith JS and Rupprecht CE. Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 738–47.
51. Krause E, Grundmann H and Hatz C. Pretravel advice neglects rabies risk for travelers to tropical countries. *J Travel Med* 1999; 6: 163–7.
52. Hatz CF, Bidaux JM, Eichenberger K, Mikulics U and Jungthans T. Circumstances and management of 72 animal bites among long-term residents in the tropics. *Vaccine* 1995; 13: 811–5.
53. Phanuphak P, Ubolyam S and Sirivichayakul S. Should travellers in rabies endemic areas receive pre-exposure rabies immunization? *Ann Med Interne* 1994; 145: 409–11.

54. Anderson MC, Baer H, Frazier DJ and al e. The role of specific IgE and beta-propiolactone in reactions resulting from booster doses of human diploid cell rabies vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 861–8.
55. Lang J, Hoa DQ, Gioi NV, et al. Immunogenicity and safety of low-dose intradermal rabies vaccination given during an expanded programme on immunization session in Viet Nam: results of a comparative randomized trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 208–13.
56. Fishbein DB, Yenne KM, Dreesen DW and al e. Risk factors for systemic hypersensitivity reactions after booster vaccinations with human diploid cell rabies vaccine: a nationwide prospective study. *Vaccine* 1993; 11.
57. Ajjan N, Pilet C. Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. *Vaccine* 1989; 7: 125–8.
58. Dreesen DW, Bernard KW, Parker RA and al e. Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine. *Vaccine* 1986; 4: 45–9.
59. Chutivongse S, Wilde H, Fishbein DB and al e. One-year study of the 2-1-1 intramuscular postexposure rabies vaccine regimen in 100 severely exposed Thai patients using rabies immune globulin and Vero cell rabies vaccine. *Vaccine* 1991; 9: 573–6.
60. Knittel T, Ramadori G, Mayet WJ and al e. Guillain-Barré syndrome and human diploid cell rabies vaccine. *Lancet* 1989; 1: 1334–5.
61. Mortimer PP, Brown DWG. Rabies: dealing with dog bites. *Comm Dis Publ Hlth* 2001; 4: 240–1.
62. Fishbein DB. Rabies in humans. In: Baer GM, ed. *The natural history of rabies*. Boca Raton: CRC Press, 1991 (2nd ed): 519–49.
63. Nathwani D, McIntyre PG, White K, et al. Fatal human rabies caused by European bat lyssavirus type 2a infection in Scotland. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 598–601.
64. Hemachudha T, Laothamatas J and Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurology* 2002; 1: 101–9.
65. Vodopija I, Sureau P, Smerdel S and al e. Interaction of rabies vaccine with human rabies immunoglobulin and reliability of a 2-1-1 schedule application for postexposure treatment. *Vaccine* 1988; 6: 283–6.
66. Khawplod P, Wilde H, Chomchey P and al e. What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously? *Vaccine* 1996; 14: 389–91.
67. NHaMRC. *The Australian immunisation handbook*. Ministry of Health, Australia, 2000.
68. Cabasso VJ, Loofbourow JC, Roby RE and al e. Rabies immune globulin of human origin: preparation and dosage determination in non-exposed volunteer subjects. *Bull WHO* 1971; 45: 303–15.
69. Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M and al e. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995; 4: 818–20.
70. Osterwalder J, Gerecke P, Oechslin E and von Planta M. Neuerungen der ACLS-Richtlinien 2000 im Überblick. *Schweizerische Ärztezeitung* 2002; 83: 2488–96.
71. Murrant T, Bihari D. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 322–8.
72. Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE and Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *N Engl J Med* 1991; 324: 205–11.
73. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, et al. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 60–3.
74. Crepin P, Audry L, Rotivel Y and al e. Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1117–21.
75. Warell MJ, Warrell DA. Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 2004; 363: 959–69.