

Quand la prophylaxie pré- et post-expositionnelle est-elle indiquée?

Risques de rage en Suisse

Dr méd. Susy Ann Dietler-Shaw^{a,*}, Dr méd. Eva Lemmenmeier^{a,*}, Dr méd. Matthias Schlegel^a,
Prof. Dr méd. vét. Reto Zanoni^b, Dr méd. Anita Niederer-Loher^{a,c}

^a Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^b Schweizerische Tollwutzentrale, Institut für Virologie und Immunologie IVI, in Kooperation mit der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern, Bern; ^c Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

*Ces auteurs ont contribué à part égale au manuscrit.

La rage est une encéphalomyélite virale mortelle, transmise par des morsures et des contacts salivaires avec des mammifères infectés. Même si la Suisse est considérée exempte de rage terrestre depuis des années, les questions relatives à la prophylaxie pré- et post-expositionnelle sont fréquentes au quotidien.

Exemple pratique

Une patiente âgée de 40 ans a été mordue par un chien lors d'une promenade dans le canton des Grisons. Le propriétaire du chien vient de Russie et séjourne en Suisse pendant seulement une semaine avant de repartir sans laisser d'adresse. Il déclare que son chien est vacciné. Préoccupée, la patiente se présente alors à votre cabinet médical. Son mollet gauche présente quatre petites plaies relativement profondes sans signes d'infection. Elle n'est pas vaccinée contre la rage. Instaurez-vous alors une prophylaxie post-expositionnelle de la rage?

Introduction

La rage est causée par un virus neurotrope du genre *Lyssavirus* ayant pour réservoir les carnivores terrestres incluant le chien et, indépendamment, les chauves-souris. Il se retrouve principalement dans la salive des animaux infectés. La transmission peut avoir lieu non seulement par morsure, mais également par griffure et contact de la salive animale avec une peau lésée, des plaies ouvertes ou les muqueuses (tab. 1).

La période d'incubation varie entre 5 jours et plusieurs années, mais elle est en général de 2 à 3 mois, dépassant rarement 1 année. Elle dépend en outre de l'innervation au point d'inoculation, de la quantité de salive inoculée et de la gravité de la blessure.

L'incubation se déroule à l'insu du système immunitaire et principalement de manière extra-neurale, jusqu'à ce que le virus atteigne, via une jonction neuromusculaire, le système nerveux périphérique, où il est immuno-privilegié et transporté par voie rétrograde vers le système nerveux central (SNC). Il touche alors l'ensemble du système nerveux et entraîne une encéphalomyélite qui s'exprime en premier lieu sous forme de syndrome viral non spécifique (fièvre, frissons, myalgies, fatigue, céphalées, ainsi que paresthésies au site de morsure



Susy Ann Dietler-Shaw



Eva Lemmenmeier

comme symptôme précoce indicatif), qui évolue ensuite vers un état d'agitation accompagné de spasmes pharyngés et éventuellement d'hydrophobie, mais aboutit souvent aussi directement à des manifestations de paralysie et à d'autres symptômes de défaillance du SNC à progression rapide, et se solde finalement par un coma ou le décès dû à des dommages irréversibles des centres respiratoires et circulatoires.

Le diagnostic clinique est difficile. En cas de suspicion, l'infection peut être diagnostiquée par mise en évidence du virus dans une biopsie cutanée prélevée au niveau de la nuque (base des cheveux), dans le liquide céphalo-rachidien ou dans la salive. De même, la mise en évidence d'anticorps dans le sérum (personne non

vaccinée) ou le liquide céphalo-rachidien permet de poser le diagnostic. Post-mortem, des altérations pathognomoniques, telles que des corps de Negri visibles au microscope (inclusions cytoplasmiques éosinophiles), se retrouvent dans les régions cérébrales concernées. La détection sensible de l'antigène viral responsable de cette structure s'effectue par immunofluorescence. En Suisse, ces examens sont réalisés par le Centre suisse de la rage de l'Institut de virologie et d'immunologie de la faculté Vetsuisse de Berne.

Il n'existe aucun traitement ciblé et la rage présente toujours une issue fatale chez les mammifères. Il existe une bonne douzaine de descriptions de cas de personnes y ayant survécu pour 50 000–60 000 cas de rage par an dans le monde entier. Au vu de cette mortalité de près de 100%, l'indication minutieuse de la prophylaxie pré- ou post-expositionnelle est décisive. Elle constitue dès lors le thème central de cet article.

Epidémiologie

Depuis 1999, la Suisse est officiellement considérée comme exempte de rage terrestre. A partir de cette date, plus aucun animal sauvage terrestre infecté par la rage (en particulier le renard) n'a été observé pendant 2 ans [1]. Cette avancée était attribuable à l'immunisation orale des renards, que la Suisse fut le premier pays au niveau mondial à tester avec succès en 1978, avant de l'établir par la suite.

Le renard roux représente le réservoir de la rage sylvatique qui prédomine en Europe et qui a été contenue en Europe occidentale comme en Suisse. Tous les pays voisins de la Suisse sont exempts de rage terrestre. Dans l'ensemble, 78 771 cas de rage, principalement chez les animaux sauvages (renards) et 104 cas humains, ont été signalés en Europe durant les 10 dernières années (2005–2015), dont la plupart ont été enregistrés en Europe de l'Est et en Russie [2]. Par conséquent, l'éradication de la rage du renard en Europe occidentale doit être considérée comme fragile.

Tableau 1: Catégories de contact et prophylaxie post-expositionnelle recommandée (PPE).

	Nature du contact	Type de PPE
Catégorie I	Contact ou nourrissage d'animaux, léchage de la peau intacte	Aucune
Catégorie II	Happement de la peau nue, légères griffures ou éraflures sans hémorragie	Vaccination active immédiate, traitement de la plaie
Catégorie III	Une ou plusieurs morsures ou griffures transdermiques, léchage de la peau lésée; contamination des muqueuses avec de la salive animale, contact avec des chauves-souris	Vaccinations active et passive immédiates, traitement de la plaie

Adapté selon l'Aide-mémoire relatif à la rage de l'OMS, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>. Avec l'aimable autorisation de l'OMS.

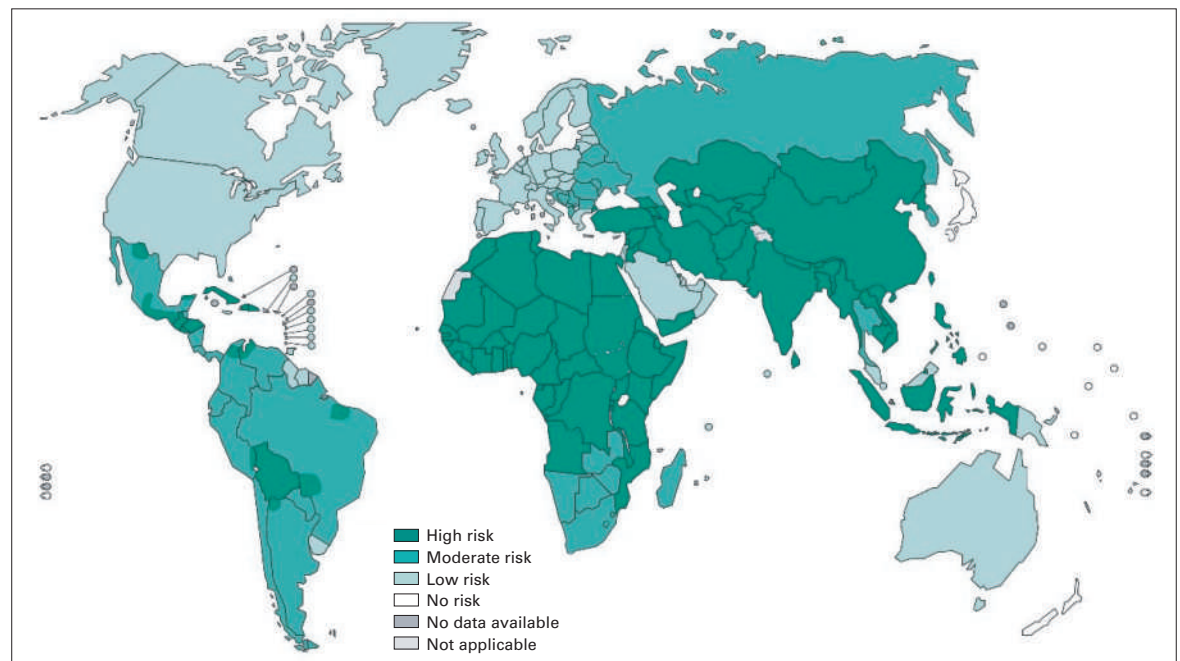


Figure 1: Carte de la prévalence mondiale de la rage.

Source: http://www.who.int/rabies/Global_distribution_risk_humans_contracting_rabies_2013.png?ua=1.

Reproduction avec l'aimable autorisation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Plus critique pour l'homme que la rage sylvatique, la rage canine est répandue dans toute l'Asie, l'Afrique, certaines régions d'Amérique latine et au Moyen-Orient, et elle est responsable de la plupart des cas de rage chez l'être humain (fig. 1) [3]. D'autres animaux domestiques tels que les chats, les ruminants et les chevaux sont, tout comme l'être humain, sensibles à la rage, mais ne peuvent pas la maintenir au sein de leur propre espèce. Au vu du nombre élevé de voyages et de déplacements humains, l'introduction illégale d'animaux domestiques infectés, en particulier depuis des pays où la rage canine est endémique, ne peut être exclue. De même, la rage doit être considérée dans le diagnostic différentiel en cas de tableau clinique d'encéphalomyélite et d'anamnèse de voyage concordante. Outre la rage terrestre, la rage des chauves-souris est endémique dans le monde entier. Au sein des populations de chauves-souris, un cycle infectieux indépendant des mammifères terrestres est entretenu. Étant donné que les morsures de chauves-souris peuvent passer inaperçues, il convient toujours d'envisager la rage en cas de contact physique avec des chauves-souris et d'effectuer une prophylaxie en conséquence. En Europe, plus de 1 000 cas de rage de chauves-souris ont été diagnostiqués depuis 1954, ces cas étant répartis dans toute l'Europe. En Suisse, seuls trois cas ont jusqu'à présent été diagnostiqués chez des chauves-souris, le dernier en 2002 [2].

Les cas suspects de rage doivent être signalés dans les 24 heures à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP).

Quand une prophylaxie pré-expositionnelle est-elle indiquée?

Les voyageurs constituent un groupe cible typique pour la prophylaxie pré-expositionnelle. L'indication dépend en premier lieu de l'épidémiologie locale dans le pays de destination, ainsi que de la durée et la nature du voyage. En cas de voyage dans une région où la

Les voyageurs et les personnes présentant un risque professionnel d'exposition constituent les groupes cibles typiques de la prophylaxie pré-expositionnelle.

prévalence de la rage est élevée, une vaccination est recommandée pour une durée de séjour de plus de 4 semaines; en cas de voyage dans une région à prévalence faible à modérée, une vaccination est recommandée pour une durée de séjour supérieure à 3 mois (fig. 1) [3]. Les cyclistes et motocyclistes, les routards ainsi que les enfants en bas âge présentent un risque nettement

accru d'être blessés par un animal; chez ces individus, l'indication d'une vaccination pré-expositionnelle doit dès lors être posée plus généreusement. Les voyages dans des régions isolées ou une prise en charge médicale de mauvaise qualité dans le pays de destination (en particulier si l'immunisation passive est mauvaise ou indisponible) constituent des raisons supplémentaires en faveur d'une prophylaxie pré-expositionnelle.

Outre les voyageurs, une vaccination est recommandée aux personnes présentant un risque accru d'exposition dans le cadre de leur activité professionnelle ou leurs loisirs. Cela inclut le contact avec des animaux potentiellement infectés (chauves-souris, animaux domestiques importés ou de provenance inconnue) ou avec des virus de la rage dans un laboratoire [1].

L'immunisation de base comprend trois doses aux jours 0, 7 et 21-28, ainsi qu'une dose de rappel au plus tôt après 12 mois. En Suisse, les substances Vaccin rabique Mérieux® et Rabipur® sont autorisées en tant que vaccins actifs contre la rage, sachant que Rabipur® ne doit pas être utilisé chez les personnes présentant une allergie aux protéines aviaires. La prophylaxie pré-expositionnelle est certes efficace pour maintenir la mémoire immunologique, mais elle ne confère pas une protection complète. C'est pourquoi, en cas d'exposition, une vaccination post-expositionnelle est toujours nécessaire. Celle-ci est toutefois beaucoup plus simple et plus brève que chez les individus non ou partiellement vaccinés. Dans ce cas de figure, il est en effet possible de renoncer à l'emploi d'immunoglobulines rabiques, qui sont, selon les régions, difficiles voire impossibles à obtenir, et le nombre nécessaire de doses de vaccin actif est réduit de moitié.

Le calendrier est un problème fréquent lors de la consultation de médecine du voyage, puisque le médecin n'est souvent consulté que peu de temps avant le départ et ainsi, le délai d'au moins 3 semaines nécessaire pour une série complète de vaccins n'est pas disponible. Dans certains cas, il est possible alors d'avoir recours à un schéma de vaccination raccourci comprenant une dose de vaccin aux jours 0, 3 et 7. Un titre d'anticorps comparable à celui du schéma conventionnel peut ainsi être atteint 7 jours après la dernière vaccination. Le nombre d'anticorps diminue ensuite plus rapidement, l'immunogénicité est toutefois comparable jusqu'à 1 an après la vaccination [4]. Au-delà de ce délai, comme pour le schéma normal, une dose de rappel est nécessaire pour induire une mémoire immunologique. Étant donné que ce schéma de vaccination raccourci n'est pas autorisé à ce jour, il ne doit être recommandé que dans des cas isolés avec indication urgente et après information du voyageur.

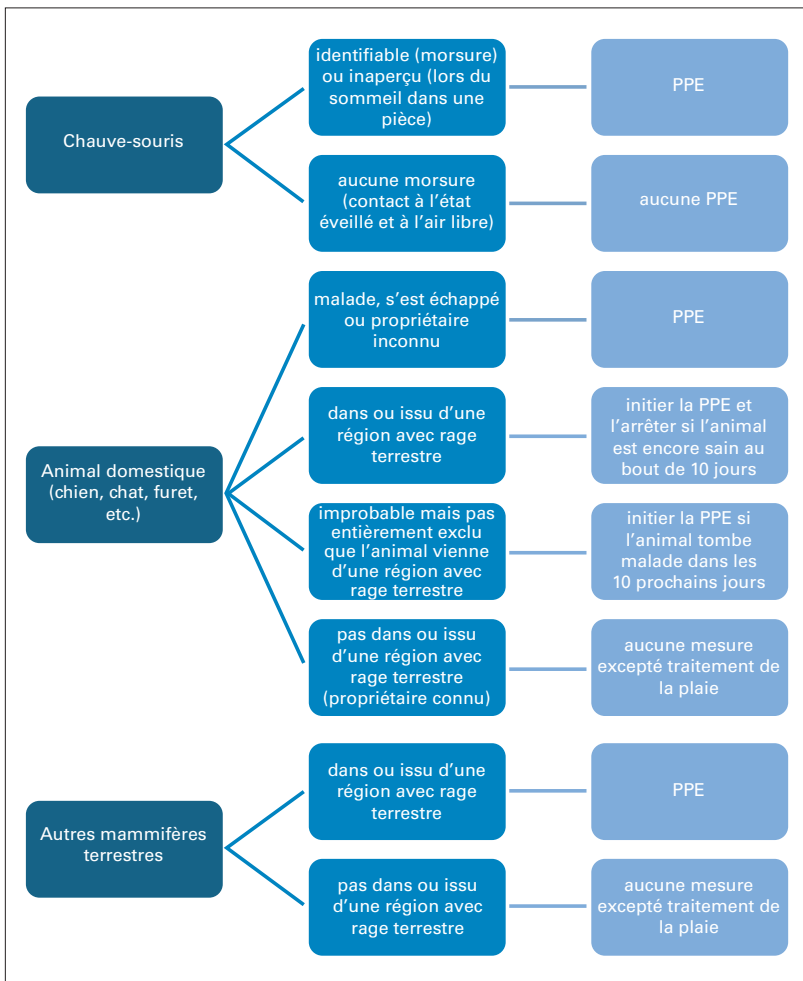


Figure 2: Logigramme représentant la marche à suivre après exposition à la rage (adapté selon [1], avec l'aimable autorisation de l'Office fédéral de la santé publique). PPE = prophylaxie post-expositionnelle.

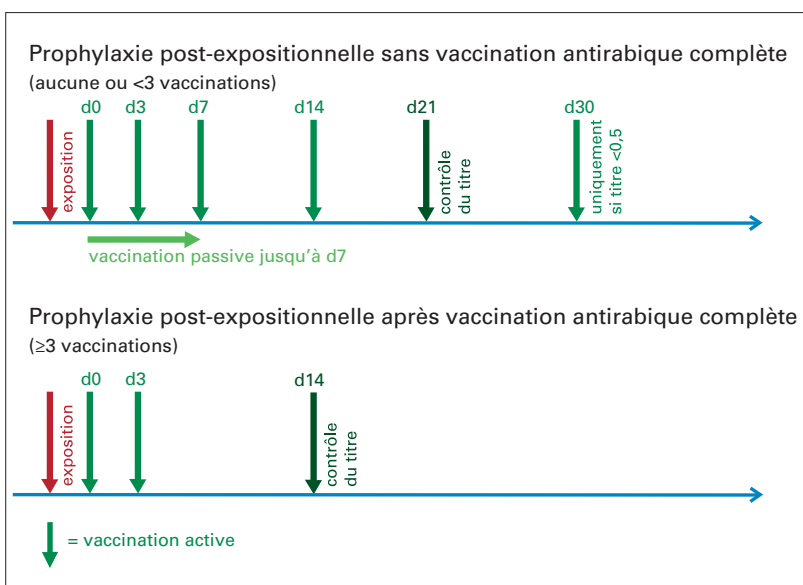


Figure 3: Schéma de vaccination post-expositionnelle (adapté selon [1,5], avec l'aimable autorisation de l'Office fédéral de la santé publique). d = jour.

Marche à suivre après une possible exposition à la rage

Dans la mesure où il n'existe aucun traitement spécifique contre la rage, la prophylaxie post-expositionnelle (PPE) au moyen d'une vaccination passive ou active constitue l'unique option efficace. Dans tous les cas d'exposition potentielle, celle-ci doit être initiée le plus rapidement possible.

Suite à une exposition possible dans un pays sans rage terrestre connue, une évaluation du risque est d'abord effectuée et, en fonction de celle-ci, la décision relative à l'indication d'une PPE est prise. A cet effet, le degré d'exposition est d'une part défini: le contact ou nourrissage d'animaux, ainsi que le léchage de la peau intacte ne sont pas considérés comme une exposition, tandis que le léchage d'une peau endommagée ou de lésions cutanées superficielles sans hémorragie, ainsi que les morsures ou griffures percutanées représentent une exposition potentielle (tab. 1). La question de savoir s'il y a effectivement un risque dans ces cas de figure dépend en fin de compte de la provenance et de la disponibilité de l'animal pour une observation pendant 10 jours.

Suite à une morsure de chauve-souris, une PPE est toujours recommandée, tandis qu'en cas de morsure par un chien ou un chat, elle est uniquement indiquée lorsque l'animal vient d'une région où la rage terrestre est présente, lorsque le propriétaire est inconnu et que, par conséquent, l'animal (chien, chat ou furet) n'est pas disponible pour une période d'observation de 10 jours ou lorsque l'animal est de toute évidence malade (fig. 2) [1].

Nettoyer, désinfecter, vacciner

Dans un premier temps, toute plaie doit être minutieusement nettoyée avec de l'eau et du savon, avant d'être désinfectée avec une solution de povidone iodée. Le schéma de vaccination de la PPE diffère selon que la personne a été entièrement vaccinée dans le cadre d'une prophylaxie pré-expositionnelle (c'est-à-dire ≥3 doses) ou qu'elle présente une immunisation nulle ou insuffisante (<3 doses) [5].

Chez les personnes entièrement vaccinées dans le cadre d'une prophylaxie pré-expositionnelle, il est possible de renoncer à la vaccination passive et d'administrer deux vaccinations actives aux jours 0 et 3, suivies d'un contrôle du titre au jour 14 (fig. 3).

Chez les personnes non ou incomplètement vaccinées, la vaccination passive est obligatoire et doit idéalement être effectuée simultanément à la vaccination active ou au plus tard jusqu'à 7 jours après son initiation, car une vaccination passive retardée peut limiter le succès de l'immunisation active. Les vaccinations

Correspondance:
Dr méd.
Anita Niederer-Loher
Leiterin der
Reisesprechstunde
Infektiologie und
Spitalhygiene
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
anita.niederer-loher[at]
kssg.ch

(active + passive) doivent avoir lieu le plus tôt possible après l'exposition, car elles sont uniquement efficaces avant que le virus n'ait atteint la jonction neuromusculaire. Tant que le patient ne présente aucun symptôme, il n'est toutefois jamais trop tard pour initier une PPE complète en raison de l'incubation extra-neurale sauf si celle-ci n'est que de quelques jours (généralement plusieurs semaines à plusieurs mois après l'exposition). L'immunoglobuline antirabique (Berirab® 20 UI/kg de poids corporel) est infiltrée dans le tissu situé dans et autour de la plaie. Il convient de souligner que ce geste peut être très douloureux. S'il reste encore de l'immunoglobuline antirabique, celle-ci peut être administrée par voie intramusculaire au niveau de la face antérolatérale de la cuisse. La vaccination active a lieu aux jours 0, 3, 7 et 14, suivie par un contrôle du titre au jour 21. En présence d'une réponse immunitaire insuffisante (titre <0,5 UI/ml), l'administration d'une ou plusieurs vaccinations actives à partir du jour 30 est nécessaire (fig. 3).

L'essentiel pour la pratique

- La rage est causée par un virus neurotrope du genre *Lyssavirus*, qui est responsable d'une encéphalite dont l'évolution est toujours fatale.
- La Suisse est exempte de rage terrestre. Toutefois, il s'agit là d'un état dynamique au vu du nombre élevé de voyages et de déplacements avec des animaux domestiques (en particulier des chiens), avec une possible importation illégale d'animaux infectés.
- Toute blessure avec exposition potentielle à la rage doit être le plus rapidement possible nettoyée avec du savon et soigneusement désinfectée.
- L'indication d'une vaccination pré-expositionnelle (jours 0, 7, 21–28, rappel après 12 mois) dépend du risque individuel. Elle est toujours recommandée pour les vétérinaires et le personnel de laboratoire en contact avec des virus rabiques.
- Une prophylaxie post-expositionnelle (PPE) est également indiquée chez les personnes entièrement vaccinées; il est dans ce cas possible de renoncer à l'administration d'immunoglobulines et de réduire à deux le nombre de vaccinations actives.
- Après une PPE, un contrôle du titre d'anticorps est toujours indiqué.

Exemple pratique: une PPE doit-elle être effectuée?

Même si l'anamnèse révèle une vaccination, le chien n'est pas protégé à 100% contre la rage et pourrait avoir été contaminé en Russie, où la rage terrestre est répandue. La démarche recommandée pour cette patiente (conformément à la fig. 2) serait d'initier une PPE et de mettre le chien sous observation pendant 10 jours. S'il reste jusque-là asymptomatique, la PPE peut être interrompue. Dans le cas présent, le chien quitte la Suisse après seulement 7 jours, d'où l'indication d'une PPE complète, y compris détermination du titre d'anticorps. En premier lieu, la plaie doit être soigneusement nettoyée avec du savon et désinfectée. De même, il convient de vérifier la vaccination contre le tétanos et d'effectuer un rappel si elle remonte à plus de 10 ans. Pour une plaie de petite taille, il est possible de renoncer à une prophylaxie antibiotique; en présence de signes d'infection, un traitement doit toutefois être envisagé.

Remerciements

Les auteurs remercient chaleureusement les docteurs Yvonne Suter, Philippe Portner et Tom Wagels pour la révision critique du manuscrit et les commentaires précieux relatifs à la pertinence pratique.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Crédit photo

© Stanislav Duben | Dreamstime.com

Références

- 1 OFSP. Directives et recommandations: Prophylaxie pré- et post-expositionnelle de la rage chez l'homme. OFSP 2004. <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/02535/index.html?lang=fr>
- 2 Rabies-Bulletin-Europe. <http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Surveillance.aspx>
- 3 WHO Expert Consultation on Rabies: second report. 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf
- 4 Jelinek T, Burchard GD, Dieckmann S, Bühler S, Paulke-Korinek M, Nothdurft HD, et al. Short-Term Immunogenicity and Safety of an Accelerated Pre-Exposure Prophylaxis Regimen With Japanese Encephalitis Vaccine in Combination With a Rabies Vaccine: A Phase III, Multicenter, Observer-Blind Study. *J Travel Med* 2015;22(4):225–31.
- 5 OFSP. Directives et recommandations: Changement du schéma de prophylaxie post-expositionnelle contre la rage: mise à jour des recommandations. OFSP 2012. <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/02535/index.html?lang=fr>