

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

La rage

Actualités 2018

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 23/04/2018

www.medecinetropicale.com

1. Généralités

La rage est une anthroponose, qui peut affecter tous les animaux à sang chaud, à la fois réservoirs et vecteurs du virus rabique. La rage est une encéphalomyélite à issue fatale dont les agents étiologiques sont regroupés au sein du genre *Lyssavirus*. La rage est présente sur tous les continents à l'exception de l'Antarctique. Elle touche 150 pays ou territoires. Elle tue plus de 59 000 personnes par an dans le monde (OMS), mais cette mortalité est sous-estimée. Quinze millions de personnes reçoivent chaque année un traitement antirabique après exposition après contact avec un animal suspect. En 1885, le vaccin de Pasteur a permis le traitement après exposition avec un succès proche de 100%.

La rage sévit dans les pays en développement d'Asie (90% des cas signalés), d'Afrique, d'Amérique du sud : c'est la rage des chiens errants. En Europe : c'est la rage des renards. En Amérique : c'est la rage des rats laveurs et des chauves souris vampires.

La rage est une maladie négligée des populations pauvres et vulnérables. Elle existe principalement dans les communautés rurales reculées au sein desquelles les enfants de 5 à 14 ans sont les victimes les plus fréquentes.

Un cas de rage humain a été rapporté en Grèce en 2013, le dernier cas datait de 1970, contemporain d'une ré-émergence chez les animaux en 2012-2013 (renard, chien, chat). Un cas autochtone de rage a été diagnostiqué chez une chauve-souris en Belgique en septembre 2016, la Belgique est indemne de rage sylvestre depuis 2001.

2. Epidémiologie

2.1. Réservoirs, vecteurs et cycles de transmission

La plupart des cas surviennent en Asie et en Afrique et environ 40% sont des enfants âgés de < 15 ans. Tous les mammifères peuvent transmettre la rage : chiens, chats, renards, loups, fennecs, chacals, mouffettes, rats laveurs, chauves-souris, vampires (chauves-souris hématophages). La transmission du virus rabique par les chiens est responsable de 99% des cas de rage humaine dans les régions où cette maladie est endémique.

Trois cycles épidémiologiques :

- la rage des rues ou rage canine : chiens errants dans les pays en développement,
- la rage selvatique ou rage des animaux sauvages : renard roux en Europe, raton laveur aux USA, mangouste en Afrique du Sud, mouffette-putois aux USA (Arizona), ours en Roumanie,
- la rage des chiroptères : vampires en Amérique centrale et du sud (Brésil), chauves-souris insectivores et frugivores dans tout le monde, y compris en Australie.

En France métropolitaine, les chauves-souris représentent le seul RdV autochtone depuis l'éradication de la rage vulpine en 1998. Mais, il existe bel et bien un risque avec l'importation illégale d'animaux provenant de zones d'enzootie rabique (chiens, chats).

La transmission interhumaine est extrêmement rare. La transmission de la rage par l'intermédiaire des greffes (cornée, foie, rein, ...) est exceptionnelle, mais pose le problème des prélèvements de donneurs décédés dans un contexte neurologique sans étiologie réellement identifiée : ce sont les seuls cas documentés de transmission interhumaine.

Dans des cas extrêmement rares, la rage a été contractée en laboratoire par inhalation d'aérosols contenant le virus.

2.2. Contamination de l'animal à l'homme : elle se fait par la salive, les morsures, les griffures, le léchage sur peau excoriée ou sur muqueuse (excoriée ou saine).

2.3. Virus de la rage et virus apparentés : ils appartiennent à la famille des *Rhabdoviridae*, genre *Lyssavirus* et comprennent 7 génotypes.

Génotype	Virus	Géographie	Vecteurs
Génotype 1*	Virus de la rage	Monde***	Carnivores (Monde) Chauves-souris hématophages et insectivores (Amérique)
Génotype 2	Virus Lagos Bat**	Afrique subsaharienne	Chauves-souris frugivores
Génotype 3	Virus Mokola	Afrique subsaharienne	Mammifères (musaraignes)
Génotype 4	Virus Duvenhage	Afrique subsaharienne	Chauves-souris insectivores
Génotype 5	<i>European Bat Lyssavirus</i> EBL 1	Europe	Chauves souris insectivores
Génotype 6	<i>European Bat Lyssavirus</i> EBL 2	Europe	Chauves souris insectivores
Génotype 7	ABL	Australie	Chauves souris frugivores et insectivores

*le génotype 1 comprend toutes les souches du virus rabique classique.

**le virus Lagos Bat est le seul virus rabique non isolé chez l'homme.

*** excepté Australie, Grande-Bretagne, Nouvelle Zélande, Japon, Hawaï, Antarctique.

3. Clinique

La rage est presque toujours mortelle une fois que les symptômes sont apparus. Quatre décès sur 10 concernent des enfants de moins de 15 ans, surtout des garçons.

Voici une observation de rage chez un enfant : un garçon de 3 ans, originaire de l'île de la Réunion, est mordu à la main par un chien pendant des vacances à Madagascar. Le chien présumé mordeur étant supposé identifié, aucun traitement n'est débuté. Cinq semaines après, l'enfant présente une somnolence, une fatigue, des troubles de l'humeur, et une hydrophobie. Le diagnostic de rage est évoqué. L'enfant décède 6 jours après l'apparition des symptômes. Le diagnostic est confirmé par immunofluorescence directe sur les biopsies cérébrales. Le chien présumé mordeur est mort entre-temps. Il faut signaler qu'aucun adulte n'avait assisté à la morsure et que l'identité de l'animal mordeur était en fait inconnue. La rage canine est endémique à Madagascar. Elle est en recrudescence depuis 1996. Le nombre de sujets traités est proche de 3 500 par an.

« Le comité d'experts de la rage de l'OMS recommande de commencer le traitement après exposition sans délai quand la morsure survient dans une zone d'enzootie canine, et, si le chien est connu et l'anamnèse fiable, de l'arrêter à la fin de la période d'observation vétérinaire ou si le diagnostic biologique pratiqué par des méthodes fiables est négatif ».

Malgré cette recommandation, un cas de rage a été confirmé le 09/10/2017 chez un enfant de 10 ans vivant en France, qui a contracté le virus de la rage probablement lors d'un récent séjour au Sri Lanka au mois d'août. Ce cas de rage rappelle la nécessité d'une information sur les dangers liés au contact des animaux, même domestiques, dans les pays où la rage est endémique ;

L'incubation est silencieuse. Sa durée varie de 1 à 6 mois (moyenne : 45 jours). Elle peut être plus courte : 7 jours ou à l'inverse prolongée, jusqu'à 6 ans. La plus longue période d'incubation rapportée a été de 8 ans. Une période prodromique de 2 à 10 jours débute brutalement par des douleurs ou des paresthésies au niveau de la région mordue. A la période d'état, la rage réalise un tableau d'encéphalomyélite progressive aiguë avec deux formes cliniques principales :

- la forme spastique dite rage « furieuse » (70% des cas) : le malade est hyperactif, excité,
- la forme paralytique dite rage « muette ou tranquille » (30% des cas) : les muscles sont progressivement paralysés à partir de l'endroit de la morsure.

Les deux signes pathognomoniques de la rage sont l'hydrophobie, déclenchée par toute tentative de boire, et l'aérophobie. Ces deux signes peuvent cependant manquer dans la rage paralytique qui se présente souvent sous une forme inhabituelle pouvant faire errer le diagnostic. Le retard au diagnostic conduit à des thérapeutiques inappropriées, majore le risque d'exposition de l'entourage familial et des soignants.

L'évolution est fatale, survenant par arrêt cardio-respiratoire dans la rage furieuse, par un coma dans la rage paralytique, la durée moyenne de survie est de 1,5 à 9 jours.

La survie de la rage est extrêmement rare. Elle a été bien documentée dans 15 cas, mais a engendré le plus souvent des séquelles graves. Un « miracle », dit miracle de Houston, a été rapporté chez une jeune fille de 17 ans, mordue dans une grotte par une chauve-souris, ayant arrêté la vaccination dès la première injection et guérie (sang et LCR positifs pour le virus rabique). Des anticorps contre la rage ont été découverts dans le sang de Péruviens en Amazonie où les cas d'infections mortelles par les chauves-souris sont fréquents (sujets non vaccinés).

4. Diagnostic de la rage

Le diagnostic de rage repose sur des examens de laboratoire, mais est fortement suspecté devant des arguments épidémiocliniques que sont l'exposition au risque rabique et un tableau d'encéphalite associés aux deux signes pathognomoniques de la rage : l'aérophobie et l'hydrophobie.

La classification standard des cas humains pour la rage est la suivante :

- cas suspect : cas compatible avec un définition de cas clinique ;
- cas probable : cas suspect ayant des antécédents avérés de contact avec un animal suspect, probable ou confirmé de rage ;
- cas confirmé : cas suspect ou probable confirmé en laboratoire (généralement post-mortem).

Le diagnostic biologique s'adresse à l'homme et à l'animal. Il s'agit chez l'animal mort ou abattu d'un diagnostic post-mortem, chez l'homme d'un diagnostic post-mortem ou intra-vitam :

- diagnostic post-mortem sur prélèvements de cerveau (autopsie, ponction aspiration sous-occipitale) examinés à l'état frais ou le plus souvent, compte tenu des délais d'acheminement, après conservation (solution de glycérol à 80%, qui n'inactive pas le virus rabique, et solution de formol à 10% qui inactive le virus rabique).
- diagnostic intra-vitam sur prélèvements répétés de salive, de LCR, par biopsies cutanées (follicules pileux de la nuque).

Plusieurs techniques de laboratoire sont utilisées : recherche microscopique des corps de Néгри, épreuve d'inoculation au souriceau nouveau-né, épreuve d'immunofluorescence (IF), isolement du virus en cultures cellulaires, diagnostic enzymatique par méthode ELISA, mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR. Le dosage des anticorps par fluorescence dans le tissu cérébral est la méthode de référence pour le diagnostic de la rage.

5. Traitement de la rage après exposition

Les vaccins contre la rage sont pratiqués dans deux circonstances :

- en vaccination après exposition (c'est le traitement après exposition) pour prévenir la maladie chez les sujets qui ont été exposés, généralement après avoir été mordu par un animal suspecté d'avoir la rage,
- en vaccination avant exposition pour protéger les personnes susceptibles d'être exposées à la rage.

Le traitement après exposition est basé sur l'induction par des antigènes d'une immunité active après la contamination. Les vaccins protègent surtout contre le génotype 1, moins bien contre les génotypes 5, 6 et 7 et pas contre les autres génotypes (*lyssavirus* africains, génotypes 3 et 4).

5.1. Vaccins antirabiques

Ils sont de deux types :

- les **vaccins non purifiés** préparés sur cerveau d'animaux adultes (vaccin type Semple, 1911), toujours préparé et utilisé en Inde ou sur cerveau de souriceaux nouveaux-nés (vaccin type Fuenzalida-Palacios, 1955). Ce sont des vaccins encéphalitogènes, peu immunogènes, utilisés dans les PED, car fournis gratuitement ou à bas prix.
- les **vaccins inactivés** préparés sur culture cellulaire ou sur oeuf embryonné, non encéphalitogènes, très immunogènes (efficacité : 100 %), mais chers et d'un coût prohibitif pour la plupart des PED. Les recommandations de l'OMS ne s'appliquent qu'aux vaccins inactivés (VCCOE pour vaccins préparés sur cultures cellulaires ou oeufs embryonnés).

La durée de conservation des VCCOE est ≥ 3 ans, à condition d'être conservés entre 2 et 8°C et d'être protégés de la lumière du soleil.

5.2. Les protocoles thérapeutiques : le traitement après exposition

Le traitement après exposition se fait classiquement par voie intramusculaire (IM) selon deux types de protocoles OMS :

- protocole dit d'Essen : 5 injections à J0, J3, J7, J14 et J28,
- protocole simplifié dit de Zagreb : 4 injections : 2 à J0, 1 à J7, 1 à J21. Ce schéma vaccinal simplifié 2-1-1 a d'importantes répercussions économiques (vaccins, consultations, déplacement : 3 jours de traitement).

Les protocoles par voie intradermique (ID) n'utilisent qu'une faible quantité d'antigènes (0,1 ml au lieu de 1 ml pour la voie IM), d'où un coût réduit, mais nécessitent une formation des personnels, des centres très fréquentés, une injection à J90 :

- protocole dit d'Oxford : 8 injections à J0, 4 à J7, 1 à J28, 1 à J90,
- protocole de la *Thai Red Cross* : 2 injections à J0, 2 à J3, 2 à J7, 1 à J28, 1 à J90.

Les schémas vaccinaux par voie ID ont été validés par l'OMS en 1996.

Des données récentes indiquent que les protocoles peuvent être raccourcis dans la durée et nécessiter moins de doses.

5.3. Les types de contact, niveau d'exposition et traitement après exposition recommandé

	Type de contact avec un animal sauvage ou domestique chez lequel la rage est avérée ou soupçonnée ou qu'on ne peut soumettre à des tests	Type exposition	Traitement après exposition recommandé
I	La personne a touché ou nourri l'animal. L'animal a léché une surface de peau intacte	Nulle	Aucun si les faits sont connus avec certitude
II	L'animal a mordillé la peau exposée. Egratignures ou éraflures mineures sans saignement	Mineure	Administrer immédiatement le vaccin. Arrêter le traitement si l'animal reste sain pendant une période d'observation de 10 jours ou est déclaré négatif pour la rage par un laboratoire compétent utilisant des méthodes diagnostiques appropriées.
III	Morsure(s) ou griffure(s) avec pénétration de la peau ou l'animal a léché une surface de peau lésée. La salive de l'animal a contaminé la muqueuse. Exposition aux chauves-souris.	Grave	Administrer immédiatement immunoglobulines et vaccin antirabique. Puis, même conduite qu'en II.

Les **immunoglobulines équine ou humaine** doivent être administrées impérativement pour la catégorie III. Elles sont injectées localement au niveau des plaies pour la totalité ou la plus grande

partie de la dose, le reste par voie IM. Leur non utilisation peut rendre compte de l'évolution défavorable malgré l'administration de vaccin antirabique. La posologie des immunoglobulines d'origine humaine est de 20 UI/kg en dose unique.

Un anticorps monoclonal contre la rage, homologué en Inde en 2017, a une efficacité supérieure à celle des immunoglobulines. Il neutralise un large panel d'isolats de virus rabique prévalents dans le monde.

L'abandon du traitement post-exposition est élevé en Afrique (plus de 50 % au Centre antirabique d'Abidjan), les principales raisons étant le refus des propriétaires d'animaux de prendre en charge les victimes (20 %) et le manque de moyens financiers pour l'achat du vaccin (13,6 %).

La rage est une maladie mortelle après l'apparition des symptômes cliniques. Les très rares cas répertoriés de survie concernent des patients chez lesquels une vaccination anti-rabique avait été initiée avant l'apparition des symptômes. Une seule observation de ragé « guérie » concerne une adolescente américaine, mordue par un chauve-souris, qui a eu une prise en charge spécifique, baptisée protocole de Milwaukee, ayant consisté en une réanimation générale intensive avec ventilation assistée, l'administration d'antiviraux possiblement actifs (ribavirine, puis amantadine) et l'induction d'un coma profond.

6. Prévention de la rage

6.1. Lutte contre les animaux sauvages ou errants : abattage des chiens errants, d'une efficacité limitée, vaccination par voie orale, seul moyen de lutte efficace : elle a fait ses preuves dans la lutte contre les renards en Europe de l'ouest.

6.2. Lutte contre la rage des animaux domestiques

Les chiens ne sont pas vaccinés dans les PED (couverture vaccinale de 19% à N'Djamena). Dans les zones rurales, les chiens appartiennent au village et n'ont pas de propriétaires. L'accès au traitement de post-exposition étant toujours difficile dans les PED, la vaccination de masse des chiens doit être recommandée comme une stratégie importante de lutte contre la rage dans les villes. Cette vaccination de masse des chiens des villes africaines serait moins coûteuse et plus efficace que le traitement post-exposition de l'homme. Elle interrompt la chaîne de transmission si au moins 70% des chiens, y compris les chiens errants, sont vaccinés.

6.3. Mesures de contrôle aux frontières, l'importation illégale d'animaux sauvages étant un danger véritable pour la santé publique humaine et vétérinaire (ex : entre le Maroc et la France).

6.4. Prévention humaine de la rage

La vaccination avant exposition des enfants et des sujets exposés vivants dans les régions où la rage est endémique devrait être systématique, avec rappel à 1 an et tous les 5 ans. Elle n'est réalisée en pratique que chez certains professionnels : personnel des laboratoires, vétérinaires, chez les voyageurs et expatriés en situation isolée, et en particulier chez leurs jeunes enfants à l'âge de la marche.

6.5. Education et sensibilisation sont essentielles pour éviter les morsures d'animaux enragés, en particulier chez les enfants.

Vaccination avant exposition des voyageurs

Type de vaccin	Vaccin préparé sur culture cellulaire ou sur oeuf embryonné (VCCOE)
Nombre de doses	Trois, aux jours 0, 7 et 21-28 par voie intramusculaire (1mL/dose) : muscle deltoïde chez l'adulte, partie antéro-latérale de la cuisse chez l'enfant.
Rappel	Les doses de rappel ne sont plus nécessaires chez les personnes vivant ou se rendant dans des zones à haut risque qui ont reçu une série primaire complète d'injections prophylactiques
Manifestations indésirables	Réactions locales ou générales mineures
Délai avant départ	Prophylaxie avant exposition pour les personnes ayant l'intention de se rendre dans un pays d'endémie, surtout dans un lieu éloigné des grands centres où il n'est pas certain qu'elles puissent se faire correctement soigner et bénéficier d'un traitement antirabique après exposition

Des données récentes indiquent que les protocoles de vaccination en pré-exposition par voie IM peuvent être raccourcis dans la durée et nécessiter moins de doses. Les protocoles de vaccination en pré-exposition peuvent être réalisés par voie ID.

Note : en cas d'exposition avérée ou suspecte chez une personne vaccinée, il faut prescrire deux injections de rappel espacées de 3 jours à faire systématiquement et le plus tôt possible.

Deuxième note : Des titres inférieurs d'anticorps neutralisants induits par le vaccin ont été signalés chez des personnes qui reçu une vaccination pré-exposition par voie ID pendant un traitement à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine.

7. Conduite à tenir en cas de morsures, griffures par un animal

7.1. Mesures concernant l'animal mordeur : Surveillance vétérinaire de l'animal (certificat de mise en observation) ou diagnostic de laboratoire si l'animal est mort.

7.2. Mesures concernant l'homme mordu

7.2.1. Non spécifiques

- nettoyage immédiat pendant au moins 15 mn, abondant, des plaies (eau+savon de Marseille, détergent, povidone iodée ou toute autre substance qui tue le virus de la rage), rinçage abondant, suivis d'un antiseptique (dérivé iodé, par exemple),
- ne pas suturer les plaies,
- antibiothérapie à la demande,
- vérification de l'immunité antitétanique.

7.2.2. Spécifiques

- début du traitement antirabique après, si possible, un avis spécialisé (Centre antirabique),
- arrêt du traitement si diagnostic biologique fiable à l'autopsie de l'animal mordeur
- mise en observation de l'animal pendant 10 jours (délai de l'OMS)
- immunoglobulines antirabiques si catégorie III, mais en l'absence d'immunoglobulines antirabique, un lavage soigneux de la plaie et un traitement post-exposition permettent une survie.

8. Progrès réalisés dans la lutte contre la rage

La rage transmise par les chiens a été éliminée dans de nombreux pays d'Amérique latine. Des progrès ont été réalisés dans la lutte contre la rage aux Philippines, en Afrique du Sud, en Tanzanie dans le cadre d'un projet de la Fondation Bill et Melinda Gates dirigé par l'OMS. De nombreux pays d'Asie ont lancé des campagnes d'élimination de la rage pour 2020. Ainsi, au Bangladesh, les décès dus à la rage humaine ont diminué de 50% au cours des années 2010-2013.

En 2015, l'OMS a établi un objectif mondial consistant à porter à zéro le nombre de décès humains dus à la rage à transmission canine à l'horizon 2030. Il faut pour cela mener des campagnes de vaccination canine à grande échelle, comme cela a été fait dans les pays de la Région des Amériques depuis 1983 avec une diminution de plus de 95% de l'incidence de la rage.

Références

- Aubry P., Rotivel Y. Rage. *Encycl. Med. Chir. Maladies infectieuses*, 8-065-C-10, 2001, 16 p.
- OMS. Rage, Asie. *REH*, 2001, 76, 320-323.
- Aubry P., Rotivel Y. Comment protéger de la rage les populations vivant en zones tropicales en 2002 ? *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2003, 56, 52-53.
- Diop S.M., Ndour C.T., Diop S.G., Soumare M., Saron M.F., Jonhson B., Sow P.S. La rage humaine au Sénégal : aspects épidémiologiques, cliniques et problématiques de la prise en charge. *Med. Trop.*, 2003, 63, 310.
- Hance P., Garnotel E., Morillon M. Chiropères et zoonoses, une émergence sur les cinq continents. *Med. Trop.*, 2006, 66, 119-124.
- OMS. Vaccins contre la rage. *REH*, 2007, 82, 62-68.
- Lutte contre la rage en Afrique : du constat à l'action. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2010, 103, 51-59.
- Ribaudeau-Dumas F., Ducheux L., Goudal M., Barhy H. Rage. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses*, 8-065-C-10, 2010.
- Diop S.A., Dsia N.M., Fortes-Déguénonvo L. et coll. La rage humaine, un diagnostic parfois difficile. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 77-78.
- Ouattara S.I., Cissé H., Kouakou G et coll. Rage humaine à Abidjan (Côte d'Ivoire) : nouvelles observations. *Méd. Santé Trop.*, 2012, 22, 157-161.

- Hemachudha T., Ugolini G., Wacharapluesadee S. et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Neurol.*, 2013, 12, 498-513.
- Tiembre I., Benie J., Attoh-Touré H. et al. Abandon de prophylaxie post-exposition au Centre antirabique d'Abidjan, Côte d'Ivoire. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2013,106, 272-277.
- Savadogo M, Boushab M.B. La rage chez l'enfant : un risque encore méconnu des populations exposées. *Méd Santé Trop.* 2015 ; 25 : 222-224.
- Goehringer F, May T. Infections à la suite de morsures et griffures. EMC – Maladies infectieuses 2015 ; 12 (3) :1-7 [Article 8-003-O-10]
- OMS. Rage. Fiche n°99. Mise à jour septembre 2015.
- OMS. Rage humaine transmise par les chiens : état actuel des données mondiales, 2015. REH 2016 ; 91 : 13-20.
- OMS. 10 faits sur la rage. REH 2016 ; 91 : 515-516.
- OMS. Rage humaine : mise à jour de 2016 et appel à la commission des données. REH 2017 ; 92 : 77-86.
- OMS. Vaccins antirabiques : note de synthèse de l'OMS-avril 2018. REH 2018 ; 93 : 201-220.