



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double

148459

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
2000

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N° 160

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Jean DEL VALLE**

le 5 décembre 2000



**CONSULTATION ANTIRABIQUE  
AU CHU DE NANCY**

Evaluation et proposition d'harmonisation des pratiques médicales



Examineurs de la thèse :

Monsieur Th. MAY  
Monsieur Ph. CANTON  
Monsieur F. GUILLEMIN  
Monsieur C. RABAUD  
Madame H. SCHUHMACHER

Professeur  
Professeur }  
Professeur }  
Docteur en médecine }  
Docteur en médecine }

Président  
  
Juges



06 DEC. 2000

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Jean DEL VALLE**

le 5 décembre 2000

**CONSULTATION ANTIRABIQUE  
AU CHU DE NANCY**

Evaluation et proposition d'harmonisation des pratiques médicales

Examineurs de la thèse :

Monsieur Th. MAY	Professeur		Président
Monsieur Ph. CANTON	Professeur	}	
Monsieur F. GUILLEMIN	Professeur	}	
Monsieur C. RABAUD	Docteur en médecine	}	Juges
Madame H. SCHUHMACHER	Docteur en médecine	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----  
**Président de l'Université : Professeur Claude BURLET**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Assesseurs**

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

**Mme le Docteur Chantal KOHLER**

**Mme le Professeur Michèle KESSLER**

**Mr le Professeur Jacques POUREL**

**Mr le Professeur Philippe HARTEMANN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ - Jean-Claude HUMBERT - Jacques LECLERE - Francine NABET

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

-----  
**42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES**

**1ère sous-section : (Anatomie)**

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

**2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, Cytogénétique)**

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

**3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

-----  
**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1ère sous-section : (Biophysique et traitement de l'image)**

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

**2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1ère sous-section : (Biochimie et Biologie Moléculaire)**

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2ème sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE  
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

**3ème sous-section : (Biologie cellulaire)**

Professeur Claude BURLET

**4ème sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES**

**1ère sous-section : (Bactériologie, Virologie-Hygiène)**

Professeur Alain LE FAOU

**2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Professeur Bernard FORTIER

**3ème sous-section : (Maladies infectieuses - maladies tropicales)**

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

-----

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE**

**1ère sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

**2ème sous-section : (Médecine du travail et des risques professionnels)**

Professeur Guy PETIET

**3ème sous-section : (Médecine légale)**

Professeur Henry COUDANE

**4ème sous-section (Biostatistiques et informatique médicale)**

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

-----

**47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE**

**1ère sous-section : (Hématologie)**

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

**(Génie biologique et médical)**

Professeur J.François STOLTZ

**2ème sous-section : (Cancérologie)**

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

**(Radiothérapie)**

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**3ème sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

**4ème sous-section : (génétiq ue)**

Professeur Philippe JONVEAUX

-----

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE**

**1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

**2ème sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

**3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

**4ème sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION**

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

-----

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE**

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

-----

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

-----

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE  
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

-----

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN  
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

**1ère sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

**2ème sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

**3ème sous-section : (Gynécologie et obstétrique)**

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

**4ème sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)**

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

**5ème sous-section : (Biologie du développement et de la reproduction)**

-----

**55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES**

**1ère sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

**2ème sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

**3ème sous-section : (Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale)**

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

-----

**27ème section : INFORMATIQUE**

Professeur Jean-Pierre MUSSE

-----

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Hygiène et santé publique**

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES**

**1ère sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, cytogénétique)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

**3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

-----

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

-----

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

-----

**45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES**

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIOWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

-----

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE**

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

-----

**47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE**

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

-----

**19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN .

-----

**32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

-----

**60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**  
Monsieur Alain DURAND

-----

**64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

-----

**68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**  
Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**  
Docteur Alain AUBREGE  
Docteur Louis FRANCO

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN  
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT  
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

# **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur Thierry MAY**

Professeur de Maladies infectieuses et Tropicales

*Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.*

*Pour votre accueil bienveillant et votre disponibilité, soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Philippe CANTON**

Professeur de Maladies infectieuses et tropicales

Officier dans l'ordre des Palmes Académiques

*Nous sommes très honorés que vous ayez  
accepté de juger notre thèse.*

*Nous souhaitons vous rendre hommage  
pour l'enseignement que vous nous avez  
dispensé au cours de nos études et stages  
hospitaliers.*

*Soyez assuré de notre sincère  
reconnaissance et de notre profond respect.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN**

Professeur d'épidémiologie, économie de la santé et prévention

*Vous nous faites l'honneur de juger notre thèse.*

*Pour votre accueil et votre intérêt pour ce travail, permettez nous de vous témoigner toute notre gratitude et notre profond respect.*

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur le Docteur Christian RABAUD**

Docteur en Médecine

*Pour votre disponibilité et votre investissement personnel dans la réalisation des études statistiques qui donne son sens à ce travail, je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.*

## A NOTRE JUGE

**Madame le Docteur Hélène SCHUHMACHER**

Docteur en Médecine

*Pour ta disponibilité à toutes heures et tes précieux conseils tout au long de ce travail, je t'adresse mes plus vifs remerciements et t'assure de mon amitié la plus sincère.*

**A Madame le Docteur Yolande ROTIVEL de l'Institut Pasteur de Paris,**

**A Monsieur le Docteur BARRAT et au personnel de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) – Nancy,**

**Aux infirmières du Centre Antirabique de Nancy,**

*Pour leur coopération et leur accueil  
bienveillant,  
qu'ils trouvent ici l'expression de mes  
remerciements les plus sincères.*

*Je dédie également ce travail à tous mes proches*

**A mes parents,**

*Pour l'amour et le soutien que vous m'avez apportés et qui m'ont permis de mener à terme ces études, je vous dédie ce jour tant attendu.*

**A mon frère, à ma sœur,**

**A toute ma famille,**

**A tous mes amis, et tout particulièrement,**

*à Emmanuelle et Jacques, pour leur soutien sans faille,  
à Geneviève, Jacques et Chantal, qui ont fait la route depuis Montpellier  
pour être présents ce jour,  
à Danielle, qui est venue tout spécialement de Paris.*

## SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

# TABLE DES MATIERES

INDEX DES ILLUSTRATIONS .....	20
INTRODUCTION.....	21
LA RAGE.....	23
<b>1 LE VIRUS RABIQUE .....</b>	<b>24</b>
1.1 CLASSIFICATION .....	24
1.2 CARACTÈRES STRUCTURAUX .....	24
1.3 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES .....	28
1.4 RÉPLICATION DU VIRUS RABIQUE.....	28
1.5 MULTIPLICATION DU VIRUS RABIQUE.....	28
1.5.1 <i>In vivo</i> .....	28
1.5.2 <i>In vitro</i> .....	29
<b>2 PATHOGÉNIE DE L'INFECTION RABIQUE.....</b>	<b>29</b>
2.1 MODES DE CONTAMINATION .....	29
2.2 MULTIPLICATION LOCALE DU VIRUS .....	30
2.3 PÉNÉTRATION DANS LE SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE.....	30
2.4 MIGRATION CENTRIPÈTE DU VIRUS : .....	30
2.5 INFECTION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : .....	31
2.6 MIGRATION CENTRIFUGE DU VIRUS : .....	31
<b>3 EPIDÉMIOLOGIE.....</b>	<b>33</b>
3.1 EPIDÉMIOLOGIE DE LA RAGE ANIMALE.....	33
3.1.1 <i>La rage animale dans le monde</i> .....	33
3.1.2 <i>La rage animale en France de mars 1968 à nos jours</i> .....	34
3.1.2.1 <i>La rage vulpine</i> .....	34
3.1.2.2 <i>Epidémiologie de la rage des chiroptères</i> .....	37
3.1.2.3 <i>Epidémiologie de la rage canine</i> .....	38
3.1.2.4 <i>Conclusion</i> .....	38
3.2 EPIDÉMIOLOGIE DE LA RAGE HUMAINE .....	40
3.2.1 <i>La rage humaine dans le monde</i> .....	40
3.2.2 <i>La rage humaine en France</i> .....	40
3.2.3 <i>Conclusion</i> .....	42
<b>4 LES SIGNES CLINIQUES DE LA RAGE .....</b>	<b>42</b>
4.1 LA RAGE HUMAINE.....	42
4.1.1 <i>L'incubation</i> .....	42
4.1.2 <i>La phase prodromique</i> .....	43
4.1.3 <i>La phase d'état</i> .....	43
4.1.3.1 <i>La forme spastique</i> .....	43
4.1.3.2 <i>La forme paralytique</i> .....	43
4.2 LA RAGE ANIMALE .....	44

4.2.1	<i>La rage du chien</i> .....	44
4.2.2	<i>La rage du chat</i> .....	45
4.2.3	<i>La rage du renard</i> .....	45
4.2.4	<i>La rage des chiroptères</i> .....	46
4.2.5	<i>La rage des bovidés</i> .....	46
4.2.6	<i>La rage du loup</i> .....	46
<b>5</b>	<b>DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE</b> .....	<b>47</b>
5.1	LES PRÉLÈVEMENTS .....	47
5.1.1	<i>Les prélèvements intra-vitam</i> .....	47
5.1.2	<i>Les prélèvements post-mortem</i> .....	47
5.2	MISE EN ÉVIDENCE DU VIRUS RABIQUE .....	48
5.2.1	<i>L'immunofluorescence directe</i> .....	48
5.2.2	<i>Isolement du virus rabique sur cultures cellulaires ou par inoculation à l'animal</i> .....	48
5.2.3	<i>Le RREID (Rapid Rabies Enzyme Immuno Diagnostic)</i> .....	48
5.3	IDENTIFICATION DU VIRUS .....	48
5.4	TECHNIQUES MOLÉCULAIRES .....	49
5.5	SÉROLOGIE.....	49
5.6	INTÉRÊT CHEZ L'HOMME.....	49
<b>6</b>	<b>PROPHYLAXIE DE LA RAGE ANIMALE</b> .....	<b>50</b>
6.1	LES ANIMAUX DOMESTIQUES .....	50
6.2	LES ANIMAUX SAUVAGES.....	50
<b>7</b>	<b>PROPHYLAXIE DE LA RAGE HUMAINE</b> .....	<b>53</b>
7.1	GÉNÉRALITÉS.....	53
7.2	ÉPIDÉMIOLOGIE DU RISQUE D'EXPOSITION .....	53
7.3	LES PROTAGONISTES DE LA PROPHYLAXIE .....	54
7.4	LES MOYENS DE LA PROPHYLAXIE.....	54
7.4.1	<i>La vaccination</i> .....	54
7.4.1.1	Les vaccins.....	54
7.4.1.2	Les indications .....	55
7.4.1.3	Les contre-indications .....	55
7.4.2	<i>La sérothérapie</i> .....	56
7.4.2.1	Les immunoglobulines spécifiques antirabiques .....	56
7.4.2.2	Les indications .....	56
7.4.2.3	Les contre-indications .....	56
7.5	LE TRAITEMENT APRÈS EXPOSITION .....	57
7.5.1	<i>Les soins non spécifiques</i> .....	57
7.5.2	<i>Le traitement antirabique</i> .....	57
7.5.2.1	Les indications .....	57
7.5.2.2	Les modalités .....	61
7.5.2.2.1	La vaccination.....	61
7.5.2.2.2	La sérothérapie.....	62
7.6	LA PRÉVENTION DE LA RAGE AVANT EXPOSITION .....	62
7.6.1	<i>Les indications</i> .....	62
7.6.2	<i>Les modalités</i> .....	63

<b>ETUDE</b> .....	<b>65</b>
<b>1 OBJECTIFS</b> .....	<b>66</b>
<b>2 MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>66</b>
2.1 LA POPULATION .....	66
2.2 DONNÉES RECUEILLIES .....	66
2.3 MÉTHODE DE RECUEIL DES DONNÉES .....	67
2.4 STATISTIQUES .....	67
<b>3 RÉSULTATS DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>68</b>
3.1 LA POPULATION .....	68
3.2 LA CONTAMINATION .....	68
3.2.1 <i>Lieu d'exposition</i> .....	68
3.2.2 <i>Période d'exposition</i> .....	69
3.2.3 <i>Espèce animale à l'origine de la contamination</i> .....	70
3.2.4 <i>Statut vaccinal antirabique de l'animal</i> .....	71
3.2.5 <i>Etat de l'animal</i> .....	71
3.2.6 <i>Caractérisation de la blessure provoquée par l'animal</i> .....	72
3.2.6.1 Catégorisation de la lésion en fonction des critères de gravité du CAR de Nancy .....	72
3.2.6.2 Catégorisation de la lésion en fonction des critères OMS .....	72
3.2.6.3 Interposition de vêtement.....	73
3.2.6.4 Localisation de la morsure .....	73
3.2.7 <i>Délai entre la morsure et la consultation antirabique</i> .....	73
3.3 LA THÉRAPEUTIQUE .....	74
3.3.1 <i>Le médecin responsable de la décision au CAR de Nancy</i> .....	74
3.3.2 <i>Prévention du tétanos</i> .....	75
3.3.2.1 Statut vaccinal des patients .....	75
3.3.2.2 Réalisation d'une injection de rappel de la vaccination antitétanique .....	75
3.3.2.3 Analyse statistique concernant la prévention antitétanique .....	76
3.3.3 <i>Antibiothérapie</i> .....	77
3.3.3.1 Présentation des résultats .....	77
3.3.3.2 Analyse statistique concernant l'antibiothérapie .....	78
3.3.4 <i>Le traitement antirabique</i> .....	80
3.3.4.1 Traitement décidé.....	80
3.3.4.2 Traitement antirabique décidé en fonction du médecin .....	81
3.3.4.3 Traitement vaccinal décidé en fonction du statut vaccinal antirabique de l'animal agresseur .....	83
3.3.4.4 Traitement décidé en fonction de la gravité des lésions .....	83
3.3.4.5 Traitement antirabique effectué .....	84
3.3.4.6 Traitement effectué en fonction du traitement décidé .....	85
3.3.4.7 Interruption du traitement antirabique et motifs .....	87
3.3.4.8 Lettre de rappel .....	87
3.3.4.9 Analyse statistique concernant le traitement antirabique.....	88
3.3.4.10 Exposé des trois observations de contact avec un animal enragé.....	90
3.3.4.10.1 Première observation.....	90
3.3.4.10.2 Deuxième observation.....	91
3.3.4.10.3 Troisième observation.....	91

<b>4 DISCUSSION .....</b>	<b>93</b>
4.1 COMPARAISON DES DONNÉES DU CAR DE NANCY AUX DONNÉES NATIONALES .....	93
4.1.1 <i>La population</i> .....	93
4.1.2 <i>La contamination</i> .....	94
4.1.3 <i>Le traitement antirabique</i> .....	98
4.1.3.1 Répartition des différents protocoles utilisés.....	101
4.1.3.2 Interruption de traitement et motifs .....	101
4.2 DISCUSSION AFIN D’OPTIMISER LE RELEVÉ DES DONNÉES ET D’HARMONISER LES DÉCISIONS THÉRAPEUTIQUES .....	102
4.2.1 <i>Intérêt de la classification OMS</i> .....	102
4.2.2 <i>La prévention du tétanos</i> .....	103
4.2.3 <i>Instauration d’une antibiothérapie</i> .....	103
4.2.4 <i>Le traitement antirabique</i> .....	104
4.2.5 <i>La lettre de rappel</i> .....	105
4.2.6 <i>Proposition d’harmonisation des pratiques médicales</i> .....	105
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>115</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>118</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>126</b>

## INDEX DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 :	Le genre Lyssavirus.....	25
Photo 1 :	Virus rabique (en microscopie électronique).....	26
Figure 1 :	Schéma de la structure du virus rabique.....	27
Photo 2 :	Neurone infecté par le virus rabique (en microscopie électronique).....	32
Figure 2 :	Rage animale en France de 1968 à 1990.....	36
Figure 3 :	Rage animale en France de 1990 à 1994.....	36
Tableau 2 :	Cas de rage de chauve-souris autochtones répertoriés en France.....	37
Tableau 3 :	Animaux enrégés diagnostiqués en France depuis 1989.....	39
Figure 4 :	Histogramme : Cas de rage animale en France de 1989 à 2000.....	52
Tableau 4 :	Conduite à tenir pour le traitement après exposition.....	59
Tableau 5 :	Conduite à tenir en fonction des caractéristiques de l'animal.....	60
Photo 3 :	Louis Pasteur dans son laboratoire.....	64
Figure 5 :	Histogramme : Fréquence des morsures dans l'année.....	69
Figure 6 :	Camembert : Répartition des animaux agresseurs.....	70
Figure 7 :	Histogramme : Fréquence des morsures dans l'année.....	96
Figure 8 :	Cercles concentriques : Espèces animales.....	97
Figure 9 :	Cercles concentriques éclatés : Proportion de traitements antirabiques en fonction de la catégorie OMS.....	100
Figure 10 :	Pour la science.....	117

# **INTRODUCTION**

La rage est une zoonose qui touche les mammifères et dont le vecteur principal dans le monde est le chien. Cette maladie contagieuse se manifeste sous la forme d'une encéphalo-myéélite dont l'agent causal est le virus rabique, et qui peut accidentellement être transmise à l'homme par la morsure d'un animal enragé.

La plus ancienne mention connue provient de Mésopotamie (60) et date du XXIII<sup>e</sup> siècle avant J.-C. comme l'atteste le code d'Eshunna dans lequel sont inscrits des lois qui prévoient des amendes pour les propriétaires de chiens mordeurs : « Si un chien est fou et si les autorités ont porté ce fait à la connaissance de son propriétaire ; si ce dernier ne le garde pas chez lui, s'il mord un homme et provoque sa mort, il devra payer deux tiers d'un mina (40 shekels) d'argent. S'il mord un esclave et provoque sa mort, il paiera 15 shekels d'argent. »

Ce texte montre que l'on connaissait déjà la transmission de la maladie par le chien et le caractère fatal de celle-ci.

Démocrite (500 ans avant J.-C.), Aristote (322 ans avant J.-C.) ont décrit la rage humaine et Celsus (100 ans après J.-C.) a identifié le symptôme caractéristique de la maladie : l'hydrophobie. C'est encore lui qui préconise la cautérisation des plaies, seul thérapeutique censée évoquée jusqu'au travaux de Galtier et de Pasteur à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle.

En effet, c'est dans les années 1880 que la vaccination anti-rabique est réalisée expérimentalement chez l'animal par Galtier et en 1885 sur l'homme par Pasteur (60).

La rage est la seule pathologie pour laquelle le traitement curatif consiste en une vaccination, technique habituellement destinée à la prévention. De nos jours, cette redoutable maladie sévit encore à travers le monde, tuant 30 000 à 50 000 personnes par an, particulièrement en Asie.

Dans une première partie, nous rappellerons à partir d'une revue récente de la littérature les connaissances générales sur la rage, notamment l'épidémiologie actuelle de celle-ci.

La seconde partie sera consacrée à une évaluation rétrospective de l'activité du Centre AntiRabique (CAR) de Nancy à partir des dossiers des patients qui y furent suivis au cours des années 1998 et 1999. En fonction des résultats de cette étude, nous essayerons de proposer une harmonisation des pratiques des médecins du CAR.

# **LA RAGE**

## **GENERALITES**

# 1 LE VIRUS RABIQUE

## 1.1 Classification

Le virus de la rage appartient à la famille des rhabdoviridae, et au genre Lyssavirus (1). Dans le genre Lyssavirus, 5 sérotypes ont été caractérisés (16). Le sérotype 1 comprend toutes les souches de virus rabique (rage sauvage, rage des rues, les souches de rage fixe et les souches vaccinales). Les autres sérotypes sont considérés comme des virus apparentés à la rage (tableau 1).

## 1.2 Caractères structuraux

L'aspect morphologique en microscopie électronique (photo 1) a été étudié après fixation, sur coupes ultra-fines, ainsi qu'après purification et concentration des liquides surnageants de cultures cellulaires et dans les tissus d'animaux infectés (2). Le virus rabique se présente comme une balle de fusil ou un obus, arrondi à une extrémité et aplati à l'autre, d'un diamètre de 75 nm et d'une longueur moyenne de 180 nm (variant de 130 à 300 nm)(fig.1). Il est constitué d'une nucléocapside étroitement entourée d'une enveloppe lipoprotidique (23).

La nucléocapside est composée d'un brin d'ARN monocaténaire associé à trois protéines :

- la nucléoprotéine N de 450 acides aminés, constituant structural majeur, qui protège l'ARN du virus.
- la phosphoprotéine NS ou M1, de 297 acides aminés.
- la protéine L, de 2142 acides aminés, qui joue le rôle de transcriptase.

Elle possède une structure hélicoïdale à révolution vers la droite.

L'enveloppe est composée d'une double membrane phospholipidique hérissée de spicules d'une taille de 9 nm de long et de nature glycoprotéique (glycoprotéine G) sur sa face externe. Sa face interne contient la protéine M ou M2 (202 acides aminés) (fig.2). La glycoprotéine G, protéine majoritaire représentant le tiers des protéines du virus, permet la fixation sur les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs de surface. Elle induit la production d'anticorps neutralisant dans l'organisme infecté (23).

**Tableau 1** : Le genre Lyssavirus

Sérotype	Génotype	Nom du virus	Distribution géographique	Espèces concernées
Sérotype 1	Génotype 1	RAGE	Dans le monde entier, excepté Australie, Royaume Uni, Irlande, Nouvelle Zélande, Japon, antarctique, Scandinavie	Hommes, carnivores domestiques et sauvages, herbivores, chauves-souris
Sérotype 2	Génotype 2	LAGOS BAT	Nigeria, République Centrafricaine, Afrique du Sud, Zimbabwe, Guinée, Sénégal, Ethiopie	Chauve-souris frugivores, chats, chiens
Sérotype 3	Génotype 3	MOKOLA	Nigeria, République Centrafricaine, Zimbabwe, Cameroun, Ethiopie	Hommes, musaraignes, chats, chiens, rongeurs
Sérotype 4	Génotype 4	DUVENHAGE	Afrique du Sud, Zimbabwe	Hommes, chauve-souris insectivores
Sérotype 5	Génotype 5	EBL1 (European Bat Lyssavirus)	Europe	Hommes, chauve-souris insectivore (genre <i>Epseticus pipistrellus</i> )
Sérotype 5	Génotype 6	EBL2	Europe	Hommes, chauve-souris insectivores (genre <i>Myotis</i> )

**Photo 1** : Virus rabique observé en microscopie électronique  
(Institut Pasteur de Paris)

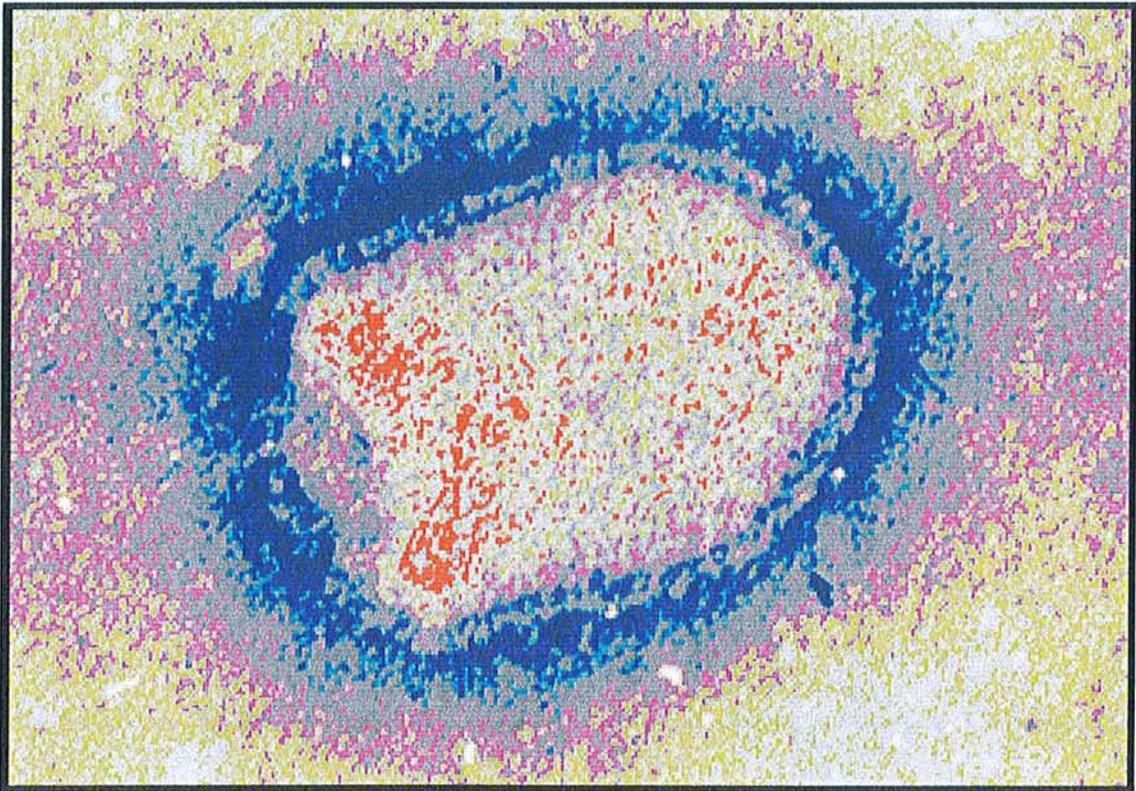
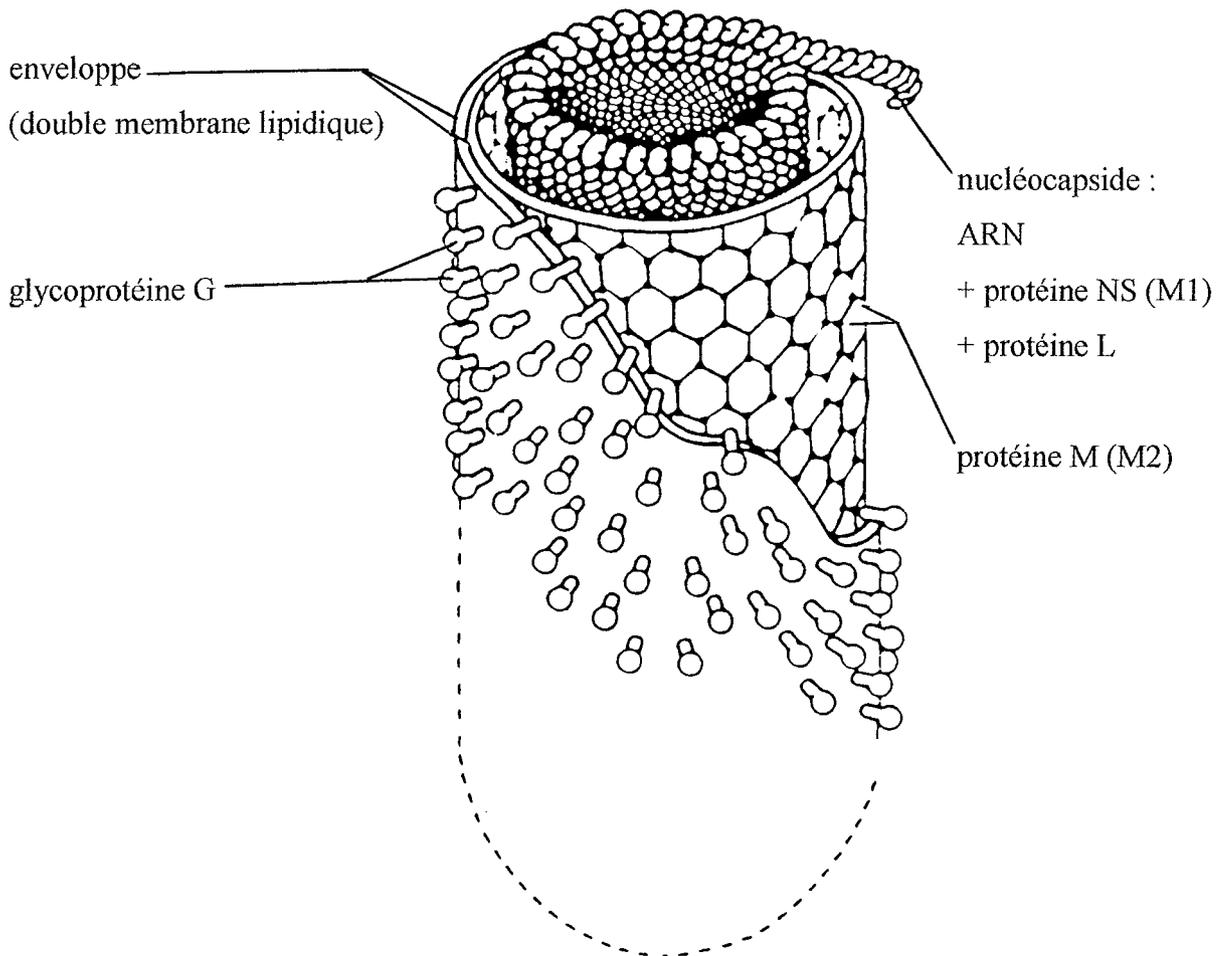


Image téléchargée sur internet à partir du site *pasteur.fr*



**Figure 1** : Schéma de la structure du virus rabique (42)

### **1.3 Propriétés physico-chimiques**

La composition chimique du virion, étudié sur la souche Flury HEP, montre 74 % de protéines, 22 % de lipides, 3% de glucides et 1% d'acide ribonucléique (1).

Ce virus, assez fragile, ne persiste pas dans l'environnement. Il est sensible à de nombreux agents physiques tels que la lumière et les ultraviolets, la dessiccation lente, la chaleur. L'inactivation par chauffage est obtenue en 35 secondes à 60°C, en 15 minutes à 50°C (23). Il se conserve plusieurs jours à + 4°C, et plusieurs années à - 70°C ou lyophilisé et gardé à + 4°C (2).

Il est très sensible aux agents chimiques, en particuliers aux solvants organiques (éther, chloroforme) en raison de la nature lipidique de son enveloppe. Les solutions savonneuses, la plupart des antiseptiques (ammoniums quaternaires, par ex.) et des désinfectants (hypochlorite de sodium, par ex.) exerce une action virucide rapide dans les conditions normales d'utilisation, d'où l'intérêt du lavage et de la désinfection des plaies. Il supporte mal les pH extrêmes (< 5 ou > 10). Par contre, il résiste dans une solution glycinée à 50 % (2).

Ces propriétés physico-chimiques sont mises à profit pour le transport (réfrigération) ou la conservation (glycérine) de prélèvements présumés contenir du virus rabique (23).

### **1.4 Réplication du virus rabique**

L'ARN génomique du virus rabique est de polarité négative. Il n'est donc pas infectieux en tant que tel. Après pénétration dans la cellule, l'ARN génomique est transcrit en ARN messagers positifs qui permettront la synthèse des protéines virales, puis répliqué en un génome complet positif qui servira de patron pour la synthèse d'un nouveau brin d'ARN négatif (2). Cette réplication a lieu dans le cytoplasme de la cellule infectée.

### **1.5 Multiplication du virus rabique**

#### **1.5.1 *In vivo***

Dans les conditions naturelles, après inoculation périphérique (le plus souvent par morsure), le virus pénètre rapidement dans les terminaisons nerveuses. Il suit alors le flux axonal et progresse de façon centripète vers les centres nerveux supérieurs. Là, il trouve les conditions

optimales de réplication, entraînant la formation des corps de Negri dans les neurones, inclusions cellulaires qui correspondent aux nucléocapsides virales nouvellement formées. Il s'en suit une diffusion centrifuge, toujours par voie nerveuse, lui permettant de gagner les organes périphériques, et en particuliers les glandes salivaires, mais aussi le pancréas, les surrénales, l'œil, le poumon, la peau, ... La salive est ainsi la voie essentielle d'excrétion du virus et le support classique de la contamination à la faveur des morsures (23).

Dans les conditions expérimentales, l'inoculation intra-cérébrale aux animaux sensibles fût la première technique utilisée par Pasteur pour la multiplication du virus.

La multiplication *in ovo* sur des embryons de poulet et de canard, après des passages en série (LEP = Low Egg Passage et HEP = High Egg Passage), a permis d'obtenir des souches de virus rabique atténuées utilisées dans la production de vaccins animaux. C'est le cas des souches Kissling, Kelev et Flury (23).

### **1.5.2 *In vitro***

La multiplication virale est facilement obtenue sur de nombreux systèmes cellulaires d'origine animale ou humaine (45) :

- les cellules de premier explant de mammifères telles que les cellules rénales de souris, hamster, porc, mouton, singe, fœtus de veau, fibroblastes d'embryon de poulet, glandes salivaires de chien, de lapereau.
- les cellules diploïdes telles que les cellules pulmonaires humaines.
- les cellules de lignée continue telles que les cellules gliales de souris, cellules rénales de hamster ou de chien, fibroblastes de vipère.

## **2 PATHOGENIE DE L'INFECTION RABIQUE**

### **2.1 Modes de contamination**

Le principal mode de contamination est la morsure par un animal enragé, permettant le passage du virus présent dans la salive de l'animal à travers l'effraction cutanée (62). De la

même façon, la griffure et le léchage d'une peau érodée peuvent être à l'origine d'une contamination. La transmission par voie muqueuse sans effraction est possible. La transmission par voie aérienne, dans les conditions naturelles, est tout à fait exceptionnelle. Elle a été observée dans une grotte du Texas où deux personnes qui avaient pénétré dans cette grotte peuplée de millions de chauve-souris insectivores, et qui n'avaient pas été mordues par ces chiroptères, décédèrent de rage en 1956 et 1959 (2). La réalité de ce mode de contamination a été vérifiée expérimentalement sur des renards et des coyotes introduits dans cette grotte, ainsi qu'en laboratoire sur des souris et des cobayes exposés à des aérosols de virus fixe (62). Des cas de contamination par greffe de cornée ont également été rapportés dans différents pays.

## **2.2 Multiplication locale du virus**

Au niveau de la plaie, le virus rabique peut se multiplier dans les cellules musculaires avant de migrer vers le système nerveux. Sa présence est détectable pendant deux à trois jours au point d'inoculation (62).

## **2.3 Pénétration dans le système nerveux périphérique**

La phase neurotrope de l'infection rabique commence quand les particules virales sont internalisées, vraisemblablement au niveau des terminaisons nerveuses périphériques (62).

## **2.4 Migration centripète du virus :**

Contrairement à la plupart des infections virales, la dissémination du virus vers le système nerveux central se fait sans intervention d'une phase virémique (62). De nombreuses expériences ont permis de mettre en évidence la migration du virus à travers le flux axoplasmique rétrograde passif (interruption mécanique de la migration par ligature ou section de nerf, interruption chimique par la colchicine ou la vinblastine).

## **2.5 Infection du système nerveux central :**

Les neurones sont les cellules cibles préférentielles pour la multiplication du virus rabique, toutefois, les cellules gliales sont également atteintes. Les neurones infectés sont identifiables par la présence d'inclusions virales visibles après coloration histologique (photo 2). Ces inclusions appelées corps de Négri sont présentes exclusivement dans le cytoplasme. L'étude histopathologique ne montre pas de grandes altérations cellulaires. Les réactions inflammatoires sont souvent discrètes et il n'y a pas ou peu de lésions de démyélinisation. C'est l'altération progressive des fonctions nerveuses consécutive à cette infection qui conduira inéluctablement à la mort du sujet contaminé.

## **2.6 Migration centrifuge du virus :**

Après une phase de multiplication dans le système nerveux central, le virus va diffuser de façon centrifuge par le système nerveux périphérique et atteindre ainsi les différents organes. Chez les carnivores, l'infection des glandes salivaires permet la transmission par morsure et ainsi le maintien de la rage dans la nature.

**Photo 2** : Neurone infecté par le virus rabique  
(Institut Pasteur de Paris)

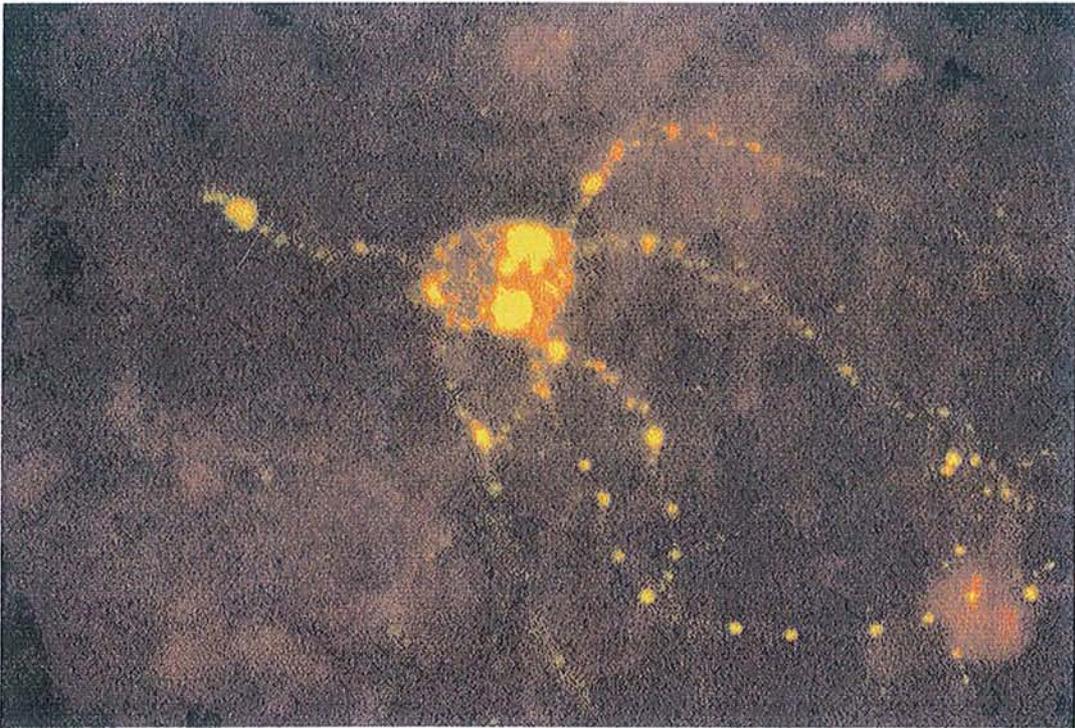


Image téléchargée sur internet à partir du site *pasteur.fr*

On remarque que les inclusions virales révélées par immunofluorescence sont présentes dans le cytoplasme et dans les prolongements dendritiques. Le noyau cellulaire est respecté.

## **3 EPIDEMIOLOGIE**

### **3.1 Epidémiologie de la rage animale**

#### **3.1.1 La rage animale dans le monde**

Jusqu'à la moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, le chien constitue le vecteur et le réservoir majeur du virus rabique dans le monde. En Europe, l'origine de l'épidémie spécifique de rage vulpine semble se situer entre 1940 et 1950. L'hypothèse la plus probable concernant l'origine du virus vulpin est une adaptation du virus canin au renard (12). Tour à tour, tous les pays d'Europe occidentale sont touchés : la RDA en 1947, l'Autriche en 1948, la RFA en 1950, la Hongrie en 1954, le Danemark en 1964, la Belgique en 1966, la Suisse en 1967, la France en 1968, la Hollande en 1974, la Yougoslavie en 1977 et l'Italie en 1980. Le front qui progressait à une allure annuelle de 30 à 40 km ne s'arrête que vers 1980 en France, en Italie et en Belgique. Une vague similaire de rage du chien viverin (espèce de chien sauvage) s'avance vers la Russie et la Pologne(16).

En Amérique du nord, la vague de rage vulpine, probablement issue du foyer de renards polaires, déferle sur le Canada et le nord des Etats-Unis d'Amérique vers 1945. Depuis, elle recule mais le virus semble s'être adapté entre temps, à la mouffette (petit mammifère carmassier) dans l'est et au raton laveur en Floride, co-existant avec la rage des chauves-souris.

En Amérique du Sud, la rage reste essentiellement canine, bien que la maladie des chauves-souris vampires ait été favorisées dans le nord du pays par le développement de l'élevage bovin.

En Afrique, le virus du chien, vecteur et réservoir traditionnel, semble s'être bien adapté à la mangouste, puis au chacal.

Cette évolution de la rage animale sur les différents continents peut s'expliquer par le phénomène « d'adaptation – désadaptation » (12), conséquence de la plasticité génétique du virus rabique. En effet, le chien, vecteur ancestral de la rage, semble capable de léguer son fardeau à d'autres animaux sauvages, principalement carnivores. Ce transfert réversible, qui a pu passer inaperçu au cours des siècles, est particulièrement spectaculaire depuis quelques décennies. Dans certains cas parce que le chien, vacciné par l'homme, est devenu inaccessible, mais le plus souvent, naturellement, parce que le virus peut se désadapter d'une espèce (le chien, par ex.) pour s'adapter à une autre (le renard, par ex.), par mutation

génétique. Les nouveaux variants peuvent alors être sélectionnés et tendre à la dominance par passages successifs. C'est ainsi que dès 1883, L. Pasteur réussit à créer un vaccin atténué pour le chien en seulement six passages d'un virus canin sur des singes. Ces variants rabiques conservent nombre d'antigènes communs qui assurent une immunité croisée lors d'intercontaminations. Ainsi, le virus « canin » tue difficilement le renard et le vaccine très bien contre la rage « vulpine » (et vice versa). En cas de co-existence, l'un des vecteurs a tendance à exclure l'autre car non seulement il le contamine difficilement, mais encore il le vaccine en le mordant.

### **3.1.2 La rage animale en France de mars 1968 à nos jours**

#### **3.1.2.1 La rage vulpine**

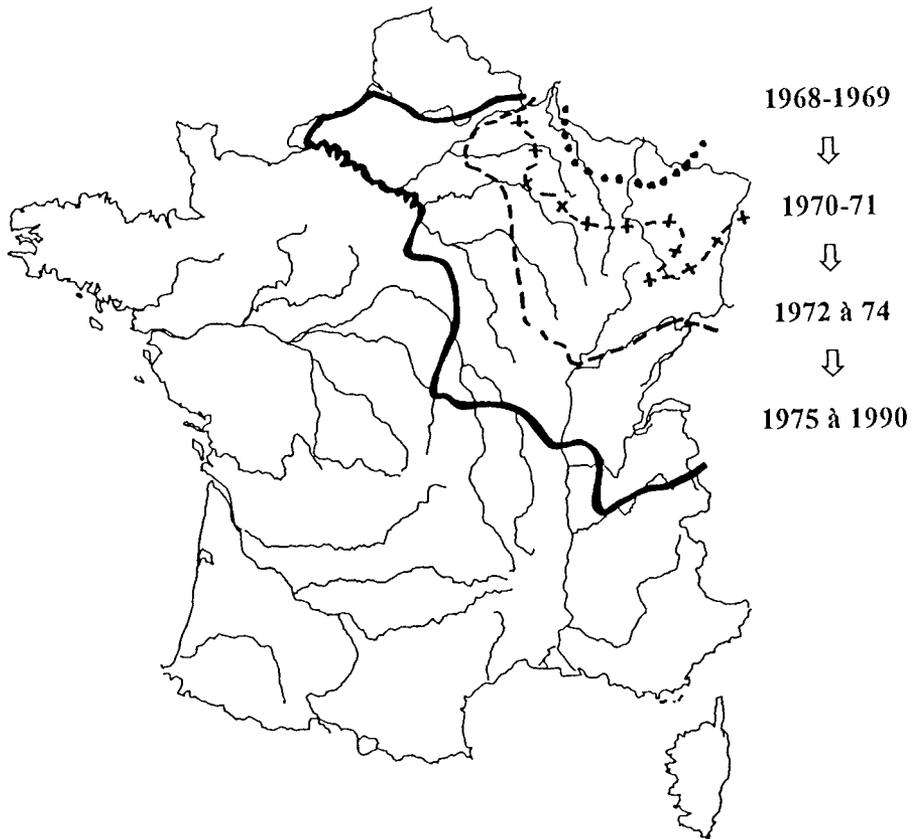
C'est en mars 1968 que la rage du renard pénètre en France par la frontière nord-est, après s'être développée dans les pays limitrophes (5). Celle-ci progresse de proche en proche au rythme de 30 à 40 km par an, au gré des obstacles géographiques. Diverses espèces animales sont plus ou moins contaminées par le renard, en fonction de l'accessibilité qu'elles offrent au renard. Ainsi, parmi les animaux domestiques, ce sont les herbivores (bovins, ovins et caprins) qui sont les plus touchés car ils vivent à l'extérieur la plus grande partie de l'année. De même, les chiens sont moins exposés que les chats qui ont tendance à divaguer. L'incidence de la rage chez les différentes espèces animales dépend également de leur sensibilité propre à la souche virale du renard. De 1968 à 1975, la progression du front est continue et s'accompagne d'une augmentation exponentielle du nombre de cas de rage. Une limitation des populations de renards par destruction (empoisonnement, gazage des terriers, tir au fusil) est organisée parallèlement à une prévention médicale au niveau des animaux domestiques et de l'homme. On remarque dès 1975 un ralentissement de l'avancée du front de rage (fig. 2). Plusieurs hypothèses pour expliquer ce phénomène furent émises, mais aucune n'était vérifiable (5):

- effets de la limitation des populations de renards
- effets de la prévention
- effets d'une mutation du virus.

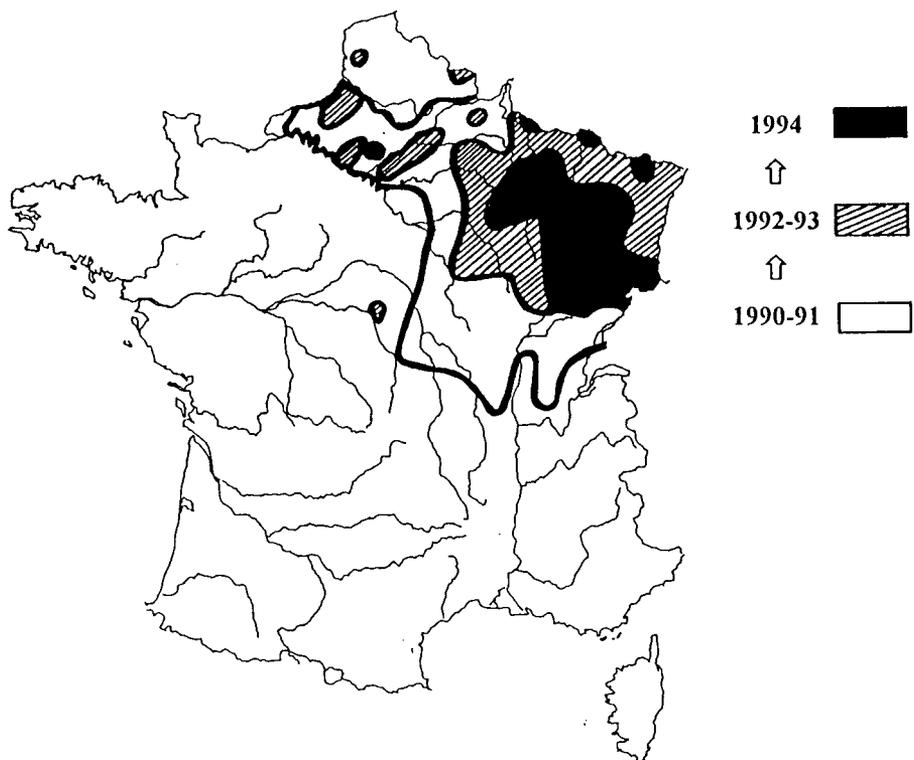
Une nouvelle flambée de rage reprend dès 1981, marquée par une reviviscence de foyers anciens. Jusqu'en 1986, le front avance à certains endroits (la région parisienne est touchée en 1984) tandis qu'il recule à d'autres, le total des surfaces contaminées restant stable. C'est au

cours de cette année 1986 que les premières opérations de vaccination orale des renards débutent en France. La Suisse avait expérimenté avec succès ce procédé dès 1978 et la vaccination entreprise en Haute-Savoie, appuyée par la Suisse, libère ce département dès 1989. Les premières campagnes de vaccinations ne donnent pas les résultats escomptés en raison de surfaces traitées trop réduites. C'est en 1989 et 1990, années au cours desquelles le nombre de cas de rage animale atteint des records, qu'est mise en place une barrière immunitaire continue de la Manche à la frontière Suisse et au Rhin, afin de protéger le sud-ouest de la France. Elle couvre 54 792 km<sup>2</sup>, soit près de 41 % de la zone contaminée. La vague de rage vient s'y briser au printemps 1990. Ensuite, la vaccination des renards se fait en remontant progressivement vers le nord-est jusqu'à atteindre les frontières. En 1992, la totalité de la zone contaminée est couverte en totalisant 192 418 km<sup>2</sup> de surface traitée. Au fur et à mesure de l'élimination de la rage des zones traitées (fig. 3), la surface vaccinée diminue en conséquence. Enfin, en 1999, aucun cas de rage autochtone n'est enregistré (35) et seule les zones frontalières avec l'Allemagne sont traitées. Le dernier cas de rage vulpine remonte à décembre 1998 et concernait un chat en Moselle, à 500 mètres de la frontière Sarroise (7). En conséquence, il ne reste plus que 5 départements encore déclarés comme infectés par la rage vulpine en France par arrêté du 28 juillet 1999 émanant du ministère de l'agriculture et de la pêche. Ce sont les Ardennes, la Meurthe-et-Moselle, la Moselle, la Meuse et le Bas-Rhin. Pour qu'un département soit déclaré indemne de rage, trois conditions doivent être réunies : un minimum de trois ans sans cas de rage, l'absence de cas diagnostiqué dans les départements limitrophes et un éloignement suffisant du front de rage (36).

**Figure 2 : Rage animale en France de 1968 à 1990 (5)**



**Figure 3 : Rage animale en France de 1990 à 1994 (5)**



### 3.1.2.2 Epidémiologie de la rage des chiroptères

En Europe, l'espèce concernée par la rage est la sérotine commune (*Eptesicus serotinus*), fréquente à proximité des habitations. Le virus en cause est EBL1 (sérogénotype 5 de Lyssavirus). De 1989, année d'apparition de cette forme de rage en France, à 2000, 7 cas de rage sur chauves-souris autochtones sont répertoriés en France, dont 3 en Meurthe-et-Moselle (tableau 2). Un cas de rage sur une roussette d'Egypte est enregistré en mai 1999 (8). Il s'agissait d'un animal d'importation infecté par une souche africaine de Lyssavirus (souche Lagos Bat, sérogénotype 2).

**Tableau 2** : Cas de rage sur chauve-souris autochtones répertoriés en France (3)

Date	Ville	Département	Espèce de chauve-souris	Souche de virus
13/09/89	BRIEY	Meurthe-et-Moselle	Sérotine	EBL 1
04/10/89	BAINVILLE/MADON	Meurthe-et-Moselle	Sérotine	EBL 1
16/10/95	BOURGES	Cher	Sérotine	EBL 1
14/03/97	CHAMPIGNEULLES	Meurthe-et-Moselle	Sérotine	EBL 1
18/03/98	MORLAIX	Finistère	Sérotine	EBL 1
08/02/00	PREMILHAT	Allier	Sérotine	EBL 1
28/03/00	PLOUNEOUR MENEZ	Finistère	Sérotine	Non déterminée

### 3.1.2.3 Epidémiologie de la rage canine

Depuis 1968, 18 cas de rage canine ont été recensés en France. Tous semblent être des cas d'importation. Sur 12 cas d'origine clairement identifiée, 8 chiens sont nés dans des pays d'endémie rabique, 4 autres y ont séjourné temporairement (4). Dans 5 cas, l'importation est fortement suspectée en raison des circonstances de découverte de l'animal enragé (éloignement de foyers de rage vulpine, proximité d'un aéroport international ou d'un camp de nomades). Le dernier cas concerne un chien abandonné au mois de juin 1998 à Nîmes (6). Le typage du virus a révélé qu'il s'agissait d'une souche canine présentant des similitudes avec un isolat égyptien.

Sur ces 18 cas, 4 chiens sont contaminés en chaîne en 1983. Ainsi, un particulier revient de Sierra Leone avec un chien enragé à Morlaix. Il reçoit la visite d'un Vendéen accompagné de son chien qui contracte la rage à cette occasion, contaminant deux autres chiens de retour en Vendée. Ici, l'homme est directement responsable de la translocation de la maladie à deux reprises et du départ d'une enzootie de rage canine (4).

### 3.1.2.4 Conclusion

Concernant la lutte contre la rage vulpine, les campagnes de vaccination du renard semblent avoir porté leurs fruits (13). Le nombre de cas de rage animale a considérablement diminué en France (tableau 4). Toutefois, une coopération européenne est nécessaire pour une stratégie vaccinale coordonnée de part et d'autre des frontières qui devrait permettre l'élimination de cette forme de rage.

Concernant la rage des chiroptères, l'action sanitaire principale consiste à maintenir une surveillance épidémiologique et à assurer l'information du public et des professionnels de santé car la vaccination des vecteurs n'est pas envisagée. De plus, les vaccins à usage humain disponibles actuellement ne protègent pas ou de façon partielle contre les Lyssavirus responsables de la rage des chauves-souris (35). Toutefois, le traitement séro-vaccinal des morsures de chauve-souris apparaît constamment efficace (55).

La rage canine peut être évitée en respectant les règlements sanitaires internationaux. Le cas du chien importé de Sierra Leone démontre qu'une enzootie peut très rapidement se déclarer. Nous pouvons rappeler ici que si les rongeurs peuvent être infectés expérimentalement, ils ne jouent aucun rôle dans le cycle naturel de la rage (40). Les traitements institués à la suite

d'exposition à des rongeurs divers sont trop nombreux, ils représentaient encore 2,5 % des traitements antirabiques institués en France en 1999 (35).

**Tableau 3** : Animaux enrégés diagnostiqués en France depuis 1989 (25, 7, 3)

Année	Renards	Chats	Chiens	Chauve-souris	Animaux
1989	3340	117	52	2	4212
1990	2046	82	49	0	2983
1991	1683	83	38	0	2165
1992	1000	49	30	0	1285
1993	198	11	4	0	261
1994	74	3	2	0	99
1995	26	0	1	1	39
1996	10	2	0	0	17
1997	1	0	0	1	2
1998	1	1	1	1	4
1999	0	0	0	1	1
2000 (1 <sup>er</sup> sem.)	0	0	0	2	2

La dernière colonne de ce tableau est illustré par la figure 4.

## **3.2 Epidémiologie de la rage humaine**

### **3.2.1 La rage humaine dans le monde**

Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la rage est classée au dixième rang des maladies infectieuses mortelles. Entre 35 000 à 50 000 décès par an lui sont attribués (36). Elle prédomine dans les zones tropicales où la rage canine sévit encore (48). Quelques dizaines de cas sont rapportés chaque année en Afrique ou en Amérique du Sud et seulement quelques cas en Amérique du Nord et en Europe. Elle est responsable de dizaines de milliers de morts chaque année en Asie du Sud-Est et surtout dans le sous-continent indien. L'incidence de la rage humaine est estimée à 3 décès pour 100 000 habitants en Inde. L'absence de contrôle vétérinaire, d'un programme de vaccination spécifique et d'une politique de prophylaxie post-exposition efficace expliquent en grande partie cette situation géographique aux dépens des pays du tiers monde.

Dans plus de 90 % des cas, c'est la rage canine ou rage des rues qui est en cause (51). L'animal mordeur est le chien, plus rarement le chat. Dans les pays où la rage canine a été contrôlée, la rage selvatique (ou rage des animaux sauvages) est à l'origine des contaminations humaines, soit directement (morsure par un animal sauvage), soit indirectement (morsure par un animal domestique lui-même contaminé par un animal sauvage). Enfin, les rares cas de contamination inter-humaine observés sont secondaires à des greffes de cornées prélevées sur des sujets décédés d'affections neurologiques dont l'étiologie était inconnue au moment du prélèvement. Ce fût le cas à huit reprises entre 1980 et 1994 (51), dont une fois en France en 1979 (2).

### **3.2.2 La rage humaine en France**

Le dernier cas de rage humaine autochtone en France remonte à 1924 (48). La rage canine a sévi jusqu'en 1941. De 1941 à 1968, la France est restée indemne de rage. La réintroduction de la rage selvatique en 1968 n'a pas entraîné de cas de rage humaine. Entre 1970 et 1993, 14 patients décèdent de rage importée, contractée lors d'un séjour en pays d'enzootie canine. Cinq patients ont été contaminés en Afrique Noire, huit en Afrique du Nord et un au Mexique. L'animal suspect est connu dans neuf cas (huit chiens et un chat). Un patient (hospitalisé à Nancy dans le service des maladies infectieuses et tropicales du Pr DUREUX) est décédé en 1979 à la suite d'une greffe de cornée prélevée chez une patiente mordue en Egypte et

décédée dans un tableau neurologique pour lequel l'étiologie n'avait pas été retrouvée. Le diagnostic a été porté à l'autopsie pratiquée après l'apparition de la maladie chez le sujet greffé (28).

Depuis 1994, cinq autres cas sont survenus en France :

Le premier cas est celui d'un malien, mordu par un chien mi-septembre 1994 au Mali (30). Il reçoit sur place une seule injection vaccinale de nature inconnue. En décembre 1994, le diagnostic clinique de rage est porté. Les prélèvements réalisés en début d'hospitalisation sont négatifs. Il décède brutalement au 11<sup>e</sup> jour de la maladie. Les examens pratiqués *post-mortem* mettent en évidence la présence de virus dans le cerveau.

Le second cas, survenu en mars 1996 à la Réunion, concerne un enfant de trois ans et demi, mordu deux mois auparavant par un chien à Madagascar (52).

Dans la même année, deux adultes mordus en Algérie sont victimes de la rage, un homme de 60 ans suite à une morsure survenue deux mois auparavant et un homme 71 ans mordu par son chien un mois auparavant, lui-même mort le lendemain de la morsure (52).

Enfin, le dernier cas concerne une femme de 50 ans décédée en février 1997 (33). Elle avait été mordue en Inde six semaines auparavant. Les plaies, multiples et profondes, étaient localisées au niveau des membres inférieurs et ont été suturées précocement. La vaccination antirabique avait été initiée dès le lendemain de la morsure (Rabipur®, Behring), renouvelée à J3 dans un hôpital local et poursuivie à son retour en France (Vaccin Rabique Pasteur®). Deux semaines après la morsure, des paresthésies apparaissent au niveau de la plaie. Quatre semaines après la morsure, un tableau de rage paralytique s'installe et conduit au décès de la patiente après deux semaines d'évolution. L'ARN du virus de la rage est mis en évidence *intra-vitam* dans les échantillons de salive et de LCR. Les examens *post-mortem* sont également positifs. Il faut noter que la patiente a suivi une prophylaxie antipalustre par Savarine® (association de chloroquine et proguanil) dont la dernière prise a eu lieu une semaine avant la morsure. Or, il a été démontré que les antipaludéens (chloroquine et méfloquine) sont responsables d'une mauvaise réponse au traitement antirabique (44, 11). Bien que la dernière prise de Savarine® ait eu lieu une semaine avant la morsure, l'imprégnation de chloroquine était encore très importante car cette molécule possède une demi-vie longue égale à  $15 \pm 3$  jours (65). Il s'agit là d'un authentique cas d'échec du traitement qui peut être imputé à l'absence de sérothérapie et à la suture immédiate des plaies profondes, associées à une incubation courte (33), mais également à une mauvaise réponse au traitement antirabique favorisée par un antipaludéen.

### **3.2.3 Conclusion**

La rage des rues sévit encore dans de nombreuses régions du monde où elle cause des dizaines de milliers de décès humains. En France, les dix neuf cas de rage humaine recensés entre 1970 et 1997 sont tous des cas d'importation. Il apparaît donc nécessaire d'informer les voyageurs qui se rendent dans les pays d'enzootie rabique. Sachant que nombre de ces pays ne disposent pas de vaccin antirabique ou encore, que les seuls vaccins éventuellement disponibles sont des vaccins préparés sur encéphale d'animaux, la vaccination avant exposition est alors particulièrement recommandée.

## **4 LES SIGNES CLINIQUES DE LA RAGE**

### **4.1 La rage humaine**

La rage humaine se manifeste comme une myélo-encéphalite aiguë survenant après morsure par un animal infecté, domestique ou sauvage.

#### **4.1.1 L'incubation**

Elle est totalement asymptomatique. Sa durée dépend de la quantité de virus inoculée, du nombre et de la profondeur des morsures, du siège et de la richesse en terminaisons nerveuses de la zone mordue. La morsure est d'autant plus grave qu'elle se situe dans des zones richement innervées comme les extrémités des membres (mains et pieds), les organes génitaux ou dans des zones proches du cerveau comme la tête. En moyenne de 3 à 4 semaines, l'incubation peut varier de 10 jours à plusieurs mois, voire plusieurs années (10). Dans 85 % des cas, elle dure entre 35 et 90 jours. Dans 10 % des cas, elle dure moins de 20 jours et dans 5 % des cas, plus de 3 mois (2).

## **4.1.2 La phase prodromique**

Les premiers signes cliniques apparaissent avec des signes généraux non spécifiques tels que fièvre, asthénie, myalgies diffuses et des signes plus caractéristiques au niveau de la région de la morsure (souvent déjà cicatrisée) tels que douleur, prurit, paresthésies. Des troubles neuro-psychiatriques peuvent survenir tels que tristesse, anxiété, irritabilité, insomnie. Après cette phase prodromique durant environ une semaine, s'installe la phase d'état proprement dite.

## **4.1.3 La phase d'état**

Au cours de cette phase, les troubles du caractère s'accroissent, accompagnés d'une anxiété majeure. Les douleurs irradiées augmentent et la fièvre peut rapidement s'élever à 42 °C.

On distingue deux formes cliniques principales.

### **4.1.3.1 La forme spastique**

Encore appelée forme furieuse, c'est la forme classique de la rage humaine. Elle est caractérisée par de violentes contractures musculaires du larynx, du pharynx, du diaphragme avec parfois un arrêt respiratoire et un opisthotonos. Les excitations sensorielles lumineuses, auditives, ou tactiles déclenchent des crises spastiques très douloureuses. La déglutition est impossible. L'hydrophobie est le signe pathognomonique de la rage humaine. La simple vue d'un verre d'eau ou le bruit de l'eau qui coule peut déclencher ces crises. L'hyperexcitabilité nerveuse peut se traduire également par une aérophobie, des épisodes de désorientations et d'hallucinations au cours desquels le malade peut se montrer agressif envers son entourage. Ces épisodes furieux sont espacés par des périodes d'abattement pendant lesquelles le patient, très angoissé, retrouve toute sa conscience. Il conserve sa lucidité intacte jusqu'à l'apparition du coma terminal, précédé de peu par une paralysie flasque généralisée. La mort survient en général en une dizaine de jours, en l'absence de réanimation, par paralysie cardio-respiratoire lorsque les centres bulbaires sont atteints (10).

### **4.1.3.2 La forme paralytique**

Dans un certain nombre de cas, après un début classique, une paralysie flasque s'installe, souvent localisée au niveau du membre mordu. Puis cette paralysie s'étend progressivement pour finalement atteindre les muscles de la déglutition et de la respiration, provoquant ainsi la

mort. La durée d'évolution de cette forme clinique est plus longue, mais le pronostic est identique (10). Dans cette forme, le diagnostic est rendu particulièrement difficile lorsque la notion de morsure fait défaut. Dans une encéphalite d'étiologie indéterminée, il faut toujours penser à la possibilité d'une encéphalite rabique.

## 4.2 La rage animale

### 4.2.1 La rage du chien

La propagation de la rage du chien se fait par morsures d'un congénère ou d'un animal sauvage (renard).

L'incubation dure généralement de 3 semaines à 3 mois, mais peut dépasser 6 mois (2). Elle semble dépendre du siège et du nombre de morsures reçues par le chien. L'animal élimine du virus dans la salive plusieurs jours avant l'apparition des premiers symptômes et dans 80 % des cas dans les 48 heures qui les précèdent.

Les prodromes de la maladie se manifestent par une élévation de la température corporelle et des troubles du comportement. L'animal peut être soit abattu, recherchant le calme et l'obscurité ; soit excité, mordillant la zone ou il a été mordu, pourchassant des mouches invisibles ou se précipitant sur tout ce qui bouge. L'animal refuse sa nourriture habituelle et avale n'importe quoi. Le regard est inquiet, présentant parfois un nystagmus, un strabisme et une mydriase.

A la période d'état, on distingue comme chez l'homme deux formes cliniques. Toutefois, on assiste le plus souvent à des formes mixtes associant des symptômes des deux tableaux.

- La forme furieuse :

Les troubles du comportement s'accroissent avec l'apparition d'hallucinations. Le chien mord tout ce qui se trouve à sa portée qu'il s'agisse d'objets, d'animaux, ou de personnes jusqu'au bâton qu'on lui présente et qu'il ne lâchera pas. Il fait des fugues. Des spasmes laryngés altèrent sa voix et l'aboiement devient rauque, bitonal. L'hypersalivation, d'abord claire et hyaline, devient spumeuse. Toutefois, le chien ne présente pas d'hydrophobie et peut boire jusqu'à la fin. Les phases de dépression qui alternent avec les fugues deviennent de plus en plus importantes. Les paralysies apparaissent progressivement, touchant l'oro-pharynx, la mâchoire inférieure, les pattes postérieures, et provoquent des troubles respiratoires. Enfin, l'animal épuisé et prostré meurt paralysé en 2 à 10 jours.

- **La forme paralytique :**

La période d'état débute par une paralysie des pattes postérieures qui s'étend progressivement aux membres antérieurs, puis à la nuque et à la mâchoire. La rage est dite « mue » lorsque la paralysie débutant par les muscles masseters empêche l'animal d'aboyer et de mordre. La mort survient dans un tableau de paralysie générale en 5 à 8 jours. Cette forme est moins dangereuse pour l'homme, mais des propriétaires de chien se sont fait mordre en essayant de retirer un corps étranger inexistant auquel ils attribuent les difficultés de déglutition de leur animal.

On peut rencontrer également des formes atypiques, épileptiques, prurigineuses ou cachectiques. Seuls les examens de laboratoire peuvent alors préciser le diagnostic.

#### **4.2.2 La rage du chat**

La période d'incubation est en général plus courte que chez le chien (2). A la phase d'état, l'animal est craintif et se cache dans les moindres recoins en poussant des miaulements plaintifs. Si l'on tente de l'en déloger, il peut présenter des crises d'excitation furieuse particulièrement impressionnantes, provoquant des blessures très graves, multiples, par morsures, griffures et lacérations. Cet état dure approximativement 24 heures, puis survient une période d'abattement avec paralysie débutant par les masseters, modification du timbre de la voix, et enfin décès de l'animal en 3 à 4 jours.

#### **4.2.3 La rage du renard**

L'animal enragé perd son instinct de conservation, devient moins craintif, s'approche des habitations au grand jour (10). Sa démarche est chancelante, sans réflexe de fuite. Il se mêle aux animaux des champs et des fermes, les contaminants par ses morsures. Sa salive devient virulente 5 jours avant l'apparition des signes cliniques et le reste jusqu'à sa mort. La rage du renard revêt fréquemment la forme mue et évolue rapidement vers la mort, après une phase d'immobilité terminale, en bordure de son aire d'activité habituelle. Contrairement au loup ou au chien, le renard ne semble pas susceptible de faire des fugues qui sont l'occasion d'une dissémination à longue distance du virus.

#### **4.2.4 La rage des chiroptères**

- Les chauves-souris hématoiphages ou vampires :

Ils sévissent essentiellement en Amérique latine. Pour se nourrir, ils doivent chaque nuit attaquer et mordre un animal, généralement un bovin, occasionnellement l'homme. Ils peuvent être porteurs asymptomatiques du virus de la rage.

- Les chauves-souris insectivores ou frugivores :

On les trouve essentiellement en Amérique du nord et en Europe. L'espèce la plus impliquée en Europe est la sérotine commune (*Eptesicus serotinus*). Ces espèces, lorsqu'elles sont infectées, peuvent voler et mordre en plein jour. Toutefois, ces chiroptères non hématoiphages n'attaquent et ne mordent qu'occasionnellement et leur rôle dans la transmission de la rage est bien moins important que celui des vampires. Rappelons que ce sont elles qui sont responsables de la transmission par aérosols du virus.

#### **4.2.5 La rage des bovidés**

L'incubation n'excède pas deux mois. La phase d'état débute par une période d'agitation au cours de laquelle l'animal s'attaque à ses congénères, au chien de garde et au fermier. Le mugissement devient plus sourd et prolongé. La déglutition est altérée. Les spasmes font place aux paralysies qui débutent par les membres postérieurs et progressent jusqu'à la mort de l'animal qui survient en 3 à 6 jours (2).

#### **4.2.6 La rage du loup**

Elle s'apparente à celle du chien avec prédominance de la forme furieuse. L'animal devient errant et s'aventure dans les villages où il n'hésite pas à s'attaquer à l'homme, occasionnant de très graves lésions, profondes et multiples, siégeant surtout au visage et au cou, contaminées par une bave le plus souvent très virulente.

## 5 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

### 5.1 Les prélèvements

#### 5.1.1 Les prélèvements *intra-vitam*

Ils doivent être variés et répétés chez le patient suspect car ils sont souvent négatifs (63). Ils nécessitent des mesures strictes de protection du personnel telles que le port de gants, de masques et de lunettes (18). Le transport doit être rapide et réfrigéré. Les différents types de prélèvements à réaliser sont :

- Sang ou sérum : titrage des anticorps
- Ponction Lombar : recherche d'anticorps, d'antigènes ou de virus rabiques dans le liquide céphalo-rachidien, cyto-chimie non spécifique avec glycorachie normale, protéinorachie modérée à 150 mg / l, 50 à 500 cellules par mm<sup>3</sup> à prédominance lymphocytaire (18).
- Salive : par aspiration, recherche de virus et d'antigènes rabiques.
- Biopsies cutanées : au niveau des follicules pileux du menton, de la nuque et éventuellement de la zone de morsure pour la recherche de virus et d'antigènes rabiques.
- Appositions de cornée : par attouchement du globe oculaire avec une lame de microscope.

#### 5.1.2 Les prélèvements *post-mortem*

On prélèvera la totalité du cerveau à l'autopsie. Si celle-ci n'est pas autorisée, on pourra ne prélever qu'un cylindre de matière cérébrale par ponction rétro-orbitaire. La carotte sera placée dans un flacon de solution glycérinée (18).

Tous les prélèvements sont acheminés au laboratoire dans un double emballage étanche, dans une boîte isotherme avec une réserve de froid, le tout dans un emballage en carton. Ces précautions ont pour but de préserver l'intégrité du paquet durant les manipulations du transport afin d'éviter tout risque de contamination et de conserver le prélèvement dans le meilleur état possible.

## **5.2 Mise en évidence du virus rabique**

### **5.2.1 L'immunofluorescence directe**

C'est la technique de référence. Les antigènes rabiques présents dans le tissu cérébral sont fixés par l'acétone, puis reconnus spécifiquement par des immunoglobulines antinucléocapside rabique couplées à la fluorescéine. Une réponse positive est révélée par la présence dans la préparation d'inclusions fluorescentes en lumière ultra-violette, de formes et de tailles variables. Elle peut être effectuée sur des empreintes de cerveau (corne d'Ammon) ou sur des produits biologiques obtenus *intra-vitam* (empreintes cornéennes, frottis salivaire, LCR)(29).

### **5.2.2 Isolement du virus rabique sur cultures cellulaires ou par inoculation à l'animal**

Ces tests sont très sensibles, mais ils supposent que le virus conserve sa virulence dans l'échantillon prélevé. L'isolement sur cellule permet un diagnostic en moins de 24 heures (2). L'isolement sur l'animal donne un résultat plus tardif. La révélation s'effectue par la mise en évidence des inclusions virales dans le cytoplasme des cellules en culture ou dans les cellules cérébrales des animaux inoculés, par immunofluorescence directe (18).

### **5.2.3 Le RREID (Rapid Rabies Enzyme Immuno Diagnostic)**

Il s'agit d'un test immuno-enzymatique basé sur l'immuncapture de la nucléocapside du virus rabique. Ce test est rapide et ne nécessite qu'un équipement réduit. Sa sensibilité, comme celle de l'immunofluorescence, est peu dépendante de la bonne conservation des prélèvements, contrairement à l'isolement du virus (18). Le spectre de détection de ce test a été élargi en utilisant des mélanges d'anticorps plurispécifiques dirigés contre les nucléocapsides des différents géotypes de Lyssavirus (RREID-Lyssa).

## **5.3 Identification du virus**

Le typage antigénique des Lyssavirus est réalisé grâce à des anticorps monoclonaux murins antinucléocapside et antiglycoprotéine rabiques. Cette identification s'effectue rapidement par

immunofluorescence indirecte à partir d'empreintes de cerveau ou de cultures cellulaires infectées (18).

## **5.4 Techniques moléculaires**

Les sondes moléculaires et la PCR (Polymérase Chain Réaction) permettent de détecter l'ARN viral, mais elles ne sont pas utilisés en routine (18).

## **5.5 Sérologie**

Le titrage des anticorps par séroneutralisation sur souris ou sur culture cellulaire constitue la technique de référence. La technique sur culture cellulaire est plus rapide et permet d'obtenir un résultat en 24 heures. Une technique de titrage par test Elisa, moins lourde et plus rapide est utilisée en routine. Toutefois, la sérologie antirabique n'a qu'un intérêt limité dans le diagnostic de la rage car les anticorps n'apparaissent qu'en phase terminale de la maladie. De plus, si le patient a reçu des injections de vaccin ou d'immunoglobulines antirabiques, il faudra en tenir compte pour l'interprétation des résultats (18).

## **5.6 Intérêt chez l'homme**

Le diagnostic précoce de l'infection rabique ne permet pas d'éviter l'issue fatale de la maladie. Il permet en revanche de limiter les éventuelles contaminations du personnel soignant, des proches, et de les traiter si nécessaire plus rapidement (51).

## **6 PROPHYLAXIE DE LA RAGE ANIMALE**

### **6.1 Les animaux domestiques**

La prophylaxie de la rage des animaux domestiques fut d'abord fondée, et ce bien avant Pasteur, sur des principes simples de prophylaxie sanitaire qui consistaient à isoler et à sacrifier les animaux malades ou contaminés (12). Cette stratégie a été développée, réglementée et rendue obligatoire, permettant d'éliminer la rage dans de nombreux pays, et particulièrement en France pendant la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Depuis la découverte de la vaccination antirabique préventive du chien, elle est associée à la prophylaxie médicale qui consiste à vacciner une proportion suffisante (70% à 80%) de l'espèce animale concernée (15). L'OMS recommande l'emploi simultané des méthodes sanitaires (isolement des animaux malades) et médicales (vaccination préventive des animaux) (12).

### **6.2 Les animaux sauvages**

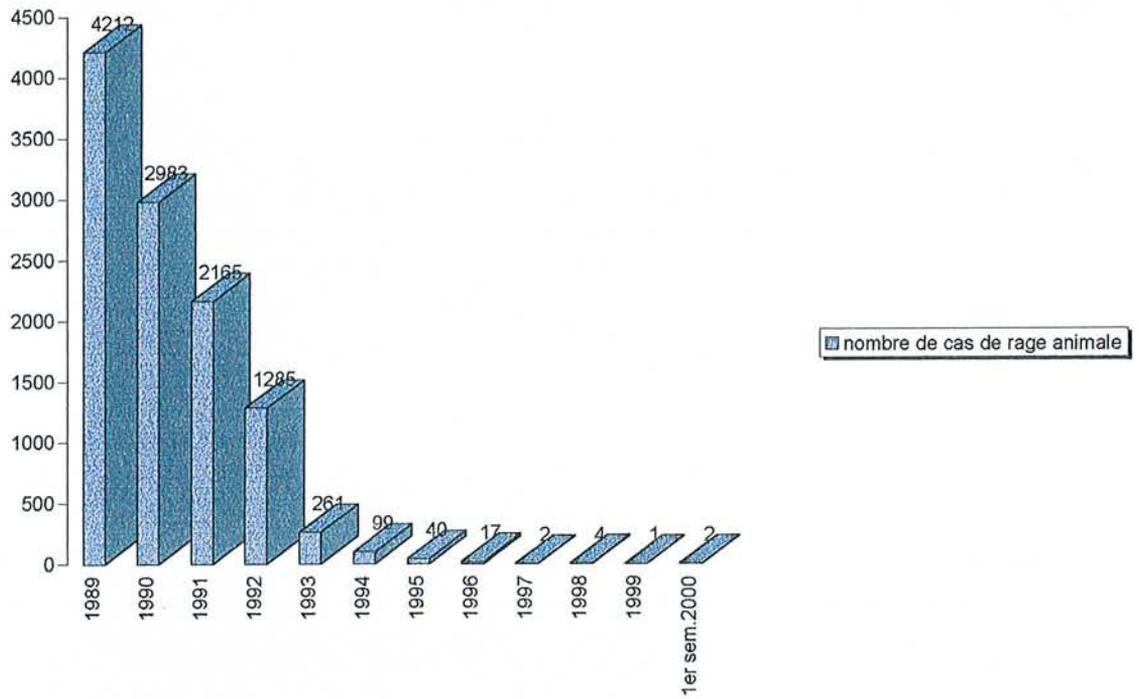
Les pionniers de la vaccination orale contre la rage sont les Suisses qui, suite à des travaux de chercheurs canadiens et américains montrant que l'on pouvait vacciner des animaux en captivité en leur faisant ingérer du virus vivant atténué, ont expérimenté cette technique sur leur territoire en 1978 (13).

Les premiers essais consistent à distribuer manuellement des têtes de poulets dans lesquelles sont placées des capsules en plastique contenant le virus vaccinal (14). Ceux-ci sont très concluants et la Suisse étend l'expérience à l'ensemble de son territoire. Puis les Allemands en 1983 adoptent cette technique en remplaçant la tête de poulet par des croquettes fabriquées industriellement. Enfin, les Français en 1986 débutent leurs campagnes de vaccination orale des renards en améliorant la qualité, l'enrobage et les techniques de distribution du vaccin. La croquette est résistante au choc et à des températures de 60°C, supporte le largage par hélicoptère et l'exposition au soleil. Sa composition est attirante pour l'animal à vacciner. Elle contient le vaccin dans une capsule que l'animal crève en croquant l'appât.

Trois souches vaccinales différentes sont utilisées. La souche SAD B19 est une souche de laboratoire, atténuée, fabriquée et utilisée par les Allemands. Deux vaccins français sont utilisés simultanément : le VRG qui est une souche de vaccine recombinée et atténuée, exprimant le gène de la protéine externe du virus et le SAG1 qui est un mutant avirulent

obtenu à partir de la souche SAD Bern par substitution d'un acide aminé de la protéine externe. Actuellement, on utilise le SAG2 qui un double mutant de virulence élaboré de façon à accroître la stabilité du caractère avirulent. Les appâts sont distribués par hélicoptère, à raison d'une quinzaine par km<sup>2</sup> sur toutes les surfaces contaminées, au printemps et en automne. Ces opérations se déroulent sous la responsabilité du CNEVA (Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires) Nancy. Elles sont financées par le ministère de l'agriculture pour 50%, par les départements pour 25% et par la CEE pour 25%. Elles sont particulièrement efficace en France puisque l'on est passé de 4212 cas en 1989 à 0 cas en 1999, le dernier cas de rage vulpine remontant à décembre 1998 (un chat à L'Hopital, Moselle). L'application de techniques similaires adaptées aux chiens errants dans les pays d'enzootie canine pourrait être une solution envisageable (14).

**Figure 4** : Nombre de cas de rage animale recensés en France de 1989 au 1<sup>er</sup> semestre 2000



La décroissance exponentielle du nombre de cas de rage animale enregistrée depuis 1989 est le résultat des campagnes de vaccination orale du renard débutées en 1986.

## **7 PROPHYLAXIE DE LA RAGE HUMAINE**

### **7.1 Généralités**

A l'aube du troisième millénaire, la rage reste une maladie incurable, constamment fatale dès lors qu'elle est déclarée. La seule possibilité thérapeutique chez une personne contaminée par un animal enragé, consiste à prévenir l'apparition de la maladie par la vaccination. Le principe de cette vaccination après exposition, dite « traitement antirabique », repose sur la longueur habituelle de la période d'incubation (généralement de un à trois mois), ce qui permet d'obtenir, après un délai post vaccinal de dix à quinze jours, une immunité évitant l'apparition de la rage (22). La première vaccination antirabique est réalisée le 6 juillet 1885 par Pasteur sur le jeune Joseph Meister, alors âgé de neuf ans et cruellement mordu par un chien enragé 48 heures auparavant (46). C'est le Professeur J. Grancher, Pédiatre, qui réalise les inoculations sous-cutanées (car Pasteur n'est pas médecin) de broyats de moelles de lapins morts de rage et dont la virulence est atténuée par dessiccation. Au total, l'enfant reçoit 14 inoculations étalées sur 10 jours. Il est ainsi sauvé et devient quelques années plus tard le concierge de l'institut Pasteur jusqu'en 1940, date de sa mort (60). Depuis cette première vaccination, les vaccins utilisés dans le traitement après exposition n'ont cessé de s'améliorer. Plus efficaces et mieux tolérés, ils ont permis de simplifier les protocoles thérapeutiques, tout en diminuant les échecs de traitement, l'incidence et la gravité des effets indésirables.

### **7.2 Epidémiologie du risque d'exposition**

En Europe du nord, et tout particulièrement en France depuis 1987, le risque d'exposition à la rage vulpine diminue et tend à disparaître grâce aux campagnes de vaccination orale des renards menées depuis 1986 en France (5). Toutefois, la manipulation intempestive de ces appâts vaccinaux disséminés par hélicoptères expose potentiellement aux risques de rage dans la mesure où certains des vaccins utilisés sont vivants (55). Le risque persiste pour certaines populations. C'est le cas des professionnels qui peuvent être exposés à des matières virulentes dans les laboratoires ou sur le terrain (vétérinaires, gardes forestiers, taxidermistes, etc.). De même, les voyageurs dont la destination est un pays d'enzootie rabique sont de plus en plus nombreux et présentent un risque accru. N'oublions pas que l'importation clandestine

d'animaux en incubation à partir de ces pays peut faire resurgir la rage à tout moment et en tout lieu (55).

La rage des chauves-souris imputable aux virus EBL1 et EBL2, est en expansion depuis 1985. Bien que 22% des sujets vaccinés ne développent pas d'immunité spécifique vis-à-vis du virus EBL1 dans des conditions expérimentales, le traitement séro-vaccinal actuel des morsures de chauves-souris apparaît constamment efficace (55).

En Afrique, en Amérique Latine et en Asie, la rage canine est omniprésente. En Amérique du Nord, c'est la rage du renard, de la moufette ou du raton laveur qui sévit. Enfin, la rage de la chauve-souris (hématophage ou non) s'étend sur tout le continent américain.

### **7.3 Les protagonistes de la prophylaxie**

Médecins généralistes et services d'accueil des urgences sont en première ligne. Ils accueillent le malade qui se présente avec des blessures d'origine animale et dispensent les premiers soins. Ainsi, ils doivent assurer les soins locaux, la prophylaxie anti-tétanique, l'antibiothérapie en cas d'infection locale et la prise en charge chirurgicale si nécessaire (risque fonctionnel et esthétique). Ensuite, le patient est orienté vers un centre antirabique qui pose l'indication ou non d'une immuno-prophylaxie antirabique après exposition et se charge de son exécution. Enfin, le Centre National de Référence pour la Rage, qui dépend de l'Institut Pasteur, centralise et valide les recommandations en matière de prophylaxie, les données épidémiologiques, le diagnostic biologique, et la recherche (55).

### **7.4 Les moyens de la prophylaxie**

#### **7.4.1 La vaccination**

##### **7.4.1.1 Les vaccins**

Depuis les premières vaccinations réalisées par Pasteur à partir de moelle de lapins enragés (17), les vaccins n'ont cessé d'évoluer. D'abord préparés sur tissu nerveux d'animaux adultes (Fermi ou Semple), ils ont été responsables de nombreux accidents neurologiques graves (syndrome de Guillain-Barré, paralysie ascendante de Landry, encéphalites, névrites) en raison de la présence de myéline et de matière cérébrale dans le produit final (51). L'utilisation de souriceaux à la mamelle (Fuenzalida-Palacios), dont le cerveau ne contient

pas encore de myéline a permis de diminuer ce risque. A partir des années 70, sont apparus des vaccins produits sur cultures cellulaires et mieux tolérés. Ainsi, le PCEC (Purified Chick Embryo Cell vaccine), le PDEC (Purified Duck Embryo Vaccine), le HDCV (Human Diploid Cell Vaccine) et enfin le PVRP (Purified Vero cell Rabies Vaccine) ont une efficacité et innocuité confirmées et validées par le comité d'experts de la rage de l'OMS (43). Désormais, seul le Vaccin Rabique Pasteur (laboratoires Pasteur Vaccins) préparé sur Cellules Vero (66) est utilisé en France (30). Ce vaccin a une excellente immunogénicité et très peu d'effets secondaires. Bien que l'utilisation de ces vaccins se développe dans le monde, de nombreux pays en voie de développement n'y ont pas accès pour des raisons économiques et certains continuent à utiliser des vaccins préparés sur tissu nerveux avec les conséquences que l'on connaît.

#### 7.4.1.2 Les indications

Il existe deux indications (66) du vaccin antirabique qui sont :

- la prévention de la rage avant exposition
- le traitement de la rage après exposition avérée ou suspectée.

#### 7.4.1.3 Les contre-indications

- En pré-exposition :

Il s'agit des contre-indications habituelles de toute vaccination qui sont la fièvre, une maladie en phase aiguë, une maladie chronique évolutive. Dans ces cas, il est préférable de différer la vaccination. De même, en cas de grossesse et en l'absence de données humaines suffisantes, il est conseillé de différer la vaccination. L'hypersensibilité à l'un des constituants est également une contre-indication. Dans tous les cas, le rapport bénéfice risque doit être évalué.

- En post-exposition :

En raison de l'évolution constamment fatale de l'infection rabique déclarée, la vaccination curative ne connaît aucune contre-indication (66).

## **7.4.2 La sérothérapie**

### **7.4.2.1 Les immunoglobulines spécifiques antirabiques**

Il en existe deux sortes. Les premières d'origine équine, sont efficaces, peu coûteuses et relativement bien tolérées. Les réactions anaphylactiques ne surviennent, pour les plus purifiées d'entre elles, que dans de rares cas. Cependant, ce risque persiste et il n'existe pas de test prédictif. Pour des raisons économiques, ce sont celles qui sont utilisées dans les pays en développement lorsqu'elles sont disponibles.

Les secondes, d'origine humaine (64), sont préparées à partir de dons du sang de personnes immunisées. Le risque de transmission d'agents infectieux, comme pour les autres dérivés sanguins, est actuellement très faible en raison de la sélection des donneurs, des tests de dépistage systématique (en particuliers VIH, VHC, VHB) et des techniques d'inactivation virale. Une réaction allergique peut survenir dans de très rares cas et sera traitée de façon symptomatique. En France, ce sont ces dernières qui sont utilisées et commercialisées sous le nom d'IMOGAM RAGE®.

### **7.4.2.2 Les indications**

La sérothérapie antirabique est indiquée dans le traitement après exposition pour les blessures de catégorie III de l'OMS. La vaccination antirabique doit systématiquement et simultanément y être associée (66).

### **7.4.2.3 Les contre-indications**

En raison du risque létal de la rage, il n'existe pas de contre-indication à la sérothérapie.

## **7.5 Le traitement après exposition**

### **7.5.1 Les soins non spécifiques**

Le traitement doit toujours commencer sans délai par les soins locaux de la plaie (22). Ils consistent en un lavage abondant à l'eau savonneuse suivie de l'application d'un antiseptique (solution iodée, par exemple). La prophylaxie antitétanique est de rigueur en fonction du statut vaccinal du patient.

En fonction de l'animal mordeur et des caractères de la plaie, une antibiothérapie peut être instituée. Le maximum de risque est représenté par le chat, les morsures pénétrantes de la main, plutôt punctiformes, privilégiant au plan bactérien le genre *pasteurella* (21). Dans ce cas, les signes infectieux sont précoces (dans les 12 heures suivant la morsure) et justifie la prescription d'une cycline ou de l'amoxicilline chez l'enfant de moins de 8 ans. Au delà des 24 premières heures, la fréquence des germes pyogènes cocci à Gram positif rend légitime l'indication d'une synergistine ou d'une amoxicilline associée à l'acide clavulanique. Des lésions particulièrement contuses et délabrées, en particuliers vues tardivement, peuvent suggérer la présence de germes anaérobies et faire associer aux tétracyclines ou aux bêtalactamines un imidazolé. Pour les lésions vues précocement, l'antibiothérapie présomptive n'a pas fait la preuve de son utilité (57). Par contre, un traitement de base méticuleux associant systématiquement déterSION et désinfection des lésions trouve ici tout son intérêt.

### **7.5.2 Le traitement antirabique**

#### **7.5.2.1 Les indications**

L'indication est posée en fonction d'un certain nombre de critères qui permettent d'apprécier le risque de contamination. Ces critères sont les suivants :

- La nature du contact (morsure, griffure, léchage) et la gravité des lésions occasionnées.
- La présence de rage dans la région où le contact a eu lieu ou dans la région de provenance de l'animal.
- L'espèce animale en cause.

- L'état clinique de l'animal, son statut vaccinal antirabique, la possibilité de le mettre en observation ou s'il est mort, les résultats des tests de laboratoire à la recherche du virus rabique.

Les tableaux 3 et 4 résument l'attitude thérapeutique en fonction de différents critères cités ci-dessus.

**Tableau 4 : Conduite à tenir pour le traitement après exposition (43)**

Catégorie	Nature du contact avec un animal sauvage (a) ou domestique présumé enragé, ou dont la rage a été confirmée, ou encore un animal qui ne peut pas être placé en observation.	Traitement recommandé
I	Contact ou alimentation de l'animal. Léchage sur peau intacte.	Aucun si une anamnèse fiable peut être obtenue.
II	Peau découverte mordillée. Griffures bénignes ou excoriations, sans saignement. Léchage sur peau érodée.	Administer le vaccin immédiatement (b). Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation (c), ou si après euthanasie, la recherche de rage par techniques de laboratoire appropriées est négative.
III	Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau. Contamination des muqueuses par la salive (léchage).	Administer immédiatement des immunoglobulines et le vaccin antirabique (b). Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation (c), ou si après euthanasie, la recherche de rage par techniques de laboratoire appropriées est négative.

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

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

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

Remarque : en France, la surveillance vétérinaire comporte 3 certificats établis par un vétérinaire le jour de la morsure et au 7<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> jours de la morsure. Ces certificats déclarent l'absence de signe clinique de rage.

**Tableau 5** : Conduite à tenir en fonction des caractéristiques de l'animal (55)

circonstances	Conduite à tenir		remarques
	Envers l'animal	Envers le blessé	
Animal indisponible Circonstances suspectes ou non		Décision de traitement antirabique	Un traitement entrepris sera toujours mené jusqu'à son terme
Animal mort Circonstances suspectes ou non	Faire acheminer l'encéphale par la direction départementale des services vétérinaires au laboratoire agréé pour analyse	Décision de traitement antirabique	Le traitement entrepris sera interrompu si les analyses sont négatives ou poursuivi dans le cas contraire
Animal vivant, Circonstances non suspectes	Mise sous surveillance vétérinaire	Décision de traitement antirabique différée	Dans la quasi-totalité des cas, la surveillance vétérinaire est normale et le traitement ne sera pas entrepris
Animal vivant, Circonstances suspectes	Mise sous surveillance vétérinaire	Décision de traitement antirabique	Le traitement entrepris sera interrompu si les analyses sont négatives ou poursuivi dans le cas contraire

## 7.5.2.2 Les modalités

### 7.5.2.2.1 La vaccination

- Le protocole long ou protocole Essen :

Il s'agit du protocole classique qui revient à administrer par voie intra-musculaire une dose de vaccin aux jours J0, J3, J7, J14 et J28 (67). Les injections doivent être pratiquées dans le deltoïde chez l'adulte ou dans la face antéro-latérale de la cuisse chez le petit enfant (43).

- Le protocole multisite court ou protocole Zagreb :

Il consiste à administrer par voie intra-musculaire deux doses, une dans chaque bras au jour J0, puis une dose aux jours J7 et J21 (67). Ce protocole a été validé et recommandé par l'OMS (43) quand le traitement ne comporte pas l'administration d'immunoglobulines antirabiques.

- Les protocoles d'administration par voie intradermique :

Le premier schéma (ID : 8-0-4-0-1-1) correspond à l'administration intradermique d'une dose de 0,1 ml de vaccin par injection (soit un cinquième de la dose intramusculaire), en 8 sites à J0, 4 sites à J7, 1 site à J28 et 1 site à J90. Le second (ID : 2-2-2-0-1-1 ou protocole de la Thai Red Cross) préconise l'administration intradermique d'une dose de 0,1ml de vaccin par injection en 2 sites aux jours J0, J3, J7 et en 1 site aux jours J28 et J90 (67). Ces protocoles, très inconfortables, ne sont plus réalisés que dans les pays en développement en raison de leur coût plus accessible. En effet, ils nécessitent un volume total de vaccin bien inférieur à celui requis par la vaccination intramusculaire. Ces protocoles requièrent des équipes entraînées car l'injection doit être soigneusement réalisée en intradermique strict (43).

- Cas particuliers : traitement post-exposition d'une personne déjà immunisée contre la rage

Le traitement après exposition d'un sujet préalablement immunisé avec un statut vaccinal sûr comporte 2 injections de rappel : une à J0 et une à J3. Les immunoglobulines antirabiques ne sont jamais indiquées dans cette situation (43).

#### 7.5.2.2.2 *La sérothérapie*

La dose totale recommandée d'immunoglobulines antirabiques est de 20 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines humaine et de 40 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines équine. La plus grande partie de cette dose sera injectée localement au niveau de la morsure et le reste de la dose par voie intramusculaire, à distance du site d'injection du vaccin. Si la quantité d'immunoglobuline humaine nécessaire représente un volume insuffisant à une bonne infiltration locale (chez l'enfant ou en cas de blessures multiples par exemple), la dose d'immunoglobulines peut être diluée 2 à 3 fois dans du sérum physiologique. La sérothérapie doit être réalisée en même temps que la première dose de vaccin, et à défaut, au plus tard dans les huit jours qui suivent la première dose vaccinale (43, 64).

## **7.6 La prévention de la rage avant exposition**

### **7.6.1 Les indications**

La vaccination avant exposition est recommandée pour les personnes ayant un risque élevé de contamination rabique et surtout aux différentes catégories professionnelles particulièrement exposées. Ce sont en premier lieu les personnels de laboratoire manipulant du virus rabique et qui présentent donc un risque continu. Un contrôle sérologique tous les six mois est indispensable et un rappel doit être administré dès que le titre en anticorps s'abaisse en dessous du seuil considéré comme protecteur, c'est à dire 0,5 UI/ml (43). Les vétérinaires, les gardes forestiers, les personnels des fourrières animales et de différentes sociétés protectrices des animaux, les taxidermistes, les personnels des abattoirs et autres professions présentant un risque élevé, mais discontinu, doivent être vaccinés (63). Pour ces derniers, le contrôle sérologique est facultatif.

Depuis une dizaine d'année, l'indication s'est étendue aux voyageurs qui se rendent pour des séjours de longue durée (supérieurs à un mois) ou répétés, dans des zones d'endémie rabique, surtout s'ils sont dans des lieux isolés et éloignés d'un centre médical. Les jeunes enfants, lorsqu'ils sont autonomes, sont particulièrement exposés et doivent pouvoir bénéficier de cette vaccination avant ce type de voyages.

## 7.6.2 Les modalités

Le schéma vaccinal comporte 3 injections intramusculaires dans le deltoïde à J0, J7 et J28, la troisième injection pouvant être avancée à J21 en cas de délai insuffisant avant un départ en voyage. Les rappels ont lieu à un an, puis tous les 5 ans en l'absence de contrôle sérologique (55).

Il existe un schéma comportant deux injections intramusculaires à J0 et J28, suivi d'un rappel à un an puis tous les trois ans qui a été utilisé en France. Mais, il s'est avéré que ce protocole est moins immunogène à long terme (54, 56) que le protocole à trois injections intramusculaires recommandé par l'OMS et l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices)(36).

**Photo 3** : Louis Pasteur dans son laboratoire  
(Institut Pasteur de Paris)



Image téléchargée à partir du site internet [www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)

# ETUDE

# **1 OBJECTIFS**

- Evaluation de la décision de traitement antirabique
- Evaluation de la prévention du tétanos
- Evaluation des modalités d'instauration d'une antibiothérapie au centre antirabique de Nancy
- Harmonisation des prescriptions en fonction des résultats de l'étude et des données de la littérature

## **2 MATERIEL ET METHODES**

### **2.1 La population**

La population étudiée est composée de tous les patients qui se sont présentés spontanément ou après avoir été adressés par un service hospitalier (accueil des urgences, chirurgie, ...) ou un médecin généraliste, au Centre Antirabique (CAR) de Nancy entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 1999. Nous avons recueillis 1157 expositions potentielles au virus rabique qui ont fait l'objet d'une étude rétrospective.

### **2.2 Données recueillies**

Concernant la population, l'âge et le sexe ont été recueillis.

Pour caractériser la contamination, ont été relevés le lieu de la morsure, l'espèce animale à l'origine de la contamination (renard, chien, chat, cheval, autres), le statut vaccinal de l'animal vis-à-vis de la rage, l'état clinique ou biologique de l'animal au moment de la morsure ou à l'issue de la surveillance vétérinaire, la catégorie de la blessure provoquée par l'animal, l'interposition éventuelle d'un vêtement, la localisation de la blessure, le délai entre le contact et la consultation au CAR.

Enfin sur la plan thérapeutique, les différents praticiens responsables des décisions (relevés de façon anonyme de 1 à 9), et les décisions prises quant à la prévention du tétanos, l'antibiothérapie, et le traitement post-exposition ainsi que l'observance du traitement ont été notés.

## 2.3 Méthode de recueil des données

Les données ont été recueillies à partir de la fiche d'observation préétablie au CAR et complétée par l'infirmière et le médecin prenant en charge le patient (annexe 1). Nous avons saisi ces données dans le logiciel Excel (feuille de calcul en annexe 2).

## 2.4 Statistiques

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels Epi Info6 et STATA 5.0 (Stata Corp, College Station, TX) par le Dr Christian RABAUD (CHU de Nancy).

Les analyses ont tout d'abord été effectuées en univariée, au risque de première espèce  $\alpha = 0,05$ .

- La comparaison entre deux variables qualitatives est effectuée à l'aide d'un test du Khi2.
- La comparaison entre une variable qualitative et une variable quantitative utilise :
  - l'analyse de variance si les variables ont une distribution normale
  - le test de Kruskal Wallis si les variables n'ont pas une distribution normale.
- Le coefficient de corrélation des rangs de Spearman est utilisé pour la comparaison de deux variables quantitatives non distribuées normalement.

Dans un second temps, pour tester les différents traitements décidés (vaccination antitétanique, antibiothérapie, traitement antirabique), une analyse en multivariée utilisant la régression logistique pas à pas ascendant est réalisée. Les variables incluses dans le modèle sont celles pour lesquelles un taux de significativité  $p < 0,20$  a pu être mis en évidence lors des analyses en univariée.

### 3 RESULTATS DE L'ETUDE

#### 3.1 La population

La population étudiée est composée de 1157 sujets dont 570 femmes (49,3 %) et 587 hommes (50,7 %). L'âge moyen est de 27 ans  $\pm$  21 ans (min. = 0 ; max. = 88). L'âge médian est de 23 ans (intervalle interquartile ou interquartile range IQR = [10-42]).

#### 3.2 La contamination

##### 3.2.1 Lieu d'exposition

Le lieu d'exposition est la France pour 98,7 % des patients (1141 cas) et l'étranger pour 1,3 % des patients (15 cas). Parmi les patients mordus en France, la Lorraine totalise 96,3 % des sujets (1098 cas) dont la majorité en Meurthe-et-Moselle (84,8% soit 981 cas).

Le tableau ci-dessous donne la répartition géographique des 15 cas survenus à l'étranger :

<b>Pays</b>	<b>Fréquence (nombre absolu)</b>
Thaïlande	2
Equateur	1
Angleterre	1
Madagascar	3
Sénégal	1
République Tchèque	1
Luxembourg	1
Maroc	2
Vietnam	1
Kosovo	1
Chili	1
total	15

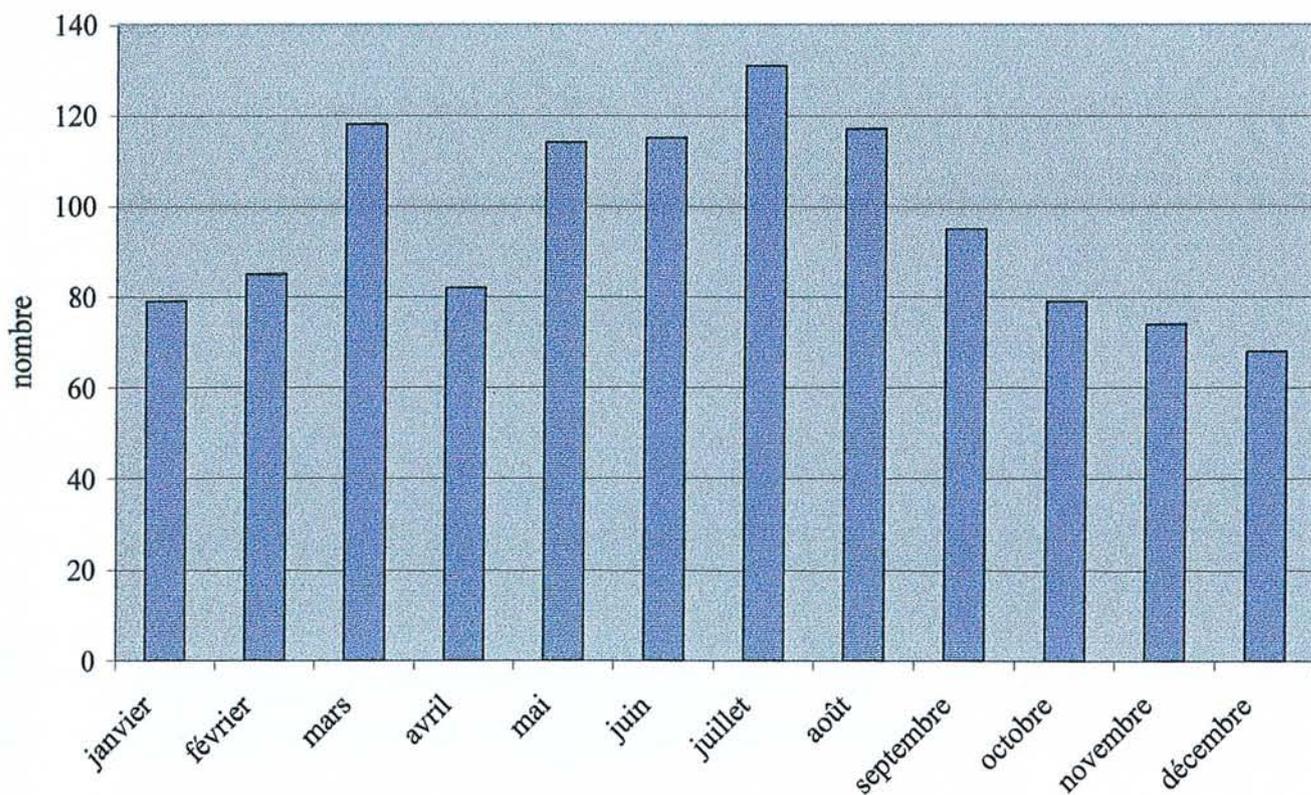
Ces 15 cas proviennent d’Afrique (6 soit 40 %), d’Europe (4 soit 26,7 %), d’Asie (3 soit 20 %) et d’Amérique du Sud (2 soit 13,3 %).

### 3.2.2 Période d’exposition

Saison	Fréquence des expositions % (nombre absolu)
Hiver	20,1 % (232)
Printemps	27,1 % (314)
Été	31,4 % (363)
Automne	21,4 % (248)
Total	100 % (1157)

Dans l’année, les morsures sont plus fréquentes au printemps et en été comme le montre le tableau ci-dessus et plus particulièrement de mai à août comme le montre le graphique ci-dessous.

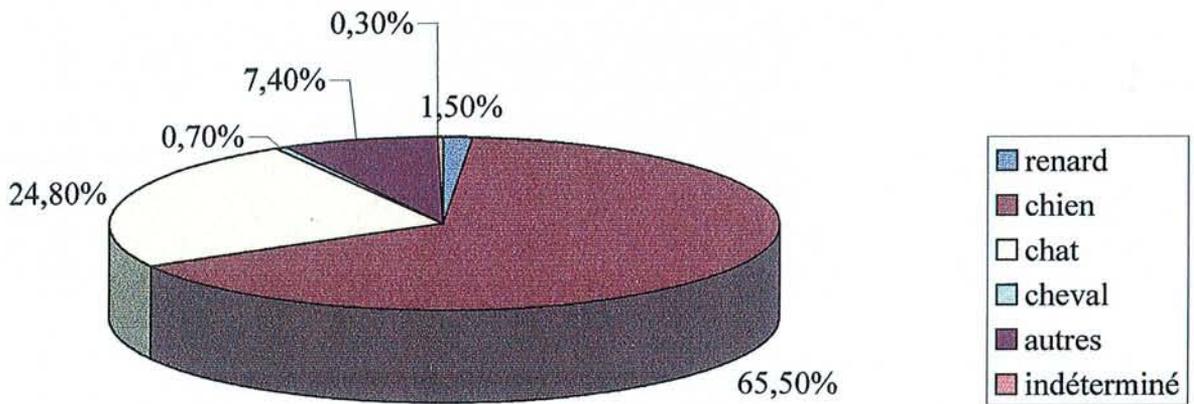
**Figure 5** : Fréquence des morsures dans l’année



### 3.2.3 Espèce animale à l'origine de la contamination

L'animal responsable des lésions est en premier lieu le chien (756 cas soit 65,5 %), puis le chat (286 cas soit 24,8 %), le renard (17 cas soit 1,5 %), le cheval (8 cas soit 0,7 %). Les autres animaux (chauve-souris et rongeurs en particuliers) représentent 85 cas soit 7,4 %. L'espèce animale est indéterminée dans 3 cas soit 0,3 %.

Figure 6 : Répartition des animaux agresseurs



### 3.2.4 Statut vaccinal antirabique de l'animal

Nous nous sommes intéressés au statut des animaux domestiques (chien, chat, cheval) qui représentent 919 cas soit 79,4 % des animaux incriminés, les animaux sauvages n'étant à priori pas vaccinés. L'animal est reconnu vacciné dans 319 observations soit 34,7 % des cas.

<b>Animal</b>	<b>Chien %</b>	<b>Chat %</b>	<b>Cheval %</b>	<b>Total %</b>
<b>Statut vaccinal</b>	(nombre absolu)	(nombre absolu)	(nombre absolu)	(nombre absolu)
<b>Vacciné</b>	45% (294)	7,8% (20)	71,4 % (5)	34,7 % (319)
<b>Non vacciné</b>	55% (360)	92,2% (238)	28,6 % (2)	65,3 % (600)
<b>Total</b>	100% (654)	100% (258)	100 % (7)	100 % (919)

Le chien est significativement plus vacciné que le chat ( $p < 0,001$  et OR = 0,09).

### 3.2.5 Etat de l'animal

L'état de l'animal est caractérisé cliniquement par la surveillance vétérinaire ou biologiquement par l'examen histologique si ceux-ci sont réalisés. Dans près de la moitié des cas, l'animal est indemne de rage, cliniquement ou biologiquement. Dans plus de la moitié des cas, son état est inconnu. Seulement 3 cas de rage confirmée au laboratoire correspondant à 0,3 % du total des animaux recensés ont été rapportés.

<b>Etat de l'animal</b>	<b>Fréquence</b>
	% (nombre absolu)
Disparu, détruit ou non examiné	40,5 % (468)
Indemne cliniquement ou biologiquement	46,8 % (541)
Enragé, confirmé par examen de laboratoire	0,3 % (3)
Indéterminé (SV* non réalisée)	12,4 % (143)
<b>Total</b>	<b>100 % (1155)</b>

\*SV = Surveillance Vétérinaire

### 3.2.6 Caractérisation de la blessure provoquée par l'animal

#### 3.2.6.1 Catégorisation de la lésion en fonction des critères de gravité du CAR de Nancy (annexe 4)

<b>Catégorie</b>	<b>Fréquence</b> % (nombre absolu)
0	0,7 % (8)
1	0,3 % (3)
2	18,3 % (212)
3	61,2 % (707)
4	18,5 % (214)
Indéterminé	1 % (12)
Total	100 % (1156)

#### 3.2.6.2 Catégorisation de la lésion en fonction des critères OMS (annexe 3)

<b>Catégorie</b>	<b>Répartition</b> % (nombre absolu)
I	1,0 % (11)
II	3,5 % (40)
III	94,6 % (1093)
Indéterminée	1,0 % (12)
Total	100 % (1156)

Les deux modes de catégorisation de la gravité sont significativement corrélées ( $p < 0,001$ ) selon le test de spearman, mais la corrélation n'est pas forte ( $\rho = 0,32$ ).

### 3.2.6.3 Interposition de vêtement

<b>Interposition de vêtement</b>	<b>Répartition</b> % (nombre absolu)
Non	69,0 % (797)
Oui	27,7 % (320)
Indéterminée	3,3 % (38)

Dans près de 70 % des cas, la morsure s'est produite sur peau nue.

### 3.2.6.4 Localisation de la morsure

<b>Localisation</b>	<b>Répartition</b> % (nombre absolu)
Tête, cou, mains, pieds, organes génitaux	60,3 % (695)
Tronc, membres (mains et pieds exclus)	38,2 % (441)
Indéterminée	1,5 % (17)

La majorité des lésions siègent au niveau de zones richement innervées ou proche des centres nerveux, ce qui constitue un facteur de gravité.

Les tests statistiques réalisés montre que la localisation des lésions est significativement liée à la gravité, que ce soit en fonction des critères du CAR ( $p < 0,001$ ) ou de l'OMS ( $p = 0,006$ ).

### 3.2.7 Délai entre la morsure et la consultation antirabique

Le délai moyen entre la morsure et la consultation au CAR est de 2,4 jours  $\pm$  21 jours. Le délai varie de 0 à 60 jours avec une médiane à 1 jour et un IQR [1-2].

### 3.3 La thérapeutique

#### 3.3.1 Le médecin responsable de la décision au CAR de Nancy

Chaque patient est soumis à l'avis d'un médecin responsable des différentes décisions thérapeutiques, neuf praticiens sont individualisés. Ont été regroupés sous le nom de « praticiens regroupés », les dossiers relevant de décisions prises par un médecin extérieur au CAR de Nancy (21 observations soit 1,8 %), les dossiers où le praticien n'a pas été clairement identifié (22 observations soit 1,9 %), et enfin les observations réalisées par un même médecin mais en nombre insuffisant (4 observations soit 0,3 %). Les données ont été exploitées, mais ce « praticien » n'a pas été testé en tant que tel.

Répartition des observations par médecin :

<b>Médecins</b>	<b>Répartition des observations</b> % (nombre absolu)
Praticien N° 1	7,3 % (85)
Praticien N° 2	8,7 % (101)
Praticien N° 3	4,8 % (56)
Praticien N° 4	13,0 % (150)
Praticien N° 5	20,2 % (234)
Praticien N° 6	14,3 % (166)
Praticien N° 7	6,8 % (79)
Praticien N° 8	6,0 % (69)
Praticien N° 9	14,7 % (170)
Praticiens regroupés	4,0 % (47)
Total	100,0 % (1157)

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les caractéristiques de la population et la gravité des lésions entre les 9 praticiens étudiés.

Le praticien N°5, qui possède l'effectif le plus important, sera considéré comme médecin de référence pour la réalisation des tests statistiques en multivarié.

### 3.3.2 Prévention du tétanos

#### 3.3.2.1 Statut vaccinal des patients

<b>Statut vaccinal</b>	<b>Fréquence</b> % (nombre absolu)
A jour	83,3 % (964)
Pas à jour	12,8 % (148)
Indéterminé	3,9 % (45)
Total	100 % (1157)

83,3 % de la population a une vaccination antitétanique à jour, mais il convient de préciser que la mise à jour a très souvent été effectuée par le médecin généraliste ou le service d'accueil des urgences, après la morsure et avant la consultation au CAR.

Il existe un lien entre l'âge et le statut vaccinal. L'âge moyen des patients dont la vaccination antitétanique est à jour est de 25 ans  $\pm$  20 ans contre 38 ans  $\pm$  20 ans pour ceux dont la vaccination antitétanique n'est pas à jour (test ANOVA,  $p < 0,001$ ).

Il n'a pas été mis en évidence de lien statistiquement significatif entre le statut vaccinal et le sexe alors qu'habituellement, les hommes sont mieux protégés que les femmes vis à vis du tétanos. Ceci est peut-être du à la mise à jour de la vaccination avant la consultation au CAR.

#### 3.3.2.2 Réalisation d'une injection de rappel de la vaccination antitétanique

<b>Vaccination antitétanique</b>	<b>Fréquence</b> % (nombre absolu)
Non réalisée	85,3 % (987)
Réalisée	13,1 % (152)
Indéterminée	1,6 % (18)
Total	100 % (1157)

Il existe un lien statistiquement significatif entre le statut vaccinal et la réalisation d'une injection de rappel antitétanique ( $p < 0,001$ ). Lorsque le patient n'est pas à jour de sa vaccination antitétanique, une injection de rappel est réalisée et inversement, lorsque le patient est à jour de sa vaccination antitétanique, il n'y a pas de rappel.

Si l'on considère les patients dont la vaccination antitétanique n'est pas à jour (148 sujets), une injection de rappel est effectuée dans 95,3 % des cas (143 sujets). Pour 4,7 % de ces patients (7 sujets), l'injection de rappel de la vaccination antitétanique n'a pas été réalisée. Cela peut être dû à un oubli ou encore au fait qu'une injection de rappel effectivement réalisée n'ait pas été notifiée sur la feuille d'observation du patient.

<b>VAT*</b>	<b>Non réalisée</b>	<b>Réalisée</b>	<b>Total</b>
Statut vaccinal	% (nombre absolu)	% (nombre absolu)	% (nombre absolu)
Pas à jour	4,7 % (7)	95,3 % (141)	100 % (148)

\* VAT = Vaccination antitétanique

### 3.3.2.3 Analyse statistique concernant la prévention antitétanique

Sur l'ensemble des variables testées en univarié par rapport à la réalisation de la vaccination antitétanique, le statut vaccinal vis à vis du tétanos ( $p < 0,001$ ), l'état de l'animal ( $p = 0,002$ ), le prescripteur ( $p = 0,005$ ), et l'âge du patient sont statistiquement significatifs. Ces variables ont été rentrées dans le modèle multivarié de même que le sexe ( $p = 0,095$ ). Les variables pour lesquelles  $p > 0,20$  en analyse univariée n'ont pas été rentrées dans le modèle (gravité de la lésion, délai de consultation au CAR).

<b>VAT</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p</b>
Statut vaccinal	2485,44	727,10 - 8496,15	< 0,001
âge	1,03	1,01 - 1,06	0,006

Lors de cette analyse, il apparaît que seul le statut vaccinal antitétanique et l'âge du patient jouent un rôle dans la décision de vacciner contre le tétanos, indépendamment du prescripteur pour lequel il n'a pas été mis en évidence de différence significative.

### 3.3.3 Antibiothérapie

#### 3.3.3.1 Présentation des résultats

Les patients vus lors de leur première consultation au CAR sont déjà sous traitement antibiotique dans la moitié des cas (584 observations soit 50,5 %). A l'issue de cette première consultation, on estime que deux tiers des blessures (778 observations soit 67,2 %) justifient une antibiothérapie. Les molécules utilisées sont répertoriées dans le tableau suivant :

<b>Antibiothérapie</b>	<b>Avant la consultation antirabique % (nombre absolu)</b>	<b>Après la consultation antirabique % (nombre absolu)</b>
Pas de traitement	47,7 % (552)	30,9 % (358)
Amoxicilline + acide clavulanique	30,3 % (351)	45,9 % (531)
Synergistine	4,1 % (48)	4,2 % (49)
Cycline	3,8 % (44)	7,1 % (82)
Amoxicilline	2,3 % (27)	2,1 % (24)
Pénicilline M	2,4 % (28)	1,7 % (20)
Acide fucidique	0,6 % (7)	0,3 % (4)
Autres molécules	2,5 % (29)	1,4 % (16)
Antibiothérapie effective non documentée	4,3 % (50)	4,5 % (52)
Indéterminée	1,8 % (21)	1,8 % (21)
Total	100 % (1157)	100 % (1157)

La molécule la plus prescrite d'emblée est l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique dont l'utilisation passe de moins d'un tiers (351 observations soit 30,3 %) à près de la moitié de la population (531 observations soit 45,9 %) après la consultation antirabique.

L'utilisation des cyclines double après la consultation antirabique, passant de 3,8 % (44 observations) à 7,1 % (82 observations).

La troisième famille d'antibiotique par fréquence de prescription est celle des synergistines dont l'indication reste stable (respectivement 4,1 % soit 48 observations et 4,2 % soit 49 observations, avant et après la consultation au CAR).

En l'absence d'antibiothérapie préalable à la première consultation au CAR (552 observations), un traitement antibiotique est institué dans 216 cas soit 39,1 % des cas. Les molécules utilisées sont présentées dans le tableau ci-dessous.

<b>Antibiothérapie institué au CAR</b>	<b>Fréquence % (nombre absolu)</b>
Amoxicilline + acide clavulanique	74,1 % (160)
Synergistine	3,7 % (8)
Cycline	14,8 % (32)
Amoxicilline	1,8 % (4)
Pénicilline M	0 % (0)
Acide fucidique	0 % (0)
Autres molécules	1,4 % (3)
Antibiothérapie effective non documentée	4,2 % (9)
Total	100 % (216)

En l'absence de traitement préalable, l'antibiotique prescrit à la première consultation antirabique est l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique dans trois quart des cas (160 observations soit 74,1 %), une cycline (32 observations soit 14,8 %) ou une synergistine (8 observations soit 3,7 %). Les autres prescriptions sont minoritaires ou non documentées.

### 3.3.3.2 Analyse statistique concernant l'antibiothérapie

L'âge médian des patients traités est de 20 ans, celui des patients non traités est de 24 ans ( $p = 0,006$ ). La prescription d'une antibiothérapie avant la consultation antirabique est liée significativement à l'âge du patient et à la gravité de la lésion, quels que soient les critères de gravité utilisés (CAR ou OMS) ( $p < 0,001$ ).

Si l'on étudie les patients qui n'avaient pas d'antibiothérapie à l'arrivée au CAR (552 patients soit 47,7 %), il n'a pas été mis en évidence de différence significative avec l'âge ( $p = 0,73$ ), avec le sexe ( $p = 0,99$ ), quand à l'instauration d'un traitement antibiotique au CAR. Une

différence statistiquement significative a été mise en évidence concernant le délai entre la consultation et la morsure ( $p < 0,001$ ), la gravité en fonction des critères du CAR ( $p = 0,001$ ), le prescripteur ( $p < 0,001$ ). Ces dernières ont été rentrées dans le modèle d'analyse multivariée.

<b>Instauration d'une antibiothérapie</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p</b>
Gravité (CAR)	2,60	1,86-3,64	< 0,001
Praticien N°1	0,89	0,40-1,98	0,767
Praticien N°2	0,56	0,27-1,19	0,131
Praticien N°3	0,60	0,21-1,76	0,357
Praticien N°4	1,71	0,90-3,27	0,104
Praticien N°6	0,27	0,13-0,55	< 0,001
Praticien N°7	0,27	0,11-0,66	0,004
Praticien N°8	1,64	0,62-4,37	0,320
Praticien N°9	0,37	0,20-0,70	0,002
Délai	0,78	0,69-0,87	< 0,001

Le praticien N°5 n'apparaît pas dans le modèle de régression logistique puisqu'il est le praticien de référence.

Dans le modèle de régression logistique pas à pas ascendant, il apparaît que la décision d'instaurer une antibiothérapie chez les patients se présentant sans traitement préalable est lié à la gravité de la blessure selon le score établi au CAR, au prescripteur et au délai plus court séparant la blessure de la consultation. La localisation n'apparaît pas dans ce modèle comme une variable significative car elle est fortement liée aux indices de gravité (CAR ou OMS).

### 3.3.4 Le traitement antirabique

#### 3.3.4.1 Traitement décidé

Les décisions concernant le traitement antirabique sont prises lors de la première consultation et récapitulées dans le tableau ci-dessous.

<b>Traitement décidé</b>	<b>Fréquence % (nombre absolu)</b>
Pas de traitement	3,3 % (39)
Décision reportée, surveillance vétérinaire	47,8 % (553)
Vaccination protocole court (Zagreb)	37,1 % (429)
Vaccination protocole long (Essen)	2,4 % (28)
Vaccination protocole long (Essen) + J90	6,5 % (75)
Une injection de rappel antirabique	0,3 % (4)
Sérothérapie + surveillance vétérinaire	0,8 % (9)
Sérothérapie + vaccination (Essen) ± J90	1,5 % (17)
Indéterminée	0,3 % (3)
Total	100 % (1157)

Dans 553 observations (soit 47,8 %), la décision de traitement est reportée, en attente de la conclusion de la surveillance vétérinaire de l'animal. Une vaccination est initiée dans 46,3 % des cas (536 observations) et une sérothérapie dans 2,3 % des cas (26 observations). La décision de ne pas traiter d'emblée n'est prise que dans 3,3 % des cas (39 observations).

### 3.3.4.2 Traitement antirabique décidé en fonction du médecin

- Traitement décidé :

Traitement décidé	Pas de traitement*	Traitement vaccinal	Traitement comprenant une sérothérapie	Total
Médecin	% (nombre absolu)	% (nombre absolu)	% (nombre absolu)	% (nombre absolu)
Praticien N°1	38,8 % (33)	58,8 % (50)	2,4 % (2)	100 % (85)
Praticien N°2	57,0 % (57)	40,0 % (40)	3,0 % (3)	100 % (100)
Praticien N°3	49,1 % (27)	45,4 % (25)	5,5 % (3)	100 % (55)
Praticien N°4	47,3 % (71)	52,0 % (78)	0,7 % (1)	100 % (150)
Praticien N°5	56,9 % (132)	42,7 % (99)	0,4 % (1)	100 % (232)
Praticien N°6	61,8 % (102)	38,2 % (63)	0,0 % (0)	100 % (165)
Praticien N°7	63,3 % (50)	36,7 % (29)	0,0 % (0)	100 % (79)
Praticien N°8	26,1 % (18)	72,5 % (50)	1,4 % (1)	100 % (69)
Praticien N°9	55,9 % (95)	35,9 % (61)	8,2 % (14)	100 % (170)
Total	52,9 % (585)	44,8 % (495)	2,3 % (25)	100 % (1105)

\*pas de traitement correspond à décision de ne pas traiter d'emblée et décision reportée pour surveillance vétérinaire.

Les décisions thérapeutiques prises vis à vis de la vaccination antirabique sont différentes de façon statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

- Choix du protocole vaccinal en fonction des médecins :

<b>Protocole vaccinal</b>	<b>Zagreb</b> % (nombre absolu)	<b>Essen</b> % (nombre absolu)	<b>Essen + J 90</b> % (nombre absolu)	<b>Total</b> % (nombre absolu)
Praticien N°1	94 % (47)	0 % (0)	6 % (3)	100 % (50)
Praticien N°2	92,5 % (37)	2,5 % (1)	5 % (2)	100 % (40)
Praticien N°3	88 % (22)	8 % (2)	4 % (1)	100 % (25)
Praticien N°4	97,4 % (76)	0 % (0)	2,6 % (2)	100 % (78)
Praticien N°5	37,4 % (37)	20,2 % (20)	42,4 % (42)	100 % (99)
Praticien N°6	93,6 % (59)	1,6 % (1)	4,8 % (3)	100 % (63)
Praticien N°7	86,2 % (25)	6,9 % (2)	6,9 % (2)	100 % (29)
Praticien N°8	82 % (41)	0 % (0)	16 % (9)	100 % (50)
Praticien N°9	93,4 % (57)	0 % (0)	6,6 % (4)	100 % (61)
<b>Total</b>	<b>81 % (401)</b>	<b>5,3 % (26)</b>	<b>13,7 % (68)</b>	<b>100 % (495)</b>

Il existe une grande diversité dans les choix des protocoles vaccinaux utilisés en fonction du praticien consulté. La majorité des praticiens utilise le protocole court. Le praticien N°5 se distingue nettement avec l'utilisation du protocole Essen dans 62,6 % des cas dont 42,4 % avec une injection de rappel à J90. En plus de cette différence évidente, on constate que le choix du protocole vaccinal est statistiquement lié au médecin prescripteur ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.4.3 Traitement vaccinal décidé en fonction du statut vaccinal antirabique de l'animal agresseur

Traitement décidé	Pas de traitement	Traitement vaccinal	Traitement comprenant une sérothérapie	Total
Statut vaccinal de l'animal				
Non vacciné	31,3 % (222)	65,9 % (467)	2,8 % (20)	100 % (709)
Vacciné	90,3 % (287)	7,5 % (24)	2,2 % (7)	100 % (318)
Vaccination non confirmée	71,8 % (79)	27,3 % (30)	0,9 % (1)	100 % (110)
Total	51,7 % (588)	45,8 % (521)	2,5 % (28)	100 % (1137)

Lorsque l'animal est correctement vacciné contre la rage, le patient est moins traité. De même, lorsque la vaccination antirabique de l'animal est supposée mais non prouvée, il existe une différence significative ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.4.4 Traitement décidé en fonction de la gravité des lésions

- Selon les critères du CAR :

Traitement décidé	Pas de traitement	Traitement antirabique	Total
Gravité du contact	% (nombre absolu)	% (nombre absolu)	% (nombre absolu)
0	57,2 % (4)	42,8 % (3)	100 % (7)
1	0 % (0)	100 % (3)	100 % (3)
2	44,7 % (94)	55,3 % (116)	100 % (210)
3	53,2 % (375)	46,8 % (330)	100 % (705)
4	54,2 % (115)	45,8 % (97)	100 % (212)
total	51,7 % (588)	48,3 % (549)	100 % (1137)

- Selon la catégorie OMS :

Traitement décidé	Pas de traitement	Traitement antirabique	Total
Gravité du contact	% (nombre absolu)	% (nombre absolu)	% (nombre absolu)
1	36,4 % (4)	63,6 % (7)	100 % (11)
2	41,0 % (16)	59,0 % (23)	100 % (39)
3	52,3 % (568)	47,7 % (519)	100 % (1087)
Total	51,7 % (588)	48,3% (549)	100 % (1137)

Que la gravité du contact soit catégorisée en fonction des critères du CAR ou de l’OMS, il n’existe pas de lien statistiquement significatif entre cette gravité et le traitement antirabique décidé ( $p = 0,19$ ).

#### 3.3.4.5 Traitement antirabique effectué

Le tableau suivant récapitule les traitements antirabiques effectivement appliqués lors du suivi des patients.

Traitement effectué	Fréquence % (nombre absolu)
Pas de traitement	51,2 % (592)
Sérothérapie isolée	0,8 % (9)
Sérothérapie + vaccination complète	1,1 % (13)
Sérothérapie + vaccination incomplète	0,3 % (4)
Vaccination complète	34,2 % (395)
Vaccination incomplète	11,9 % (138)
Indéterminé	0,5 % (6)
Total	100 % (1157)

En définitive, un peu plus de la moitié des patients (592 cas soit 51,2 %) n’ont pas reçu de traitement spécifique. Ceci s’explique par le fait que toutes les surveillances vétérinaires effectuées ont infirmé la rage chez l’animal mordeur. Pour les autres, une vaccination antirabique est généralement débutée (550 cas soit 47,5 %), parfois associée à une

sérothérapie (17 cas soit 1,4 %). Une sérothérapie isolée a été effectuée dans 9 cas, soit 0,8 % de l'effectif global. Le traitement n'est pas documenté dans 6 cas soit 0,5 %.

#### 3.3.4.6 Traitement effectué en fonction du traitement décidé

Lorsque la décision de traitement est reportée en vue d'une observation vétérinaire, aucun traitement n'est effectué car il n'y a eu aucune observation d'animal enrégé après cette surveillance clinique.

Les protocoles Zagreb sont menés à terme dans trois quart des cas (75,1 %), les protocoles Essen dans 85,7 % des cas. Les protocoles comprenant une injection de rappel à J90 sont écourtés dans 40 % des cas.

Dans 9 cas, la sérothérapie est isolée, la décision d'une vaccination antirabique ayant été reportée à l'issue de la période d'observation vétérinaire. Lorsqu'une sérothérapie associée à une vaccination est décidée, le traitement est mené à terme dans trois quart des cas (76,5 %).

Il existe un lien significatif entre le traitement décidé et le traitement effectué ( $p < 0,001$ ).

Traitement effectué en fonction du traitement décidé

Traitement effectué	Pas de traitement	Sérothérapie sans vaccination	Sérothérapie + vaccination complète	Sérothérapie + vaccination incomplète	Vaccination complète	Vaccination incomplète	Indéterminé	Total
Traitement décidé								
Pas de traitement	100 % (39)							100 % (39)
Décision reportée+SV*	100 % (553)							100 % (553)
Zagreb					75,1 % (322)	24,2 % (104)	0,7 % (3)	100 % (429)
Essen					85,7 % (24)	14,3 % (4)		100 % (28)
Essen + J90					60 % (45)	40 % (30)		100 % (75)
Une injection de rappel					100 % (4)			100 % (4)
Sérothérapie + SV*		100 % (9)						100 % (9)
Sérothérapie + vaccination			76,5 % (13)	23,5 % (4)				100 % (17)
Indéterminé							100 % (3)	100 % (3)
<b>Total</b>	51,2 % (592)	0,8 % (9)	1,1 % (13)	0,3 % (4)	34,2 % (395)	11,9 % (138)	0,5 % (6)	100 % (1157)

\* SV = surveillance vétérinaire

### 3.3.4.7 Interruption du traitement antirabique et motifs

<b>Interruption et motif</b>	<b>Fréquence</b> % (nombre absolu)
Pas d'interruption, poursuite du traitement	73,7 % (411)
Interruption par négligence*	9,1 % (51)
Interruption pour intolérance	0 % (0)
Interruption pour infirmation de la rage	11,3 % (63)
Interruption pour cause de départ	5,4 % (30)
indéterminée	0,5 % (3)
total	100 % (558)

\*abandon du traitement par le patient lui-même

Le traitement est mené à son terme dans trois quart des cas (73,7 % soit 411 cas). Les motifs principaux d'interruption de la vaccination antirabique sont l'infirmation de la rage lors de la surveillance vétérinaire (11,3 % soit 63 cas) et l'abandon du traitement par le patient (9,1 % soit 51 cas). Aucun cas d'intolérance ayant motivé un arrêt du traitement n'a été notifié.

### 3.3.4.8 Lettre de rappel

Lorsque le certificat de surveillance vétérinaire n'est pas expédié ou lorsque le patient ne se présente pas pour la suite de la vaccination, une lettre de rappel est adressée au patient (annexes 5 et 5bis). Cela a été nécessaire 178 fois (15,4 % de toutes les observations). Dans 5 d'entre elles (2,8 %), le délai entre la date de la première consultation et l'expédition de la lettre de rappel n'est pas précisé. Le délai moyen calculé à partir des 173 autres observations est de 26,3 jours avec un minimum de 7 jours et un maximum de 48 jours. Nous avons relevé 43 observations (3,7 % de toutes les observations) pour lesquelles il n'y a pas eu de rappel alors que les éléments présents dans le dossier auraient dû motiver une convocation.

Dans deux tiers des cas, la lettre de rappel reste sans réponse de la part du patient comme le montre le tableau ci-dessous.

Suite donnée à la lettre de rappel	Fréquence
Réponse	32 % (57)
Pas de réponse	68 % (121)
total	100 % (178)

Dans un tiers des cas, on obtient le certificat vétérinaire ou la poursuite du traitement antibiotique selon le cas.

### 3.3.4.9 Analyse statistique concernant le traitement antibiotique

Sur l'ensemble des variables testées quand à la décision d'un traitement antibiotique, le pays où a eu lieu la blessure ( $p < 0,001$ ), l'espèce animale ( $p < 0,001$ ), le statut vaccinal antibiotique de l'animal, l'état de l'animal, le délai de consultation, la gravité des lésions en fonction des critères de l'OMS ( $p < 0,20$ ) et le praticien responsable des décisions ( $p < 0,001$ ) ont été rentrés dans le modèle multivarié.

Variables	Odds Ratio	95 % CI	p
Chat	2,13	1,16-3,89	0,015
Renard	13,36	1,20-149,99	0,035
Vaccin animal	0,17	0,09-0,34	< 0,001
Etat animal	0,01	0,00-0,02	< 0,001
Gravité OMS	2,74	1,07-6,99	0,035
Praticien N°1	7,48	2,65-21,16	< 0,001
Praticien N°2	0,85	0,28-2,58	0,778
Praticien N°3	5,59	1,79-17,40	0,003
Praticien N°4	1,11	0,40-3,11	0,839
Praticien N°6	0,60	0,22-1,66	0,324
Praticien N°7	1,28	0,38-4,27	0,687
Praticien N°8	13,63	4,35-42,72	< 0,001
Praticien N°9	2,01	0,81-4,97	0,133
Délai consultation	0,93	0,87-0,98	0,009

Il apparaît que la décision d'un traitement antirabique est significativement liée à l'espèce animale, au statut vaccinal antirabique de l'animal, à l'état de l'animal, au délai de consultation, à la gravité de la lésion, et au prescripteur. Parmi les médecins étudiés, les praticiens N°1, N°3 et N°8 ont une attitude significativement différente par rapport au praticien de référence (N°5) en ce qui concerne l'instauration d'un traitement antirabique. Lorsque le degré de gravité est défini en fonction des critères du CAR, les résultats de la régression logistique sont similaires.

Lorsque l'on considère les traitements comprenant une sérothérapie (associée ou non à une vaccination) par rapport aux traitements uniquement vaccinaux, le statut vaccinal de l'animal, l'état de l'animal, la gravité des lésions définie selon les critères du CAR, le prescripteur ( $p < 0,001$ ) et le délai de consultation sont entrées dans le modèle. L'espèce animale, la localisation des lésions et l'interposition de vêtement sont des variables statistiquement non significatives et ne sont pas entrées dans le modèle.

<b>variables</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p</b>
Délai de consultation	1,11	1,03-1,21	0,011
Etat de l'animal	3,58	1,10-11,63	0,034
Gravité (CAR)	18,23	5,46-60,87	< 0,001
Praticien N°1	2,95	0,24-36,52	0,400
Praticien N°2	10,34	0,90-118,50	0,060
Praticien N°3	10,87	0,93-127,41	0,057
Praticien N°8	2,42	0,13-43,77	0,548
Praticien N°9	22,54	0,93-127,41	0,005

La régression logistique pas à pas ascendant met en évidence une différence significative concernant l'utilisation des immunoglobulines antirabiques. Cette différence est statistiquement liée à la gravité définie selon les critères du CAR, au médecin prescripteur, au délai de consultation et à l'état de l'animal. On remarque que seul le médecin N°9 a une attitude significativement différente par rapport au médecin de référence (N°5) en ce qui concerne la prescription d'immunoglobulines antirabiques.

### 3.3.4.10 Exposé des trois observations de contact avec un animal enragé

#### 3.3.4.10.1 Première observation

- Présentation de l'observation :

Monsieur X, âgé de 40 ans, est victime d'un accident du travail dans un laboratoire d'étude de la rage en février 1998, à Mazéville. Il s'est coupé superficiellement à l'index gauche avec un scalpel alors qu'il travaillait sur un renard retrouvé mort en Moselle, à quelques centaines de mètres de la frontière Sarroise.

Il consulte le CAR de Nancy 24 heures plus tard.

La rage chez l'animal est confirmée au laboratoire.

Le degré de gravité du contact en fonction des critères du CAR de Nancy n'est pas documenté. Le statut vaccinal antitétanique est inconnu. Il n'y a pas de trace écrite concernant la réalisation ou non d'un rappel antitétanique.

Le patient est déjà immunisé préventivement contre la rage. Sa vaccination antirabique remonte à 1991 et le titrage d'anticorps spécifiques réalisé en 1997 est de 0,92 UI/ml.

Le médecin responsable de la décision de traitement est le praticien N°2, mais deux autres médecins, l'un appartenant au service et l'autre à l'institut Pasteur de Paris, ont pris part à la décision.

Le traitement finalement décidé, une vaccination selon un protocole long avec 6 injections successives à J0, J3, J7, J14, J28 et J90, est réalisé.

- Commentaires :

Le degré de gravité de la lésion n'est pas établi et il est impossible de l'extrapoler avec la description succincte contenue dans le dossier. Si la plaie a saignée, il s'agit d'un degré III selon les critères OMS et d'un degré 4 selon les critères du CAR de Nancy. Si la plaie n'a pas saignée, il s'agit alors d'un degré II (OMS) ou 3 (Nancy).

En ce qui concerne le traitement antirabique, la conduite à tenir selon les recommandations du comité d'experts de la rage de l'OMS est différente. Il faut réaliser un titrage des anticorps spécifiques et commencer une vaccination avec une injection à J0 et une à J3. Si le titrage des anticorps est supérieur à 0,5 UI/ml, le traitement déjà réalisé est suffisant. Si ce titrage est inférieur à 0,5 UI/ml, le patient est considéré comme non immunisé et la vaccination est poursuivie selon le protocole Essen.

#### 3.3.4.10.2 Deuxième observation

- Présentation :

Madame Y, âgée de 35 ans se blesse avec un scalpel en disséquant un renard dans le cadre de son activité professionnelle. Elle consulte le CAR 24 heures plus tard.

La rage de l'animal est confirmée au laboratoire.

La blessure est qualifiée de « superficielle », siège au niveau du pouce gauche ganté au moment de l'accident. Elle est classée en gravité 3 selon les critères du CAR de Nancy.

La vaccination antitétanique supposée à jour en l'absence de présentation d'un certificat de vaccination, il n'y a pas eu d'injection de rappel antitétanique.

La patiente est vaccinée préventivement contre la rage, le dernier rappel remontant à un an.

Un titrage d'anticorps spécifiques montre un taux de 5 UI/ml.

Le médecin responsable de la décision de traitement est le praticien N°5 et décide la réalisation d'une injection de rappel de vaccin antirabique qui est effectuée le même jour.

- Commentaire :

L'exposition au virus rabique est évidente. La description de la lésion n'est pas suffisante pour permettre une classification selon les critères de l'OMS. La date du titrage des anticorps spécifiques n'est pas connue. Toutefois, on peut supposer que celui-ci date de moins de 6 mois puisqu'il est recommandé d'effectuer un titrage tous les 6 mois pour les professionnels exposés de manière continue au virus de la rage (43). Au vue des recommandations de l'OMS, le traitement indiqué correspond à l'injection de deux doses de vaccins à 3 jours d'intervalle. Toutefois, la présence d'un taux d'anticorps protecteur contre la rage justifie la réalisation d'une seule injection de vaccin antirabique.

#### 3.3.4.10.3 Troisième observation

- Présentation :

Monsieur Z, âgé de 46 ans, a bu du lait au Maroc, provenant d'une vache dont le veau, nourri à la mamelle, est mort de rage (confirmée par le laboratoire de Fez (Maroc)).

Le veau aurait contracté la rage suite à une morsure de chien survenue 3 semaines avant sa mort.

Le patient consulte, dès le lendemain du contact, le CAR de Fez où est débutée une vaccination avec le Vaccin Rabique Pasteur® (J0, J3, J7). Pour la poursuite de la vaccination, le patient se présente au CAR de Nancy.

La gravité du contact selon les critères du CAR de Nancy n'est pas établie lors de la consultation. Le statut vaccinal vis à vis du tétanos est inconnu et il n'est pas réalisé d'injection de vaccin antitétanique. Le médecin responsable de la décision est le praticien N°3, assisté du praticien N°9. Il est décidé de poursuivre le protocole vaccinal avec des injections à J14, J30 et J90.

- Commentaires :

Dans cette observation, le mode de contamination est un contact muqueux (système digestif du patient) avec le lait potentiellement contaminant de la vache. Il n'est pas précisé si ce lait avait été stérilisé par chauffage. La gravité du contact est de grade III selon les critères de l'OMS, mais elle ne peut pas être évaluée selon les critères de gravité du CAR de Nancy car le contact muqueux n'y est pas mentionné. Le statut vaccinal vis à vis du tétanos n'est pas connu.

Sur le plan thérapeutique, une sérothérapie associée à la première injection vaccinale au Maroc aurait dû être réalisée selon les recommandations (43). La poursuite du traitement vaccinal selon le protocole Essen est réalisée, conformément aux recommandations (43), avec une injection supplémentaire à J90.

## **4 DISCUSSION**

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude comparable à la nôtre. Cependant, une analyse descriptive des données de notre étude par rapport aux données nationales est réalisée dans le chapitre suivant.

### **4.1 Comparaison des données du CAR de Nancy aux données nationales**

Les données nationales utilisées (49, 50) pour la comparaison sont celles recueillies pendant notre période d'observation, c'est à dire entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 1999. Elles regroupent les données épidémiologiques des 53 centres antirabiques français, dont celles de Nancy.

#### **4.1.1 La population**

- Effectif

L'effectif national est de 22 792 patients, ce qui représente un effectif moyen de 430 patients par centre antirabique. Le centre antirabique de Nancy totalise 1157 patients, soit 5,1 % des consultations nationales. Le rapport entre l'effectif de Nancy et l'effectif moyen est de 2,7.

Il y a donc 3 fois plus de consultations antirabiques à Nancy par rapport aux autres centres. Ce constat peut s'expliquer par le fait que notre région a été parmi celles les plus exposées avec une population particulièrement sensibilisée au problème de la rage.

- Sexe :

La population nationale est majoritairement masculine alors que la population vue au CAR de Nancy est équilibrée en ce qui concerne le sexe.

<b>Sexe</b>	<b>France</b> nombre absolu ( %)	<b>Nancy</b> nombre absolu ( %)
Femmes	9990 (43,8 %)	570 (49,3 %)
Hommes	12626 (55,4 %)	586 (50,6 %)
Indéterminé	176 (0,8 %)	1 (0,1 %)
<b>Total</b>	<b>22792 (100 %)</b>	<b>1157 (100 %)</b>

#### 4.1.2 La contamination

- Lieu d'exposition :

Les données concernant le lieu d'exposition montrent que les consultations antirabiques secondaires à une exposition sur le territoire national sont plus fréquentes à Nancy. La sensibilisation plus importante de la population lorraine au problème de la rage peut expliquer ce phénomène.

<b>Pays</b>	<b>France</b> nombre absolu ( %)	<b>Nancy</b> nombre absolu ( %)
<b>France</b>	21665 (95,1 %)	1141 (98,7 %)
<b>Etranger</b>	1003 (4,4 %)	15 (1,3 %)
<b>total</b>	<b>22792 (100 %)</b>	<b>1156 (100 %)</b>

On retrouve des pourcentages comparables concernant la destination des voyageurs mordus à l'étranger dans les deux populations malgré le nombre réduit d'expositions hors de France (15 cas) dans la population ayant consultée le CAR de Nancy.

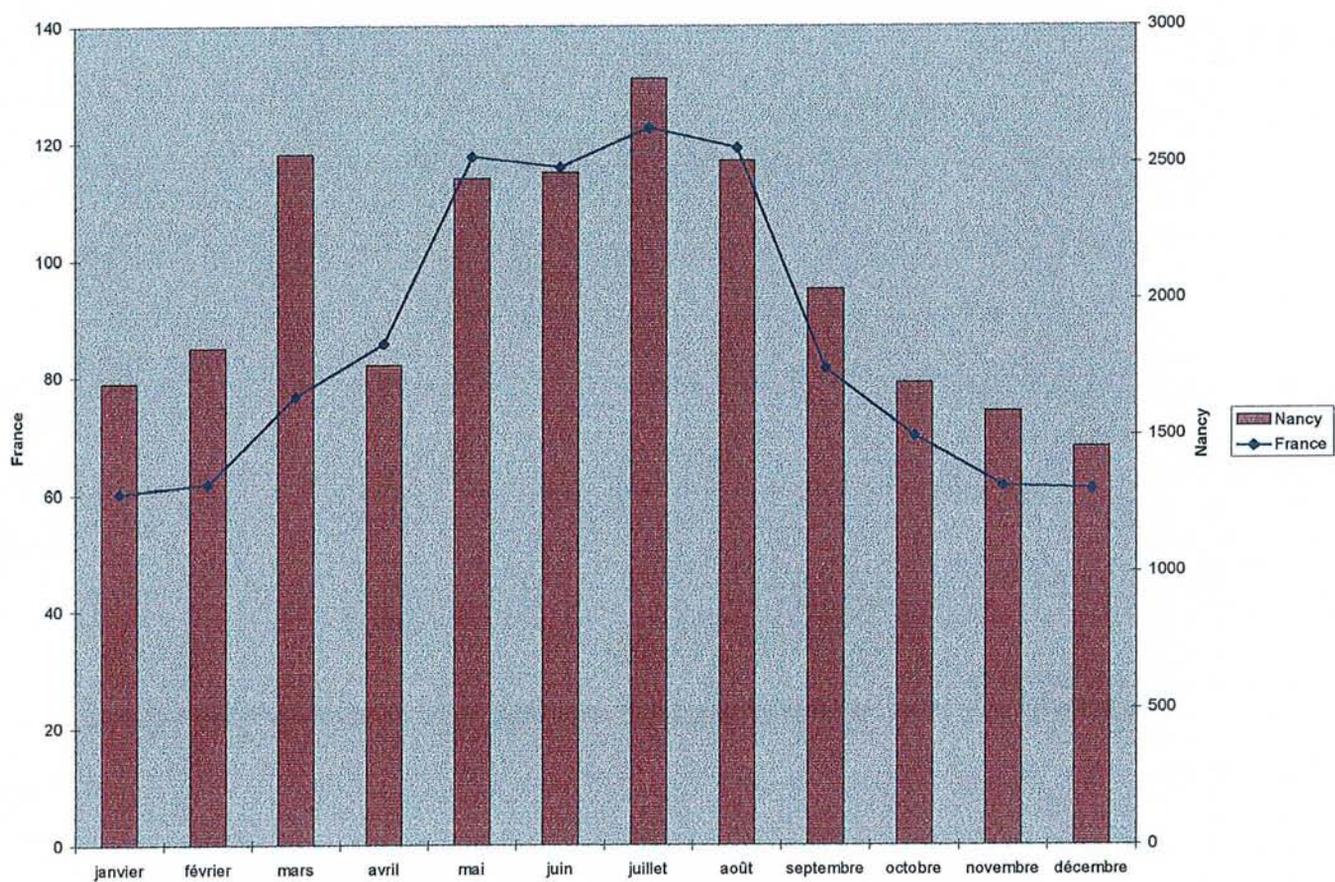
<b>Continents</b>	<b>France</b> nombre absolu ( %)	<b>Nancy</b> nombre absolu ( %)
<b>Afrique</b>	416 (41,5 %)	6 (40 %)
<b>Asie</b>	272 (27,1 %)	3 (20 %)
<b>Europe (sauf France)</b>	242 (24,1 %)	4 (26,7 %)
<b>Amérique</b>	73 (7,3 %)	2 (13,3 %)
<b>total</b>	1003 (100 %)	15 (100 %)

- Période d'exposition :

On retrouve dans les deux populations une fréquence plus importante des expositions au printemps et en été. La figure 7 illustre ce constat.

Les activités animales et humaines sont plus importantes au printemps et en été qu'en automne et en hiver. La probabilité d'un contact entre l'homme et l'animal augmente donc lors des saisons chaudes.

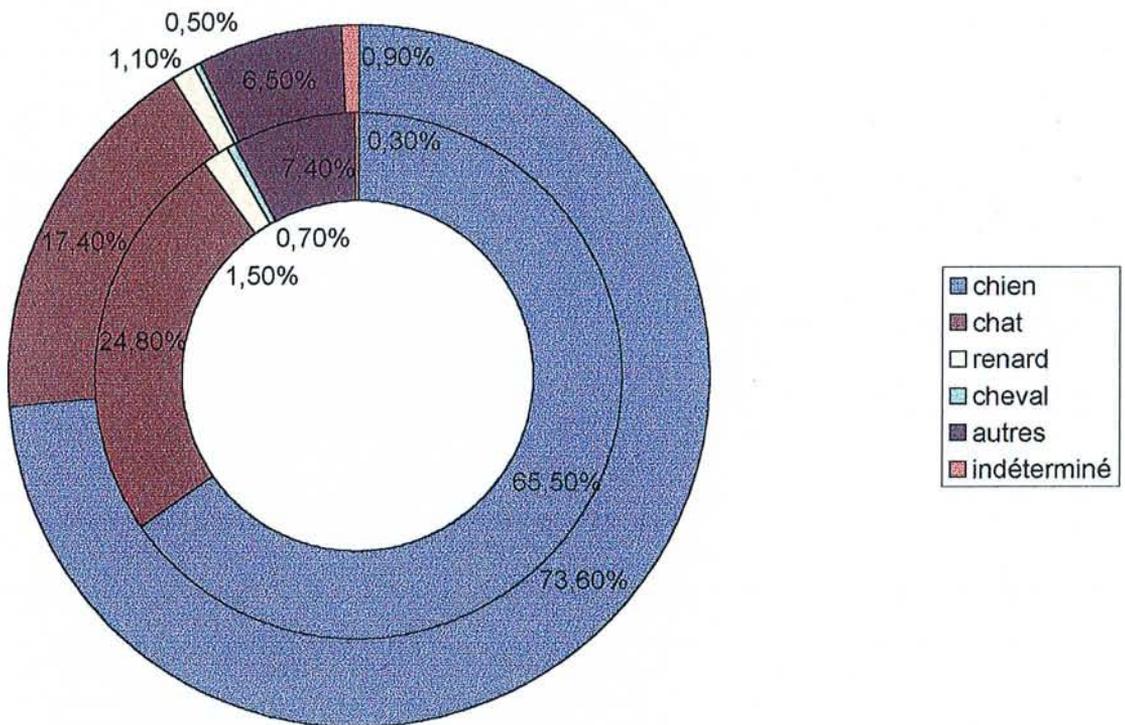
Figure 7 : Fréquence des morsures dans l'année



- Espèces animales à l'origine de la contamination :

Le schéma suivant montre que le chien est le principal pourvoyeur de blessures animales. La proportion de blessures dues aux chats et aux renards semble plus importante à Nancy.

**Figure 8 : Espèces animales**



cercle extérieur : France  
 cercle intérieur : Nancy

- gravité du contact en fonction des critères OMS :

<b>Catégorie</b>	<b>France</b> nombre absolu ( %)	<b>Nancy</b> nombre absolu ( %)
<b>I</b>	422 (1,8 %)	11 (1 %)
<b>II</b>	2 876 (12,6 %)	40 (3,5 %)
<b>III</b>	18 938 (83,1 %)	1093 (94,6 %)
<b>Indéterminée</b>	556 (2,4 %)	12 (1 %)
<b>Total</b>	22 792 (100 %)	1156 (100 %)

A la vue de ce tableau, il apparaît que nous avons eu tendance à surestimer les lésions de gravité III au détriment des lésions de gravité II.

Cependant, l'évaluation de la catégorie OMS a pu être biaisée. En effet, cette variable n'était pas indiquée dans les fiches des patients. Elle a été extrapolée, pour chaque patient, à partir des descriptions lésionnelles contenues dans le dossier. Or, ces descriptions n'étaient pas toujours suffisamment documentées pour permettre une évaluation correcte de la catégorie OMS. Dans ces conditions, et probablement par principe de précaution, nous avons eu tendance à majorer la gravité des blessures, extrapolée au moment de la saisie des variables.

#### 4.1.3 Le traitement antirabique

- Proportion de traitements antirabiques institués :

<b>Traitements</b>	<b>France</b> nombre absolu ( %)	<b>Nancy</b> nombre absolu ( %)
<b>Patients traités</b>	11 863 (52,8 %)	565 (48,8 %)
<b>Patients non traités</b>	10 600 (47,2 %)	592 (51,2 %)
<b>Total</b>	22 463 (100 %)	1157 (100 %)

Les patients sont significativement moins traités à Nancy ( $p = 0,002$ ).

La première hypothèse pour expliquer cette différence est que la région nancéenne ayant été fortement concernée par la rage vulpine jusqu'à ces dernières années, la population, ainsi que les médecins sont particulièrement sensibilisés à ce problème et les médecins sont moins enclin à prescrire une vaccination en attendant les résultats de la surveillance vétérinaire. La seconde serait que les patients consultent plus fréquemment le CAR, même devant une morsure peu grave n'entraînant pas une vaccination.

- Proportion de traitements antirabiques en fonction de la catégorie OMS de la blessure :

Dans le tableau suivant, le nombre de patient suivis au CAR de Nancy a été soustrait à l'effectif national.

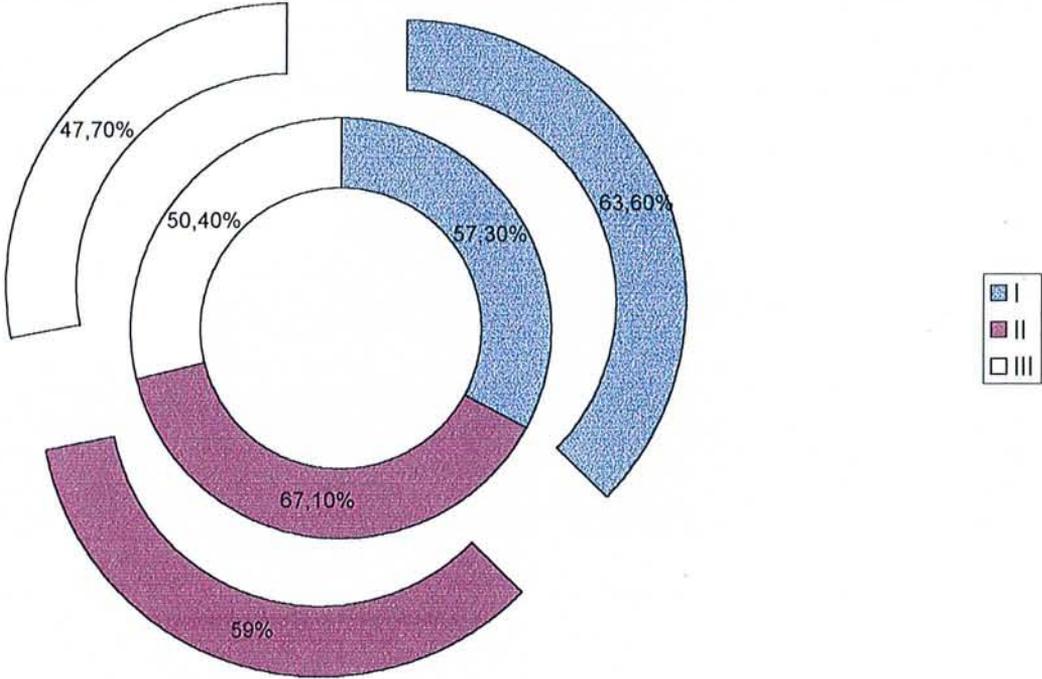
Catégorie	France nombre absolu ( %)			Nancy nombre absolu ( %)		
	traités	non traités	total	traités	non traités	total
I	231 <b>(57,3 %)</b>	172 (46,7 %)	403 (100 %)	7 <b>(63,6 %)</b>	4 (36,4 %)	11 100%
II	1902 <b>(67,1 %)</b>	932 (36,9 %)	2834 (100 %)	23 <b>(59 %)</b>	16 (41 %)	39 (100 %)
III	9413 <b>(50,4 %)</b>	9271 (49,6 %)	18 684 (100 %)	519 <b>(47,7 %)</b>	568 (52,3 %)	1087 (100 %)
Total	11 546 (52,7 %)	10 375 (47,3 %)	21 921 (100 %)	549 (48,3 %)	588 (51,7 %)	1137 (100 %)

Pour chaque catégorie, l'analyse statistique de la proportion de traitement antirabique en fonction de la catégorie OMS ne met pas en évidence de différence significative entre les deux populations. Par contre, il existe une différence statistiquement significative ( $p = 0,002$ ) toutes catégories confondues.

La seule explication probable à ce résultat serait la taille de l'échantillon.

Ce tableau est illustré par la figure 9 à partir des pourcentages figurant en gras dans le tableau.

**Figure 9** : Proportions de traitements antirabiques en fonction de la catégorie OMS



cercle intérieur = France  
cercle extérieur = Nancy

#### 4.1.3.1 Répartition des différents protocoles utilisés

<b>Protocoles</b>	<b>France</b> nombre absolu ( %)	<b>Nancy</b> nombre absolu ( %)
<b>Sérothérapie seule</b>	1 (0,0 %)	9 (1,6 %)
<b>Vaccination seule</b>	11 107 (97,5 %)	533 (95,4 %)
<b>Vaccination + sérothérapie</b>	283 (2,5 %)	17 (3,0 %)
<b>Total</b>	11 391 (100 %)	559 (100 %)

On remarque que les 9 cas de sérothérapie isolée pratiquée au CAR n'ont pas été enregistrés au niveau national. Après vérification auprès du CAR de Nancy, sur ces 9 observations, 3 ont été transmises au Centre National de Référence pour la Rage (CNRR) en tant que « sérothérapie isolée » et 6 en tant que « absence de traitement ». Il apparaît donc qu'il y a eu problème de transmission et d'enregistrement pour ces dossiers.

Si l'on fait abstraction des sérothérapies seules, les deux séries semblent comparables.

#### 4.1.3.2 Interruption de traitement et motifs

<b>Motifs d'interruption</b>	<b>France</b> nombre absolu ( %)	<b>Nancy</b> nombre absolu ( %)
<b>Poursuite du traitement</b>	8 961 (75,6 %)	411 (73,7 %)
<b>Infirmation de la rage</b>	1263 (10,6 %)	63 (11,3 %)
<b>Négligence (abandon)</b>	1167 (9,8 %)	51 (9,1 %)
<b>Départ ou indéterminée</b>	473 (4,0 %)	33 (5,9 %)
<b>Total</b>	11 864 (100 %)	558 (100 %)

Les deux séries sont superposables.

En ce qui concerne l'infirmation de la rage, on peut rappeler que seulement 4 cas d'animaux enrégés ont été relevés en France en 1998 et 0 cas en 1999. Il est donc logique que la rage soit infirmée dans les mêmes proportions à Nancy et dans le reste de la France.

En ce qui concerne l'abandon du traitement par les patients, la population consultant à Nancy est représentative de la population nationale.

Le vaccin antirabique utilisé étant le même dans toute la France (Vaccin Rabique Pasteur ®), il n'y a pas eu d'interruption de traitement pour effets secondaires.

## **4.2 Discussion afin d'optimiser le relevé des données et d'harmoniser les décisions thérapeutiques**

### **4.2.1 Intérêt de la classification OMS**

Dans notre étude, la gravité de la lésion a été évaluée selon deux types de gradation, l'une spécifique au CAR de Nancy (annexe 4), et l'autre émanant du comité d'experts de la rage de l'OMS (annexe 3).

La caractérisation de la gravité en fonction des critères du CAR de Nancy, de 0 à 4, est basée sur la nature du contact avec l'animal (léchage, griffure ou morsure), sur la localisation de la lésion différenciant mains et face des autres parties du corps, et enfin sur la profondeur ou la multiplicité des lésions.

La caractérisation de la gravité en fonction des critères de l'OMS, de I à III, est basée sur la nature du contact (léchage, griffures ou morsures) et sur la profondeur de la lésion. Elle prend également en compte le contact muqueux, ce qui n'est pas le cas avec les critères de Nancy comme nous avons pu le constater dans la troisième observation de contact avec le virus rabique présentée page 91. Elle ne prend pas en compte directement la localisation de la lésion, mais cette variable étant déjà fortement liée à la gravité, ne nous renseigne pas plus. En effet, une lésion localisée au niveau des mains ou de la tête, qui sont des parties nues et exposées du corps, est en général une griffure ou une morsure ayant traversé la peau, et donc classée en catégorie III.

La classification OMS est plus simple d'utilisation et constitue la classification de référence. Toutes les données de la littérature concernant la gravité des morsures sont présentées avec cette gradation. En utilisant cette dernière, les données de tous les centres antirabiques sont centralisées mensuellement au Centre National de Référence pour la Rage. Les infirmières effectuant cette tâche à Nancy doivent donc reclasser systématiquement les morsures dans la catégorie OMS et signalent les mêmes difficultés à le faire que lorsque nous avons réalisé notre travail. Ceci induit des données biaisées.

A la vue de ces considérations (simplification, harmonisation de la présentation des données), nous proposons donc de classer dorénavant les expositions en fonction des critères retenus par l’OMS, de I à III (annexe 3).

#### **4.2.2 La prévention du tétanos**

Dans notre étude, nous n’avons pas mis en évidence « d’effet médecin dépendant » en ce qui concerne la mise à jour de la vaccination antitétanique. Il apparaît que le statut vaccinal vis à vis du tétanos est lié à l’âge et il convient d’être particulièrement vigilant chez les personnes âgées qui souvent ne sont plus à jour. En effet, si plus de 95 % des enfants et adolescents sont préalablement correctement immunisés, seulement 57 % des plus de 60 ans le sont lors de la morsure (38).

#### **4.2.3 Instauration d’une antibiothérapie**

L’instauration d’une antibiothérapie est liée à la gravité de la blessure, et au délai entre la morsure et la consultation au CAR. En effet, le risque infectieux est plus important pour des lésions profondes et l’antibioprophylaxie n’a d’intérêt que pour des lésions traitées précocement. L’apparition d’une réaction inflammatoire dans un délai court (quelques heures) associée des douleurs locales est fortement évocatrice d’une pasteurellose (22). Une étude des morsures animales a montré que 25 % des prélèvements systématiques sur des lésions d’aspect inflammatoire retrouvaient *Pasteurella multocida*, les autres prélèvements retrouvant des cocci à gram positif ou négatif et des bacilles à gram négatif (39). Toutefois, les pasteurelloses représentaient 1,5 % des morsures (39). Pour certains auteurs, l’indication d’une antibiothérapie par voie générale se justifie devant toute plaie pénétrante, qu’il y ait ou non des signes d’infection au moment de la première consultation (38). Pour d’autres auteurs, l’antibiothérapie présomptive des lésions vues précocement n’a jamais fait la preuve de son utilité (57). La littérature ne permettant pas de dégager un consensus à ce sujet, il n’est pas étonnant de retrouver que l’instauration d’un traitement antibiotique est dépendante du prescripteur dans notre étude.

#### 4.2.4 Le traitement antirabique

L'analyse statistique en multivarié du traitement après exposition a mis en évidence une influence de l'espèce animale, du statut vaccinal antirabique de l'animal, de l'état de l'animal, du délai de consultation, de la gravité de la lésion dans la décision de traiter et dans le choix du protocole thérapeutique. Toutes ces variables permettent d'appréhender le risque de contamination rabique et il est logique qu'elles jouent un rôle dans la décision de traitement après exposition. Cette analyse statistique a également révélée que la décision de traitement antirabique ainsi que les modalités d'application de l'immunoprophylaxie antirabique sont dépendantes du médecin. Les protocoles vaccinaux Zagreb et Essen (avec ou sans injection de rappel à J90) se répartissent de façon aléatoire entre les différents médecins et la plupart des sérothérapies sont réalisées à l'initiative d'un seul d'entre eux. Deux patients se présentant à la consultation antirabique avec une blessure animale identique peuvent recevoir pour l'un un traitement court (4 injections vaccinales au cours de 3 consultations) ou pour l'autre un traitement long (une sérothérapie et 6 injections vaccinales au cours de 6 consultations) selon le médecin qui le prend en charge. Il nous paraît important de préciser à ce stade de la discussion que, quelque soit le traitement reçu, le patient a toujours bénéficié d'une protection antirabique sûre et efficace.

Dans ces conditions, il semble légitime de proposer une harmonisation des pratiques médicales. Nous proposons d'utiliser les recommandations du comité d'experts de la rage de l'OMS en précisant quelques points particuliers. Le protocole court de vaccination antirabique dit protocole Zagreb a été validé par l'OMS. Il présente l'avantage, en dehors de sa commodité d'emploi, d'induire une réponse immunitaire plus précoce avec un pic d'anticorps au quatorzième jour, le schéma classique à 5 injections (Essen) induisant ce pic d'anticorps au trentième jour (40). Toutefois, le protocole Zagreb ne peut pas être associé à une sérothérapie car il s'est avéré moins immunogène que le protocole Essen dans ces conditions (41, 58).

Lorsqu'un traitement antirabique est décidé après avoir évalué le risque de contamination en fonction de la catégorie OMS de la lésion et des circonstances de l'accident (statut de l'animal en particuliers), celui-ci peut se présenter de la façon suivante :

- Vaccination seule : protocole réduit à 4 injections intramusculaires, 2 injections à J0 en deux sites opposés, puis une injection à J7 et à J21.
- Vaccination associé à une sérothérapie : injection des immunoglobulines et de la première injection vaccinale à J0 en deux sites opposés, puis une injection vaccinale à J3, J7, J14,

J30. Lorsqu'une administration d'immunoglobuline est décidée, elle doit systématiquement être associée à la vaccination antirabique et ne doit jamais être réalisée au delà de 8 jours après la première injection vaccinale car elle pourrait diminuer la production active d'anticorps (64, 43).

- Cas particuliers du sujet préalablement immunisé : si le statut vaccinal du patient est sûr et documenté, deux injections de rappel à J0 et J3 suffisent à induire une immunité efficace et aucune sérothérapie ne doit jamais y être associée. En cas de doute, un titrage des anticorps antirabiques peut être effectué lors de la première injection de rappel. Si le taux d'anticorps spécifiques est supérieur à 0,5 UI/ml (test de référence) ou à 2 UI/ml (test Elisa), le patient peut effectivement être considéré comme immunisé. Dans le cas contraire, il bénéficiera d'un traitement selon les modalités décrites précédemment pour les sujets non préalablement immunisés (43). Dans la première observation de contact avéré avec le virus rabique présentée page 90, le patient a reçu 6 injections de vaccin antirabique alors que deux injections auraient probablement été suffisantes.

#### **4.2.5 La lettre de rappel**

Notre étude fait apparaître un dysfonctionnement concernant le délai d'expédition de la lettre de rappel (annexe 5 et 5bis) qui peut aller jusqu'à 48 jours. La cause de ce dysfonctionnement réside dans le fait que ces rappels sont effectués mensuellement par les infirmières du CAR. Il est apparu nécessaire aux médecins du CAR dirigés par le Pr Th. MAY de procéder à ces rappels de façon plus régulière et de proposer que ceux-ci soient effectués une fois par semaine. Le jour de la semaine sera fixé ultérieurement en fonction des exigences du service.

#### **4.2.6 Proposition d'harmonisation des pratiques médicales**

Une première proposition, à partir de ce travail, a été soumise au directeur du Centre Antirabique de Nancy (Pr Th. MAY) et aux médecins permanents du service. Cette proposition se présentait sous la forme d'un arbre décisionnel qui envisageait successivement la disponibilité de l'animal, l'espèce animale, le comportement suspect ou non de l'animal, la possibilité d'une surveillance vétérinaire, le délai entre le contact et la consultation, le lieu d'exposition (endémique ou non), le statut vaccinal antirabique de l'animal, et enfin la localisation des lésions. Cet arbre décisionnel aboutissait à 4 modalités de traitement

antirabique : ne pas traiter, réaliser un traitement antirabique complet, débiter un traitement antirabique en attente de la surveillance vétérinaire, différer la décision de traitement antirabique au terme de la surveillance vétérinaire. Le traitement antirabique était ensuite défini en fonction de la catégorie de la morsure : pas de traitement pour les lésions de catégorie I, vaccination selon le protocole Zagreb pour les lésions de catégorie II ou de catégorie III peu importante, vaccination selon le protocole Essen associée à une sérothérapie pour les lésions de catégorie III pour lesquelles une incubation courte est suspectée (lésions délabrées, profondes, situées au niveau de la tête, des mains, des pieds, des organes génitaux, contact muqueux).

Différentes modifications ont alors été demandées et ont permis l'élaboration d'une nouvelle fiche de consultation et d'un arbre décisionnel simplifié aboutissant aux différentes modalités de traitement antirabique à partir de l'animal mordeur. Les principales modifications portent sur la caractérisation de l'animal et le protocole vaccinal utilisé.

Les animaux mordeurs sont catégorisés de la façon suivante :

- Rongeurs : souris, rat, cobaye, lapin, écureuil et autres rongeurs connus provenant d'Europe.
- Animaux sauvages : renards, belettes, fouines, furets, putois, blaireau et autres animaux sauvages connus. Sont également inclus dans cette catégorie les chiens ou chats errants et les animaux domestiques ayant séjourné hors de France dans les 6 mois précédents la morsure. En effet, ces derniers peuvent avoir été en contact avec un animal enragé dans une zone d'enzootie rabique et être en période d'incubation.
- Animaux domestiques : animaux ayant un propriétaire et n'ayant pas séjourné hors de France depuis au moins 6 mois.
- Chauve-souris et animaux inconnus sont regroupés dans une même catégorie pour la décision de traitement antirabique.

Pour les rongeurs, la littérature précise qu'ils ne font pas partie du cycle de la rage en Europe (50, 40, 25). Il a donc été décidé de ne pas procéder à une vaccination antirabique dans ce type d'exposition.

Les animaux sauvages ont été individualisés car ils présentent un risque accru de contamination. Les virus des animaux sauvages sont plus virulents que ceux des animaux domestiques (20). Lors des morsures de catégorie III, le risque d'incubation courte est majoré et une vaccination selon le protocole Essen, associée à une sérothérapie est recommandée. Lors de contacts de catégorie I ou II, une vaccination selon le protocole Zagreb est débutée. Lorsqu'une surveillance vétérinaire (ou un examen histologique réalisé par le laboratoire de la rage de l'AFSSA-Nancy si l'animal est mort) est possible, le traitement sera interrompu si la rage est infirmée.

Pour les animaux domestiques, le risque de contamination est plus faible que pour les animaux sauvages. Leur comportement habituel est connu de leur propriétaire et peut être rapporté. Par exemple, un chien habituellement docile et qui brutalement mord sans raison apparente, sera considéré comme suspect. Au contraire, un chat qui griffe après qu'on lui ait marché sur la queue ne sera pas considéré comme ayant un comportement suspect de rage. Le statut vaccinal vis à vis de la rage peut être documenté.

Pour un animal domestique ayant un comportement suspect et correctement vacciné, le risque de contamination est estimé réel et une vaccination antirabique selon le protocole Zagreb est débutée. Le traitement pourra être interrompu si une surveillance vétérinaire est réalisée et infirme la rage.

Si l'animal a un comportement suspect et qu'il n'est pas correctement vacciné contre la rage, le risque de contamination est estimé important et un traitement séro-vaccinal est indiqué. Ce traitement pourra être interrompu si une surveillance vétérinaire infirme la rage.

Lorsque le comportement de l'animal n'est pas suspect et que celui-ci est vacciné contre la rage, le risque de contamination est minime et la décision de traitement antirabique est différée au terme de la surveillance vétérinaire. Si cette dernière n'est pas réalisée, il sera procédé à une vaccination selon le protocole Zagreb.

Lorsque le comportement de l'animal n'est pas suspect, mais que la vaccination antirabique n'est pas à jour, le risque de contamination, faible malgré tout, est estimé en fonction du délai entre la morsure et la consultation au CAR. Si ce délai est inférieur à 15 jours, la décision de traitement est différée au résultat de la surveillance vétérinaire. Une vaccination selon le protocole Zagreb sera réalisée si la surveillance vétérinaire n'est pas effective. Si ce délai est compris entre 15 jours et 3 mois, une vaccination est initiée selon le protocole Zagreb et sera interrompue à la production d'un seul certificat de surveillance vétérinaire prouvant que l'animal est vivant et donc qu'il ne pouvait être contaminant au moment de la morsure.

Devant la recrudescence du nombre de cas de chauve-souris enrégées enregistré ces dernières années et la possibilité de portage asymptomatique de virus rabique par cette espèce animale (19), il a été convenu de traiter systématiquement tous les contacts avec une chauve-souris par une vaccination selon le protocole Essen pour les lésions de catégorie I et II, et d'y associer une sérothérapie pour les lésions de catégorie III. Ce traitement pourra être interrompu si l'examen histologique de l'animal capturé infirme la rage.

Lorsque l'animal mordeur est inconnu, le risque de contamination ne pouvant être estimé, le contact est considéré comme grave et la conduite à tenir est identique au cas de la chauve-souris.

Ces considérations sont récapitulées sous la forme d'un arbre décisionnel, élaboré et validé en présence du directeur et des médecins permanents du centre antirabique de Nancy. Ce document servira de guide de référence à la décision du traitement antirabique au CAR de Nancy et sera annexé à chaque dossier de patient se présentant à la consultation. Le médecin qui décide d'appliquer un traitement différent pourra justifier son choix dans un encart intitulé « commentaires » prévu à cet effet.

Le dossier du patient et l'arbre décisionnel sont représentés ci après.



### Conclusions :

- 1- Animal suspect détruit, non examiné ou disparu
- 2- Surveillance vétérinaire en cours
- 3- Examen biologique en cours
- 4- Confirmation de la rage : clinique – biologique
- 5- Infirmité de la rage : clinique – biologique

### **CARACTERES DE LA MORSURE :**

#### Siège et description des morsures :

Tête, cou, mains, pieds, organes génitaux :

Tronc, membres (mains et pieds exclus) :

Interposition de vêtement : OUI – NON

#### Catégorie OMS :

<b>I</b>	Contact ou alimentation de l'animal Léchage sur peau intacte
<b>II</b>	Peau découverte mordillée Griffures bénignes ou excoriations sans saignements Léchage sur peau érodée
<b>III</b>	Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau Contamination des muqueuses par la salive (léchage)

#### Délais (en jours) :

Entre la morsure et la consultation :

Entre la morsure et le traitement antirabique :



Traitement effectivement appliqué :

Vaccination seule :

Protocole Zagreb :	J0 :	2 VAR lots :
	J7 :	1 VAR lot :
	J21 :	1 VAR lot :
Protocole Essen :	J0 :	1 VAR lot :
	J3 :	1 VAR lot :
	J7 :	1 VAR lot :
	J14 :	1 VAR lot :
	J30 :	1 VAR lot :

Vaccination + sérothérapie :

J0 :	1 VAR lot :	Immunoglobulines : lot :	dose :
J3 :	1 VAR lot :		
J7 :	1 VAR lot :		
J14 :	1 VAR lot :		
J30 :	1 VAR lot :		

Vaccination d'un patient préalablement immunisé :

Titrage antirabique et date :

J0 :	1 VAR lot :
J3 :	1 VAR lot :

<u>Traitement interrompu :</u>	NON	OUI :	1- pour infirmation de la rage 2- Pour cause de départ 3- Pour intolérance majeure 4- Par négligence
--------------------------------	-----	-------	---

Incidents et accidents :

Réaction inflammatoire locale :

Fièvre :

Réaction allergique générale :

Accident neurologique :

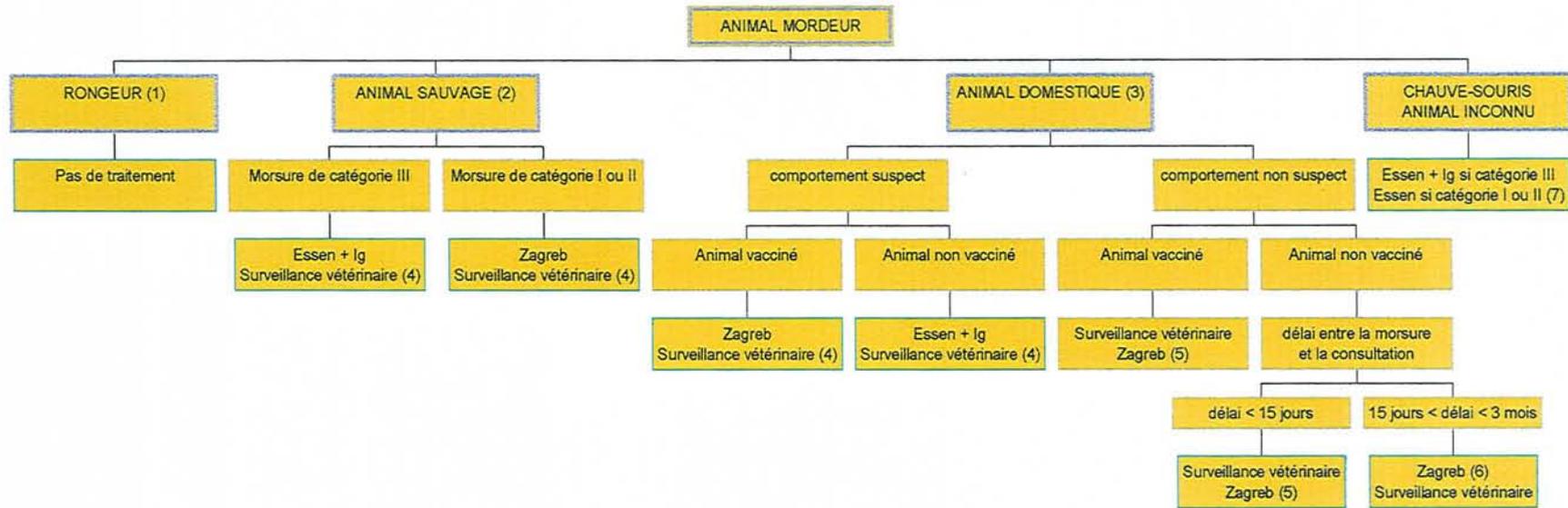
Autres :

**LETTRE DE RAPPEL :** NON

OUI  $\Rightarrow$  date d'expédition :

Patient :

## CAT thérapeutique vis à vis de la vaccination antirabique



(1) RONGEUR : souris, rat, cobaye, lapin, écureuil et autres rongeurs connus provenant d'Europe.

(2) ANIMAL SAUVAGE : renard, belette, fouine, furet, putois, blaireau et autres animaux sauvages connus, chien ou chat errant, animal domestique ayant séjourné hors de France dans les 6 mois précédant la morsure.

(3) ANIMAL DOMESTIQUE : animal ayant un propriétaire et n'ayant pas séjourné hors de France depuis au moins 6 mois.

(4) Le traitement débuté pourra être interrompu si la surveillance vétérinaire infirme la rage.

(5) Si la surveillance vétérinaire n'est pas réalisée, le traitement sera débuté dès que possible selon le protocole indiqué.

(6) Le traitement débuté pourra être interrompu dès réception du 1er certificat vétérinaire.

(7) Le traitement débuté pourra être interrompu si l'examen histologique de l'animal infirme la rage.

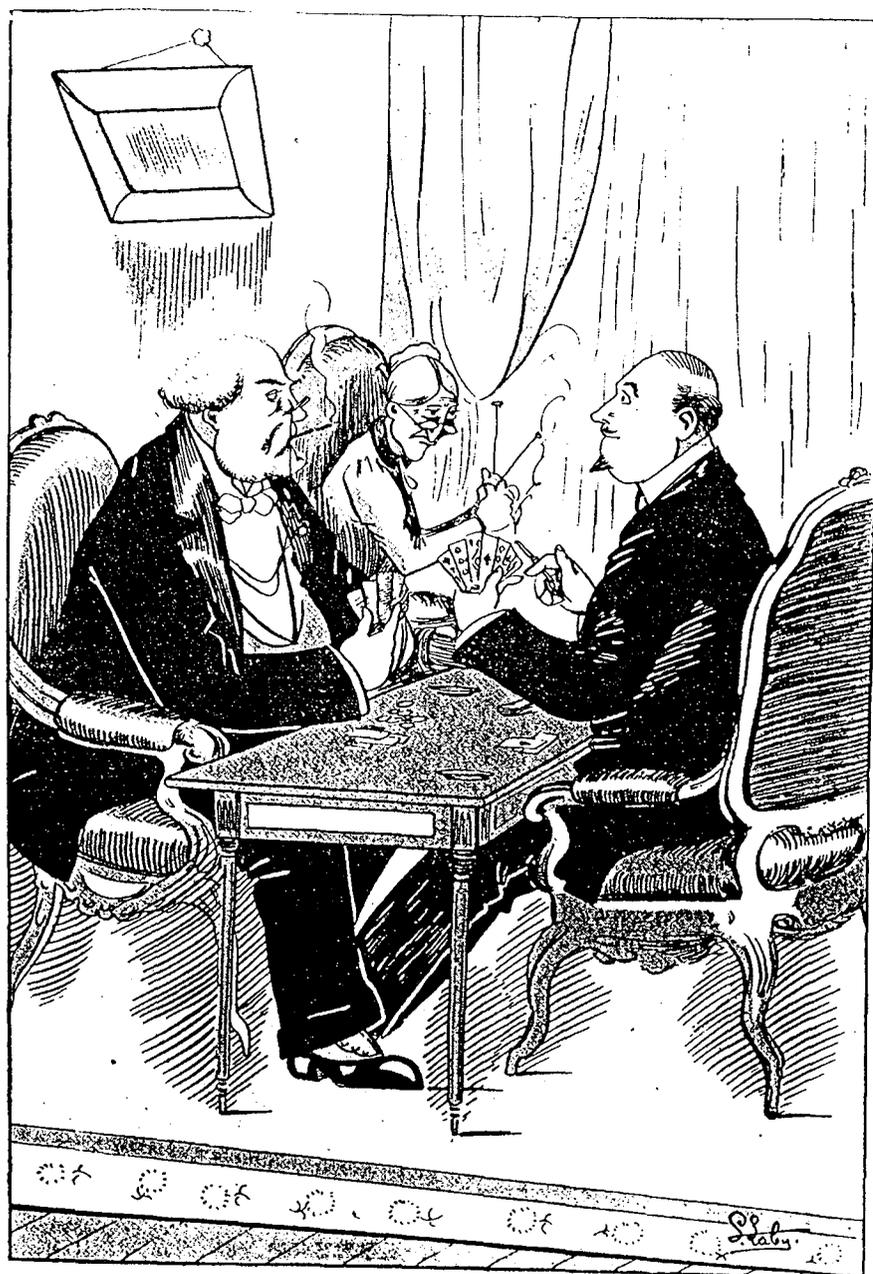
Commentaires :

# CONCLUSION

Si la rage sévit encore de façon dramatique dans le monde, nous avons pu constater que ce n'était plus le cas dans notre pays et plus particulièrement dans notre région. Durant les deux années sur lesquelles notre étude a porté, seul 0,3 % des expositions potentielles soit 3 cas sur 1157 se sont avérées effectives. De plus, deux de ces cas étaient des expositions professionnelles à du matériel de laboratoire et dans le troisième cas, l'exposition avait eu lieu à l'étranger. Toutefois, nous ne pouvons présumer du statut des animaux mordeurs disparus ou non surveillés qui représentent la moitié des cas. Dans ces conditions, et tant que la rage ne sera pas éradiquée, il convient d'être vigilant et de maintenir une prophylaxie sanitaire et médicale efficace.

Ce travail a permis de constater une divergence importante dans les pratiques thérapeutiques des médecins consultants au CAR de Nancy et nous a conduit à élaborer une fiche thérapeutique qui devrait permettre une harmonisation au sein du service. Une évaluation du respect des pratiques vaccinales proposées dans cette fiche sera nécessaire dans 2 à 3 ans. En effet, il faudra vérifier que cette fiche a bien permis une harmonisation des pratiques et en cas de divergence, de savoir si une même raison est retrouvée et doit amener à une modification à terme de cette proposition.

Figure 10



**Pour la science**

Vous dites, Docteur, que votre nouveau vaccin préventif contre la rage offre encore certains aléas... Une idée : .... Si vous inoculiez belle-maman !... On la ferait ensuite mordre par un chien enragé.

Caricature de Laby, tiré de (60)

# ANNEXES

# Annexe 1 : Dossier de consultation antirabique actuel

## CENTRE ANTIRABIQUE DE NANCY

Consultation n°

Année :

### 1. ORIGINE DU SUJET MORDU ET DE L'ANIMAL MORDEUR

#### 1°) Sujet mordu :

NOM et PRENOM : ..... N° Tél. : .....  
Age : .....  
Domicile habituel : .....  
Ville où le sujet a été mordu : ..... Dép. : .....  
Date de la morsure : .....  
Date de la consultation : .....  
Date du début du traitement : .....

#### 2°) Animal mordeur :

Nom et domicile du propriétaire éventuel de l'animal : ....  
.....  
Renard - Chien - Chat - Bovidé - Cheval - Autre  
(entourer l'animal mordeur)  
Circonstances : .....  
Comportement de l'animal : .....  
.....  
Renseignements vétérinaires : .....  
.....  
Résultats biologiques : .....

#### 3°) Conclusions : (entourer la lettre correspondante)

- A - Rage confirmée au Laboratoire
- A1 - En attente de confirmation du Laboratoire  
(examen biologique en cours)
- B - Rage clinique confirmée par vétérinaire
- B1 - En attente de confirmation clinique  
(observation vétérinaire en cours)
- C - Animal suspect, mais détruit - non examiné ou disparu
- D - Rage infirmée biologiquement (biologie négative)
- E - Rage infirmée cliniquement (observation vétérinaire négative)

### 2. CARACTERES DE LA MORSURE

#### 1°) Profondeur et gravité des morsures :

- Léchage ou contact de la salive sur téguments intacts = Grav. 0
- Léchage ou contact de la salive sur excoriations cutanées du tronc et des membres (mains exclues) = Grav. 1
- Léchage ou contact sur excoriations de la face et (ou) des mains = Grav. 2
- Morsures ou griffures superficielles du tronc et des membres (mains exclues) = Grav. 2
- Morsures ou griffures superficielles de la face et (ou) des mains = Grav. 3
- Morsures ou griffures superficielles, mais multiples, du tronc et des membres (mains exclues) = Grav. 3
- Morsures ou griffures profondes, mais peu nombreuses, du tronc et des membres (mains exclues) = Grav. 3



**Annexe 2 : Feuille de saisie des données 1998-1999 du Centre Antirabique de Nancy**

	Age
	Sexe
	pays
	département
	Espèce animale
	Statut vaccinal antirabique de l'animal
	Etat de l'animal
	Gravité selon la catégorie CAR
	Gravité selon la catégorie OMS
	Interposition de vêtement
	Localisation de la blessure
	Délai entre la blessure et la consultation
	Statut vaccinal antitétanique du patient
	Réalisation d'une injection de rappel antitétanique
	Antibiothérapie antérieure à la consultation au CAR
	Antibiothérapie instituée au CAR
	Médecin responsable des décisions
	Traitement antirabique décidé
	Traitement antirabique effectué
	Interruption de traitement
	Délai d'envoi de la lettre de rappel
	Réponse à la lettre de rappel
Patient N° 1	
Patient N° 2	
Patient N° n	
Patient N° 1157	

Pour chaque patient, la ligne est complétée par des codes associés à chaque item (colonnes).

Cette feuille de calcul a servi de support au traitement informatique et statistique.

**Annexe 3 : Gradation de la gravité de la blessure en fonction des critères de l'OMS**

Catégorie I	Contact ou alimentation de l'animal. Léchage sur peau intacte.
Catégorie II	Peau découverte mordillée. Griffures bénignes ou excoriations, sans saignement. Léchage sur peau érodée.
Catégorie III	Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau. Contamination des muqueuses par la salive (léchage).

**Annexe 4 :** Gradation de la gravité de la morsure selon les critères du centre antirabique de Nancy

Gravité 0	Léchage ou contact de la salive sur téguments intacts
Gravité 1	Léchage ou contact de la salive sur excoriations cutanées du tronc et des membres (mains exclues)
Gravité 2	Léchage ou contact sur excoriations de la face et (ou) des mains Morsures ou griffures superficielles du tronc et des membres (mains exclues)
Gravité 3	Morsures ou griffures superficielles de la face et (ou) des mains Morsures ou griffures superficielles, mais multiples, du tronc et des membres (mains exclues) Morsures ou griffures profondes, mais peu nombreuses, du tronc et des membres (mains exclues)
Gravité 4	Morsures ou griffures profondes de la tête et (ou) des mains Morsures ou griffures profondes et multiples

En cas de morsure par un animal sauvage, classer dans le degré de gravité immédiatement supérieur

## Annexe 5 : Lettres de rappel



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE  
CENTRE ANTIRABIQUE DE NANCY

Professeur Ph. CANTON  
Directeur

Docteur B. HOEN

Consultations de 9 h à 16 h  
Lundi - Mardi - Mercredi  
Jeudi - Vendredi  
Tél : 83 15 40 06

En dehors de ces heures :  
Tél : 83 15 41 14

Télécopie : 83 15 35 34

Nancy, le

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Le ..../..../..... nous avons débuté chez vous une vaccination  
antirabique.

Conformément au calendrier de vaccination qui vous a été remis,  
vous auriez dû vous présenter au Centre Antirabique pour recevoir une  
injection vaccinale le ..../..../.....

En cas de vaccination incomplète, vous êtes exposé au risque de  
développer la rage. Nous vous recommandons donc de reprendre contact très  
rapidement avec notre Centre Antirabique.

Nous vous prions de croire, Madame, Mademoiselle, Monsieur,  
en l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

Professeur Ph. CANTON

IMP. CHU - NANCY - 1995 - réf. 0706



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE  
CENTRE ANTIRABIQUE DE NANCY

Professeur Ph. CANTON  
Directeur

Docteur B. HOEN

Consultations de 9 h à 16 h  
Lundi - Mardi - Mercredi  
Jeudi - Vendredi  
Tél : 83 15 40 06

En dehors de ces heures :  
Tél : 83 15 41 14

Télécopie : 83 15 35 34

Nancy, le

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous vous êtes présenté(e) à la consultation antirabique à la suite d'une morsure animale.

Pour le moment, nous n'avons pas pratiqué le traitement antirabique dans l'attente des résultats de l'observation vétérinaire de l'animal mordeur. Or, à ce jour, nous n'avons pas reçu les certificats d'examen vétérinaire.

Si vous ne l'avez déjà fait, nous vous prions de nous faire parvenir ces certificats dans les plus brefs délais. Si l'observation vétérinaire n'a pas été réalisée, nous vous invitons à reprendre immédiatement contact avec le Centre Antirabique.

Nous vous prions de croire, Madame, Mademoiselle, Monsieur, en l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

Professeur Ph. CANTON

IMP. CHU - NANCY - 1995 - tel. 0783

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. ATANASIU P.  
Les rhabdoviridés : caractères généraux. virus de la rage.  
In : Virologie Médicale  
Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1985, 605-624.
2. ATANASIU P., SUREAU P.  
Rage  
Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses, 8065 C10, 7-1987, 18 p.
3. AUBERT M.  
« Au delà des chiffres »...  
Bull. Epidemiol. Mens. Rage Anim. Fr., AFSSA Nancy, 30, avril, mai, juin 2000, 1-2.
4. AUBERT M.  
Actualité de la rage animale en France.  
Med. Trop. 1997, 57, 45S-51S.
5. AUBERT M.  
Epidémiologie et lutte contre la rage en France et en Europe.  
Bull. Acad. Natle. Med., 1995, 179, 1033-1054.
6. AUBERT M., BRIE P.  
Un chien enragé à Nîmes.  
Bull. Epidemiol. Mens. Rage Anim. Fr., CNEVA Nancy, 28, avril, mai, juin 1998, 1-4.
7. AUBERT M., BRUYERE V.  
Encore un cas de rage vulpine proche de la frontière sarroise.  
Bull. Epidemiol. Mens. Rage Anim. Fr., CNEVA Nancy, 28, octobre, novembre, décembre 1998, 1-2.
8. AUBERT M., LEMARIGNIER O., GIBON C., et al.  
Un cas de rage dans le Gard sur une Roussette d’Egypte considérée comme animal familial.  
Bull. Epidemiol. Mens. Rage Anim. Fr., AFSSA Nancy, 29, avril, mai, juin 1999, 1-4.

9. AUBERTIN J., MORLAT P.  
Nouvelles stratégies vaccinales en France en 1995.  
Rev. Med. Interne, 1996, 17, 684-688.
10. BARRAT J., ROLLIN P.E.  
Les symptômes de la rage et son diagnostic.  
In : Pasteur et la rage.  
Paris : Rosset, 1985, 303-310.
11. BERNARD K.W., FISHBEIN D.B., MILLER K.D., et al.  
Pre-exposure rabies immunization with human diploid cell vaccine : decreased antibody responses in persons immunized in developing countries.  
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1985, 34, 633-647.
12. BLANCOU J.  
La rage animale, de Pasteur à nos jours.  
Bull. Acad. Vet. de France, 1985, 58, 455-461.
13. BLANCOU J.  
La vaccination des renards contre la rage.  
Ann. Med. Vet., 1985, 129, 329-337.
14. BLANCOU J.  
Récents développements concernant l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage.  
Bull. Acad. Natle. Med., 1993, 177, 1221-1231.
15. BLANCOU J., SOULEBOT J.P., FONTAINE J. et al.  
La vaccination préventive des animaux contre la rage.  
In : Pasteur et la rage.  
Paris : Rosset, 1985, 311-316.
16. BLANCOU J., WANDELER A.  
Les virus de la rage et leurs vecteurs en Europe.  
Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 1989, 8, 859-861.

17. BOUCHET H.

la prophylaxie vaccinale au XIX è siècle.

Rev. Prat., 2000, 50, 590-592.

18. BOURHY H.

Diagnostic biologique de la rage.

In : Compte-rendu de la deuxième réunion des centres anti-rabiques, Marnes-la-Coquette, 25 mars 1994.

Lyon : Fondation Marcel Mérieux ed., 1994, 75-78.

19. BRUYERE-MASSON V., CLIQUET F., AUBERT M.

Un point rapide sur la rage des chauves-souris en France.

Bull. Epidemiol. Mens. Rage Anim. Fr., AFSSA Nancy, 29, octobre, novembre, décembre 1999, 1-4.

20. CANTON Ph., DUREUX B.

Prévention de la rage.

Rev. Prat. 1984, 34, 1705-1710.

21. CANTON Ph., MAY Th., BRAHY L.

Diagnostic clinique des pasteurelloses d'inoculation chez l'homme.

Med. Mal. Infect., 1986, numéro spécial, 23-27.

22. CANTON Ph., SUREAU P.

Le traitement des personnes contaminées.

In : Pasteur et la rage.

Paris : Rosset, 1985, 317-321.

23. CHANTAL J., BLANCOU J.

Le virus rabique.

In : Pasteur et la rage.

Paris : Rosset, 1985, 145-151.

24. DUCASTEL Ph., VEYSSIER P.  
Rage. Epidémiologie, prévention.  
Rev. Prat., 1996, 46, 1427-1432.
25. DUCHEME F., ESTAVOYER J.M., HOEN B.  
Rage, épidémiologie, prévention.  
Rev. Prat., 1999, 49, 1941-1945.
26. DUREUX B., CANTON Ph., GERARD A. et al.  
Rabies vaccine for human use cultivated on Vero cells.  
Lancet, 1986, 2, 98.
27. FLAMAND A.  
La vaccination orale contre la rage, bilan et perspectives.  
Virologie, 1997, 1, 91-93.
28. GALLIAN A., GUERIN J.M., LAMOTTE M. et al.  
Human to human transmission of rabies via a cornéal transplant – France  
Morb. Mortal. Wkly. Rep., 1980, 29, 25-26.
29. HOEN B., BLANCOU J., CANTON Ph.  
Epidémiologie, diagnostic et prophylaxie de la rage : données actuelles.  
Lettre infectiol., 1990, 5, 551-556.
30. INSTITUT PASTEUR DE PARIS  
Prophylaxie de la rage humaine en France 1994.  
Internet : <http://www.pasteur.fr/recherche/rage/OLD/bull94.html>
31. INSTITUT PASTEUR DE PARIS  
Prophylaxie de la rage humaine en France 1995.  
Internet : <http://www.pasteur.fr/recherche/rage/OLD/bull95.html>

32. INSTITUT PASTEUR DE PARIS  
Prophylaxie de la rage humaine en France 1996.  
Internet : <http://www.pasteur.fr/recherche/rage/OLD/bull96.html>
33. INSTITUT PASTEUR DE PARIS  
Prophylaxie de la rage humaine en France 1997.  
Internet : <http://www.pasteur.fr/recherche/rage/OLD/bull97.html>
34. INSTITUT PASTEUR DE PARIS  
Prophylaxie de la rage humaine en France 1998.  
Internet : <http://www.pasteur.fr/recherche/rage/OLD/bull98.html>
35. INSTITUT PASTEUR DE PARIS  
Prophylaxie de la rage humaine en France 1999.  
Internet : <http://www.pasteur.fr/recherche/rage/OLD/bull99.html>
36. JAUSSAUD R., STRADY C., LIENARD M., STRADY A.  
La rage en France : actualité.  
Rev. Med. Interne, 2000, 21, 679-683.
37. KLIETMANN W., KLIETMANN B., COX J. et al.  
Effectiveness and tolerance of pre and postexposure treatment with purified inactivated rabbies vaccine prepared on Vero cell line.  
Vaccine, 1988, 6, 39-43.
38. MAY Th., CANTON Ph.  
Les morsures d'animaux, 100 000 morsures graves par an.  
Rev. Prat., 1994, 8, 25-28.
39. MAY Th., MARCHOU B., CANTON Ph. et al.  
Pasteurellose par inoculation cutanée. Résultats de l'étude multicentrique.  
Med. Mal. Infect., 1986, numéro spécial, 36-39.

40. MEYER J.P., ROLLIN P.  
La rage, à l'usage du généraliste.  
Concours med., 1994, 116, 2925-31.
41. MEYER J.P., TISSOT J., ESTAVOYER J.M. et al.  
Efficacité et immunogénicité des schémas réduits de vaccination antirabique chez des sujets en contact avec des animaux prouvés enragés.  
Presse Med., 1992, 21, p 319.
42. MURPHY F.A., FAUQUET C.M., BISHOP D.H.L. et al., (eds.)  
Virus taxonomy, classification and nomenclature of viruses, sixth report of the international committee on taxonomy of viruses.  
Wien : Springer Verlag, 1995, p 275.
43. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE  
Comité OMS d'experts de la rage. Huitième rapport.  
Genève : OMS ed., N° 824, 1992, 91 p.
44. PAPPALIOANOU M., FISHBEIN D.B., DREESEN D.W. et al.  
Antibody response to pre-exposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine.  
N. Engl. J. Méd., 1986, 314, 280-284.
45. PERRIN P., JACOB Y., AGUILAR-SETIEN A. et al.  
Immunization of dogs with a DNA vaccine induces protection against rabies virus.  
Vaccine, 1999, 18, 479-486.
46. ROSSET R.  
Les premières vaccinations  
In : Pasteur et la rage.  
Paris : Rosset, 1985, p 57.

54. STRADY A., LANG J., LIENARD M.

Antibody persistence following pre-exposure regimens of cell-culture rabies vaccines : 10 years follow-up and proposal for a new booster policy

J. Infect. Dis., 1998, 177, 1290-5.

55. STRADY A., LANG J., ROTIVEL Y. et al

L'immuno-prophylaxie de la rage : actualisation des recommandations.

Presse med., 1996, 25, 1023-1027.

56. STRADY A., LIENARD M., AJJAN N.

Vaccination antirabique préventive en milieu professionnel exposé : étude prospective et comparative d'immunogénicité sur 5 ans.

Presse med., 1993, 22, 572-576.

57. STRADY A., ROUGER C., VERNET V., et al.

Morsures d'animaux, épidémiologie et risques infectieux.

Presse med., 1988, 17, 2229-33.

58. TEULIERES L.

Les protocoles réduits en post exposition, un point d'actualité sur le schéma 2-1-1.

In : Compte-rendu de la deuxième réunion des centres anti-rabiques, Marnes-la-Coquette, 25 mars 1994.

Lyon : Fondation Marcel Mérieux ed., 1994, 15-25.

59. TEULIERES L., SALIOU P.

La rage en France, 100 ans après Pasteur.

Presse Med., 1995, 24, 134-135.



60. THEODORIDES J.

Histoire de la rage : Cave canem.

Paris : Masson, 1986, 289 p.

61. TOMA B.  
La rage en France en 1999.  
Rev. Prat., 1999, 49,1262-1265.
62. TSIANG H.  
Pathogénie de la rage.  
In : Pasteur et la rage.  
Paris : Rosset, 1985, 145S-151S.
63. VEYSSIER P.  
La rage, épidémiologie, prévention.  
Rev. Prat., 1993, 43, 1183-86.
64. VIDAL 2000  
Imogam Rage®.  
Internet : <http://www.vidal.fr>
65. VIDAL 2000  
Savarine®.  
Internet : <http://www.vidal.fr>
66. VIDAL 2000  
Vaccin Rabique Pasteur®.  
Internet : <http://www.vidal.fr>
67. WORLD HEALTH ORGANIZATION  
WHO Recommendations on Rabies Post-Exposure Treatment and the Correct Technique  
of Intradermal Immunization against Rabies, 1996.  
Internet : <http://www.who.int/emc>

VU

NANCY, le **03 NOVEMBRE 2000**

Le Président de Thèse

Professeur **Th. MAY**

NANCY, le **06 NOVEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **10 NOVEMBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**



---

La rage est une encéphalo-myélite virale touchant certains mammifères et accidentellement l'homme par la morsure d'un animal contaminé. Elle tue 30 000 à 50 000 personnes par an à travers le monde, principalement dans les pays en développement où la situation reste préoccupante.

Dans une première partie, l'auteur rappelle des notions générales sur la rage, en abordant brièvement l'historique, puis l'agent causal et la pathogénie de l'infection rabique, les données épidémiologiques récentes, la clinique et la thérapeutique.

Dans une deuxième partie, l'auteur évalue l'activité du centre antirabique de Nancy à partir des consultations réalisées du 1<sup>er</sup> janvier 1998 au 31 décembre 1999. La majorité des blessures animales (65,5 %) sont causées par le chien et ont lieu entre mai et août. Le contact avec le virus rabique est avéré dans 0,3 % des cas, infirmé avec certitude pour 46,8 % des patients et inconnu ou non documenté pour 52,9 % d'entre eux. Un traitement antirabique a été prodigué à 48,8 % des consultants. L'auteur étudie les prescriptions médicales concernant la prévention du tétanos, l'antibiothérapie et le traitement antirabique, mettant en évidence par une analyse multivariée une différence d'attitude statistiquement significative selon les prescripteurs pour l'antibiothérapie, la décision de traitement antirabique et la sérothérapie antirabique. Dans sa discussion, l'auteur compare les résultats de cette étude aux données nationales et de la littérature.

Au terme de ce travail, il propose un nouveau support pour la consultation antirabique et une harmonisation des conduites à tenir après exposition potentielle au virus rabique.

---

TITRE EN ANGLAIS : Nancy University Hospital anti-rabies consultation.  
Assessment and proposal for harmonisation of medical practices.

---

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2000

---

MOTS CLEFS : rage – vaccination antirabique – épidémiologie – évaluation des pratiques – harmonisation des pratiques

---

Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex

---