

A PROPOS D'UN CAS DE RAGE SURVENU MALGRÉ UNE VACCINATION APRES EXPOSITION

G.A. KI-ZERBO, N. KYELEM, Y. OUATTARA, J.P. OUEDRAOGO, R. THIOMBIANO, J. KABORE

RESUME • La rage est endémique en Afrique subsaharienne. Le contrôle de la rage humaine repose sur une prophylaxie correcte avant exposition chez les personnes à haut risque et sur une prise en charge adaptée après exposition accidentelle. La gravité de certaines morsures et les erreurs de prise en charge initiale de la personne mordue peuvent déterminer l'évolution vers une rage malgré la mise en œuvre d'une vaccination prophylactique. Ceci est illustré par l'observation d'un sujet de 35 ans, mordu par son chien enragé et soumis à 5 doses de vaccin antirabique dans les suites de cette morsure. La blessure, sous forme de deux plaies profondes, punctiformes, de l'avant-bras, avait été lavée à l'eau immédiatement et désinfectée. Malgré ces mesures, un tableau typique de rage est apparu un mois après la morsure et le sujet est décédé 48 heures après son installation. Cette observation fait discuter les déterminants des échecs des mesures recommandées par l'OMS en cas de morsure de catégorie III. Parmi ces déterminants, la pratique non systématique de la sérothérapie et l'incubation courte peuvent être retenues dans cette observation et rendent compte de l'évolution défavorable observée. Les autres causes de rage après vaccination post-exposition font l'objet d'une discussion à la lumière des données actuelles de la littérature.

MOTS-CLES • Rage - Traitement post-exposition - Efficacité de la vaccination - Afrique noire.

COMMENTS ON A CASE OF RABIES OCCURRING DESPITE POST-EXPOSURE TREATMENT

ABSTRACT • Rabies is endemic in Sub-Saharan Africa. Control is based on vaccination of subjects at high-risk for exposure and prompt post-exposure treatment. However the severity of some animal bites and early mismanagement can lead to development of rabies despite post-exposure treatment. This danger is illustrated by the case described herein involving a 35-year-old man who was bitten by a rabid dog and treated with 5 doses of anti-rabies vaccine. The wound, which consisted of two deep punctures on the forearm, was promptly washed with water and disinfected. Despite this treatment, characteristic clinical manifestations of rabies appeared one month after exposure and the patient died 48 hours later. This case raises the question of the causes for failure of the preventive recommendations proposed by the WHO for category III animal bites. In our case, two possible causes of failure and subsequent lethal outcome are that serotherapy was not associated and the incubation period was short. Other possible causes of rabies after post-exposure therapy are discussed with reference to the literature.

KEY WORDS • Rabies - Post-exposure treatment - Failure of vaccination - Black Africa.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 67-69

La rage est une affection aiguë du système nerveux des mammifères due à un virus du genre *Lyssavirus* et de la famille des *Rhabdoviridae*. Selon l'OMS, chaque année, 40 000 à 70 000 morts sont causées par la rage dans les pays en développement et environ 10 millions de personnes reçoivent un traitement post-exposition après contact avec un ani-

mal suspect (1, 2). La durée moyenne de l'incubation est de 4 à 6 semaines mais des extrêmes de moins de 10 jours et de plus de 6 ans ont été documentés (3). Les paresthésies au site d'exposition, l'hydrophobie et l'aérophobie représentent trois signes de grande valeur diagnostique (1). Dans la forme furieuse comme dans la forme paralytique, l'évolution se fait inéluctablement vers le coma et la mort par insuffisance respiratoire dans la semaine suivant l'apparition des signes cliniques (1, 2, 4). Le principe du traitement consiste à mettre à profit la durée de l'incubation de la maladie pour mettre en œuvre une prophylaxie sérovaccinale (4). Ce travail rapporte un cas de rage observé chez un adulte malgré une vaccination post-exposition complète à Ouagadougou, Burkina Faso.

• Travail du Service des Maladies Infectieuses (G.A.K., Maître-Assistant ; N.K., R.T., Assistants-Chefs de Clinique ; Y.O., Inteme ; J.P.O., Praticien Hospitalier) et du Service de Neurologie (J.K., Maître de Conférence), Centre Hospitalier National Yalgado Ouedraogo, Ouagadougou, Burkina Faso.

• Correspondance : G.A. KI-ZERBO, 01 BP 606, Ouagadougou 01, Burkina Faso • Fax : 00 226 31 72 05 • e-mail : dibane@fasonet.bf •

• Article reçu le 17/06/1999, définitivement accepté le 17/01/2000.

Tableau I - Conduite à tenir pour le traitement de la rage après exposition (selon le Comité OMS d'experts de la rage (2)).

Principes généraux

Le meilleur moyen de protection contre la rage est de laver et de rincer la blessure ou le site de contact avec du savon, un détergent ou de l'eau, puis d'y appliquer de l'alcool, des antiseptiques colorants ou une solution iodée. Le vaccin antirabique est indiqué dès que possible pour les expositions de catégorie II et III selon les protocoles recommandés par l'OMS. Les immunoglobulines antirabiques sont indiquées pour les expositions de la catégorie III uniquement. Les sutures doivent être reportées mais, si elles sont indispensables, elles doivent être précédées de l'administration d'immunoglobulines. Si nécessaire, une prophylaxie antitétanique et des antibiotiques doivent être administrés pour contrôler les autres infections.

Sérovaccinothérapie

Catégorie	Nature du contact avec un animal sauvage ou domestique présumé enragé ou dont la rage a été confirmée, ou encore avec 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. Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation ou si, après euthanasie, la recherche de la rage par les 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. Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation ou si, après euthanasie, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative.

Cas particuliers

- Un contact avec des rongeurs, des lapins ou des lièvres n'exige pour ainsi dire jamais de traitement antirabique spécifique.
- S'il s'agit d'un chat ou d'un chien 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.
- Cette durée d'observation ne s'applique qu'aux chats et aux chiens. 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.

OBSERVATION

Monsieur K.D., 35 ans, commerçant, marié et père de quatre enfants, domicilié secteur 28 à Ouagadougou, a été admis le 30 avril 1999 pour gêne à l'élocution et à l'ouverture buccale, insomnie et malaise général. Le début de la maladie remontait au 29 avril 1999 et avait été marqué par l'apparition de difficultés d'endormissement, de fourmillements à l'avant-bras gauche et d'un malaise général intense. Par la suite sont apparus une dysarthrie, des sueurs profuses, des vertiges et un hoquet. Le patient a consulté au bureau de vaccination de la commune de Ouagadougou où lui a été prescrit du tétrazépam (Myolastan®). Il a ensuite été référé au Service des Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou. Ce patient n'avait pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux particuliers. L'anamnèse a retrouvé la notion d'une morsure par le chien du malade le 29 mars 1999, soit un mois auparavant. Ce chien atteint de rage furieuse a occasionné à son propriétaire deux plaies profondes punctiformes au niveau du tiers inférieur de l'avant-bras gauche. Ces blessures avaient été lavées à l'eau immédiatement après la morsure et désinfectées au mercurochrome. Il n'avait pas été posé de points de suture. Le patient a reçu cinq doses de vaccin antirabique (Lot n°0980-10) au niveau de la région deltoïdienne aux dates suivantes : 31 mars, 03 avril, 07 avril, 14 avril et 30 avril 1999. Il n'a pas été pratiqué de sérothérapie antirabique. La tête du chien sacrifié a été

examinée et le diagnostic de rage canine a été établi par immunofluorescence directe sur calque de cerveau au Laboratoire National d'Elevage.

A l'admission, l'état général du sujet était bon, la conscience conservée, les conjonctives colorées anictériques. Il existait une sudation profuse sans déshydratation. Le poids était de 66 Kg pour une taille de 170 cm ; la tension artérielle était à 130/70 mm Hg, le pouls à 96 pulsations par minute et la fréquence respiratoire à 24 cycles par minute. La motricité volontaire était normale mais on observait des myoclonies au niveau du bras gauche et une hyperesthésie cutanée avec hyper-réflexivité ostéotendineuse. Par ailleurs, le malade présentait un ensemble de signes neurovégétatifs à type de hoquet, tachycardie, tachypnée, dysphagie, hyperthermie à 38,4°C. L'examen cutané retrouvait les cicatrices de la morsure à la face antérieure et à la face postérieure du tiers inférieur de l'avant-bras gauche.

Au total, il s'agissait d'un adulte jeune présentant un syndrome infectieux, une dysarthrie, des myoclonies, une insomnie et des troubles neurovégétatifs survenus un mois après une morsure de catégorie III (Tableau I) par un chien enragé et malgré l'administration d'une vaccination antirabique. L'évolution va venir confirmer le diagnostic de rage avec l'apparition rapide d'une hydrophobie, d'une hypersalivation et d'une dysphagie vécues en toute lucidité et suivi par l'installation d'un coma fatal 48 heures après l'admission malgré l'instauration d'un traitement symptomatique.

DISCUSSION

Cette observation pose le problème d'une rage survenue après vaccination post-exposition, situation déjà décrite par d'autres auteurs. Pourtant, ce patient a eu une démarche diligente et cohérente dans sa recherche de soins et pour confirmer le diagnostic suspecté chez l'animal. La survenue d'une rage malgré le respect d'un protocole vaccinal valide peut s'expliquer soit par une incubation courte de la maladie, soit par un échec de la vaccination antirabique.

La gravité de la morsure et, partant, la durée de l'incubation est fonction de la profondeur, du nombre, de l'étendue et surtout du siège des morsures (4). En effet, il est admis que les morsures à la face, au cou et aux doigts risquent de raccourcir l'incubation. Le temps écoulé entre l'exposition au risque et l'apparition de signes cliniques de rage chez l'animal est également à prendre en compte, la morsure ayant d'autant plus de chances d'être rabigène qu'elle a eu lieu pendant les cinq jours précédant la mort de l'animal. Le risque serait par contre quasi nul lorsque la rage se déclare chez l'animal dans un délai supérieur à 10 jours. Dans les cas de contamination grave, le traitement mixte associant le vaccin et la sérothérapie est préconisé (4).

Wilde et Coll. considèrent que les malades ayant une maladie chronique, les alcooliques et les toxicomanes, pourraient avoir une réaction immunitaire inadaptée à la vaccination post-exposition (5). Dans leur série de 11 échecs après vaccination, dont 6 observés après vaccination par vaccin diploïde humain, de sérieuses négligences ont été rapportées. Selon ces auteurs, 45 p. 100 des morts par rage en Thaïlande surviennent dans les 20 jours qui suivent la morsure et 78 p. 100 dans les 28 jours. Cette durée courte d'incubation impose de réduire le délai d'instauration de l'immunothérapie. Par ailleurs, Fescharek et Coll. ont identifié comme déterminants d'un échec vaccinal potentiel un délai de plus de 24 heures avant le début du traitement, un traitement incorrect de la plaie, une immunodépression et une non-utilisation du sérum ou des immunoglobulines antirabiques (6). Ces auteurs ont rapporté un cas de rage originaire de l'Inde chez lequel une chirurgie sous anesthésie par Kétamine® pourrait avoir été un facteur supplémentaire d'échec de la prophylaxie post-exposition (6). Aux États-Unis, il est recommandé de prescrire aux personnes susceptibles d'être immunodéprimées, un dosage des anticorps sériques antirabiques à la date de la dernière injection de vaccin post-exposition (7).

Un modèle de réponse au vaccin intégrant l'immunité cellulaire a été développé (8). En effet, il a été observé que des souris athymiques infectées par le virus rabique n'étaient pas protégées par l'administration post-exposition de vaccin inactivé par la β -propiolactone tandis que les souris normales présentaient une protection efficace par le même vaccin. Le transfert passif de cellules immunitaires du thymus des souris normales au souris athymiques détermine une protection de 30 à 37,5 p. 100 chez les souris receveuses. Mifune et Coll. concluent ainsi au rôle essentiel des cellules T dans la prophylaxie post-exposition de la rage chez les souris (8).

Dans l'observation rapportée ici, les facteurs de gravité conformes aux données de la littérature se cumulent : morsure par un animal déjà en phase de rage furieuse ; siège au bras et profondeur des morsures ; traitement non systématique de la plaie immédiatement après la blessure ; délai de 48 heures écoulé avant le début de la prophylaxie vaccinale et non-utilisation d'immunoglobulines. Il s'agit donc vraisemblablement d'un cas de rage après exposition de catégorie OMS-III, à incubation courte avec échec de la vaccination post-exposition. Une étude sérologique du titre des anticorps aurait permis de mieux documenter cette hypothèse. L'intérêt de la sérothérapie est majeur dans ces cas en permettant une couverture immunitaire de la personne exposée avant l'apparition de l'immunité active conférée par le vaccin. Les recommandations sont de commencer la prophylaxie post-exposition associant la vaccination et les immunoglobulines humaines immédiatement devant toute morsure non provoquée ou grave par un animal enragé ou suspect de rage jusqu'à preuve de la non contagiosité de l'animal (1). Cette observation souligne la nécessité d'appliquer avec la plus grande rigueur les recommandations en matière de prophylaxie de la rage surtout dans les cas de morsure grave (Tableau I). Les praticiens doivent être informés des indications de la sérothérapie antirabique. Ces traitements devraient être disponibles en urgence dans des centres de référence et dans les officines privées. L'utilisation d'immunoglobulines de cheval hautement purifiées est une alternative aux sérums antérieurement utilisés et à la disponibilité et au coût des immunoglobulines humaines. En plus de la disponibilité et de la qualité du traitement post-exposition, l'élimination du réservoir animal reste une priorité de santé publique.

REFERENCES

- 1 - RUPPRECHT C.E., HANLON C.A. - Rabies. In «EVANS A.S., KASLOW R.A. - Viral infections of humans. Epidemiology and control». Fourth Edition. Plenum Medical Book Company ed., New York and London, 1997, pp 665-690.
- 2 - OMS - Recommandations pour le traitement post-exposition de la rage. Série de rapports techniques n° 824, OMS ed., Geneva, 1992, 84 p.
- 3 - SMITH J.S., FISHBEIN D.B., RUPPRECHT C.E., CLARK K. - Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *N. Engl. J. Med.* 1991 ; **324** : 205-211.
- 4 - BASTIN R., CHARMOT G., FROTTIER J., VILDE J.L. - Maladies Infectieuses et parasitaires 2^e édition. Flammarion Médecine Sciences ed., Paris, 1981, pp. 151-154.
- 5 - WILDE H, CHOOKWASIEN P., HEMACHUDHA T. et Coll. - Failure of rabies post-exposure treatment in Thailand. *Vaccine* 1989 ; **7** : 49-52.
- 6 - FESCHAREK R., FRANKE V., SAMUEL M.R. - Do anesthetics and surgical stress increase the risk of post-exposure rabies treatment failure? *Vaccine* 1994 ; **12** : 12-13.
- 7 - BENENSON A.S. - Control of communicable diseases in man. XV^e édition. APHA ed., Washington, 1990, pp 353-362.
- 8 - MIFUNE K, TAKEUCHI E., NAPIORKOWSKI P.A. et Coll. - Essential role of T cells in the postexposure prophylaxis of rabies in mice. *Microbiol. Immunol.* 1981 ; **25** : 895-904.