

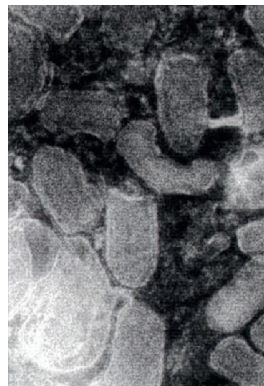
## La rage

Florence Ribadeau-Dumas, Laurent Dacheux,  
Hervé Bourhy

► Le virus de la rage est un lyssavirus neurotrope transmis par la salive d'un animal infecté après morsure, griffure ou léchage d'une peau lésée ou d'une muqueuse. Il est responsable d'encéphalites inéluctablement mortelles chez l'homme. L'infection peut être prévenue par une prise en charge rapide post-exposition (lavage, antiseptique et vaccination complétée par des immunoglobulines antirabiques selon la gravité). Les 55 000 morts déplorés chaque année dans le monde résultent principalement de la rage canine, non contrôlée dans certains pays (notamment en Afrique et en Asie) en raison d'un manque de moyens ou d'intérêt pour cette maladie. La rage des chauves-souris, désormais première cause de rage humaine dans certains pays d'Amérique, touche un nombre limité d'individus, mais paraît plus difficile à contrôler. Des protocoles vaccinaux raccourcis, une rationalisation de l'utilisation des immunoglobulines et le développement de produits de substitution devraient permettre d'élargir la prévention à un plus grand nombre d'individus. Enfin, la recherche fondamentale sur le cycle biologique du virus, sa pathogénie et ses mécanismes d'échappement au système immunitaire doit être poursuivie pour identifier un traitement - à ce jour inexistant - de la rage déclarée. ◀

La rage est une zoonose à lyssavirus responsable d'encéphalomyélite aiguë, transmise par différentes espèces de mammifères agissant comme réservoirs et vecteurs. Invariablement fatale une fois les signes cliniques déclarés, cette maladie reste, près de 125 ans après la découverte de la vaccination antirabique par Louis Pasteur, responsable d'environ 55 000 décès par an dans le monde [1].

Vignette : visualisation du virus de la rage par microscopie électronique (Photo © Institut Pasteur).



Institut Pasteur,  
centre national de référence  
de la rage, centre collaborateur  
de l'Organisation mondiale  
de la santé (OMS) de référence  
et de recherche pour la rage,  
unité dynamique des lyssavirus  
et adaptation à l'hôte,  
25, rue du Docteur Roux,  
75724 Paris Cedex 15, France.  
[florence.ribadeau-dumas@pasteur.fr](mailto:florence.ribadeau-dumas@pasteur.fr)  
[laurent.dacheux@pasteur.fr](mailto:laurent.dacheux@pasteur.fr)  
[hbourhy@pasteur.fr](mailto:hbourhy@pasteur.fr)

### Aspects épidémiologiques

#### Les espèces réservoirs : évolution et adaptation

D'un point de vue épidémiologique, on distingue plusieurs types de rage selon les espèces réservoirs.

- La rage domestique, dont le réservoir est le chien (rage canine). Elle est responsable de 99 % des cas humains répartis entre l'Asie (56 %) et l'Afrique (44 %) [1], de quelques dizaines de cas par an en Amérique Centrale et du Sud, et de quelques cas sporadiques en Europe et en Amérique du Nord (le plus souvent chez des voyageurs).
- La rage sylvatique, liée aux animaux sauvages, implique des réservoirs variables selon les zones géographiques. À titre d'exemple, on peut citer le renard roux responsable de la rage vulpine en Europe Centrale et de l'Est, le chien viverrin en Europe de l'Est, le raton laveur dans l'ouest américain, les moufettes et les renards en Amérique du Nord et la mangouste en Afrique du Sud. Comme la rage canine, la rage sylvatique est imputable à l'espèce RABV (*Rabies virus*), l'une des 12 espèces de lyssavirus identifiées et classifiées à ce jour (Tableau 1).
- La rage des chiroptères (chauves-souris) est due à différentes espèces de lyssavirus suivant la localisation géographique : en particulier des variants de l'espèce RABV en Amérique [2], et des espèces *European bat lyssavirus type 1* (EBLV-1) et 2 (EBLV-2) en Europe. Le risque de transmission de ces espèces européennes à l'homme est très faible puisque seuls cinq cas humains (dont deux non confirmés biologiquement) leur ont été attribués depuis les années 1950 [3]. En revanche, la rage desmodine (transmise par des chauves-souris hématothrophes, *Desmodus rotundus*) est devenue la principale source de rage humaine dans certains pays d'Amérique.

Si le virus des chiroptères peut franchir la barrière d'espèce et infecter des mammifères terrestres non volants (en particulier pour l'espèce RABV), ce passage n'est en général pas suivi d'une adaptation à ce nouvel hôte et aboutit à une impasse écologique. L'adaptation d'un virus rabique des chiroptères est pourtant observée depuis 2001 aux États-Unis chez la



<b>Espèces</b>	<b>Abréviations (ancienne classification)</b>	<b>Origine géographique</b>	<b>Vecteurs connus</b>	<b>Autres hôtes sensibles connus</b>	<b>Cas humains</b>
Virus de la rage	RABV (génotype 1)	Mondiale	Carnivores au niveau mondial et chauve-souris en Amérique	Nombreux mammifères (dont l'homme)	55 000/an, 99 % liés au chien
Virus <i>Duvenhage</i>	DUVV (génotype 4)	Afrique du Sud, Kenya, Zimbabwe	Chauve-souris insectivore	Homme	3
Lyssavirus des chauves-souris européennes type 1	EBLV-1 (génotype 5)	Europe	Chauve-souris insectivore ( <i>Eptesicus serotinus</i> )	Homme (Ukraine et Russie), mouton (Danemark), fouine (Allemagne) et chat (France)	1 confirmé 2 suspects
Lyssavirus des chauves-souris européennes type 2	EBLV-2 (génotype 6)	Europe	Chauve-souris insectivore ( <i>Myotis sp</i> )	Homme (Royaume-Uni et Finlande)	2
Lyssavirus des chauves-souris australiennes	ABLV (génotype 7)	Australie	Chauve-souris frugivore/ insectivore	Homme	2
Virus <i>Lagos bat</i>	LBV (génotype 2)	Afrique sub-saharienne	Chauve-souris frugivore ( <i>Megachiroptera</i> )	Chien, chat, mangouste aquatique et chauve-souris insectivore	Jamais décrit
Virus <i>Mokola</i>	MOKV (génotype 3)	Afrique sub-saharienne	Inconnu	Musaraigne, chien, chat, rongeurs et homme	1 confirmé 1 suspect
Virus <i>Aravan</i>	ARAV	Asie Centrale	Chauve-souris insectivore ( <i>Myotis blythi</i> )	-	Jamais décrit
Virus <i>Khujand</i>	KHUV	Asie Centrale	Chauve-souris insectivore ( <i>Myotis mystacinus</i> )	-	Jamais décrit
Virus <i>Irkut</i>	IRKV	Sibérie de l'Est	Chauve-souris insectivore ( <i>Murina leucogaster</i> )	-	Jamais décrit
Virus <i>West Caucasian bat</i>	WCBV	Caucase	Chauve-souris insectivore ( <i>Miniopterus schreibersi</i> )	-	Jamais décrit
Virus <i>Ozernoe*</i>	-	Russie orientale	Chauve-souris (?)	Homme	1 (en 2007)
Virus <i>Shimoni bat</i>	SHIBV	Kenya	Chauve-souris ( <i>Hipposideros commersoni</i> )	-	Jamais décrit
Lyssavirus <i>Bokeloh bat*</i>	BBLV	Allemagne France	Chauve-souris ( <i>Myotis nattereri</i> )	-	Jamais décrit
Virus <i>Ikoma*</i>	IKOV	Afrique (Sérengeti)	Civette	-	Jamais décrit

**Tableau I. Différentes espèces de lyssavirus.** \*En cours de classification.



mouffette et le renard, et ceci malgré plusieurs campagnes de contrôle [4, 5]. En Europe, de rares cas de transmission de virus EBLV-1 ont été observés chez des mammifères non volants, sans aboutir à un nouveau cycle épidémiologique. Les deux seuls cas rapportés en France concernaient des chats, dont l'un est décédé de la rage en Vendée en 2007 [3].

### La rage dans le monde

En raison d'une implication insuffisante des pouvoirs publics, la rage prospère dans certains pays d'Afrique ou d'Asie (incidence multipliée par 10 en moins de 10 ans en Chine) (Figure 1). En revanche, l'application de mesures de contrôle (campagnes de vaccination des animaux domestiques et de la faune sauvage, réglementation aux frontières concernant la circulation des animaux, contrôle des animaux errants), a permis l'élimination de la rage canine dans de nombreux pays. Ainsi, en Europe de l'Ouest, les campagnes concertées de vaccination des renards par largages héliportés d'appâts vaccinaux ont été couronnées de succès dès la fin des années 1990. Le statut de pays indemne de rage (des mammifères terrestres non volants) reste pourtant fragile. Le relâchement des mesures de prévention peut conduire à la (ré)infection d'une zone, à la suite d'un passage transfrontalier (cas de la rage vulpine, en Italie à la frontière slovène en 2008 [6], en Macédoine à la frontière serbe en 2011), ou d'une importation illégale d'animaux (cas sporadiques en France depuis 1998, implantation à Bali depuis 2008). Les cas d'importations illégales sont liés au non-respect des mesures réglementaires relatives à la circulation des animaux (certificat sanitaire, identification, vaccination antirabique valide, contrôle sérologique postvaccinal) [7].

### La rage en France

Le dernier cas de rage vulpine d'origine autochtone a été diagnostiqué chez un chat en Moselle en 1998. Sur les 11 cas de rage animale (hors virus des chiroptères) recensés entre 2000 et 2011, on dénombre 11 chiens : sept importés illégalement, deux chiens français ayant voyagé sans respect de la réglementation sanitaire et deux cas secondaires à un cas importé. Sur les 1918 chauves-souris autochtones analysées entre 1989 et 2009, 45 (réparties dans plusieurs régions) étaient porteuses d'un lyssavirus EBLV-1<sup>1</sup>.

En métropole, le dernier cas humain autochtone remonte à 1924. Entre 1970 et 2011, 20 cas ont été rapportés en lien avec une exposition à l'étranger (principalement en Afrique). En 2008, le premier et unique cas humain rapporté en Guyane a été isolé chez un homme porteur d'un virus d'origine desmodine [8].

### Le virus de la rage

La famille des *Rhabdoviridae* est caractérisée par une grande diversité d'agents qui infectent aussi bien les espèces animales que végétales. Au sein de cette famille, les virus qui induisent la rage appartiennent tous au genre *Lyssavirus*, infectant exclusivement les mammifères et constituant un clade monophylétique distinct des autres [9].

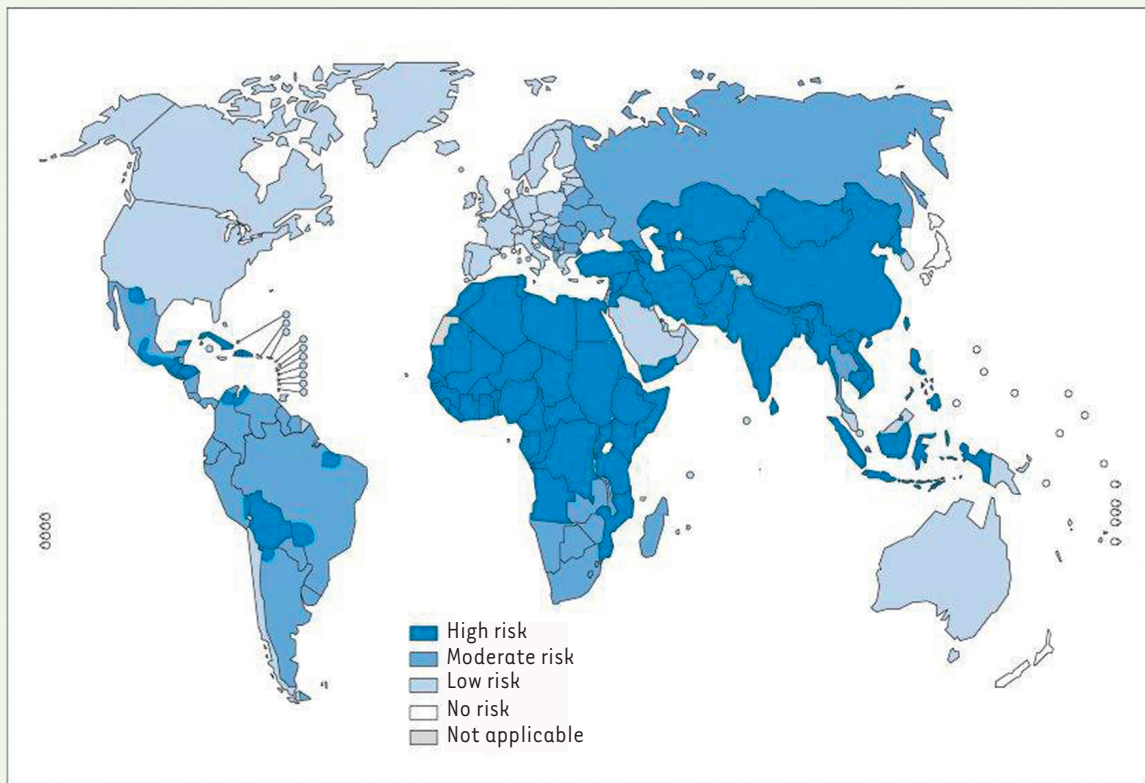
Le virus rabique se présente sous la forme d'une balle de fusil (Figure 2) qui mesure en moyenne 180 nm de long et 75 nm de diamètre. Deux parties essentielles le constituent : la nucléocapside (nucléoprotéique) et l'enveloppe virale (glucido-lipido-protéique). L'information génétique est stockée dans un simple brin d'ARN linéaire, non segmenté, de polarité négative. Cet ARN d'environ 12 000 nucléotides code pour cinq protéines : la nucléoprotéine (N) ; la protéine de matrice (M) ; la glycoprotéine (G), qui représente l'antigène majeur cible de la réponse immunitaire protectrice. N, M et G ont un rôle structural. La phosphoprotéine (P) et l'ARN polymérase ARN dépendante (L) présentent de nombreuses activités enzymatiques principalement dévolues aux étapes de transcription et de réplication du génome viral. Comme les autres virus à ARN, les lyssavirus sont caractérisés par un taux important de mutations durant la réplication, lié à l'absence de mécanisme de correction des erreurs de l'ARN polymérase virale. Ce taux de mutations confère au virus un potentiel d'évolution de l'ordre de  $10^{-4}$  mutations par site nucléotidique et par an [10]. Cependant, il reste bien moins rapide que celui d'autres virus à ARN, tels que les virus *influenza* (→) [35]. Certains marqueurs de virulence et d'atténuation ont été mis en évidence. L'ectodomaine de la protéine G joue un rôle majeur dans les interactions du virus avec son environnement, et en particulier la fixation du virus aux récepteurs cellulaires [11]. C'est aussi à sa surface qu'ont été cartographiés les épitopes de neutralisation. L'ectodomaine et le domaine transmembranaire sont essentiels, non seulement pour l'ancrage et le transport intracellulaire de la protéine G, mais également pour le bourgeonnement viral. Le phénotype pathogène du virus sauvage est étroitement lié à la présence d'une lysine ou d'une arginine en position 333 de la protéine G [12]. Certaines mutations de la protéine G obtenues au laboratoire ont pu être mises à profit pour la génération de souches vaccinales atténuées utilisées dans les campagnes de vaccination du renard et du chien par voie orale [13]. Plus récemment, le rôle des protéines P et M dans la physiopathogénie de la rage a été démontré [14, 15]. Ces études offrent une meilleure compréhension du dialogue entre les lyssavirus et leurs hôtes et, à plus long terme, pourraient aboutir à de nouvelles voies de recherche thérapeutique [16].

(→) Voir la Nouvelle de Cyrille Dreyfus, page 22 de ce numéro

### Diagnostic biologique

Contrairement à d'autres virus responsables d'encéphalite, le lyssavirus reste dans les neurones. Il n'est pas visible par le système immunitaire, et il n'y a pas de virémie. Une réponse sérologique n'est détectable dans le sérum ou le liquide céphalo-rachidien qu'à partir de 10 jours

<sup>1</sup> <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-reference-et-centres-colaborateurs-de-l-oms/cnr-et-ccoms/cnr-de-la-rage/actualites-rapports>.



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2010. All rights reserved

Data Source : World Health Organization  
Map Production : Control of neglected  
Tropical Diseases (NTD)  
World Health Organization



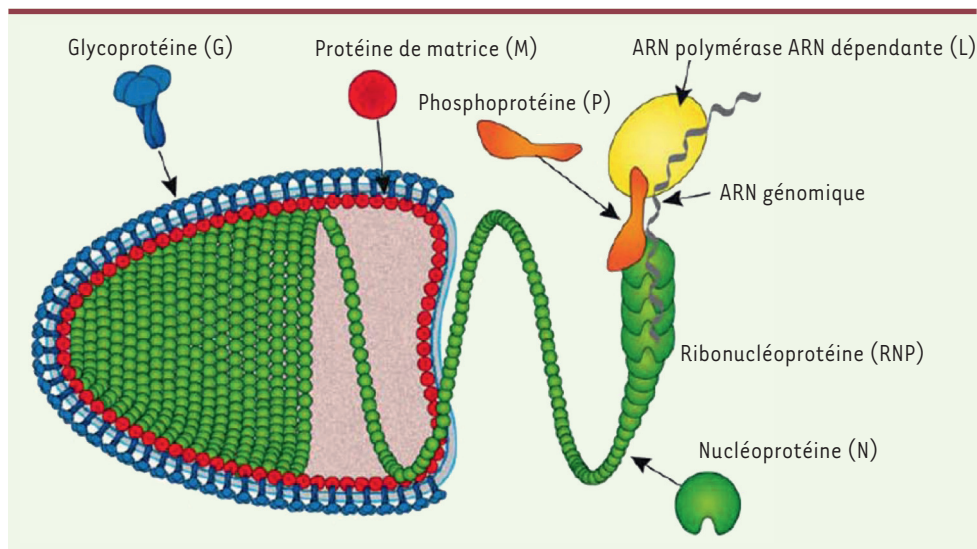
Figure 1. Répartition de la rage dans le monde (© OMS).

d'évolution clinique [17]. Le seul test (une fois les signes neurologiques déclarés) permettant de porter un diagnostic de certitude en phase précoce est la recherche d'ARN viral dans les prélèvements de salive ou dans une biopsie de peau au niveau des follicules pileux de la nuque, riches en terminaisons nerveuses [18]. La technique consiste en une extraction des ARN totaux, leur transformation en ADN complémentaires par une étape de transcription inverse, et enfin leur amplification par *polymerase chain reaction* (PCR) semi-nichée ou en temps réel à l'aide d'amorces oligonucléotidiques ciblant des régions conservées de certains gènes viraux (notamment les gènes codant pour les protéines N et L). Dans ce cadre, la sensibilité de la détection sur trois prélèvements de salive faits à 3-6 h d'intervalle ou sur une biopsie de peau est proche de 100 % [18]. L'analyse génétique du lyssavirus mis en évidence par PCR permet ensuite d'obtenir des éléments épidémiologiques essentiels, en identifiant notamment l'espèce virale, ainsi que son espèce animale réservoir naturelle et son origine géographique probable.

### Présentation clinique typique et mécanismes physiopathologiques

La rage se transmet par contact direct avec la salive d'un animal en phase d'excrétion du virus, le plus souvent après morsure, griffure

ou léchage sur une peau lésée ou sur une muqueuse. La contamination interhumaine est exceptionnelle et associée à des greffes d'organes ou de tissus issus de donneurs infectés [19, 20]. Le virus de la rage migre le long des fibres nerveuses de la zone d'inoculation vers le système nerveux central. Cette phase correspond à la période d'incubation, d'une médiane de 30 jours avec des extrêmes de quatre jours à sept ans. Elle est d'autant plus courte que la morsure est profonde et que la zone inoculée est proche du cerveau. Elle est parfois longue chez certains patients, probablement en rapport avec un retard de migration du virus (des myocytes du site d'inoculation vers le système nerveux périphérique). Cette phase d'incubation correspond à la seule fenêtre d'action pour la mise en place de mesures prophylactiques, qui doivent être appliquées le plus rapidement possible. Elle est suivie par une période prodromique inconstante, de 2 à 10 jours, au cours de laquelle des signes cliniques aspécifiques peuvent être observés (fièvre, signes digestifs, céphalées, etc.), ainsi que des douleurs et des paresthésies au point d'inoculation. Cette phase prodromique



**Figure 2. Structure du virus de la rage.**

neutralisants apparaissent 7 à 10 jours après la dose vaccinale initiale et persistent plusieurs mois, voire plus longtemps si des rappels sont effectués.

Les immunoglobulines (Ig) sont réservées à l'immunisation postexposition lorsqu'on veut obtenir rapidement des concentrations protectrices d'anticorps neutralisants, en attendant le développement de l'immunité active

pourrait être liée à la migration centripète virale, des nerfs périphériques vers les ganglions spinaux, puis vers le système nerveux central. La période d'état est ensuite très courte et caractérisée par une encéphalomyélite. La forme spastique ou « rage furieuse » (70 % des cas) se traduit par des troubles du comportement, une hyperactivité, des spasmes phobiques (hydrophobie, aérophobie) ou respiratoires et des dysfonctionnements du système nerveux autonome. La forme paralytique ou « rage muette » (30 % des cas) correspond à une paralysie flasque avec aréflexie évoluant vers une para/quadruplégie qui peut faire évoquer une myélite transverse ou un syndrome de Guillain Barré [21, 22]. Rapidement, cette période d'état est suivie d'une phase de coma qui peut être prolongée par des soins intensifs, mais aboutit inéluctablement à la mort. En dépit de la présentation clinique marquée de la rage, ses mécanismes physiopathologiques restent mal compris. En effet, l'atteinte cérébrale par le virus ne s'accompagne pas de lyse cellulaire, d'état inflammatoire important ou de lésions macroscopiques visibles. Un dérèglement de la communication et/ou du fonctionnement de certains types de neurones est suspecté lors de l'infection [23, 24].

### Prophylaxie pré- et post-exposition

Seuls les vaccins produits par cultures cellulaires (plus immunogènes et entraînant moins de complications iatrogènes que les anciens qui étaient obtenus directement à partir de cerveaux d'animaux) sont désormais recommandés par l'OMS [25] : HDCV sur cellules humaines (*human diploid cell vaccine*), PVRV sur cellules Vero (*purified Vero cell rabies vaccine*), PDEV sur œufs embryonnés de canard (*purified duck embryo vaccine*), PCECV sur cellules embryonnaires de poulet (*purified chick embryo cell vaccine*), etc. En France, seuls les vaccins Rabique Pasteur® (PVRV) et Rabipur® (PCECV) disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour chacun d'eux, il existe une formulation unique (la même pour adultes et enfants) utilisée en prophylaxie pré- ou postexposition. Leur tolérance est particulièrement bonne, de même que leur efficacité. Les anticorps

liée à l'injection du vaccin (Tableau II). Ont une AMM en France : des Ig d'origine humaine (Imogam rage®, HRIG ou *human rabies immunoglobulin*) - ce sont celles qui sont utilisées en pratique courante en raison de leur excellente tolérance -, et des Ig purifiées d'origine équine sous la forme de fragments F(ab)<sub>2</sub> (Favirab®, ERIG ou *equine rabies immunoglobulin*) [26]. Pour éviter que ces Ig n'interfèrent avec la réponse vaccinale, elles doivent être injectées dans la semaine suivant la première dose de vaccin et en utilisant une seringue différente. Le maximum de la dose doit être instillé dans la plaie ou la zone contact (en se limitant à un volume raisonnable pour éviter une compression). Le reste doit être injecté dans un muscle proche de la zone contact (mais pas dans la fesse) et à distance du site d'injection du vaccin [25].

Différents protocoles vaccinaux sont validés par l'OMS (Tableau III). Le J0 correspond à la première dose de vaccin. En 2009, dans un contexte de risque de pénurie de vaccin, le CDC (*Centers for disease control and prevention*) américain (suivi en 2010 par l'OMS) a validé un protocole d'Essen raccourci sans rappel à J28, pour les sujets immunocompétents en bonne santé ayant reçu des Ig et dont la plaie a été bien lavée [25, 27]. En France, ce protocole n'est pas autorisé par le libellé d'AMM, et présente moins d'intérêt que le protocole de Zagreb qui est largement utilisé (avec l'avantage de ne nécessiter que trois consultations contre quatre pour l'Essen raccourci). Des études comparatives prospectives de ces différents protocoles seraient souhaitables.

### La prise en charge de la rage clinique

Différentes molécules ont été testées *in vitro*, et *in vivo* chez l'animal, voire chez l'homme : ribavirine, vidarabine,



Catégorie d'exposition	Type de contact <sup>2</sup>	Indication de la séro-vaccination antirabique
I	Contact simple Léchage de la peau intacte Ingestion de viande cuite	<b>Aucune</b> si une anamnèse fiable peut être obtenue <sup>1</sup>
II	Mordillage d'une peau découverte Griffure bénigne ou excoriation sans saignement	<b>Vacciner</b> <sup>3</sup> immédiatement <b>Ne pas poursuivre</b> la vaccination si l'animal est confirmé négatif pour la rage à l'issue de la période d'observation <sup>4</sup> ou si la recherche de rage au laboratoire par une technique suffisamment sensible est négative
III	Morsure ou griffure transdermique Léchage des muqueuses Léchage d'une peau érodée Exposition à des chauves-souris	<b>Vacciner</b> et administrer immédiatement les <b>immunoglobulines</b> antirabiques <b>Ne pas poursuivre</b> la vaccination si l'animal est confirmé négatif pour la rage à l'issue de la période d'observation <sup>4</sup> ou si la recherche de rage au laboratoire par une technique suffisamment sensible est négative

**Tableau II. Indication des immunoglobulines et du vaccin antirabique en fonction de l'exposition chez le sujet non préalablement vacciné** (d'après OMS 2011).

<sup>1</sup> L'interrogatoire d'un enfant < 6 ans ne peut le plus souvent être considéré comme fiable.

<sup>2</sup> Un contact avec des rongeurs, lapins, lièvres exige de façon exceptionnelle un traitement, ces animaux n'étant nulle part dans le monde un réservoir de la rage.

<sup>3</sup> S'il s'agit d'un chat, d'un chien ou d'un furet identifié provenant d'un secteur à faible risque ou vacciné et qu'il est placé en observation, on pourra retarder la mise en route du traitement.

<sup>4</sup> La période d'observation vétérinaire est de 15 jours en France (10 jours selon l'OMS) pour les chiens, les chats et les furets pour lesquels la phase de contagiosité précédant les signes cliniques ne dépasse pas cette durée. On ne peut tenir compte des résultats de la période d'observation en pratique clinique si un animal autre que le chien, le chat ou le furet est impliqué. Si la mise sous surveillance vétérinaire n'est pas réalisable ou en cas de signes cliniques observés pendant la période d'observation, les animaux mordeurs seront euthanasiés pour permettre la réalisation des examens de laboratoire appropriés.

cytosine arabinosine, minocycline, kétamine, interféron  $\alpha$ , vaccination intradermique multi-sites, Ig antirabiques, anticorps antithymocytes, hautes doses de fragments d'Ig antirabiques, inosine pranobex, etc [28]. Mais une fois la maladie déclarée, aucun traitement n'a permis d'éviter l'issue fatale. Les corticoïdes ont réduit la période d'incubation et accéléré la mort dans des modèles animaux, et ils sont donc à éviter. Quelques cas de survie prolongée ont été rapportés chez des patients ayant développé une symptomatologie de rage [24, 28], mais ces patients avaient reçu un début de prophylaxie postexposition avant le début de la phase clinique. Un premier cas de survie en l'absence de vaccination antirabique antérieure a été décrit en 2004. Il concerne une américaine de 15 ans, mordue par une chauve-souris, et qui a développé un tableau neurologique sévère un mois après [29]. Chez cette patiente présentant un tableau biologique atypique, le diagnostic de rage n'a été porté que sur l'anamnèse, la clinique et la cinétique sérologique, le virus n'ayant pu être détecté de façon directe. Les signes cliniques se sont amendés après une prise en charge consistant en l'induction d'un coma, le maintien d'une hypothermie et l'administration de kétamine, de midazolam et de deux antiviraux : la ribavirine et l'amantadine. La jeune fille a pu reprendre une vie normale [30]. Depuis, malgré l'utilisation de ce « protocole du Wisconsin » chez plus de 30 patients, aucun cas de survie n'a été rapporté lorsqu'une identification directe du virus avait été documentée.

## Perspectives

Les lyssavirus sont présents dans plus de 150 pays dans le monde, et l'un d'entre eux, le virus de la rage canine expose plus de 3,3 milliards de personnes à un risque potentiel. La rage reste une maladie négligée et les chiffres d'incidence rapportés par l'OMS ne reposent que sur des estimations [1]. Il convient d'améliorer le recueil des données épidémiologiques et la notification des cas diagnostiqués et biologiquement confirmés. La suspicion clinique ne doit pas se limiter aux seuls patients présentant des antécédents connus d'exposition à des animaux ou des signes cliniques caractéristiques de la forme spastique de la rage. Une formation spécifique des médecins exerçant, en particulier, en zone tropicale est nécessaire. Des réseaux d'acheminement des prélèvements doivent être organisés (notamment respectant la chaîne du froid) dans les pays en développement pour ne pas compromettre la fiabilité des résultats. Concernant l'utilisation et le développement de la prophylaxie en postexposition, l'avenir repose sur une rationalisation de l'usage des vaccins et des Ig antirabiques



Type de prophylaxie	Nom du protocole	Voie d'administration	Répartition des doses	Commentaires
Pré-exposition		IM	1 à J0 1 à J7 1 à J21 ou J28	Les rappels systématiques à 1 an et tous les 5 ans ne sont plus recommandés par l'OMS chez les voyageurs Pour les expositions professionnelles à risque, les rappels sont recommandés en fonction des résultats des sérologies (tous les 6 mois à tous les 2 ans selon les cas)
		ID	1 à J0 1 à J7 1 à J21 ou J28	
Postexposition chez le sujet non préalablement vacciné	Zagreb	IM	4 doses : 2 à J0, 1 à J7 1 à J21	Ne pas utiliser chez les immunodéprimés
	Essen	IM	5 doses : 1 à J0, J3, J7, J14, J28	Validé (chez les immunodéprimés prévoir un contrôle sérologique 2 semaines après la fin du protocole)
	Essen raccourci	IM	4 doses : 1 à J0, J3, J7, J14	Non validé dans les AMM françaises des vaccins Validé dans certaines conditions en 2009 par le CDC et en juillet 2010 par l'OMS Ne pas utiliser chez les immunodéprimés
	Croix rouge thaïlandaise	ID	1 dans chaque bras à J0, J3, J7, J28	Non validé en France Seul protocole ID désormais recommandé par l'OMS Validé avec PVRV et PCECV Ne pas utiliser chez les immunodéprimés Plus économique que les protocoles IM (utilise moins de vaccin)
Post-exposition chez le sujet préalablement bien vacciné		IM	1 J0 et 1 à J3	Pour le sujet bien vacciné préalablement ou avec une sérologie antirabique (en RFFIT) $\geq 0,5$ UI/ml
		ID	1 J0 et 1 à J3	Non validé en France

Tableau III. Protocoles vaccinaux pré- et postexposition validés par l'OMS. IM : intramusculaire ; ID : intradermique.

dans les pays développés pour éviter une surconsommation coûteuse [7, 31], et dans les pays en développement pour permettre leur accessibilité aux populations rurales [32]. À la suite de la recommandation d'injecter le maximum possible de la dose d'Ig localement et non en intramusculaire à distance, aucune étude n'a réévalué la quantité nécessaire, entraînant probablement une surconsommation d'Ig.

Seule une lutte concertée impliquant les partenaires concernés, que ce soit dans le secteur médical, vétérinaire, éducatif ou environnemental permettra l'élimination de la rage humaine. Le contrôle de la rage animale reste l'objectif à atteindre pour espérer réduire le nombre de décès dus à la rage humaine. Il faut développer des campagnes de vaccinations des animaux domestiques (et des réservoirs sauvages si nécessaire), associées à l'élimination des animaux errants et à des mesures de surveillance de la rage animale.

### Les produits de demain

La nécessité de développer de nouveaux produits de substitution est aujourd'hui reconnue : elle permettrait ainsi à l'ensemble des patients chez lesquels les Ig sont indiquées d'y avoir accès. Parmi ces nouveaux produits, les anticorps monoclonaux (Acm) murins et humains dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe ont montré leur activité neutralisante et protectrice dans des modèles expérimentaux. Comme les Acm murins peuvent entraîner des réactions d'anaphylaxie, une combinaison d'Acm humains présentant les mêmes capacités neutralisantes que les HRIG semble une alternative prometteuse. Actuellement, une combinaison de

deux Acm est en cours d'essai clinique [33, 34]. Bien que prometteurs, ces produits ne devraient bénéficier d'une AMM qu'en 2013-2014, au mieux. Des approches plus systématiques utilisant le génie génétique et, plus particulièrement, la technologie des bibliothèques immunes exposées à la surface de phages (*phage display*), ont permis d'obtenir des fractions d'anticorps actives très proches des anticorps humains, sans les inconvénients des anticorps xénogéniques.

### Conclusion : quoi de neuf sur la rage ?

Au niveau épidémiologique, le nombre de pays touchés par la rage canine régresse trop lentement en raison d'une implication souvent insuffisante des états concernés. La trop grande perméabilité des frontières conduit à des cas sporadiques en zone libre de rage (notamment en France), à des nouvelles implantations (à Bali) ou à des réimplantations (en Italie et en Macédoine).

Notre connaissance du virus s'enrichit : on connaît mieux la fonction des différentes protéines virales dans le cycle biologique, mais les mécanismes d'échappement du virus au système immunitaire ainsi que les déterminants du franchissement de la barrière d'espèce (observé chez les renards et les mouffettes porteurs d'un variant de virus des chiroptères aux États-Unis) restent encore mal compris.

Au niveau thérapeutique, dans un contexte de risque de pénurie de vaccins et d'Ig, un schéma d'Essen réduit à quatre doses (avec des indications limitées) a été validé par l'OMS, et des alternatives aux Ig sont en cours de développement. L'accessibilité à la sérovaccination doit être améliorée, principalement dans les zones rurales des pays en développement, pour éviter le lourd et évitable tribut payé par celles-ci à la rage. ♦

### SUMMARY

#### Rabies

Rabies virus, a neurotropic lyssavirus responsible for unavoidable fatal encephalitis, is transmitted by saliva of infected animals through bite, scratch or licking of broken skin or a mucous membrane. Infection can be prevented by timely prevention (wash for several minutes, antisepsis and vaccination completed by antirabies immunoglobulins [Ig] according to the severity of exposure). The 55,000 human deaths estimated annually worldwide result mainly from uncontrolled canine rabies in enzootic countries (particularly in Africa and in Asia), attributable to a lack of resources or interest for this disease. Bat rabies, henceforth first cause of human's rabies in many countries in America, affects a very small number of individuals but seems more difficult to control. Shortened vaccine protocols, rationalized use of Ig and development of products of substitution should enhance access of exposed patients to prevention. Finally, research on the biological cycle, the pathogeny and on escape of virus-induced mechanisms from the immune system should continue to pave the way for presently unknown treatments of clinical rabies. ♦

#### CONFLITS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bull World Health Organ* 2005 ; 83 : 360-8.
2. Davis PL, Bourhy H, Holmes EC. The evolutionary history and dynamics of bat rabies virus. *Infect Genet Evol* 2006 ; 6 : 464-73.
3. Dacheux L, Larrous F, Mailles A, et al. European bat Lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg Infect Dis* 2009 ; 15 : 280-4.
4. Kuzmin IV, Shi M, Orciari LA, et al. Molecular inferences suggest multiple host shifts of rabies viruses from bats to mesocarnivores in Arizona during 2001-2009. *PLoS Pathog* 2012 ; 8 : e1002786.
5. Leslie MJ, Messenger S, Rohde RE, et al. Bat-associated rabies virus in skunks. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12 : 1274-7.
6. De Benedictis P, Gallo T, Iob A, et al. Emergence of fox rabies in north-eastern Italy. *Euro Surveill* 2008 ; 13 : 19033.
7. Lardon Z, Watier L, Brunet A, et al. Imported episodic rabies increases patient demand for and physician delivery of antirabies prophylaxis. *PLoS Negl Trop Dis* 2010 ; 4 : e723.
8. Meynard JB, Flamand C, Dupuy C, et al. First human rabies case in French Guiana, 2008: epidemiological investigation and control. *PLoS Negl Trop Dis* 2012 ; 6 : e1537.
9. Bourhy H, Cowley JA, Larrous F, et al. Phylogenetic relationships among rhabdoviruses inferred using the L polymerase gene. *J Gen Virol* 2005 ; 86 : 2849-58.
10. Holmes EC, Woelk CH, Kassis R, Bourhy H. Genetic constraints and the adaptive evolution of rabies virus in nature. *Virology* 2002 ; 292 : 247-57.
11. Prehaud C, Wolff N, Terrien E, et al. Attenuation of rabies virulence: take-over by the cytoplasmic domain of its envelope protein. *Sci Signal* 2010 ; 3 : ra5.
12. Tuffereau C, Leblois H, Bénéjean J, et al. Arginine or lysine in position 333 of ERA and CVS glycoprotein is necessary for rabies virulence in adult mice. *Virology* 1989 ; 172 : 206-12.
13. Schumacher CL, Coulon P, Lafay F, et al. SAG-2 oral rabies vaccine. *Onderstepoort J Vet Res* 1993 ; 60 : 459-62.
14. Larrous F, Gholami A, Mouhamad S, et al. Two overlapping domains of a lyssavirus matrix protein that acts on different cell death pathways. *J Virol* 2010 ; 84 : 9897-906.
15. Vidy A, El Bougrini J, Chelbi-Alix MK, Blondel D. The nucleocytoplasmic rabies virus P protein counteracts interferon signaling by inhibiting both nuclear accumulation and DNA binding of STAT1. *J Virol* 2007 ; 81 : 4255-63.
16. Assenberg R, Delmas O, Morin B, et al. Genomics and structure/function studies of Rhabdoviridae proteins involved in replication and transcription. *Antiviral Res* 2010 ; 87 : 149-61.
17. Crepin P, Audry L, Rotivel Y, et al. Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 1117-21.
18. Dacheux L, Reynes JM, Buchy P, et al. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clin Infect Dis* 2008 ; 47 : 1410-7.
19. Maier T, Schwarting A, Mauer D, et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 1112-9.
20. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1103-11.
21. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2002 ; 1 : 101-9.
22. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Mitrabhakti E, et al. Pathophysiology of human paralytic rabies. *J Neurovirol* 2005 ; 11 : 93-100.
23. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Laothamatas J, Wilde H. Rabies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006 ; 6 : 460-8.
24. Jackson AC. Rabies: new insights into pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2006 ; 19 : 267-70.
25. WHO. Rabies vaccines: position paper. *Wkl Epidemiol Rec* 2010 ; 32 : 309-20.
26. Quiambao BP, Dytioco HZ, Dizon RM, et al. Rabies post-exposure prophylaxis in the Philippines: health status of patients having received purified equine F(ab')<sub>2</sub> fragment rabies immunoglobulin (Favirab). *PLoS Negl Trop Dis* 2008 ; 2 : e243.
27. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep* 2010 ; 59 : 1-9.



## RÉFÉRENCES

28. Dacheux L, Delmas O, Bourhy H. Human rabies encephalitis prevention and treatment: progress since Pasteur's discovery. *Infect Disord Drug Targets* 2011 ; 11 : 251-99.
29. Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2508-14.
30. Willoughby RE Jr. A cure for a rabies? *Sci Am* 2007 ; 296(4) : 88-95.
31. Gautret P, Shaw M, Gazin P, et al. Rabies postexposure prophylaxis in returned injured travelers from France, Australia, and New Zealand: a retrospective study. *J Travel Med* 2008 ; 15 : 25-30.
32. Dodet B. The fight against rabies in Africa: From recognition to action. *Vaccine* 2009 27 : 5027-32.
33. Bakker AB, Python C, Kissling CJ, et al. First administration to humans of a monoclonal antibody cocktail against rabies virus: safety, tolerability, and neutralizing activity. *Vaccine* 2008 ; 26 : 5922-7.
34. Both L, Banyard AC, van Dolleweerd C, et al. Passive immunity in the prevention of rabies. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12 : 397-407.
35. Dreyfus C. Vers un vaccin universel contre la grippe ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 22-5.

### TIRÉS À PART

F. Ribadeau-Dumas

**Toujours d'actualité**  
volume 25  
[www.medicinesciences.org](http://www.medicinesciences.org)

**ANTICORPS MONOCLONAUX EN THÉRAPEUTIQUE**

De la conception à la production  
La réalité clinique  
Un futur en développement

Coordinateurs : Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

**Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans M/S**

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable - et croissante - dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

**Bon de commande**

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris, France

Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : [edk@edk.fr](mailto:edk@edk.fr)

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir **M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique)** : 25 € + 3 € de port = **28 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**  Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :



Tarifs d'abonnement *m/s* - 2013

**Abonnez-vous  
à médecine/sciences**

> Grâce à *m/s*, vivez en direct  
les progrès des sciences biologiques  
et médicales

Bulletin d'abonnement  
page 110 dans ce numéro de *m/s*

