



La rage: actualisation des connaissances

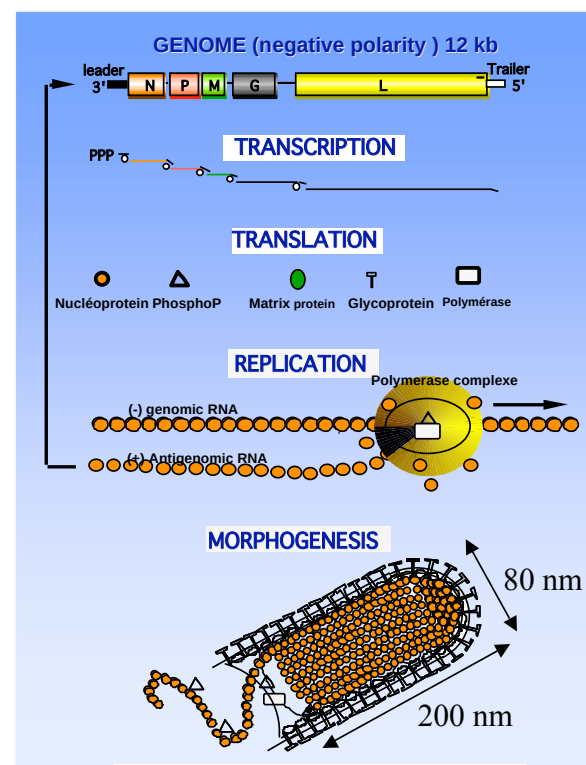
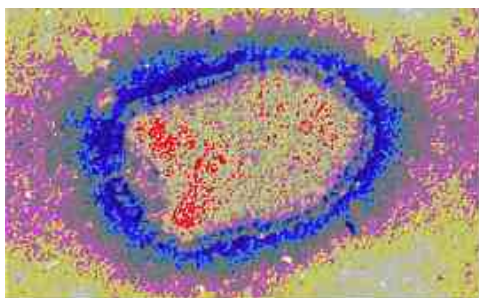
- Le(s) virus de la rage
- Epidémiologie
- Le contrôle

Hervé Bourhy
 Centre National de Référence pour la Rage
 Centre Collaborateur de Référence et de Recherche sur la Rage de
 l'Organisation Mondiale de la Santé
 UPRE Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'Hôte



Les lyssavirus

- **Ordre:** *Mononegavirales*
- **Famille:** *Bornaviridae*,
Filoviridae,
Paramyxoviridae,
Rhabdoviridae
- **Genre:** 6 genres (*Lyssavirus*)
- **Prototype:** rabies virus



Un virus fragile dans le milieu extérieur

- Chaleur (15 mn à 50°C),
- Lumière (UV), dessiccation lente.
- Solvants des lipides (éther, chloroforme),
Ammoniums quaternaires, Eau de Javel, **Savon**,
Acide phénique, Formol, Bétapropiolactone,
Acétylène-éthylèneimine.
- **Résiste** à la putréfaction,
Conservé par le froid, la lyophilisation et la
glycérine à 50%.



Taux d'évolution

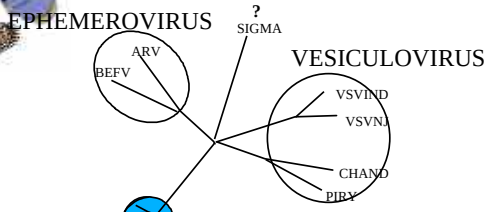
- Le taux de mutation des virus à ARN est très supérieur à celui des virus à ADN
- Les lyssavirus sont constitués d'une population hétérologue (quasi-espèces)
- Les changements environnementaux induisent une sélection rapide de variants (Morimoto et al., 1998; Kissi et al., 1999)

Substitutions/site/année (d_N/d_S)

Lyssaviruses	N	G	Ref
Genotype 1 (Dog, Fox)	4×10^{-4} (0.03)	10^{-4} (0.05)	Kissi et al., 1995; Bourhy et al., 1999! Badrane et al., 2001
Genotype 1 (Bat from North America)	$2-4 \times 10^{-4}$		Hughes et al., 2005 Davis et al., 2006
Genotype 5 (European bat lyssavirus type 1)	6.11×10^{-5} (0.049)	5.10×10^{-5} (0.088)	Davis et al., 2005
Genotype 6 (European bat lyssavirus type 2)	(0.068)	(0.097)	Davis et al., 2005



Une large diversité virale



F/Rhabdoviridae



Génotypes de lyssavirus

(N: 92% identité AA)

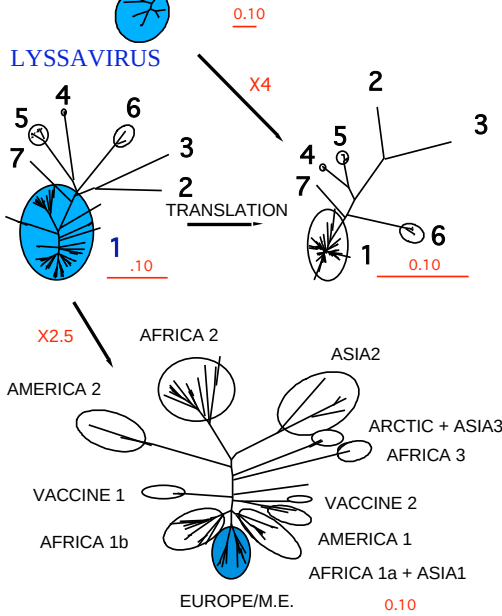
G: 83% identité AA)



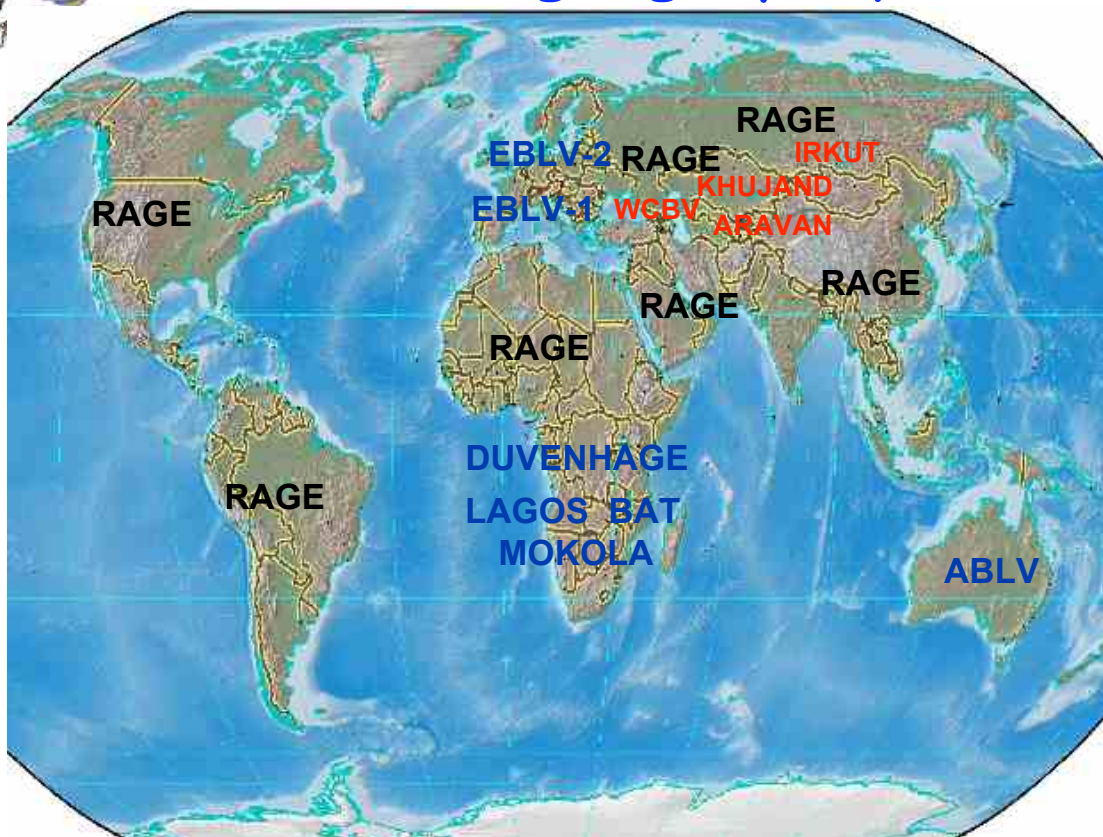
Lignés phylogénétiques

Evolution-Adaptation?

INSTITUT PASTEUR



Distribution géographique



Epidémiologie

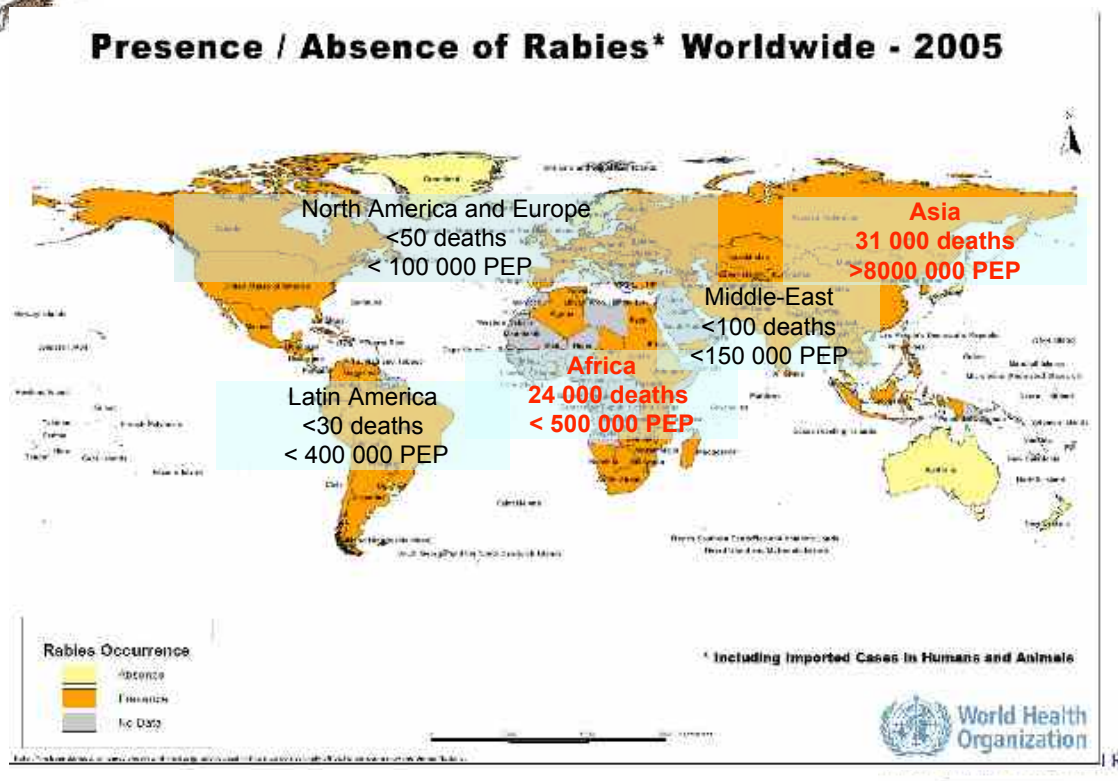


Pourquoi les lyssavirus posent ils encore un problème ?

- Infrastructures de santé publique
 - Interruption, faiblesse des mesures de santé publique
 - Surveillance inadéquate des maladies transmissibles
 - Mauvaises capacités de diagnostic
 - Personnel inexpérimenté
- Evolution virale et adaptation
 - Changement de virulence
 - Adaptation à de nouvelles niches écologiques
- Mouvements d'individus et de population
 - Augmentation des voyages
 - Déplacements lointains facilités
 - Translocation animale
- Changements environnementaux dus au développement économique
 - Développement de l'agriculture, de l'élevage
 - Modification du paysage, déforestation
- Nouveaux outils diagnostiques

(Adapté de McMichael, 2001)

La rage dans le monde (estimation)



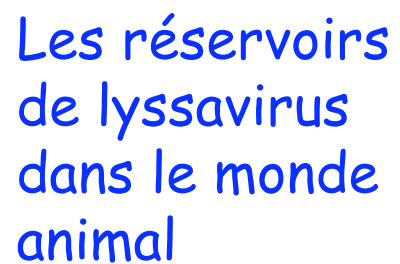
Le risque est lié à l'âge



Les enfants sont plus souvent mordus que les adultes ... Les enfants sont plus souvent mordus au niveau de la tête et du cou.

>40% des traitements et des cas de mortalité concernent les enfants de moins de 15 ans



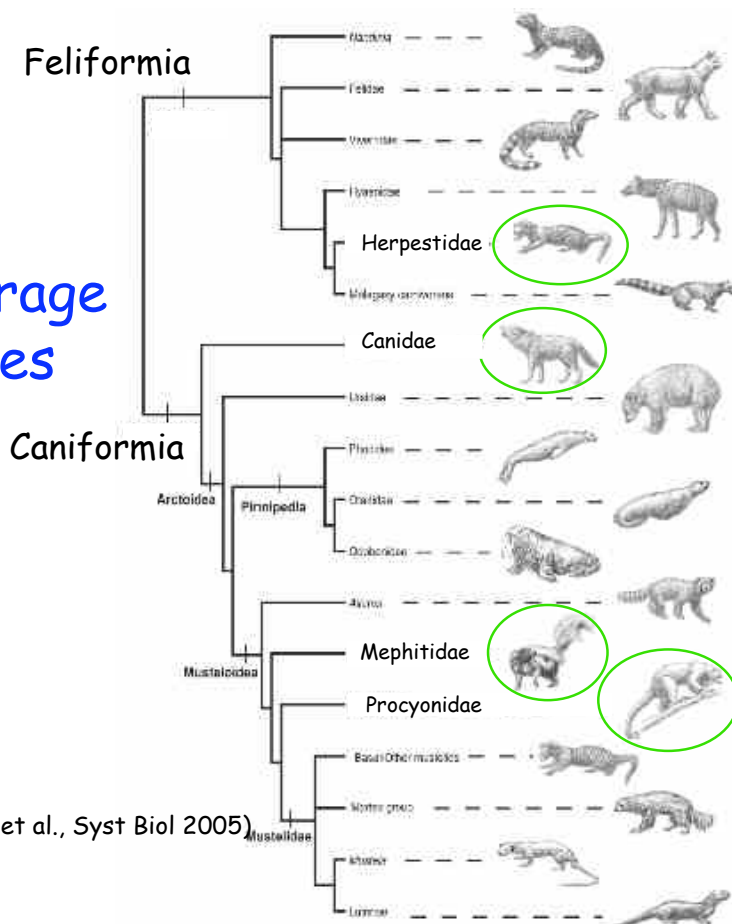


9 des 17 familles
de chauves-souris
présentent des signes
d'infection

(Murphy et al., Science, 2001)



Réservoirs de la rage chez les carnivores

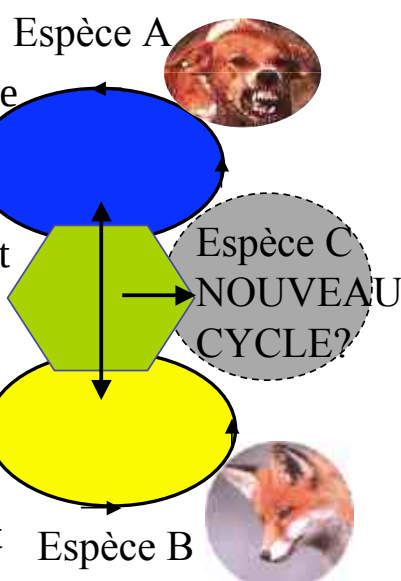


(Adapted from Flynn et al., Syst Biol 2005)



Différents cycles épidémiologiques

- Associations stables et naturelles entre des virus et des espèces animales qui jouent le rôle de vecteurs principaux et de “réservoirs”
- L’infection d’un animal avec un lyssavirus provenant d’une autre espèce réservoir aboutit
 - généralement à un cul de sac épidémiologique associé à la mort de l’animal
 - Parfois à un nouveau cycle enzootique
- Le virus ne persiste pas dans l’environnement



• Le contrôle d'un vecteur aboutit à la disparition d'un cycle épidémiologique

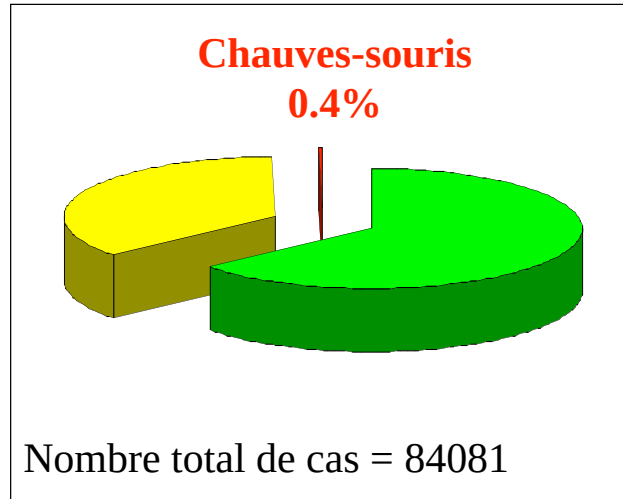
• La situation épidémiologique de la rage n'est pas figée





La rage animale en Europe (1997- début 2007)

**Animaux
domestiques**
35,6%



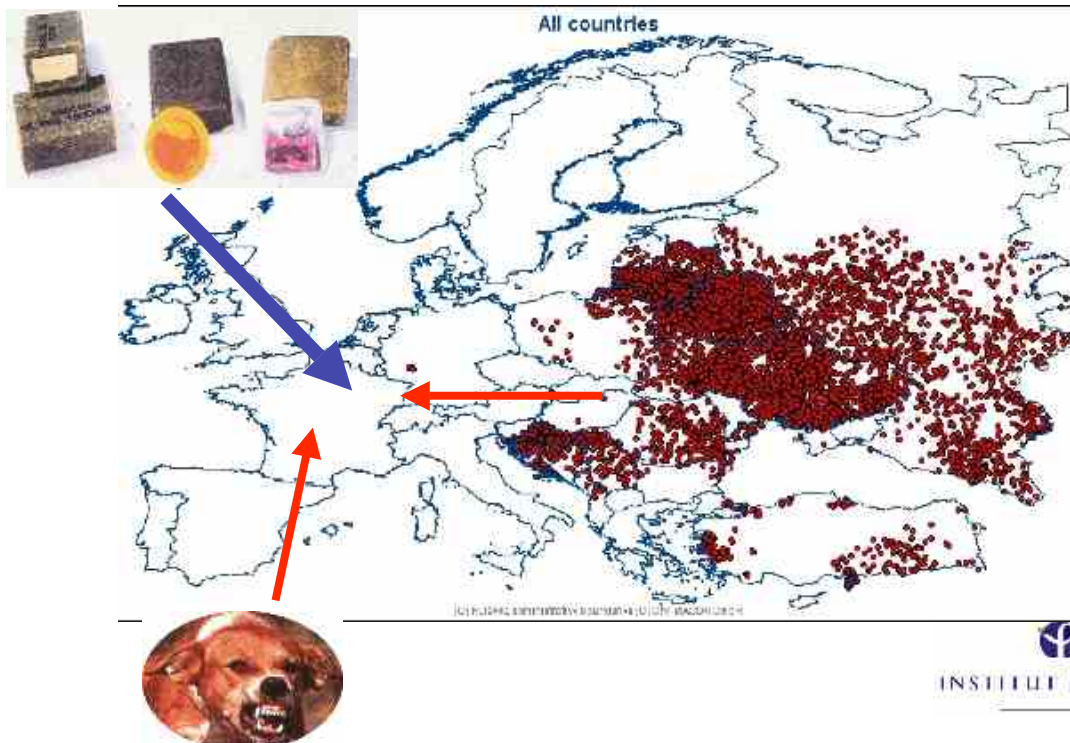
**Faune sauvage
non volante**
64%

(Adapté de Rabies Bulletin Europe, 2007)



La rage animale en Europe (2006)

(Source: Rabies Bulletin Europe)





21 chiens, 1 chat, 1 chauve-souris frugivore



3 cas animaux d'importation
187 TPE
1200 animaux analysés
57 animaux contacts analysés
759 animaux mis sous surveillance

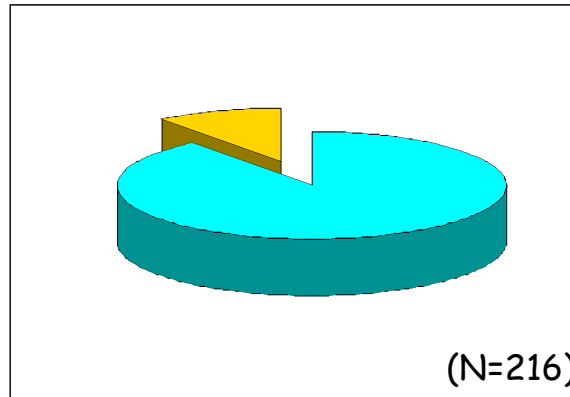




La rage chez l'homme en Europe (1990-fin 2007)

Importés
11%

Issue
d'allogreffes
<1%



Indigènes
89%

Issue de
chauves-souris
<1%

Pays indemnes de rage:
Cas importés



Pays d'Europe de l'Est:
Cas autochtones

**Risques pour les travailleurs dans les pays
d'enzootie**

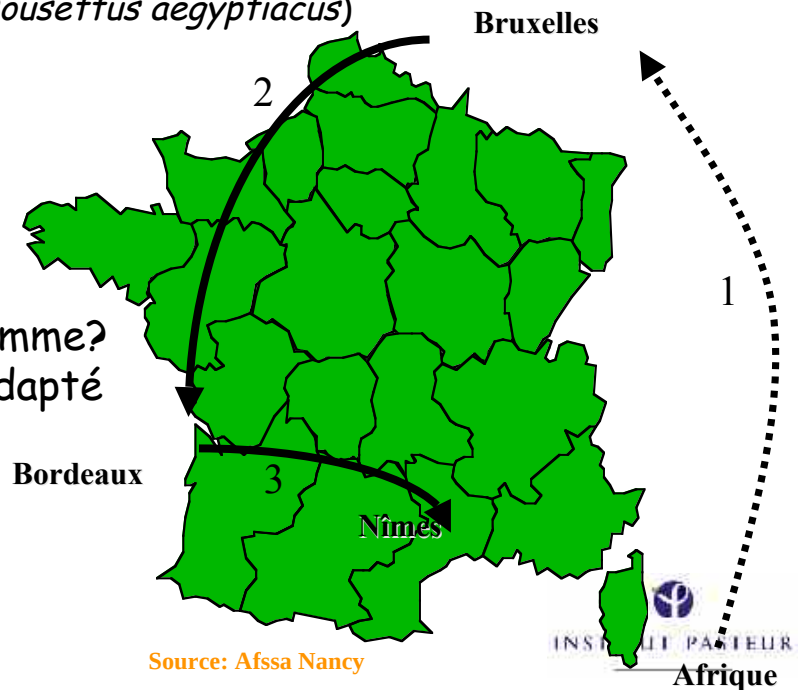




1999 : introduction d'une Rousette Africaine = 140 traitements

Rousette Africaine (*Rousettus aegyptiacus*)
Virus Lagos Bat

Pathogénie pour l'homme?
Pas de traitement adapté

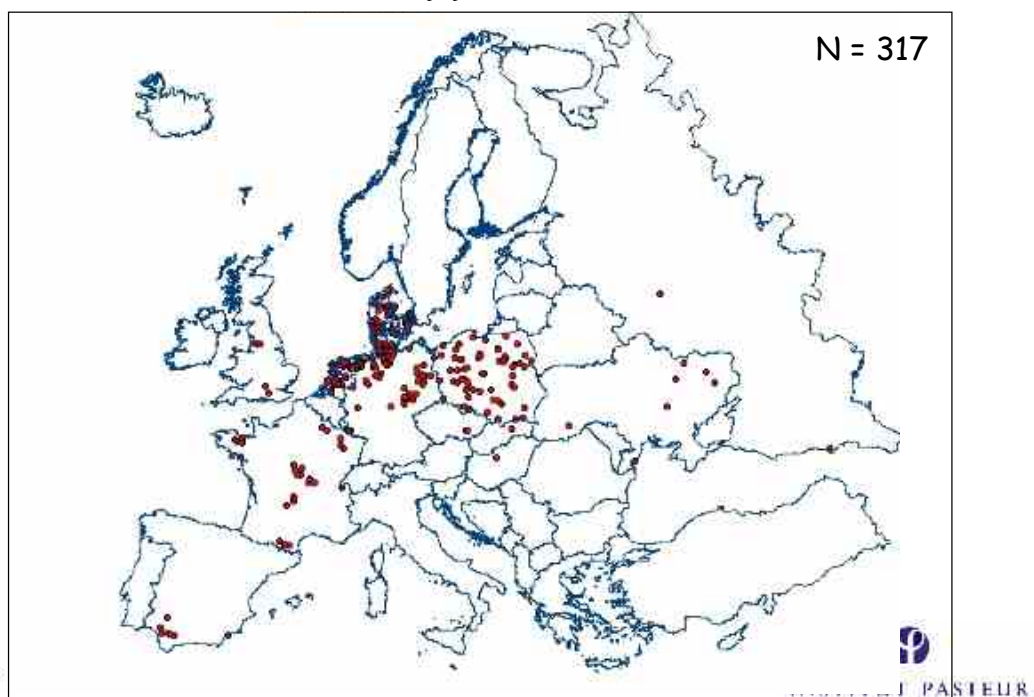


Source: Afssa Nancy



La rage des chauve-souris en Europe

1997-2007



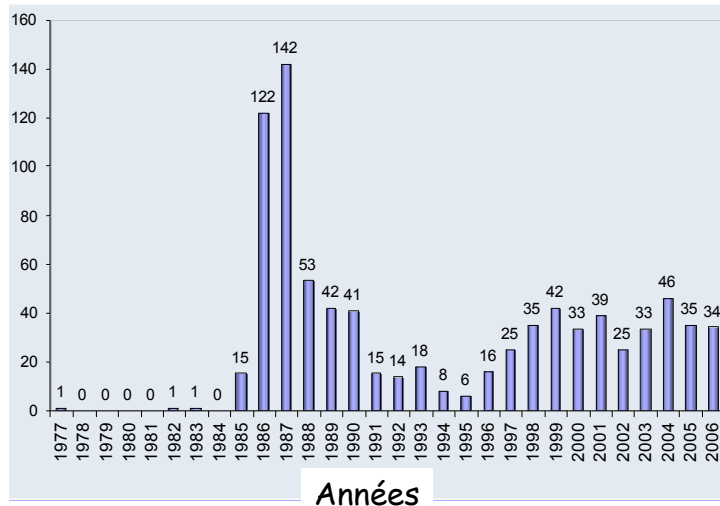
Source: Rabies Bulletin Europe



La rage des chauves-souris en Europe: une situation épidémiologique stable

0,3% des cas animaux positifs

Nombre de chauves-souris infectées



» 95% des cas chez
Eptesicus serotinus



INSTITUT PASTEUR



Transmission rare à des mammifères terrestres non volants

• 4 cas humains:

Ukraine en 1977 (EBLV-1),
Finlande en 1986 (EBLV-2),
Russie en 1986 (EBLV-1),
Ecosse en 2002 (EBLV-2)

• Quelques cas animaux

1 fouine en Allemagne en
2001 (EBLV-1)
5 moutons au Danemark en
1998-2002 (EBLV-1)
(Tjornehoj et al., 2006; Müller et
al., 2004)

Reproduction expérimentale de l'infection chez le mouton,
le chien, le chat, le furet et le renard

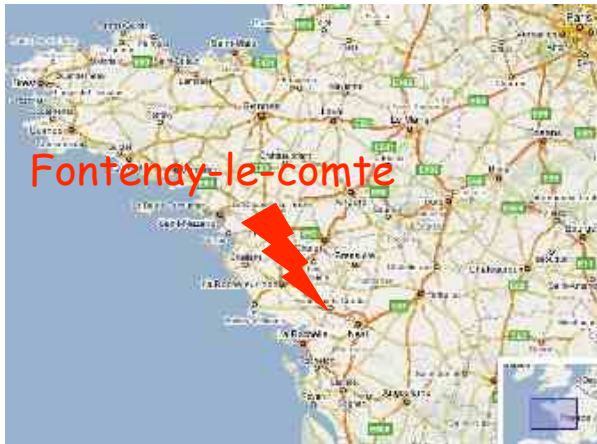
(Fekadu et al., 1988; Vos et al., 2004; Brookes et al., 2007)

INSTITUT PASTEUR



1er cas de décès d'un carnivore domestique

Chatte castrée d'environ 2 ans qui sortait peu (appartement 2ème étage)
Changement de comportement le 8 novembre 2007
Signes neurologiques puis décès le 9 novembre 2007



Atteinte par EBLV-1a

- 15 personnes en traitement
- 2 chiens en contact ont reçu un rappel vaccinal

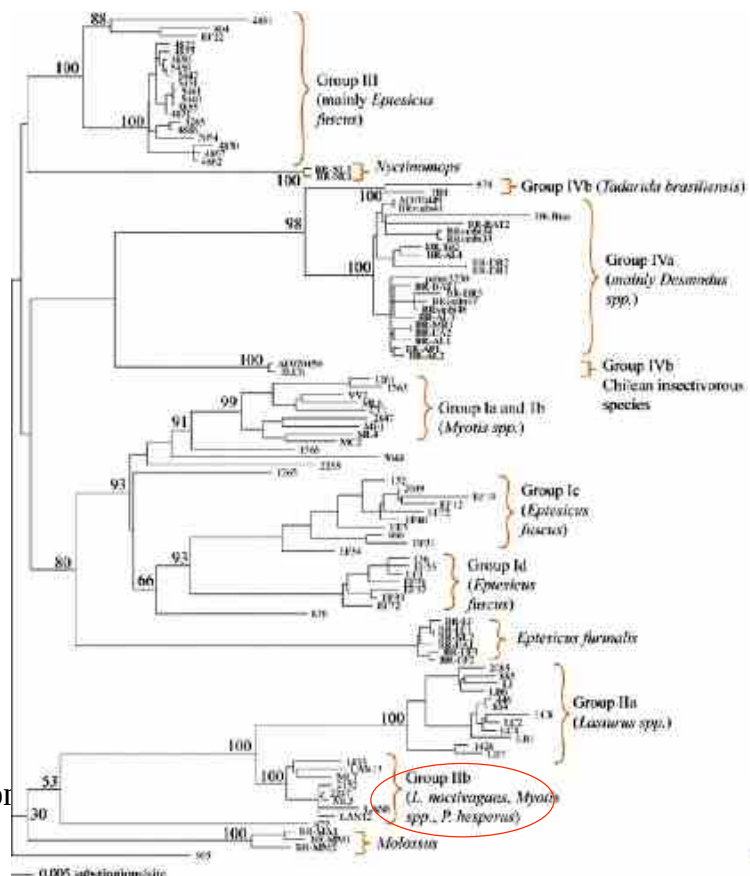


Un exemple d'adaptation à l'homme fortuite

Les lyssavirus (génotype
1) en Amérique, 12
groupes identifiés

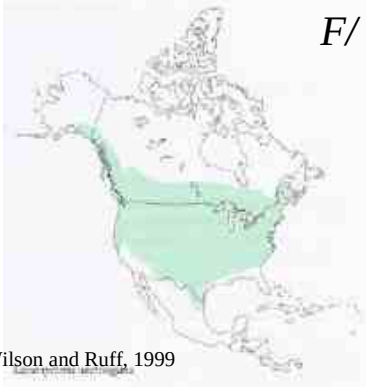
Ancêtre commun âgé
de moins de 200 ans

Davis et al.,
Infection, Genetics and Evolution
(2006)





Chauve-souris argentée *Lasionycteris noctivagans*



Wilson and Ruff, 1999

F/ Vespertilionidae



<10% des chauves-souris soumises pour diagnostic
70 % des cas de rage chez l'homme

Sharon et al., EID 2003



Le contrôle de la rage





Développer le contrôle de la rage chez le chien

- Augmenter la couverture vaccinale chez le chien
 - Les vaccins modernes sont efficaces et peu coûteux
 - La vaccination par voie parentérale doit être privilégiée mais la voie orale peut être utilisée dans certaines circonstances
- Gestion de la population canine
 - Restriction du mouvement
 - Contrôle de l'habitat
 - Contrôle de la reproduction



INSTITUT PASTEUR



LEGISLATION SANITAIRE SUR LA RAGE/ ASPECTS PRATIQUES



- France = pays indemne de rage vulpine et canine depuis 2001



Protection du statut sanitaire français par des mesures aux frontières

- Gestion des suspicions de rage sur le territoire français



Protocole de suivi des animaux suspects

INSTITUT PASTEUR



Mesures à l'importation *voyage avec le maître*

Mesures générales

- Interdiction aux carnivores de moins de 3 mois
- Identification
- Certificat de vaccination rabique



Pays où la rage n'est pas maîtrisée

- + Titrage plus de 30 jours après la vaccination



Règlement 2003/998/CE du Parlement et du Conseil



Mesures à l'importation *échanges commerciaux*

Mesures générales

- Interdiction aux carnivores de moins de 3 mois
- Identification
- Vaccination rabique après 3 mois (vaccin à virus inactivé)
- Séjour d'au moins 6 mois ou depuis la naissance
- Pas de contact avec des animaux enrégés au cours des 6 derniers mois
- Certificat sanitaire en langue française

Pays où la rage n'est pas maîtrisée

- + Titrage des anticorps entre 1 et 3 mois après la vaccination, et de 3 à 12 mois avant le départ



Le risque à l'importation est très contrôlé si la réglementation est respectée

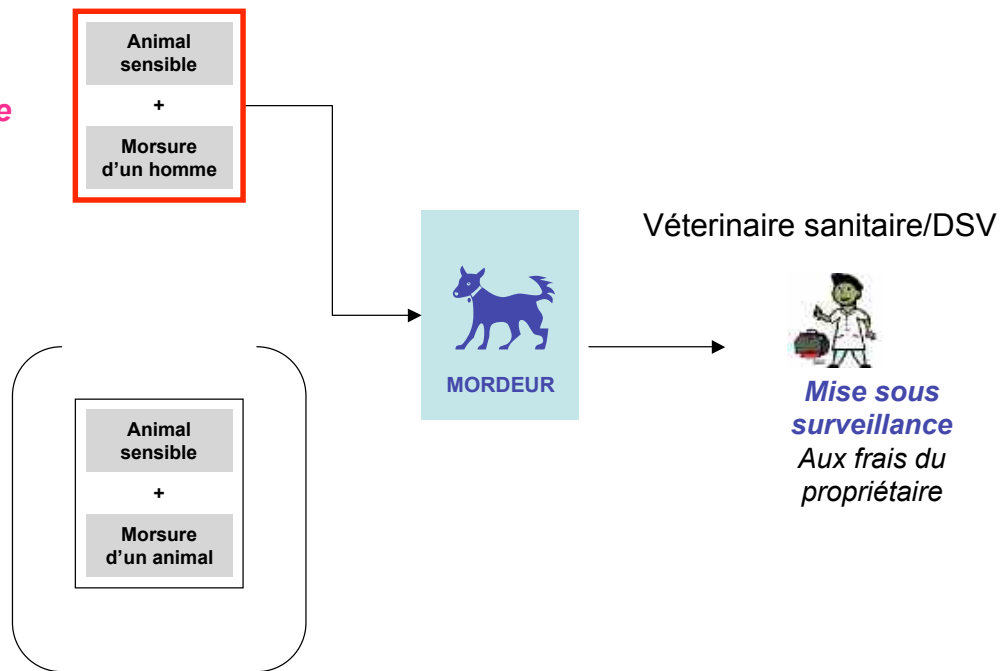


Décision 2004/595/CE de la Commission (pays tiers)



Cas des animaux mordeurs

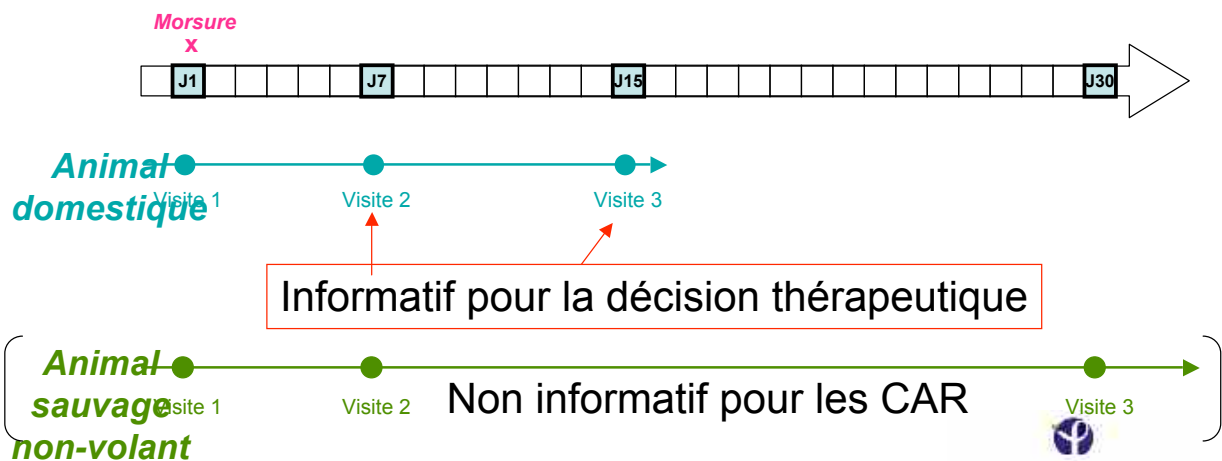
Toute zone



Mise sous surveillance d'un vétérinaire sanitaire

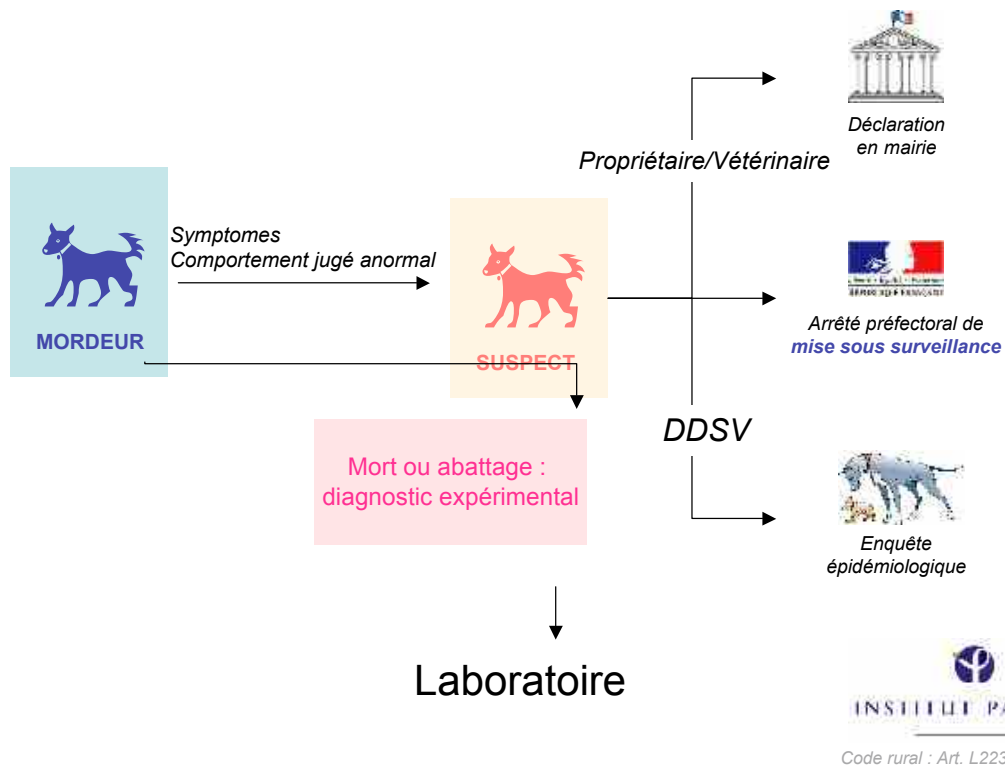
- Au domicile ou en fourrière Cas des animaux errants

- Autorisation par arrêté préfectoral
- Le propriétaire ne peut ni se dessaisir, ni abattre l'animal
- Pas de vaccination possible sans autorisation du DDSV

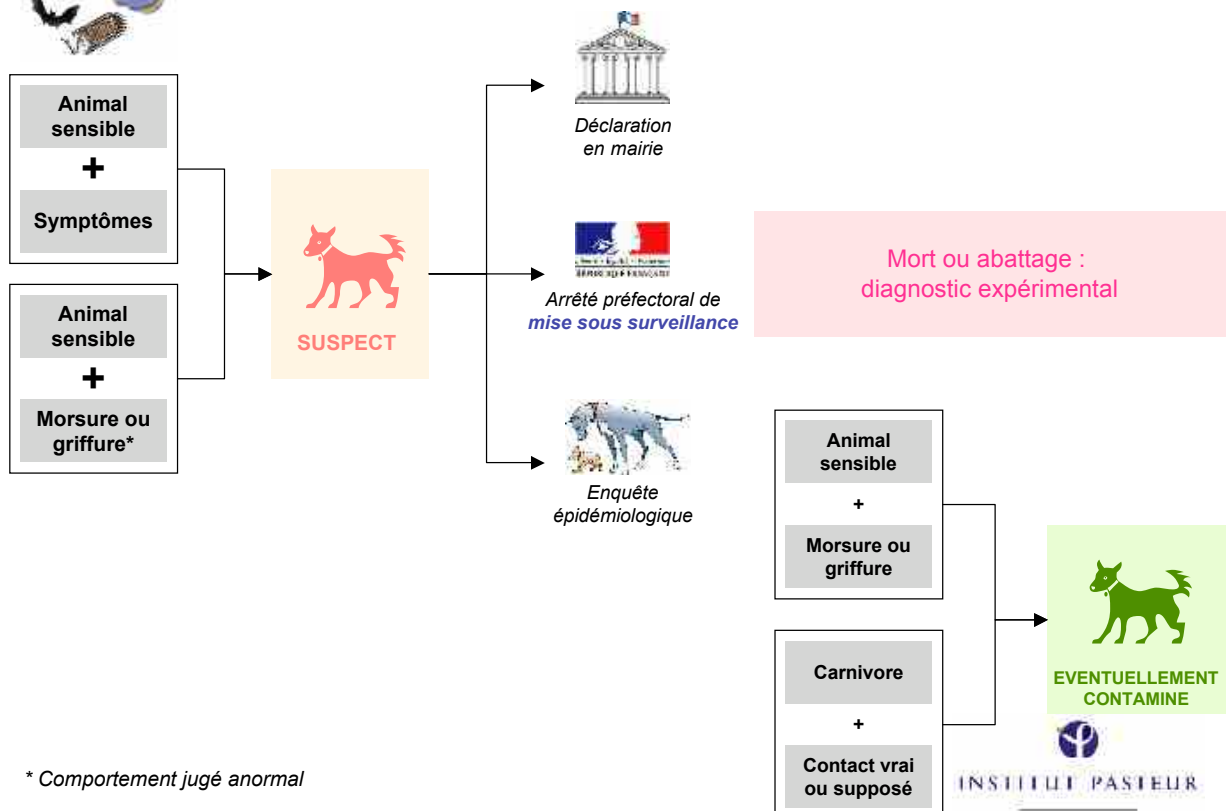




Gestion des suspicions sur le territoire français



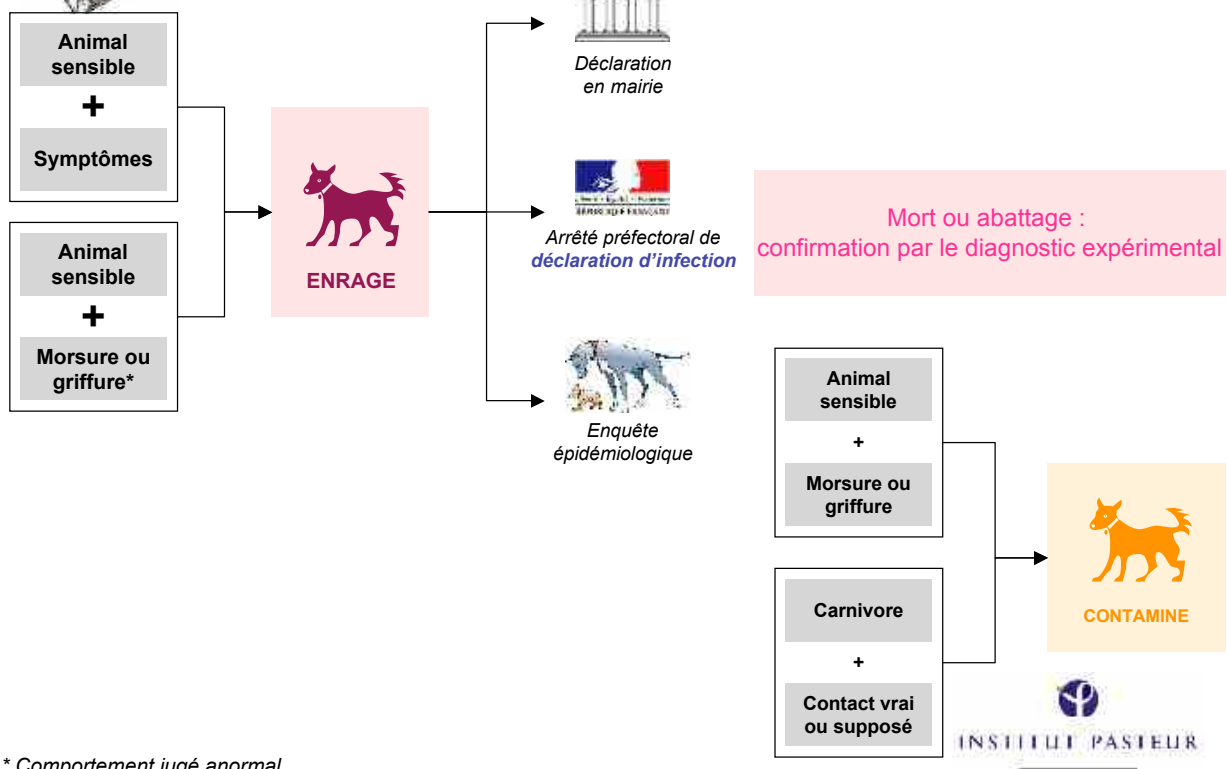
Gestion des suspicions sur le territoire français



* Comportement jugé anormal

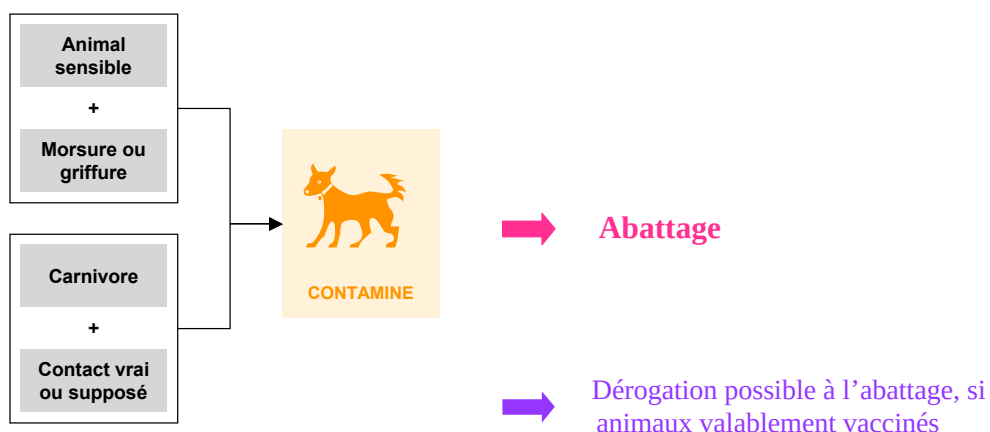


Gestion des suspicions sur le territoire français



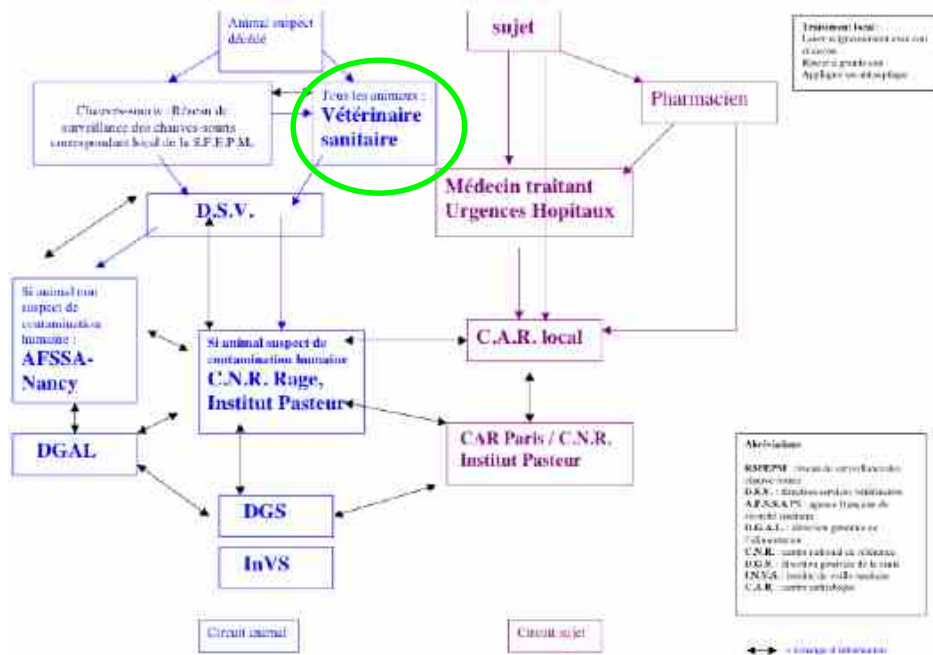
Gestion des suspicions sur le territoire français

Enquête épidémiologique





Les acteurs: 2 circuits parallèles



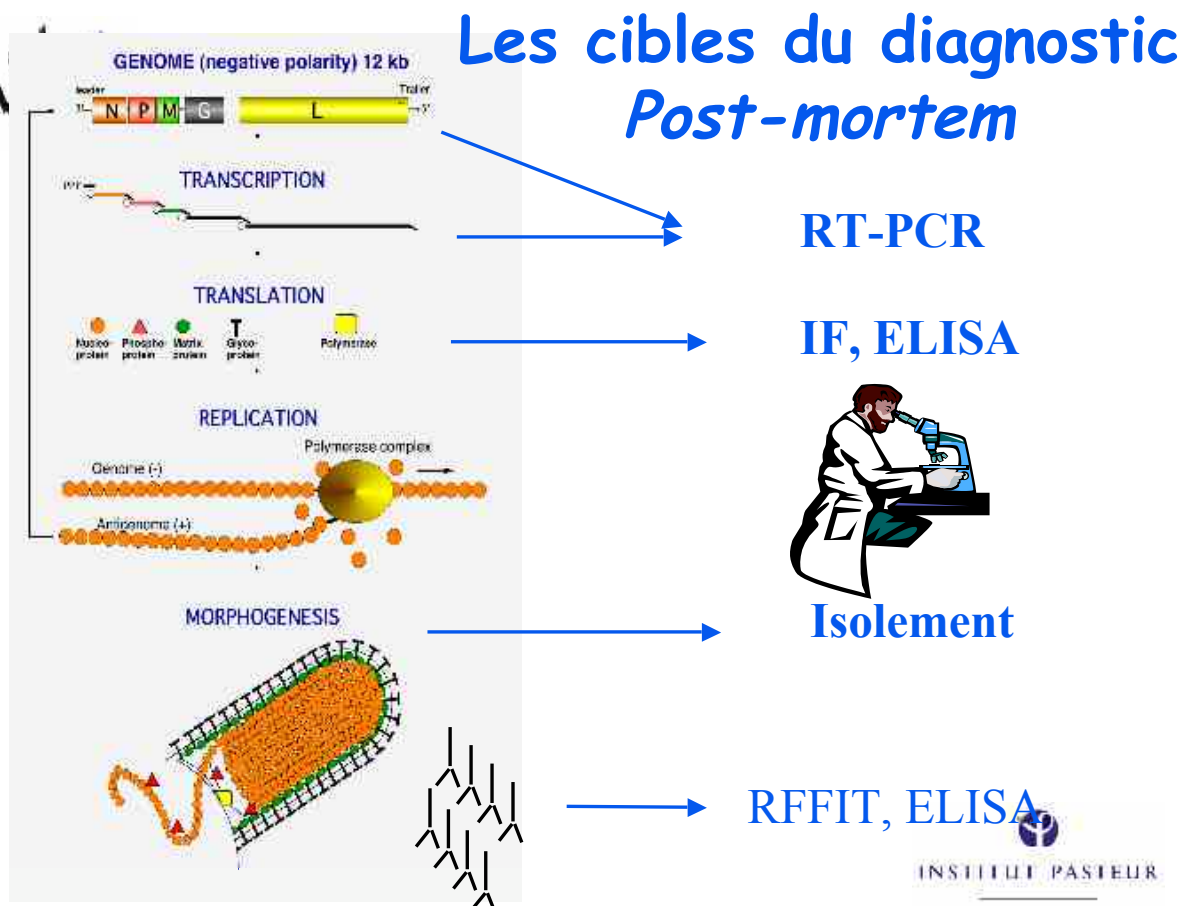
EUR



Le diagnostic de laboratoire de la rage: pourquoi?

Le diagnostic clinique n'est pas fiable

Un diagnostic de la rage rapide est nécessaire afin d'orienter la décision thérapeutique concernant les personnes à risque et de mettre en place les mesures nécessaires de prophylaxie



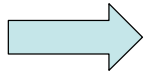
Conclusion

Constats:

- La rage est une maladie négligée
- La rage est toujours un problème de santé publique dans le monde
- Des données épidémiologiques peu fiables dans les PED
- Une épidémiologie de plus en plus complexe (voyages, échanges commerciaux, translocation d'animaux)
- Perméabilité des frontières aux importations frauduleuses d'animaux
- De nombreux variants identifiés (évolution naturelle des virus, méthodes d'investigation de plus en plus sensibles)
- Des risques très diversifiés pour l'homme

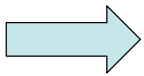


Que faire?



dans les PED:

- Des traitements dont le coût soit compatible avec leur utilisation dans les PED
- Mise en place d'un système fiable de recueil des données épidémiologiques dans les PED
- Contrôle de la rage animale (mesures réglementaires de prophylaxie, vaccination, limitation des populations de chiens errants)



dans les pays industrialisés:

- Une surveillance épidémiologique et moléculaire étroite afin de surveiller l'apparition de nouveaux variants dans la faune sauvage
- Des mesures de prophylaxie strictes appliquées aux frontières



Pour en savoir plus

<http://www.sante.gouv.fr>
<http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/rage-index.html>
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/rage/default.htm>

hbourhy@pasteur.fr
cnrrage@pasteur.fr

