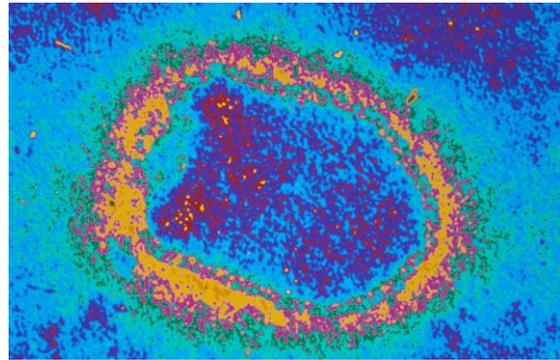


LA RAGE



Mosaïque représentant un chien enragé

Chien enragé illustrant la vaccination contre la rage mise au point par Louis Pasteur en 1885. Détail de la crypte de l'Institut Pasteur où Louis Pasteur est enterré. © Institut Pasteur

Virus de la rage

Virus de la rage, de la famille des *Rhabdoviridae*. Virus en forme d'obus de longueur variable (130 à 300 nanomètres), enveloppé, à ARN. © Institut Pasteur

Dossier de presse | Août 2016

La rage en France en 2016

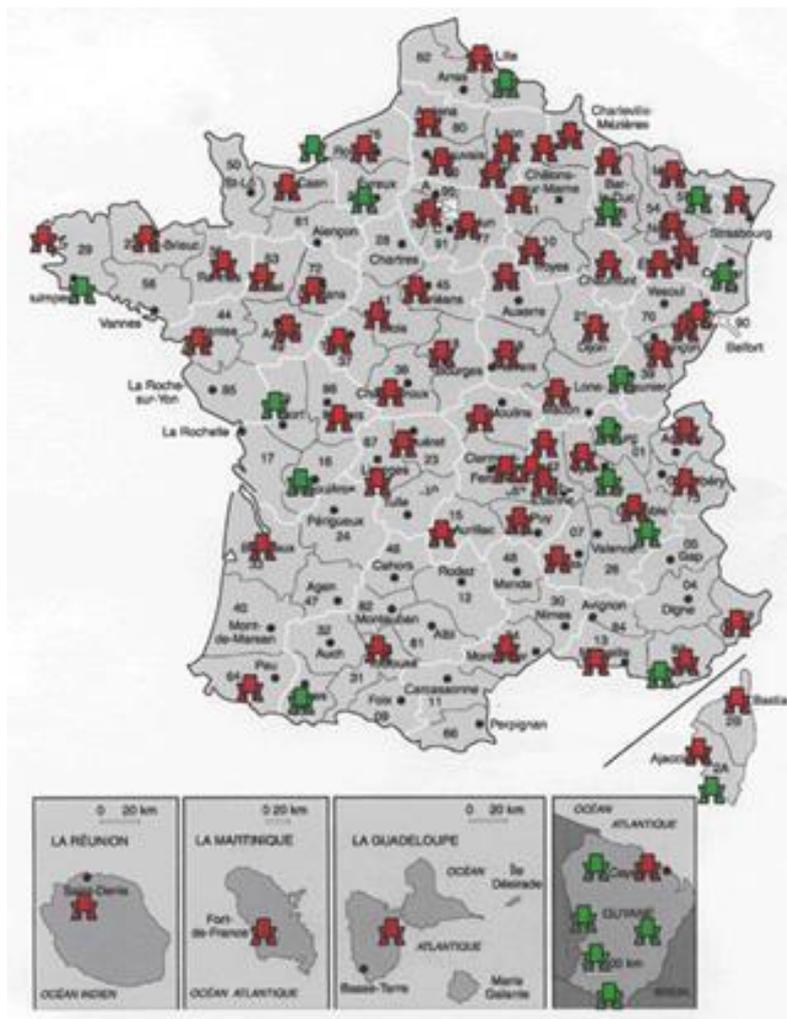
En vingt ans, le nombre de traitements après exposition chez des voyageurs mordus en zone d'endémie de la rage a plus que doublé.

La France est considérée comme indemne de rage terrestre depuis que l'éradication de la rage du renard a été prononcée le 30 avril 2001 par arrêté du ministre de l'agriculture, cependant cette maladie reste d'actualité pour plusieurs raisons. La rage est toujours une maladie endémique dans de nombreux pays du monde et en particulier en Afrique et en Asie où elle est responsable chaque année de plusieurs dizaines de milliers de morts. Dans ces pays le réservoir principal de la rage est le chien, les autres mammifères pouvant être infectés plus rarement. Les voyageurs dans ces zones d'endémie peuvent donc être exposés directement au risque de rage, malheureusement cette situation n'est pas si rare puisque qu'un homme de 57 ans est décédé de rage en région parisienne en 2014 suite à un séjour au Mali et qu'une jeune française séjournant au Cambodge est décédée sur place en 2015 après avoir été mordue par un chien.

Le risque d'importation d'animaux enrégés à partir de zones d'endémie existe également puisque 21 animaux ayant acquis la rage hors d'Europe sont entrés en Europe de l'Ouest entre 2001 et 2013. Ces animaux étaient essentiellement des chiens et ils avaient voyagé ou avaient été importés du Maghreb pour la plupart.

Enfin, les chauves-souris constituent en Europe un réservoir de lyssavirus différent du virus de la rage canine mais qui peut aussi être responsable d'encéphalites mortelles chez l'homme.

70 centres et 20 antennes sont répartis sur le territoire français



La France bénéficie d'un vaste réseau de Centres antirabiques qui ont pour mission d'évaluer au cas par cas le risque de contamination par la rage des patients consultant suite à une exposition à un animal (morsure, griffure, léchage de peau lésée) et de débiter une prophylaxie post-exposition antirabique si nécessaire. Ce réseau a été mis en place en 1977 et comprend actuellement 70 centres et 20 antennes répartis sur le territoire français et coordonnés par le Centre National de Référence (CNR) de la Rage à l'Institut Pasteur à Paris. En 2015, 8 336 consultations ont été effectuées dans les centres antirabiques et ont donné lieu à 4 173 traitements après exposition.

--

Illustration - Les centres (en rouge) et antennes (en vert) antirabiques en France.

Le CNR de la Rage, quant à lui, a pour mission d'établir le diagnostic de rage pour tout cas humain suspecté et pour tout animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme. Le CNR effectue ainsi chaque année une recherche de rage sur plus d'un millier de prélèvements animaux et plusieurs dizaines de prélèvements d'origine humaine. Le CNR contribue à la surveillance épidémiologique de cette maladie en lien avec Santé publique France.

Aucun cas de rage humaine acquis en France métropolitaine n'a été rapporté depuis 1924, en raison d'une épidémiologie sur notre territoire très favorable (absence de rage terrestre) mais également grâce à l'accès large et gratuit de notre population à la prophylaxie post-exposition dans les centres antirabiques. La prévention de la transmission de la rage après exposition comprend dans tous les cas un traitement non spécifique (nettoyage des plaies à l'eau et au savon, antisepsie) puis une prophylaxie est débutée si l'exposition animale est jugée à risque de transmission de la rage. Elle comprend une vaccination, associée à une sérothérapie antirabique dans certains cas, et doit être effectuée le plus rapidement possible après l'exposition et avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie. La vaccination post exposition consiste en 4 ou 5 injections intramusculaires de vaccins antirabiques réparties sur un mois.

Ce traitement post-exposition quand il est complet et fait dans les délais nécessaires permet de prévenir à 100% la rage qui est malheureusement encore de nos jours une maladie constamment mortelle une fois les premiers signes de la maladie déclarés.

La rage autochtone des animaux non volants a disparue de France

Le dernier cas de rage du renard en France a été diagnostiqué en Moselle en 1998. L'épizootie de rage vulpine avait atteint le territoire français en 1968, provenant d'un foyer polonais. Elle a pu être éradiquée grâce à la vaccination orale des renards, distribuée sous forme d'appâts. Depuis, la France est considérée comme indemne de rage terrestre : les expositions, avec des animaux de la faune sauvage ou avec des animaux domestiques n'ayant jamais quitté le territoire national, ne sont donc pas à risque de rage. Cette épidémiologie favorable a pour conséquence une diminution du nombre de patients traités par prophylaxie post-exposition avec entre 1998 et 2015 presque 30% de moins de prophylaxies délivrées.

Les seuls risques de contamination autochtone en France sont les chauves-souris. Cependant les chauves-souris européennes ne transmettent pas le virus de la rage canine et sont porteuses de lyssavirus différents (European Bat lyssavirus, Bokeloh Bat lyssavirus). Ces virus ont été retrouvés chez 47 chauves-souris entre 2006 et 2015 en France et n'ont été responsables d'aucun cas humain sur notre territoire (5 cas humains recensés en Europe). En Guyane française, en revanche, comme dans le reste du continent américain, les chauves-souris peuvent être infectées avec le virus de la rage classique. En 2008, un patient est décédé de la rage à Cayenne, et un virus très proche de ceux circulant chez les chauves-souris hématophages en Amérique Latine a été identifié sur ses prélèvements.

Concernant la rage des chauves-souris, Hervé Bourhy, directeur du Centre Collaborateur de l'OMS pour la rage à l'Institut Pasteur souligne : « *Le faible nombre de cas humains répertoriés montre que l'efficacité du passage de l'animal à l'homme semble réduite. Mais la situation épidémiologique n'est pas figée. De nouveaux variants viraux peuvent apparaître et présenter une infectiosité bien supérieure pour l'homme, comme c'est le cas actuellement aux Etats-Unis.* » D'où l'importance du maintien d'un réseau de surveillance de la rage en France*.

Il existe également un risque d'acquisition de la rage à l'étranger dans les pays qui n'ont pas encore réussi à endiguer la circulation de la rage parmi les chiens et qui sont donc considérés comme endémiques pour cette maladie. Le nombre de prophylaxies prescrites suite à une exposition hors de France représente actuellement plus de 25% des toutes les prophylaxies prescrites sur notre territoire. Cette tendance reflète l'augmentation des voyages vers les zones d'endémie rabique et surtout la mauvaise connaissance des risques liés à la rage par les voyageurs. Actuellement en cas de séjour dans une zone considérée comme à haut risque pour la rage l'OMS préconise de réaliser une vaccination préventive contre la rage. Cette vaccination confère une immunité préventive aux patients et permet en cas d'exposition sur place de réaliser un schéma de prophylaxie simplifiée (2 injections à 3 jours d'intervalle seulement) et de pouvoir se passer de la sérothérapie qui n'est en pratique que très rarement disponible dans les pays du sud.

* Interviennent dans la surveillance de la rage en France : la Direction générale de la santé, Santé publique France, le CNR situé à l'Institut Pasteur et les centres antirabiques pour la rage humaine, la Direction générale de l'alimentation, l'ANSES-Nancy, les Directions départementales de protection des populations, les Ecoles nationales vétérinaires, les chiroptérologues amateurs qui permettent la collecte des chauves-souris, pour la rage animale.

Les recherches sur la rage à l'Institut Pasteur

La rage est aujourd'hui considérée comme une maladie négligée : peu de laboratoires dans le monde l'étudient, alors qu'elle reste un réel problème de santé publique dans le monde. A l'Institut Pasteur, où la vaccination contre la rage fut mise au point par Louis Pasteur à la fin du XIXème siècle, trois laboratoires de recherche se consacrent aujourd'hui à l'étude du virus de la rage et de la maladie mortelle qu'il provoque. Il reste encore beaucoup à découvrir : pourquoi le virus ne détruit-il pas les neurones qu'il infecte ? Comment trouver un traitement quand il est trop tard pour recourir à la vaccination ? Comment faire un diagnostic précoce de la maladie ? etc.

Un virus qui avance masqué et contraint les neurones à survivre

Après son inoculation par morsure, le virus de la rage est rapidement capté par les terminaisons nerveuses du muscle et transporté dans la moelle épinière. L'infection s'y propage lentement de neurone à neurone jusqu'au cerveau provoquant une encéphalite puis redescend vers différents organes comme les glandes salivaires d'où les particules virales produites en grand nombre sont excrétées dans la salive. Alors que la plupart des infections virales aboutissent à la destruction des cellules et sont rapidement éliminées par les mécanismes de défense de l'organisme (réponse immunitaire), le virus de la rage se propage sans encombre dans le système nerveux en déjouant la réponse immunitaire et en contraignant les neurones infectés à survivre.

Les chercheurs de l'Unité de Neuroimmunologie virale dirigée par Monique Lafon ont découvert comment le virus de la rage déjouait la réponse immunitaire de l'hôte en formant un bouclier protecteur à la surface des neurones et comment le virus de la rage manipulait la survie des neurones. A partir du principe actif qu'ils ont isolé, ils ont préparé des candidats médicaments qui permettent la repousse des nerfs sectionnés et prolongent la survie de neurones. Ces recherches devraient aboutir à la mise au point de nouvelles molécules permettant de lutter contre les maladies neuro-dégénératives et de réparer les blessures des nerfs et de la moelle épinière.

Bloquer le virus de la rage

Si l'on peut prévenir la rage par la vaccination associée à la sérothérapie, ce "traitement" n'est efficace que lorsqu'il est commencé rapidement après l'inoculation du virus et poursuivi scrupuleusement jusqu'à son terme. Le traitement préventif implique plusieurs injections sur une période d'environ un mois et n'est pas toujours réalisé dans les pays du sud en raison des difficultés d'accès d'une grande partie de la population à ces thérapeutiques pour des raisons d'approvisionnement des centres de santé et de coût.

Il n'existe actuellement aucune solution thérapeutique lorsque le virus a atteint le système nerveux et que la maladie est déclarée. D'où l'intérêt de rechercher des molécules antivirales contre le virus de la rage qui donneraient naissance à de nouveaux traitements. C'est un des objectifs de l'Unité des stratégies antivirales, dirigée par Noël Tordo. Deux approches sont utilisées : une approche cognitive, qui vise à décrypter le complexe de réplication du virus pour identifier des cibles thérapeutiques, et une approche aléatoire, qui consiste à tester au hasard des petites molécules et à évaluer leur pouvoir inhibiteur sur la multiplication du virus. Des candidats ayant une forte activité antivirale ont aujourd'hui été identifiés et sont à l'étude.

En outre, l'équipe développe des vaccins pour contrôler la rage chez le chien, le meilleur compagnon de l'homme mais aussi le réservoir le plus propice à la transmission humaine. Ces vaccins sont à " spectre élargi " pour être efficaces contre les lyssavirus divergents (d'origines variées) et peuvent être administrés par voie orale, ce qui permet d'accéder aux chiens errants des pays en développement.

D'un lyssavirus à l'autre

Chaque espèce (renard, chien, chauve-souris...) est infectée par des types spécifiques de lyssavirus, les virus responsables de la rage. Quelle est leur histoire évolutive ? Pourquoi la souche du renard est-elle moins pathogène que celle du chien ? Les lyssavirus de chauves-souris semblent passer difficilement à l'homme : la situation pourrait-elle changer ? Autant de questions auxquelles on cherche à répondre dans l'Unité Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte, dirigée par Hervé Bourhy, par des études d'écologie/épidémiologie et des investigations sur l'hôte et la virulence. On y étudie aussi les protéines des lyssavirus, dans l'espoir de pouvoir un jour bloquer leurs fonctions et donner naissance à de nouveaux traitements. Cette unité explore également les réponses non spécifiques précoces de l'infection : des recherches qui pourraient aboutir à de nouvelles thérapeutiques.

Etudier les modalités d'émergence de la rage pour mieux la combattre

L'Unité Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte, participe au projet européen de recherche PREDEMICS, coordonné par l'Institut Pasteur qui a pour objectif d'étudier une sélection de virus à fort potentiel de franchissement de la barrière d'espèces, dont la rage. Ces virus à ARN, provenant de réservoirs animaux, sont des modèles de choix pour l'étude des émergences du fait de leur mode de transmission

par voies respiratoire, entérique ou par transmission vectorielle impliquant ou non des arthropodes.

Les efforts des équipes de recherche impliquées se focalisent autour d'un objectif majeur : la compréhension des mécanismes complexes qui régissent les relations entre le virus et son hôte. Ceci doit permettre de cerner les grandes étapes de l'émergence afin de mieux définir les stratégies de prévention à mettre en place.

Les études menées ont pour but de déterminer :

- les facteurs de risques liés aux virus (évolution, diversité génétique, etc.), à l'environnement (présence dans les eaux usées, capacité de persistance, etc.) et à l'hôte ;
- les facteurs écologiques qui assurent au virus la capacité de franchir la barrière de l'espèce, puis de disséminer d'homme à homme pour parfois s'étendre rapidement dans de nombreuses régions du monde (pandémie).

Un autre volet sera dédié à l'étude des interactions biologiques virus/hôte conduisant à l'adaptation virale, et aux modalités de réponse immunitaire développées par l'hôte. L'analyse de ces données permet de modéliser les trajectoires prédictibles des pathogènes dans les environnements à risques potentiels.

Elaborer des inhibiteurs pour maîtriser la maladie

L'Institut Pasteur est engagé dans l'identification de molécules inhibitrices pour une série de maladies émergentes causées par des virus à ARN, dont la rage.

Louis Pasteur et la vaccination contre la rage

Au XIX^{ème} siècle, de nombreux cas de rage sévissent en Europe. A Londres par exemple, 29 morts par " hydrophobie " étaient dénombrés dans les premières semaines de 1877 et le Rabies Order donnait le droit aux autorités locales de museler, contrôler, saisir, enfermer et disposer des chiens errants pour combattre la " rage des rues ". Louis Pasteur commence à travailler sur la rage en 1880. Son objectif est alors de trouver des moyens de prévenir les maladies, suivant la voie ouverte par ses travaux sur le choléra des poules.

Il réussit d'abord à stabiliser le virus de la rage par passages multiples d'une espèce à l'autre, et présente dès 1884 les résultats réussis d'une expérimentation de vaccination préventive de chiens contre la rage. Le principe d'une vaccination avant exposition contre la rage chez l'animal est acquis. Pasteur cherche alors à améliorer sa méthode et met au point un moyen d'atténuation de la virulence, qui consiste à exposer des moelles épinières rabiques de lapin à l'air. Leur utilisation pour la vaccination préventive des chiens s'avère efficace. Louis Pasteur a alors l'idée d'utiliser cette vaccination pour créer l'immunité après morsure, et de passer à l'homme.

Un succès chez l'homme

Le pas est franchi en 1885 et Louis Pasteur obtient son premier succès chez l'homme avec la vaccination d'un enfant de 9 ans, Joseph Meister, qui lui est présenté dans son laboratoire de l'Ecole normale, rue d'Ulm à Paris. Le jeune garçon qui arrive d'Alsace présente des morsures profondes et multiples. Il reçoit treize injections de broyat de moelle de lapin (une par jour) et survit. Trois mois plus tard, Louis Pasteur réitère l'expérience sur un jeune berger, Jean-Baptiste Jupille, sévèrement mordu par un chien enragé. Le 26 octobre 1885, Pasteur expose les résultats prometteurs de son traitement contre la rage chez l'homme à l'Académie des sciences. Dès lors, des patients mordus par des animaux enragés affluent vers le laboratoire de Louis Pasteur. Le 1^{er} mars 1886, Pasteur présente dans une communication à l'Académie des sciences les résultats de l'inoculation de 350 personnes. Un seul échec est à déplorer, dû au fait que le traitement avait été appliqué beaucoup trop tard, alors que le virus avait probablement atteint le système nerveux. Quelques mois plus tard, Pasteur rapporte les résultats de 726 inoculations...

Dans la séance mémorable du 1^{er} mars 1886, Pasteur conclut : « *La prophylaxie de la rage après morsure est fondée. Il y a lieu de créer un établissement vaccinal contre la rage* ». Il lance immédiatement une souscription internationale. Grâce à la répercussion mondiale de ses succès contre la rage, les dons affluèrent. C'est ainsi que put être créé en 1887 un institut dédié non seulement au traitement contre la rage, mais à l'étude de la science pasteurienne. L'Institut Pasteur était inauguré en novembre 1888...