

Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France, 2001-2003

Source : Centre national de référence pour la rage (CNRR), Institut Pasteur et Centres de traitement antirabique (CAR)

Synthèse réalisée par : Hervé Bourhy, Maryvonne Goudal, Yolande Rotivel

Centre national de référence pour la rage, Institut Pasteur

Courriel : hbourhy@pasteur.fr

Mots-clés : rage, diagnostic, prophylaxie, traitement.

Les points essentiels :

- En France, la rage est une maladie à déclaration obligatoire (DO) chez l'homme et une maladie réputée contagieuse chez toutes les espèces animales (MRC).
- Le Centre national de référence pour la rage (CNRR) rassemble et analyse les données sur la rage humaine et sa prophylaxie qui lui sont transmises par les Centres antirabiques (CAR) et assure le diagnostic de laboratoire de la rage chez l'homme et chez l'animal suspect d'être à l'origine d'une contamination humaine.
- De 2001-2003, le nombre de traitements antirabiques a continué de décroître. Cette décroissance est moins rapide que celle des animaux positifs du fait de l'importance résiduelle des contacts à risque en France avec des animaux inconnus ou disparus et du fait de l'accroissement du nombre de personnes contaminées à l'étranger en zone d'enzootie rabique.
- Un cas de rage humaine est survenu en 2003 chez un enfant contaminé au Gabon, deux cas de rage canine ont été importés du Maroc.
- La rage est donc principalement une zoonose d'importation avec un risque lié à la rage des chauves-souris sur le territoire français.
- Plusieurs cas de rage des chauves-souris ont été diagnostiqués.

1. Introduction

La rage est une encéphalite dont l'issue est toujours fatale. Elle est due à l'infection par des virus neurotropes appartenant au genre *Lyssavirus*. C'est une zoonose transmise par morsure, griffure ou léchage sur plaie d'un animal infecté. La transmission interhumaine, bien que théoriquement possible n'a jamais été décrite.

En France métropolitaine, le dernier cas de rage autochtone chez un carnivore terrestre non volant (rage vulpine) date de 1998. En conséquence, l'arrêté déclarant la France métropolitaine « pays indemne de rage » au sens de l'Office international des épizooties est paru le 30 avril 2001. Cependant des cas de rage canine d'importation ainsi que des cas de rage chez les chauves-souris sont régulièrement identifiés en France. Chez l'homme, les rares cas observés proviennent de personnes contaminées à l'étranger dans des zones d'enzootie rabique. En effet, le contrôle de la rage ne progresse guère en Afrique et en Asie. La rage est présente dans de nombreuses destinations fréquentées par les voyageurs. Actuellement, le risque de rage provient donc principalement de sa constituante « zoonose d'importation » qui semble plus difficile à contrôler.

2. Méthodes

L'Institut Pasteur, à Paris a été désigné Centre national de référence pour la rage (CNRR) par la Direction générale de la santé (DGS) en 1982. Depuis cette date, le CNRR assure deux missions principales dont les résultats sont détaillés dans ce rapport.

Le CNRR concourt au diagnostic de rage pour tout cas humain suspecté et pour tout animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme. En conséquence, les animaux suspects d'être à l'origine de contamination humaine qui décèdent pendant la période de mise sous surveillance vétérinaire sont systématiquement analysés par le CNRR. Ces prélèvements sont adressés par les directions départementales des services vétérinaires ou par les Ecoles nationales vétérinaires. Ces données complètent celles de la surveillance des animaux n'étant pas à l'origine de contamination humaine réalisée par l'Afssa-Malzeville. Les prélèvements humains sont adressés le plus souvent par les services de maladies infectieuses ou de réanimation des centres hospitaliers. Le diagnostic de laboratoire est réalisé au moyen de techniques classiques (immunofluorescence, ELISA, isolement viral sur cultures de cellules, sérologie par ELISA et par séroneutralisation) et de techniques basées sur la détection de l'ARN viral en cas de diagnostic *intra-vitam* chez l'homme [1].

Le diagnostic de laboratoire de la rage représentant le seul diagnostic de certitude, ces données de laboratoire complètent, voire alimentent les circuits classiques de déclaration. En effet, la rage humaine est une maladie à déclaration obligatoire qui doit donc faire l'objet d'un signalement et d'une notification (<http://www.invs.sante.fr/surveillance/rage/default.htm>). De même la rage animale est une maladie réputée contagieuse chez toutes les espèces (articles du code rural R*223-21 et R223-22, <http://www.legifrance.gouv.fr>). Elle donne lieu à déclaration au préfet et à l'application des mesures de police sanitaire.

Le CNRR assure la surveillance de la prophylaxie de la rage humaine. En France, seuls les centres antirabiques agréés sont autorisés à pratiquer les traitements post-exposition. Les patients traités dans plusieurs centres sont enregistrés dans le premier centre en tant que patients traités et dans les centres où ils poursuivent leur traitement en tant que patient de passage. Ces données anonymes sont collectées mensuellement sur des fiches de recueil ou des fichiers informatiques. Au niveau du CNRR, les données

sont traitées par le logiciel Vaccilab® et les graphiques sont générés sur Excel. Le rapport établi à partir de ces données est la base du "Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France" édité chaque année [2, 3, 4]. Il rassemble les données des CAR, leur analyse par le CNRR, ainsi que les recommandations issues de l'OMS. Ce bulletin est envoyé aux CAR, aux Directions des services vétérinaires, Ecoles Vétérinaires, etc... La synthèse des données est disponible sur le site Internet du CNRR (<http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/rage/rage-actualites.html>). Les données sont également accessibles sur le web pour les CAR.

3. Résultats

3.1. Cas de rage animale

Durant la période 2001-2003, 3936 animaux suspects d'être à l'origine de contamination humaine ont été analysés au CNRR [2, 3, 4]. Après une baisse régulière, le nombre d'analyses soumises au CNRR, s'est stabilisé depuis 2001 (Figure 1). Les seuls cas positifs enregistrés durant la période 2001-2003 correspondent à des cas d'importations de rage canine et à des cas de rage chez les chauves-souris.

Deux cas d'importation ont été recensés : un chien âgé de 5 mois trouvé positif en Gironde en mai 2001 en provenance du Maroc 2 mois auparavant [5] et un chiot de 3 mois en Seine-Saint-Denis importé du Maroc 15 jours auparavant et diagnostiqué positif en 2002 [6].

La rage des chiroptères est toujours présente. En France Métropolitaine, 86 chauves-souris suspectes de contamination humaine ont été adressées au CNRR. Une seule, en 2003, s'est avérée enragée [7]. Elle provenait du Maine-et-Loire. Cependant ces données sont à compléter par celles obtenues par l'Afssa-Malzeville. Dans ce laboratoire, 6 chauves-souris ont été diagnostiquées positives durant la même période. Il s'agit de sérotines (*Eptesicus serotinus*) infectées par le virus EBL1 (génotype 6 de lyssavirus) [1, 8]. La répartition des cas laisse supposer une large distribution de l'enzootie sur le territoire français [9]. En Guyane, la rage des chiroptères hématophages (ou rage desmodine) représente un risque pour le bétail mais aussi pour les carnivores domestiques. Un cas positif chez un chien vivant à Cayenne a été diagnostiqué au CNRR en janvier 2003. L'analyse phylogénique de cet isolat a confirmé qu'il s'agissait d'un lyssavirus de génotype 1 d'origine desmodine.

3.2. Cas de rage humaine

Le dernier cas de rage humaine autochtone remonte à 1924. Depuis 1970, 20 cas ont été recensés (tableau 1). Dans 90 % des cas (18 sur 20) la maladie a été contractée en Afrique. Il s'agit dans 40 % des cas d'enfants âgés de 5 ans et moins.

Le dernier cas concerne un enfant de 3 ans, contaminé lors d'un séjour au Gabon, plus de 2 mois auparavant, et décédé à Lyon le 24 octobre 2003. Bien qu'aucun contact à risque avec des animaux n'ait été rapporté, le diagnostic de rage a été suspecté sur un ensemble de signes cliniques, dont l'hydrophobie, et consolidé par la mise en évidence de l'ARN viral sur des salives et une biopsie de peau prélevées le 21 et le 22 octobre. Le diagnostic a été confirmé par la mise en évidence du virus à partir d'une biopsie cérébrale

obtenue *post-mortem*. L'analyse phylogénétique du génome viral a montré qu'il s'agissait d'un lyssavirus de génotype 1 dont l'origine gabonaise est probable.

3.3. Prophylaxie de la rage chez l'homme

3.3.1. Qualité du système de recueil des données

Le système de surveillance est basé sur le recueil volontaire des données fournies par les CAR. Il permet d'obtenir une image de l'évolution de la prophylaxie de la rage humaine exercée dans les CAR. Cinquante-cinq, 53 et 52 CAR sur un total de 61 CAR en France métropolitaine ont répondu à l'enquête respectivement en 2001, 2002 et 2003. Un total de 26 283 fiches a été saisi et analysé [2, 3, 4].

3.3.2. Principales caractéristiques épidémiologiques des patients

Le nombre de consultants a diminué de 48 % entre 1989 (acmé de la rage animale) et 2003 (figure 2). Il est passé de 9 466 en 2001 à 8516 en 2003. Cependant, la proportion de traitements post exposition reste élevée (50 % en 2001 et 2002 et 48 % en 2003). Deux facteurs concourent à ce pourcentage élevé. Premièrement, le statut de l'animal est inconnu du médecin dans 85 % des cas, et deuxièmement les importations d'animaux non contrôlés en provenance de pays d'enzootie rabique persistent.

Bien que la majorité des expositions potentielles ait lieu en France (91 % en 2001 et 85 % en 2003), le pourcentage de patients traités à la suite d'une exposition à l'étranger continue de croître de manière significative (tableau 2). Durant cette même période, 8,4 % des expositions potentielles provenaient d'Afrique, 3 % d'Asie, 1,8 % des Amériques et 1,8 % d'Europe. L'actualité épidémiologique influence la distribution géographique du nombre de consultations et de traitements antirabiques en France. En 2003, 82 personnes (2 %) ont reçu un traitement suite au décès d'un chien atteint de rage desmodine en Guyane et 143 "sujets contact" (4 %) ont reçu un traitement suite au décès de rage humaine diagnostiquée à Lyon.

On constate une grande stabilité de la répartition par sexe de la population traitée : 55 % d'hommes, 30 % de sujets de moins de 20 ans et 11 % de plus de 60 ans.

Les proportions respectives des types d'exposition potentielle restent stables par rapport aux années précédentes. Les contaminations de type III (morsures ou griffures transdermiques, contamination des muqueuses par la salive), les contaminations de type II (morsure, griffures bénignes ou excoriations n'entraînant pas de saignement, léchage sur peau érodée) et les contaminations de type I (contact ou léchage sur peau intacte) représentent respectivement 80 %, 15 % et 1 % des traitements. Dans 4 % des cas le type de contact n'est pas précisé.

3.3.3. Analyse de la population animale à l'origine de l'exposition potentielle chez les sujets traités

La proportion d'animaux domestiques à l'origine de traitements progresse depuis la disparition de la rage vulpine (figure 3): 87 % en 2001, 90 % en 2002 et 95 % en 2003.

Les petits rongeurs qui ne sont pas des vecteurs naturels de la rage représentent encore 3 % des traitements. Il n'y a pas d'évolution notable du nombre de traitements suite à un contact avec une chauve-souris ou avec un singe (figure 4).

3.3.4. Analyses des données concernant les traitements

Seuls le vaccin Rabique Pasteur préparé sur cellules Vero et les immunoglobulines d'origine humaine (Imogam®) produites par la Société Sanofi Pasteur ont été utilisés en France durant la période 2001-2003. Les 2 schémas de traitement pratiqués en France correspondent aux schémas validés par l'Organisation mondiale de la santé [10]. Ils comprennent respectivement 4 ou 5 doses de vaccins faits par voie intramusculaire. Les seules exceptions sont 3 personnes ayant reçu du vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines en 2001 et 35 personnes ayant reçu des vaccins dont la nature n'est pas précisée. Neuf personnes ont reçu du sérum anti rabique d'origine équine (SAR) en 2002.

Les immunoglobulines ont été associées au vaccin chez 2,6 % des patients en 2001, 3,2 % en 2002 et 3,4 % en 2003. Cette légère augmentation est à mettre en parallèle avec l'augmentation du nombre de consultants mordus à l'étranger. En 2001, 2 patients ont reçu des immunoglobulines sans vaccin.

La compliance et la tolérance sont restées stables en 2001-2003. Le traitement est terminé dans plus de 75 % des cas. La tolérance reste excellente: aucune réaction dans environ 78 % des cas, des réactions locales dans 0,2 % des cas et générales dans 0,3 % des cas. Aucun échec de traitement n'a été rapporté.

4. Discussion

L'épidémiologie de la rage en France a profondément changé au cours des dix dernières années. L'élimination de la rage des animaux terrestres non volants (rage vulpine) du territoire français a été obtenue en 1998. Ceci a entraîné une diminution du nombre de traitements antirabiques de 48 % entre 1989 (acmé de la rage animale en France) et 2003 ainsi que du nombre d'examens de laboratoires.

Cependant, l'importation illicite d'animaux en provenance de zones d'enzootie fait courir un risque non seulement aux propriétaires d'animaux, mais aussi à toutes les personnes et animaux en contact. Deux cas d'importations de chien enragé en provenance du Maroc démontrent la relative perméabilité de nos frontières aux animaux non vaccinés.

Le risque de rage chez les voyageurs et les expatriés ne doit pas non plus être oublié. Une information des voyageurs sur ce sujet doit être renforcée surtout à l'égard des enfants qui sont les premières victimes de la rage dans le monde et, dans un certain nombre de cas, une vaccination antirabique doit leur être proposée. Le site de l'OMS permet d'obtenir les données communiquées par chaque pays (<http://www.who.int/rabies/en/> ou <http://www.who.int/GlobalAtlas/home.asp>). En effet, nous avons eu à déplorer un cas de rage déclaré en 2003 chez un enfant de 3 ans ayant passé des vacances dans le village de sa famille au Gabon alors qu'aucun antécédent de contact suspect avec un chien n'avait été rapporté par l'enfant et par la famille.

Des cas de chauve-souris enragées sont périodiquement identifiés sur une grande partie du territoire français. Les données géographiques d'isolement ne reflètent qu'un biais de sélection. La majorité des cas sont

répertoriés dans les régions où les associations de surveillance sont les plus actives. La rage des chiroptères est donc très probablement largement distribuée sur tout le territoire français. Le risque de contamination par la rage des chiroptères doit donc être présent à l'esprit de tous ceux qui sont impliqués dans la prophylaxie de la rage humaine (<http://www.invs.sante.fr/beh/2001/39/index.htm>). Une information large adaptée au grand public a été conduite par la Direction Générale de la Santé par la distribution d'une plaquette d'information sur la rage des chiroptères en France. Les centres de traitement antirabique doivent être particulièrement au fait de ce risque, touchant principalement les populations de chiroptérologues amateurs réunies en associations actives pour la sauvegarde des chauves-souris.

La Guyane présente une situation épidémiologique particulière avec la transmission de la rage des chauves-souris hémato-phages (rage desmodine) aux animaux domestiques. Cependant la transmission en série de cette rage au sein de l'importante population canine guyanaise semi contrôlée n'a pas été rapportée.

En conséquence, nous constatons une augmentation de la proportion de traitements à la suite d'un contact lors d'un séjour à l'étranger ou à la suite d'un contact avec un chiroptère. Aucun échec de traitement n'a été rapporté. Le risque de rage provient donc maintenant principalement de sa composante « zoonose d'importation » qui n'est pas actuellement totalement maîtrisée.

Remerciements

Les responsables du CNRR remercient les médecins et vétérinaires qui leur ont fait parvenir les suspicions de rage et en particulier : D. Floret (Service urgence et réanimation pédiatrique, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon), F. Buret-Nicolas (Direction des services vétérinaires du Maine-et-Loire), X. Baudrimont, (Direction des services vétérinaires de Guyane), J.J. Delatte (Direction des services vétérinaires de Seine-Saint-Denis) et C. Gibon (Direction des services vétérinaires de Gironde). Ils sont reconnaissant envers les responsables de centre antirabique qui ont participé par l'envoi de leurs données à la réalisation de ce rapport.

Références

- [1] Bourhy H. Développements récents de l'épidémiologie des infections à lyssavirus et conséquences pour l'homme. Bull. Acad. Vét. France 2003 ;156, 5-11.
- [2] Rotivel Y, Goudal M, Bourhy H, Tsiang H. Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France 2001; 20 :1-33.
- [3] Rotivel Y, Bourhy H, Goudal M. Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France 2002; 21:1-32.
- [4] Rotivel Y, Bourhy H, Goudal M. Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France 2003; 22 :1-33.
- [5] Bruyère-Masson V, Barrat J, Cliquet F et al. A puppy illegally imported from Morocco brings rabies to France. Rabies Bulletin Europe 2001; 25(3):12-13.
- [6] Brie Ph, Bourhy H, Delatte JJ. Un cas de rage canine importé du Maroc. Bulletin épidémiologique mensuel de la rage en France 2002; 32:1-2.
- [7] Bruyère-Masson V, Buret F, Larcher F et al. Découverte d'une sérotine enragée dans le Maine-et-Loire : chronologie des événements, éléments d'enquêtes et améliorations proposées. Bulletin Épidémiologique de la rage animale en France 2003; 33 :1-7.
- [8] Picard-Meyer E, Barrat J, Neri F, Famose C, Cliquet F. Découverte d'une sérotine commune enragée dans le Tarn en octobre 2003. Bulletin épidémiologique mensuel de la rage en France 2003; 33 : 1-3.
- [9] Rapport sur la rage des chiroptères en France métropolitaine, Afssa, 2003, 70p.
- [10] WHO recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies, WHO/EMC/ZOO.96.6, Geneva 1996, 1-26.

Figure 1 - Evolution du nombre d'animaux suspects de contamination humaine reçus au CNR Rage
 Le nombre total d'échantillons reçus est représenté sous forme d'histogramme. Le nombre de diagnostic positif est représenté sous forme de courbe.

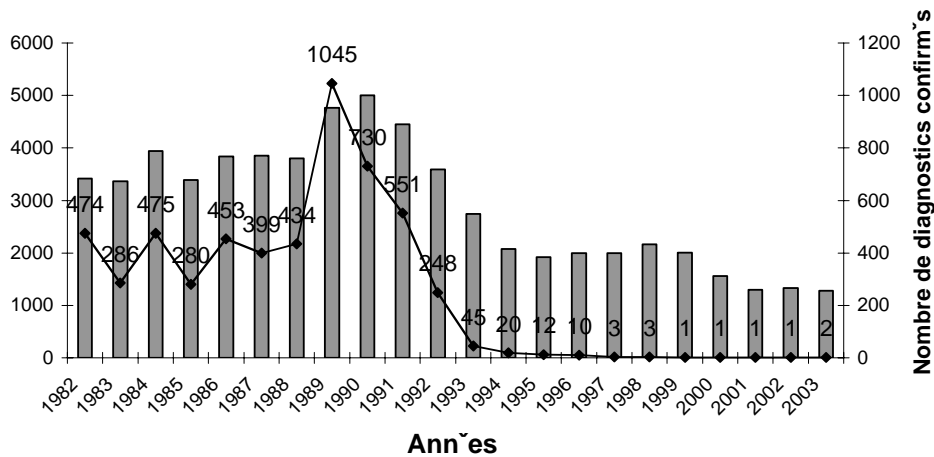


Figure 2 - Nombres de consultants et de sujets traités contre la rage en France de 1982 à 2003

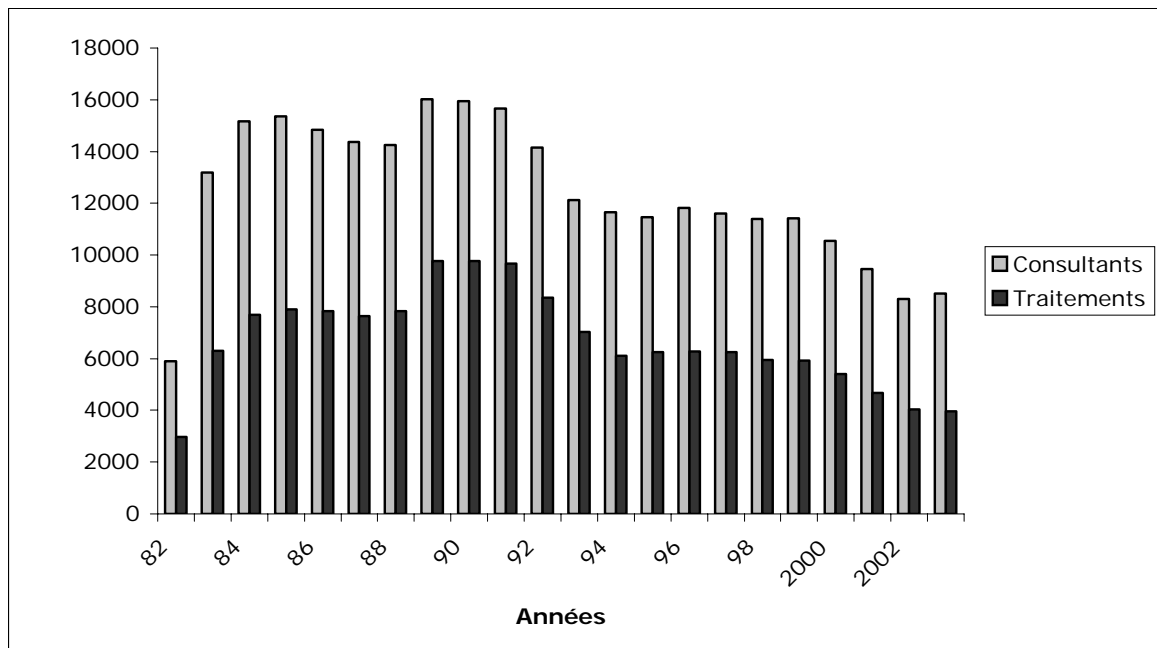


Figure 3 - Espèces animales à l'origine de la contamination chez les sujets traités

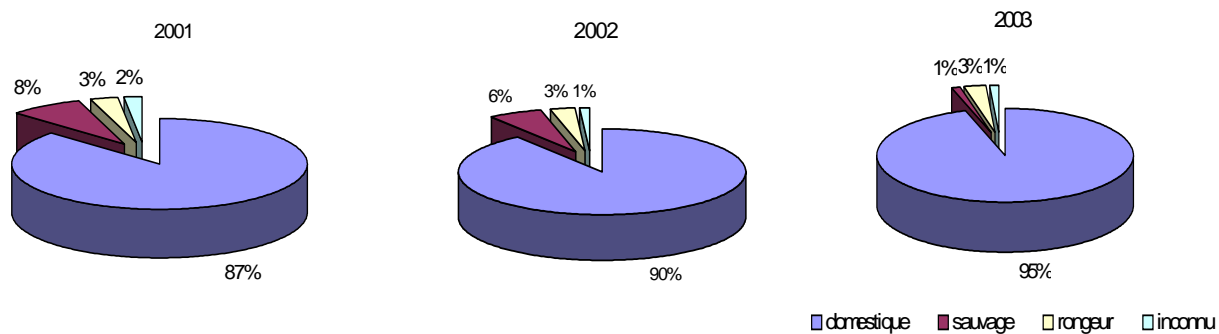


Figure 4 - Nombre de sujets traités en France à la suite d'une exposition à un singe ou une chauve-souris (1989-2003)

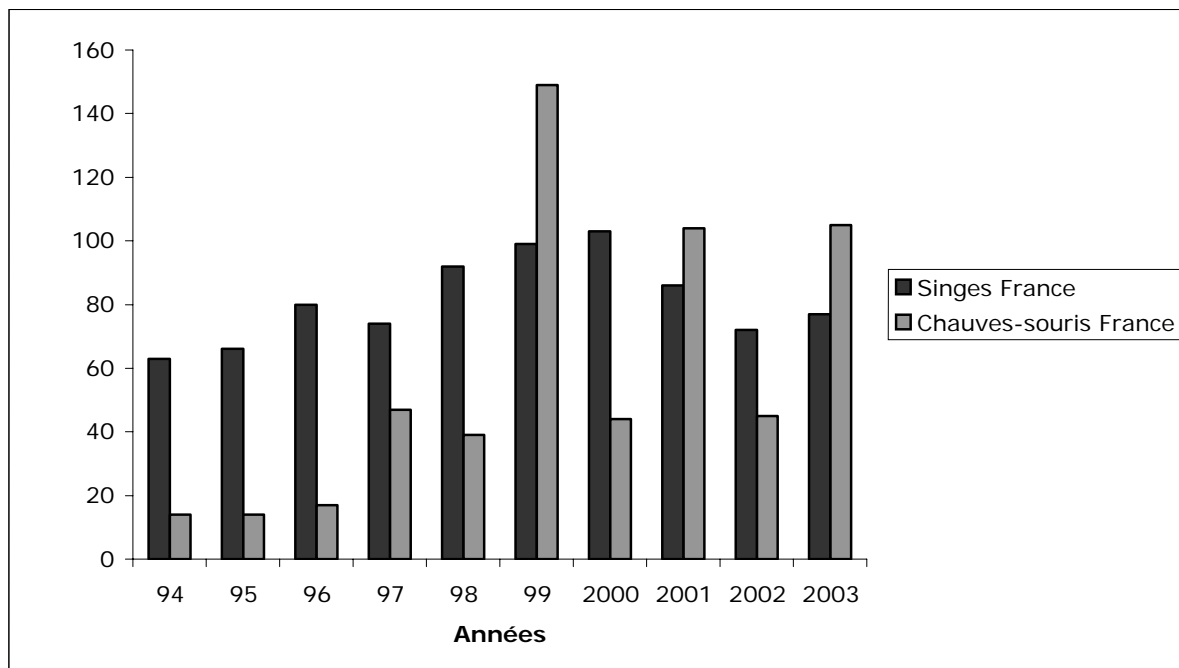


Tableau 1 - Cas de rage humaine survenus en France de 1970 à 2003

Année	Sexe	Age	Pays dans lequel s'est produit l'exposition	Animal	Durée d'incubation présumée
1970	M	3	Niger	Chat	10 j
1973	M	10	Gabon	Chien	11 mois ou 15 j
1976	M	5	Gabon	Chien	45 j
1976	M	18	Algérie	Chien	?
1976	M	28	Maroc	?	?
1976	M	10	Algérie	Chien	1 mois
1977	M	2	Gabon	Chien	18 j
1977	M	4	Maroc	Chien	1 mois
1979	F	57	Egypte	Chien	2 mois
1979	M	36	Egypte	GC	1 mois
1980	M	4	Tunisie	Chien	2,5 mois
1982	M	40	Sénégal	Chien	?
1990	M	28	Mexique	Chien	47 j
1992	M	3	Algérie	Chien	1 mois
1994	M	46	Mali	Chien	3 mois
1996	M	3	Madagascar	Chien	2 mois
1996	M	60	Algérie	Chien	2 mois
1996	M	71	Algérie	Chien	40 j
1997	F	50	Inde	Chien	12 j
2003	M	3	Gabon	Chien	>2 mois

Abréviations : j :jour, ?: donnée inconnue

Tableau 2 - Evolution du nombre de consultants et de traitements post-exposition

Année	Nombre de consultants	Nombre de traitements (% des consultants)	% de traitements suite à un séjour à l'étranger
2001	9460	4674 (50)	9 %
2002	8301	4041 (50)	10 %
2003	8516	3963 (48)	15 %