

RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL
du Conseil supérieur d'hygiène publique de France

Recommandations
relatives à la conduite à tenir
dans l'entourage d'un cas de rage humaine

Rapport présenté et adopté lors de la séance du CSHPF du 18 juin 2004

GROUPE DE TRAVAIL du CSHPF « RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA CONDUITE A TENIR DANS L'ENTOURAGE D'UN CAS DE RAGE HUMAINE »

Suite à la survenue d'un cas de rage humaine à Lyon en octobre 2003, un Groupe de Travail s'est mis en place le 5 février 2004 afin de proposer des recommandations relatives à la conduite à tenir dans l'entourage d'un cas de rage humaine.

Un document a donc été élaboré, regroupant les données actuelles utiles au sens large à la gestion d'un cas de rage chez l'homme.

La composition du Groupe de Travail, présidé par Mme le Professeur Hélène Lafeuille, était la suivante:

Mme Dominique Abiteboul (Médecin du travail, Hôpital Bichat, Paris)
Mr Julien Astoul(Direction Générale de l'Alimentation)
Mr Hervé Bourhy (Centre National de Référence de la Rage, Institut Pasteur, Paris)
Mme Florence Cliquet (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Nancy)
Mr Daniel Floret (Service Urgence et Réanimation pédiatrique Hôpital Edouard – Herriot Lyon)
Mme Maryvonne Goudal (Centre National de Référence de l'Institut Pasteur, Paris)
Mme Hélène Lafeuille (Service de Bactériologie- Virologie, Université d' Auvergne Clermont 1, Clermont-Ferrand)
Mr Sylvain Lerasle (Direction Générale de la Santé)
Mme Alexandra Mailles (Institut de Veille Sanitaire)
Mme Marie-Christine Montagne (Centre antirabique de Lyon)
Mme Isabelle Morer (AFSSaPS)
Mme Yolande Rotivel (Centre National de Référence de l'Institut Pasteur, Paris)

Les réunions ont eu lieu le 5 février et le 17 mars 2004, puis par échanges de courrier électronique.

Le Groupe de travail adresse ses remerciements au Docteur François Moutou (AFSSA, Maisons-Alfort), pour sa relecture du manuscrit.

Rédaction du rapport final : Hélène Lafeuille, Sylvain Lerasle.

SOMMAIRE

1 – RAPPELS SYNTHETIQUES CHRONOLOGIQUES DES FAITS	5
a) Observation clinique.....	5
b) Enquête sur l'origine de la contamination	6
c) Conduite dans l'entourage	6
2 – SITUATION DE LA RAGE HUMAINE EN 2004.....	6
a) Le virus, la maladie.....	6
Tableau 1.....	7
b) La rage en France.....	7
Tableau 2.....	9
Tableau 3.....	9
c) La rage dans le monde.....	9
d) Le risque de rage animale en France	10
Tableau 4.....	11
e) Données sur le nombre de traitements en France après exposition à un animal.....	11
3 – MOYENS D'INFORMATION SUR LA RAGE.....	12
a) Renseignements sur la situation de la rage animale dans un pays donné en cas de voyage	12
b) Renseignements sur la conduite à tenir en cas de morsure, griffure etc, avec un animal domestique ou sauvage.....	12
c) Pour plus de détails.....	13
4 – SOURCES DE CONTAMINATION ET MODES DE TRANSMISSION DE LA MALADIE	13
a) Sources de contamination	13
b) Transmission de l'animal à l'homme.....	13
c) La physiopathologie	14
d) Transmission interhumaine	15
5 – MODE DE PRESENTATION DE LA MALADIE CHEZ L'HOMME ET DIAGNOSTIC	16

a) Mode de présentation de la maladie.....	16
b) Diagnostic virologique, délai de rendu des résultats en pratique et interprétation (réalisés exclusivement par le CNR).....	17
Tableau 5.....	19
6 – PRISE EN CHARGE DU MALADE ET GESTION DES PRELEVEMENTS.....	20
a) Respect des bonnes pratiques cliniques	20
b) Respect des bonnes pratiques de laboratoire	21
7 – CONDUITE A TENIR DANS L’ENTOURAGE DU MALADE	21
a) Considérations générales.....	21
b) Définition de l’exposition	22
c) Conduite à tenir dans l’entourage en contact avec le malade	23
d) Conduite à tenir dans les établissements de soins.....	23
8 – SYNTHÈSE DU GROUPE DE TRAVAIL	24
9 – BIBLIOGRAPHIE	28
ANNEXE I :	31
ANNEXE II :	33

1 – RAPPELS SYNTHETIQUES CHRONOLOGIQUES DES FAITS

a) Observation clinique

- 17 octobre 2003 : admission au Service Accueil/ Urgences pédiatriques de l'hôpital Edouard- Herriot de Lyon d'un enfant de 3 ans présentant de la fièvre et des troubles du comportement, transféré le 18 en Pédiatrie générale puis le 20 au matin en réanimation pédiatrique pour convulsions.
 - 20 octobre au soir : suspicion du diagnostic de rage sur un ensemble de signes cliniques, dont l'hyper sialorrhée et l'hydrophobie.
 - 21 octobre : les prélèvements suivants sont réalisés ; deux prélèvements salivaires, un prélèvement de liquide céphalorachidien, d'urine, de sérum. Ils sont envoyés au Centre National de Référence (CNR) de la rage à l'Institut Pasteur, où ils arrivent le 22 octobre.
 - 22 octobre : les mêmes prélèvements sont de nouveau envoyés au CNR, associés à une biopsie de peau. Ils y arrivent le 23 octobre.
 - 23 octobre au matin: appel téléphonique du CNR (Institut Pasteur Paris) au médecin en charge de l'enfant : premiers résultats positifs de rage par mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR sur les prélèvements de salive [Crépin *et al.*,1998], téléphonés le 23 octobre. Conférence téléphonique avec les différents acteurs (à l'exception des médecins du service où l'enfant est hospitalisé).
 - 24 octobre : La consolidation du diagnostic de rage est obtenue à partir d'une biopsie de peau (présence d'ARN viral) [Crépin *et al.*, 1998]. Le séquençage d'une région du gène de la nucléoprotéine à partir des PCR positives obtenues sur la salive et l'analyse phylogénétique (méthode du plus proche voisin) indiquent qu'il s'agit d'un *Lyssavirus* de génotype 1 dont l'origine gabonaise est probable (*cf infra*).
- L'enfant décède le même jour. Un prélèvement *post mortem* est fait, sur indication de l'Institut Pasteur aux médecins de l'Hôpital, par prélèvement trans-orbitaire, et est reçu au CNR le 25.
- 25 octobre : Le diagnostic définitif est alors confirmé par la mise en évidence des antigènes rabiques dans le tissu cérébral par technique d'immunofluorescence.

En synthèse, il s'écoule dans cette observation 7 jours entre l'admission et le diagnostic virologique de rage, 3 jours entre l'admission et la suspicion clinique, 4 jours entre la suspicion clinique et le diagnostic virologique, 3 jours entre l'envoi des premiers prélèvements au Centre National de Référence et le diagnostic virologique. Ceci est tout à fait classique.

b) Enquête sur l'origine de la contamination

Cet enfant de trois ans, parti en vacances chez sa mère au Gabon durant les mois de juillet et d'août 2003, aurait joué avec des chiots, sans toutefois que la famille ait noté la notion de morsure vraie, ou d'excoriation cutanée *évidente*. L'analyse phylogénétique indiquant toutefois qu'il s'agit d'une souche d'origine gabonaise probable, il est retenu l'hypothèse d'une contamination par léchage des muqueuses ou d'une érosion cutanée n'ayant pas attiré l'attention.

c) Conduite dans l'entourage

Des mesures ont été prises d'une part dans l'entourage et les personnes contacts par le Centre Antirabique (CAR) de Lyon, d'autre part au niveau hospitalier par le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) de l'hôpital Edouard Herriot. Les autorités sanitaires gabonaises ont également été prévenues.

2 – SITUATION DE LA RAGE HUMAINE EN 2004

a) Le virus, la maladie

Le virus de la rage appartient à la famille des *Rhabdoviridae* et au genre *Lyssavirus*. Au sein de ce genre, il existe sept génotypes différents, mais des virus récemment décrits sont en cours de classification [Arai *et al.*, 2003]. La liste des génotypes n'est donc pas close. Tous peuvent être responsables du même tableau clinique d'évolution fatale chez les mammifères [Bourhy, 2001 ; Fooks, Brookes *et al.*, 2003] [tableau 1].

Le virus de la rage classique (rage des Carnivores) appartient au génotype 1. Les souches utilisées pour la fabrication des vaccins appartiennent également au génotype 1. Ceci explique que le vaccin contre la rage (ou la sérothérapie) peut n'avoir qu'une efficacité partielle lors des contaminations par les autres génotypes. Cependant, pour les observations de rage humaine qui ont pu être explorées en Europe au retour de voyages de zone d'endémie, les contaminations humaines par un autre génotype que le génotype 1 n'ont jamais été décrites. Il n'y a heureusement à ce jour que quatre observations de rage humaine causée par les génotypes 5 ou 6, virus observés chez les Chiroptères en Europe [Anonyme, 2003 ; Rotivel *et al.*, 2001]. L'évolution des virus et l'apparition possible de variants n'en sont pas moins activement surveillées par les scientifiques. Le séquençage et l'analyse phylogénétique des souches sont systématiques pour toute rage diagnostiquée.

En dépit de la recherche thérapeutique [Jackson *et al.*, 2003], la rage déclarée est une encéphalomyélite toujours mortelle, contre laquelle la seule arme reste soit la vaccination préventive des personnes exposées, soit la vaccination curative dès l'inoculation accidentelle supposée du virus, associée ou non à la sérothérapie. Seuls les Centres de traitement antirabique (CAR), largement distribués sur le territoire français sont habilités à réaliser cette vaccination curative et détiennent les sérums et immunoglobulines. Ils peuvent être consultés aussi bien par les professionnels de santé que par la population générale.

Tableau 1

Classification des Lyssavirus selon leur génotype, distribution géographique et espèces animales concernées [d'après Fooks, Brookes *et al* 2003]

Génotype	Nom du virus	Distribution et espèces d'origine	Autres hôtes sensibles connus
1	Virus de la rage classique	Carnivores, monde entier Chauves-souris en Amérique	Très nombreux mammifères dont l'homme
2	Lagos bat	Chauves-souris frugivores en Afrique	Chiens et chats
3	Mokola	Afrique Non retrouvé chez les chauves-souris	Musaraignes, rongeurs, chiens, chats et hommes
4	Duvenhage	Chauves-souris insectivores Afrique du Sud	Homme
5	European bat lyssavirus 1 (EBL-1)	Chauves-souris insectivores (surtout <i>Eptesicus serotinus</i>) en Europe	Homme (Ukraine et Russie) mouton (Danemark) et fouine (Allemagne)
6	European bat lyssavirus 2 (EBL-2)	Chauves-souris insectivores (surtout du genre <i>Myotis</i>) en Europe, et en Asie centrale	Homme (Royaume-Uni et Finlande)
7	Australian bat lyssavirus (ABL)	Chauves-souris insectivores et frugivores en Australie orientale	Homme (Australie)
En cours de classification*	Aravan et Khujand	Chauves-souris insectivores (du genre <i>Myotis</i>) au Kirghyzistan et Tadjikistan	Aucun connu à ce jour

* dans Arai *et al.*, 2003.

b) La rage en France

Le dernier cas de rage humaine d'origine autochtone date de 1924 et les observations de rage humaine importée restent rares [Hofman *et al.*,1992].

D'après les données du Centre National de Référence de la Rage en France, vingt cas de rage humaine sont survenus en France de 1970 à 2003. Le tableau 2 présente les principales caractéristiques de ces observations. Tous ces cas ont été contractés à l'étranger : 8/20 (40%) dans un pays du Maghreb, 8/20 (40%) en Afrique noire dont Madagascar, 2 en Egypte, 1 en Inde, 1 au Mexique.

Ces observations concernaient majoritairement des hommes (18 hommes pour 2 femmes). Une observation sur deux concernait un enfant d'âge égal ou inférieur à 10 ans et les enfants d'âge inférieur ou égal à 5 ans représentaient 40% (8/20) de la totalité des cas.

De façon très classique, le chien était à l'origine de 85% des contaminations (17/20).

L'incubation présumée de la maladie variait de 10 jours à 11 mois quand elle était documentée (18/20) avec une médiane de 2 mois. La durée de la maladie une fois déclarée variait de 1 jour à 56 jours (?) avec une médiane de 10 jours. Le diagnostic a été porté *ante mortem* dans 9 observations sur les 20 décrites, après la mort dans les autres cas.

Parmi ces 20 observations, quatre patients ont subi un traitement post exposition qui s'est soldé par un échec et le décès. Ces quatre échecs de traitement post exposition correspondaient tous à un traitement insuffisant (trop tardif ou non associé à la sérothérapie) [Gacouin *et al.*, 1999].

Le nombre de traitements antirabiques pratiqués dans l'entourage du malade a été analysé pour les huit observations de rage humaine qui sont survenues en France entre 1991 et 2003. Les résultats sont présentés sur le tableau 3. Le nombre moyen de personnes traitées dans l'entourage du malade était de 91, avec une fourchette qui variait de 1 à 290 personnes traitées.

Tableau 2

Observations de rage humaine survenues en France de 1970 à 2003

Année	Sexe	Age	Pays	Animal	Incub	Mal	PET	Diag	PETII	COM.
1970	M	3	Niger	Chat	10j	9j	SMB	PM		
1973	M	10	Gabon	Chien	11 mois ou 15 j	20j		AM		
1976	M	5	Gabon	Chien	45j	1mois		AM		
1976	M	18	Algérie	Chien	?	23j		AM	1	
1976	M	28	Maroc	?	?	1mois		PM		
1976	M	10	Algérie	Chien	1 mois	18j		AM		
1977	M	2	Gabon	Chien	18j	1j	SMB	PM	5	
1977	M	4	Maroc	Chien	1mois	2j	SMB	PM	25	
1979	F	57	Egypte	Chien	2 mois	10j		PM	12	
1979	M	36	Egypte	GC	1 mois	15j		PM	128	
1980	M	4	Tunisie	Chien	2,5mois	3j		AM	66	
1982	M	40	Sénégal	Chien	122 ?	30j		PM	?	
1990	M	28	Mexique	Chien	47j	10j		PM	1	
1992	M	3	Algérie	Chien	1m	3s		AM	143	
1994	M	46	Mali	Chien	3m	11j		PM	36	HIV+
1996	M	3	Madagascar	Chien	2m	6j		AM	290	
1996	M	60	Algérie	Chien	2m	5j		PM	45	
1996	M	71	Algérie	Chien	40	3j		PM	35	+1 DC
1997	F	50	Inde	Chien	12	56	PCEC	AM	36	Chloro
2003	M	3	Gabon	Chien	+2m	10j		AM	142	

Incub. : durée de l'incubation présumée, Mal. : durée de la maladie, PET : traitement antirabique chez le patient, PETII : nombre de traitements antirabiques pratiqués dans l'entourage avec un vaccin SMB (encéphale de souriceau nouveau-né) ou PCEC (cellules d'embryon de poulet), Diag AM, PM : diagnostic ante-mortem ou post-mortem, Com. : commentaires: HIV+ : patient trouvé séropositif (CD4+ =70), +1 DC : une autre personne est décédée de rage après avoir été mordue par le même chien en Algérie, Chloro : la patiente était traitée par chloroquine, GC : greffe de cornée.

Tableau 3

Nombre de traitements antirabiques pratiqués dans l'entourage du malade après les huit cas de rage humaine observés en France entre 1990 et 2003.

PAYS D'ORIGINE	LIEU (CAR)	ANNEE	N
Mexique	Nice	1991	1
Algérie	Necker	1992	143
Mali	Créteil	1994	36
Madagascar	La Réunion	1996	290
Algérie	Nice	1996	45
Algérie	Marseille	1996	35
Inde	Bretagne	1997	36
Gabon	Lyon	2003	142

c) La rage dans le monde

La situation est évidemment très variable d'un pays à l'autre et au cours du temps. Dans le monde, la rage animale est présente dans de nombreux pays, en particulier en Asie, en

Amérique et en Afrique... En conséquence, la rage humaine peut y représenter un véritable problème de santé publique. On estime par exemple que la rage humaine a entraîné le décès de 35 à 45 000 personnes en 1997 au niveau mondial. Les dernières données font état de 55000 décès annuels dont 60% d'enfants [Coleman *et al.*, 2004].

La rage peut s'observer chez une personne en visite dans un pays indemne mais originaire d'un pays où la maladie est endémique, comme ce fut le cas en France et au Royaume-Uni [Adle-Biassette *et al.*, 1996 ; Johnson *et al.*, 2002]. Cependant, actuellement, la rage en France et en Europe de l'ouest peut (et même *doit* dans certaines situations) être considérée comme une maladie du voyageur [Hofman *et al.*, 1992 ; Anonymous 1992 ; Adle-Biassette *et al.*, 1996 ; Rotivel *et al.*, 1997 ; Fooks, Johnson *et al.*, 2003]. En France, le nombre de voyageurs traités contre la rage après avoir été mordus dans une région du monde où cette maladie est endémique a plus que doublé en 20 ans. A ce titre, la vaccination anti-rabique avant exposition est conseillée en France, selon le guide des Recommandations Vaccinales 2003, entre autres « *aux personnes résidant ou voyageant en zone d'enzootie pour des périodes de longue durée ou répétées, surtout si elles risquent de se trouver éloignées d'un Centre Médical bien équipé. Une attention particulière doit être portée aux jeunes enfants, dès l'âge de la marche, qui sont les victimes les plus fréquentes en zone d'enzootie rabique* » [recommandations vaccinales 2003 : www.sante.gouv.fr].

d) Le risque de rage animale en France

La France n'a pas enregistré de cas autochtones de rage de Carnivores depuis 1998 (en l'occurrence un renard et un chat). Elle est déclarée indemne de rage terrestre par arrêté du ministre de l'agriculture du 30 avril 2001 [Rotivel *et al.*, 2002]. Toutefois, le dispositif de surveillance des renards est maintenu dans la zone frontalière franco-allemande. D'autre part le risque de rage n'est pas écarté en raison de deux facteurs :

- du fait de l'importation d'animaux non ou mal contrôlés à la douane : un chien en 1998 à Nîmes, un chien en 2001 à La Réole (33) [Anonyme, 2001], en 2002 à Saint-Denis et en 3 chiens en 2004 (dont 2 importés illégalement)
- du fait de la présence du virus chez les chauves-souris : 5 en 2000, 3 en 2001, une quinzaine au total depuis 1989 [Anonyme, 2003 ; Avis du CSHPF du 8 juin 2001 ; Rotivel *et al.*, 2001].

Les données récapitulatives des animaux diagnostiqués enrégistrés en France sur les six dernières années sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4

Animaux diagnostiqués enrégés en France de 1999 à 2004 (sources AFSSA Nancy et CNR de la Rage)

Année	Espèces	Souche virale
1999	1 roussette égyptienne*	Lagos Bat, Génotype 2
2000	4 sérotines communes*	EBL Génotype 5
2001	3 sérotines communes*	EBL1 Génotype 5
	1 chien	Rage canine (provenance Maroc) Génotype 1
2002	2 sérotines communes*	EBL1 Génotype 5
	1 chien	Rage canine (provenance Maroc) Génotype 1
2003	2 sérotines communes*	EBL1 Génotype 5
	1 chien	Rage desmodine (prélèvement en provenance de Cayenne, mais chien mort en Guyane) Génotype 1
2004	1 chien	Rage canine (provenance Maroc) Génotype 1

* espèces de chauves-souris. La sérotine commune est une espèce sauvage fréquente en France, la roussette égyptienne avait été importée et vendue en France comme animal de compagnie.

e) Données sur le nombre de traitements en France après exposition à un animal

Le nombre de traitements antirabiques en France était de 4000 en 2002, toutes expositions confondues, même si le chien et le chat sont le plus souvent en cause [Rapport du CNR, 2002].

De 1982 à 2001, 451 personnes ont consulté un CAR à la suite d'une exposition à une chauve-souris européenne, et 417, soit 92% ont reçu un traitement antirabique post-exposition (dont une centaine en 2001). Il existe actuellement une meilleure connaissance du risque de la part des professionnels, ce qui explique ces chiffres face à un risque faible [Anonyme, 2003].

3 – MOYENS D'INFORMATION SUR LA RAGE

De façon schématique, différents sites sont disponibles, tels ceux de l'Institut Pasteur [www.pasteur.fr] /recherche/rage et sante/centre antirabique, du Ministère de la Santé [www.sante.gouv.fr, rubrique Zoonose, puis rage], de l'Institut de Veille Sanitaire [www.invs.sante.fr.], de l'AFSSA [www.afssa.fr.], de différentes associations de protection des mammifères (www.sfepm.org par exemple) etc.

De plus, il existe des lieux d'information spécifiques, accessibles aussi bien à la population générale qu'aux professionnels.

CDC : www.cdc.gov,

OMS :http://www.who.int/health_topics/rabies/en/

<http://oms.b3e.jussieu.fr/rabnet/doc/rabnet.html>

a) Renseignements sur la situation de la rage animale dans un pays donné en cas de voyage

Ils peuvent être obtenus par exemple dans les Services « Conseils aux voyageurs » des CHU, des CHG, ou sur le site de l'Institut Pasteur (www.pasteur.fr, cliquer sur santé, puis centre antirabique, puis votre destination).

b) Renseignements sur la conduite à tenir en cas de morsure, griffure etc, avec un animal domestique ou sauvage

Ces renseignements sont disponibles dans les Centres anti-rabiques, agréés par le Ministère de la Santé. Il en existe 73 en France métropolitaine et 8 dans les DOM-TOM.

Leurs coordonnées se trouvent sur le site du ministère: www.sante.gouv.fr à la rubrique zoonose, puis rage, puis traitement, ou sur le site de l'Institut Pasteur (www.pasteur.fr).

Seuls les Centres Antirabiques sont habilités, en fonction de la situation clinique et du contexte épidémiologique dont ils font l'évaluation, à décider de l'opportunité d'un traitement spécifique (vaccination curative) et de ses modalités (sérothérapie associée ou non) et détiennent les sérums et immunoglobulines.

c) Pour plus de détails

Centre National de Référence de la rage, Institut Pasteur, 25-28 rue du Docteur Roux, 75734 Paris cedex 15

Erreur! Signet non défini. cnrrage@pasteur.fr

4 – SOURCES DE CONTAMINATION ET MODES DE TRANSMISSION DE LA MALADIE

a) Sources de contamination

Les sources de contamination, que ce soit à partir d'un animal infecté ou à partir d'un homme infecté, sont la salive et le liquide lacrymal, (auxquels il faut ajouter le tissu nerveux dans l'activité de laboratoire).

La salive joue un rôle essentiel, même avant l'apparition des signes cliniques. C'est dans la salive que le titre infectieux est le plus important, d'où l'importance des soins locaux immédiats après une inoculation potentielle, pour inactiver le virus.

b) Transmission de l'animal à l'homme

La rage est une maladie virale transmise accidentellement à l'homme à partir de la salive (ou du liquide lacrymal) d'un animal atteint, malade ou en incubation de la maladie. Les animaux sensibles au virus de la rage sont tous les animaux à sang chaud mais plus particulièrement les mammifères terrestres, volants ou non. Dans le monde, le chien est à la fois le principal réservoir et le principal vecteur de la rage. Il existe des cycles de rage sylvatique indépendants de la rage canine. Plusieurs vecteurs sauvages peuvent coexister. Les animaux peuvent infecter l'homme :

- soit du fait de morsures, griffures, mais aussi par simple léchage des muqueuses ou d'une peau présentant des excoriations,
- soit en contaminant des animaux domestiques au contact desquels l'homme s'infectera, tels les chiens, les chats, les bovidés etc.
- de façon exceptionnelle, la contamination peut provenir de l'inhalation de gouttelettes de salive d'un animal infecté, un accident de laboratoire [Winkler *et al.*, 1973], l'exploration de grottes habitées par des colonies de chiroptères, même si cette dernière situation qui représente des conditions extrêmes est le résultat probablement à la fois d'une exposition muqueuse et aussi de morsures passées inaperçues [Gibbons, 2002]).

En pratique, les chiens sont à l'origine des contaminations dans plus de 90% des cas.

c) La physiopathologie

De façon schématique, après inoculation à travers la peau ou les muqueuses, le virus infecte les neurones et chemine par voie axonale centripète jusqu'au système nerveux central pour se disséminer ensuite par voie axonale centrifuge dans tout l'organisme.

Le temps pour réaliser ce cheminement correspond à l'incubation de la maladie. Il peut varier de quelques jours à plusieurs mois, soit de 10 jours à 5 ans [Smith *et al.*, 1991], en fonction de la distance qui sépare le point d'entrée du virus et le système nerveux. Il est en général de 1 à 3 mois, et dans 90% des cas de moins de 6 mois.

Cette longue durée d'incubation est mise à profit, après la réalisation immédiate des soins locaux de lavage/ nettoyage/ désinfection, pour entreprendre rapidement la vaccination ou la sérovaccination.

En phase terminale, le virus se retrouve dans la salive, la peau, les cornées, le liquide lacrymal, les conjonctives, les muqueuses, les muscles et les follicules pileux le tissu nerveux mais **pas dans le sang**.

Il faut noter que l'infectiosité de la salive en phase pré-symptomatique, bien démontrée chez l'animal atteint, ne peut être exclue également chez la personne enragée. *Cet* élément déterminant a été pris en compte dans la définition de la personne exposée (cf infra).

En conséquence, les prélèvements biologiques permettant de mettre en évidence le virus (et donc potentiellement contaminants pour ceux qui les réalisent et les manipulent à toutes les étapes de la chaîne conduisant au diagnostic) sont la salive, le liquide lacrymal, le

liquide céphalorachidien, les follicules pileux et les tissus nerveux (lors d'un prélèvement invasif ou d'une autopsie).

d) Transmission interhumaine

La transmission inter-humaine de la rage, en dehors des greffes de cornées, et de 4 cas de contamination par greffe d'organes à partir du même donneur aux USA (juillet 2004, investigations en cours) n'a jamais été démontrée. De façon anecdotique en effet, la transmission est possible à partir de tissus tels que les cornées prélevées sur des donneurs décédés de rage. On connaît huit observations de rage après greffes de cornées à ce jour : une aux USA [Houff *et al.*, 1979], une en France, deux en Ethiopie [Fedaku *et al.*, 1996], deux en Inde [Gode *et al.*, 1988], deux en Iran [Anonymous, 1994 ; MMWR 1979, 1980, 1981 ; Houff *et al.*, 1979 ; Boer *et al.*, 1982 ; Sureau *et al.*, 1981 ; Gode *et al.*, 1988 ; Anonyme, 1994].

Ce sont les seuls cas de transmission inter-humaine prouvés, pour une maladie qui touche 55 000 personnes par an.

En environnement hospitalier autour d'un malade, le risque de contamination pour le personnel est en fait représenté par :

- la morsure avec effraction cutanée, causée par le malade enragé,
- le contact direct des muqueuses avec certains liquides biologiques (salive, liquide lacrymal, liquide céphalorachidien, *cf supra*), lors de projections ou si la peau des soignants présente des excoriations cutanées.

Par contre, il n'y a aucun risque de contamination à partir du sang du malade, ni à partir d'objets souillés, si le temps de dépôt de la souillure permet d'envisager l'inactivation du virus sachant que les lyssavirus sont rapidement labiles dans le milieu extérieur.

- La transmission par inhalation de gouttelettes de Pflugger est théoriquement possible mais n'a jamais été démontrée. La contagiosité de la rage humaine ne saurait en aucun cas être comparée à celles des autres maladies virales humaines dont la transmission peut être salivaire (telle la mononucléose infectieuse, l'infection à cytomégalovirus, voire l'hépatite B etc).
- Il faut signaler le risque particulier du tissu nerveux et de l'encéphale lors des manipulations de laboratoire.

Ainsi, il existe une contamination *théorique possible* des proches et du personnel soignant (incluant le personnel des laboratoires et celui qui participe au diagnostic) lors de la prise en charge du malade et en cas de survie prolongée en réanimation, ce que l'on

n'observait pas au temps de la période « historique » de la maladie où le décès spontané pouvait survenir très rapidement.

5 – MODE DE PRESENTATION DE LA MALADIE CHEZ L'HOMME ET DIAGNOSTIC

a) Mode de présentation de la maladie

Plus qu'à une description clinique et diagnostique exhaustive de la maladie, ce qui n'était pas sa mission, le Groupe de Travail s'est attaché à rappeler les éléments suivants :

- la rage se présente soit sous la forme d'une encéphalite, avec tous les signes pléiomorphes, trompeurs et non spécifiques qui constituent ce tableau dans sa présentation initiale, soit sous la forme d'un syndrome paralytique. Les signes pathognomoniques que sont l'hydrophobie et l'aérophobie ne sont pas systématiquement présents. La rage déclarée est une maladie toujours mortelle.
- dans une période où la maladie humaine dans notre pays est devenue exceptionnelle, et où en conséquence la plupart des médecins n'ont et n'auront qu'une connaissance livresque de la maladie, la possibilité d'un tableau d'encéphalite rabique est rarement évoquée d'emblée en dehors d'un contexte particulier, même si l'interrogatoire doit systématiquement rechercher la notion d'un voyage dans les mois précédents ou d'un contact avec un animal et en faire préciser ses modalités,
- les notions de morsure ou de griffure peuvent :
 - 1) manquer à l'interrogatoire, puisque le simple léchage d'une peau excoriée ou de muqueuses permet au virus de pénétrer,
 - 2) avoir disparu,
 - 3) ou aussi avoir été oubliées, vue l'incubation de la maladie qui peut atteindre plusieurs mois,
- enfin l'interrogatoire peut être difficile ou peu fiable, soit en cas de troubles de la conscience, soit lorsqu'il s'agit de très jeunes enfants, et l'examen des téguments n'est en général d'aucune information.

Toute suspicion de rage humaine doit :

- **impérativement faire prendre contact avec le CNR de la rage (Institut Pasteur à Paris), afin de pouvoir réaliser les prélèvements adéquats et les acheminer dans des conditions optimales (triple emballage), dans le respect de la législation en vigueur et des règles de sécurité (www.pasteur.fr/sante/clre/chap/envois/a.html). Le respect de ces procédures conditionne directement l'obtention des résultats dans un délai aussi court que possible, ce qui influencera la suite de la conduite à tenir.**
- **faire renforcer les mesures de précaution et d'hygiène (chambre individuelle par exemple si ce n'était pas le cas), car cela limite le nombre de personnes exposées et par conséquent le nombre de traitements ultérieurs, si le diagnostic de rage est confirmé.**

b) Diagnostic virologique, délai de rendu des résultats en pratique et interprétation (réalisés exclusivement par le CNR)

Le choix des prélèvements pour le diagnostic de la rage, les règles de conservation et d'expédition sont indiqués dans le tableau 5.

Chez l'homme, le diagnostic *intra vitam* est possible. Les prélèvements doivent être répétés, le virus étant présent de façon transitoire et inconstante. Cependant, le seul diagnostic de certitude de rage est biologique et *post-mortem* par la mise en évidence du virus à partir de l'encéphale.

Les tests de diagnostic *intra-vitam* qui présentent la sensibilité la plus élevée sont :

- l'immunofluorescence sur biopsie de peau (sensibilité = 86%, n=7),
- la RT-PCR sur salive (sensibilité= 38%, n=42)
- et la recherche d'anticorps antirabiques (sensibilité= 38%, n=105) [Crépin *et al.*, 1998 ; Bourhy *et al.* Résultats non publiés, Smith *et al.*, 2003]. Toutefois, si la personne a été vaccinée, c'est le rapport entre le taux des anticorps sériques et celui du LCR qui est pris en compte. Le taux est alors supérieur dans le LCR.

Aujourd'hui les biopsies de peau ne sont plus analysées par immunofluorescence (technique fastidieuse) mais par RT-PCR. Nous ne disposons pas de recul pour évaluer la

sensibilité de cette nouvelle analyse mais on peut raisonnablement penser qu'elle est au moins équivalente à celle obtenue par immunofluorescence.

Nota bene : les prélèvements de LCR pour le diagnostic de rage n'ont qu'un intérêt limité, ils font néanmoins partie des examens demandés au CNR, ce d'autant qu'ils sont naturellement pratiqués dans ce contexte clinique.

La fenêtre de détection varie suivant les prélèvements. La biopsie de peau et la salive se positivent rapidement. La salive et la biopsie de peau présentent une sensibilité respective de 50% (n=18) et 100% (n=6 analysés par immunofluorescence et par RT-PCR) durant les 8 premiers jours d'expression clinique. Durant la même période la sensibilité de la sérologie n'est que de 13% (n=46). La sérologie se positive plus tardivement après 12 jours d'évolution clinique : sensibilité de 71%, n=34.

Dans 100% des cas analysés en France par les techniques de diagnostic *intra-vitam* (n=10) , le diagnostic biologique a pu être porté sur au moins un des échantillons suivants : salive et biopsie de peau. Le délai moyen entre la date d'hospitalisation ou de début des modifications comportementales des patients et les dates de ces prélèvements positifs est de 6,4 jours (n=8) [Crépin *et al.*, 1998 ; Bourhy *et al.* Résultats non publiés].

Sur la base de ces données, la valeur prédictive positive est maximale : il n'y a pas de faux positif (hors erreur de laboratoire : contamination avec des acides nucléiques exogènes) concernant les échantillons de biopsie de peau et de salive. Dans l'état actuel des connaissances, il est plus difficile de se prononcer sur la valeur prédictive négative en fonction du délai d'évolution clinique. On peut néanmoins conclure que la valeur prédictive négative de la conjonction de l'analyse de la salive et de la biopsie de peau à partir de 12 jours d'évolution clinique est aussi très proche de 100%.

En conclusion, si l'ensemble des échantillons (biopsie de peau et salives) prélevés dans l'intervalle entre le début des symptômes et le 12^{ème} jour d'évolution clinique est négatif, le diagnostic de rage devient fortement improbable, notamment en cas de forme classique (non paralytique), d'évolution rapide.

Il faut néanmoins souligner que ces données sont obtenues chez des patients infectés par des isolats de *Lyssavirus* de génotype 1. Les données disponibles ne permettent pas d'extrapoler ces conclusions aux infections par les autres génotypes.

En pratique en France, à la condition que les prélèvements adéquats soient envoyés au CNR dans de bonnes conditions, le délai de rendu des résultats est très court : moins de 5 jours après réception des prélèvements. Cela devrait être compatible avec une gestion correcte de cette situation.

En conséquence, à ce jour, on peut conclure que le diagnostic de rage humaine, maladie actuellement exceptionnelle mais dont le pronostic est toujours mortel, nécessite depuis le moment de la suspicion jusqu'à la confirmation diagnostique quelques jours d'investigation, après l'élimination d'autres causes d'encéphalites plus fréquentes en France et pour lesquelles il existe un traitement. Ce diagnostic représente en milieu hospitalier et pour l'entourage du malade une situation *extraordinaire* au sens propre du terme, avec la charge émotionnelle qui de tout temps a accompagné cette maladie.

Tableau 5

Choix des prélèvements pour le diagnostic de la rage et règles de conservation et d'expédition

- En *intra-vitam*

Prélèvements	Durée d'évolution clinique		Température de conservation
	0-8 jours	>8 jours	
Salive (1ml ou écouvillon)	+++	+++	-20°C
Urine (1ml)	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	-20°C
Biopsie de peau (au niveau de la nuque)	+++	++	-20°C
Sérum (500ul)	+	++	-20°C
Liquide céphalorachidien	(+)	(+)	-20°C

Légende : (+) intérêt modéré à +++ grande sensibilité

Dans tous les cas, renouveler les prélèvements d'urine et de salive (plusieurs par jour).

- En *post-mortem*

Biopsie cérébrale obtenue par prélèvement occipital ou par voie rétro-orbitaire. Elle permet de porter le diagnostic de certitude (conservation à +4°C ou -20°C). Pour le prélèvement rétro-

orbinaire, il est nécessaire de percer la paroi avec un trocard de 4-5 mm de diamètre et de 10 à 15 cm de longueur afin d'obtenir une carotte de 2-4 cm environ. Exemple de référence du type d'aiguille à biopsie utilisable : Aiguille à biopsie pour tissu mou TRU CUT à guillotine manuelle, 14 Gauge, longueur 114 mm, Référence 2N 2702X, Cardinal Health, 78310 Maurepas.

- Règles d'expédition

L'expédition peut se faire en carboglace ou à -20°C dans un récipient agréé (triple emballage). Classe 6.2 des matières dangereuse, risque 3. (consulter le site [http :www.pasteur.fr/sante/clre/chap/envois/accueil.html](http://www.pasteur.fr/sante/clre/chap/envois/accueil.html))

A expédier au

**Centre National de Référence pour la Rage, Institut Pasteur, 28 rue du
Docteur E Roux, 75724 Paris Cedex 15.**

6 – PRISE EN CHARGE DU MALADE ET GESTION DES PRELEVEMENTS

Pour les raisons développées ci-dessus, entre l'admission du malade, l'évocation du diagnostic et l'obtention des résultats, il peut s'écouler quelques jours. Il est donc nécessaire de rappeler le respect des règles d'hygiène universelles et des précautions standard, afin d'éviter toute réaction de panique une fois le diagnostic fait. [cf annexes].

a) Respect des bonnes pratiques cliniques

La prise en charge du malade, dans le service d'accueil initial (services de portes, accueil des urgences, services d'infectiologie, de pédiatrie, de neurologie, services de réanimation) doit s'accompagner du respect strict des précautions standard, en particulier du lavage des mains, port de gants etc (circulaire DGS/DH 98-249 du 20 avril 1998 et son annexe II)

Si le diagnostic est fait du vivant du malade, les contacts et les actes invasifs inutiles devraient être évités ou limités au maximum.

Dès la suspicion du diagnostic de rage et dans l'attente du diagnostic, le malade devrait être autant que possible en conditions d'isolement (chambre individuelle).

b) Respect des bonnes pratiques de laboratoire

La gestion des prélèvements, de leur arrivée dans les laboratoires à l'élimination des déchets biologiques en passant par tous les stades de leurs manipulations, **y compris l'envoi au CNR et les conditions de transport [tableau5]**, doivent obéir à la législation en vigueur (*décret n° 94-352 du 4 mai 1994 relatif à la protection des travailleurs contre le risque résultant de leur exposition à des agents biologiques et modifiant le code du travail, arrêté du 26/11/99 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA) paru au JO du 11 décembre 99 règles de transport des prélèvements sur <http://www.pasteur.fr/sante/clre/chap/envois/mat-infectieuse.html> .)*)

Le Groupe de Travail tient à rappeler et insister sur les points suivants :

- **tout liquide biologique d'origine humaine est susceptible de contenir des agents infectieux, connus ou inconnus, quel que soit le contexte clinique, et doit être manipulé avec les mêmes règles de précaution,**
- ces règles sont applicables quel que soit le laboratoire, polyvalent ou spécialisé, qui reçoit ces liquides biologiques, et quelle que soit la nature des analyses demandées,
- les virus rabiques sont des virus enveloppés, fragiles, rapidement détruits par les solvants des lipides, le savon, les ammoniums quaternaires, l'eau de Javel.
- Parmi les souches de virus de la rage, celles qui appartiennent aux *Lyssavirus* de génotype 1 (rage classique) sont classées dans les agents pathogènes de classe II. Par contre, les *Lyssavirus* de génotypes 2 et 3 (*Lagos bat* et *Mokola*) appartiennent aux agents pathogènes de classe III [*cf* tableau 1].

7 – CONDUITE A TENIR DANS L'ENTOURAGE DU MALADE

a) Considérations générales

La transmission inter-humaine n'a jamais été prouvée. Il s'agit donc d'un risque potentiel et d'avis d'experts.

Toute suspicion d'infection par le virus rabique doit amener à prendre conseil auprès d'un CAR et du CNR.

Il faut souligner que la vaccination anti-rabique de l'entourage familial ou médical du malade, si le CAR la juge nécessaire après évaluation, ne sera faite que dès lors qu'un diagnostic positif aura été porté chez le malade par le CNR.

Par ailleurs le degré d'urgence pour cette vaccination, une fois le diagnostic positif communiqué, est compatible avec les heures d'ouverture normale du CAR. En effet le délai d'incubation moyen de la maladie est de 1 à 3 mois. Les incubations inférieures à 15 jours sont exceptionnelles, et correspondent à des situations elles-mêmes exceptionnelles (plaies multiples avec délabrements cutanés au niveau du crâne voire en contact direct avec le système nerveux central par exemple, telles qu'on a pu l'observer pour des morsures de loup enragé etc).

Dans tous les cas de figure, il faut se conformer aux directives du CAR.

b) Définition de l'exposition

Dans la mesure où seules les personnes exposées sont susceptibles de recevoir un traitement post-exposition, le groupe de travail s'est d'abord attaché à donner une définition précise de l'exposition.

L'exposition est définie comme :

- *le contact direct de la peau ou des muqueuses d'une personne avec les liquides biologiques du patient où le virus est présent à l'état infectieux ou potentiellement infectieux tels que la salive, le liquide lacrymal, les liquides de régurgitations, le liquide céphalorachidien en milieu professionnel,*
- *ou la pratique d'actes exposant à un contact direct avec ces liquides biologiques,*
- *au moment de la maladie déclarée ou dans les 15 jours ayant précédé l'apparition des signes cliniques suivants : troubles du comportement, signes neurologiques, hydrophobie, hyper sialorrhée.*

(*nota bene* : le délai de 15 jours est un avis d'expert. Il est basé sur les observations animales en particulier la durée d'excrétion salivaire du virus *en phase pré-clinique* de 10 jours chez le chien et la durée de la mise sous observation réglementaire de 15 jours en cas de morsure ou griffure).

c) Conduite à tenir dans l'entourage en contact avec le malade

Selon la définition de l'exposition qui a été donnée ci-dessus, le traitement (l'appréciation en est laissée au CAR mais sauf circonstances exceptionnelles, il s'agit d'une vaccination) sera indiqué :

- ◆ pour les personnes exposées,
- ◆ pour les personnes chez lesquelles l'interrogatoire est fiable et fait apparaître une exposition,
- ◆ pour les personnes chez lesquelles les données de l'interrogatoire ne sont pas fiables, c'est à dire en règle générale les enfants d'âge inférieur à 6 ans.

Ainsi les règles générales suivantes ont été définies :

- ◆ entourage familial :
 - foyer familial : vaccination recommandée
 - famille en visite : selon les données de l'interrogatoire

- ◆ collectivités d'enfants et milieu scolaire :

en tenant compte des données de l'interrogatoire des adultes qui les ont encadrés :

- enfants âgés de moins de 6 ans : interrogatoire peu fiable, vaccination large recommandée,
- enfants de plus de 6 ans : vaccination selon le niveau d'exposition apprécié par les données de l'interrogatoire,
- enseignants, personnel en charge des élèves : vaccination selon le niveau d'exposition apprécié par les données de l'interrogatoire,

- ◆ entourage professionnel : vaccination selon le niveau d'exposition apprécié par les données de l'interrogatoire.

d) Conduite à tenir dans les établissements de soins

Les principes généraux sont les mêmes. C'est la vaccination des seules personnes exposées dont l'exposition répond à la définition déjà donnée ci-dessus. Toutefois, si les règles standards de bonne pratique ont été appliquées lors de la pratique de ces actes, le risque est écarté.

- vaccination impérative de toute personne en cas de morsure de la part du malade.
- vaccination du personnel médical et paramédical ayant participé à :
 - des manœuvres de réanimation en particulier respiratoire,
 - des actes susceptibles de générer une aérosolisation des sécrétions respiratoires tels que : aérosolthérapie, (aspiration trachéale), endoscopie bronchique et digestive, kinésithérapie respiratoire, intubation et aspiration endotrachéale.
- personnel de laboratoire en contact avec les liquides biologiques : à vacciner si l'interrogatoire fait apparaître un non-respect des règles de bonne pratique de laboratoire, et en cas d'accident de laboratoire exposant à des liquides biologiques potentiellement infectieux.

La vaccination n'est pas recommandée chez les professionnels quels qu'ils soient n'ayant eu qu'un contact non rapproché avec le malade ou avec ses liquides biologiques, comme par exemple les étudiants des écoles médicales et paramédicales, les personnels des services d'imagerie et de radiologie, les administratifs, le personnel d'entretien, les ambulanciers...

8 – SYNTHÈSE DU GROUPE DE TRAVAIL

Les principales données concernant la rage humaine en France en 2004 sont résumées ci-dessous.

Epidémiologie, transmission :

- La rage humaine est rare en France : 20 cas en 33 ans dus au virus de la rage classique de génotype 1 (*versus* 55 000 décès annuels dans le monde), tous contractés lors de voyages, depuis la France vers les pays du Maghreb et d'Afrique noire dans 80% des cas.
- En temps que maladie liée aux voyages et aux séjours en pays d'endémie, il faut insister sur l'importance de l'information des futurs voyageurs et le respect des recommandations vaccinales.
- Les enfants sont les premières cibles de la maladie (40 à 60% des cas).
- Les chiens sont à l'origine de la contamination dans plus de 90% des cas.

- Si la France n'a pas enregistré de cas autochtones de rage de Carnivores depuis 1998, le risque de rage animale (et donc le risque pour l'homme) n'est pas écarté, surtout du fait de l'importation illégale d'animaux.
- La contamination se fait essentiellement par la salive, même avant l'apparition des signes cliniques, par morsures, griffures d'une peau présentant des excoriations ou simple léchage des muqueuses.
- La transmission inter- humaine n'a jamais été démontrée en dehors des greffes de cornées (8 cas dans le monde), alors que la maladie est fréquente dans certains pays.

Clinique :

- La longue incubation de la rage, de 1 à 3 mois en général, est mise à profit pour entreprendre la vaccination ou la sérovaccination.
- La rage humaine déclarée se présente sous forme d'une encéphalite ou d'un syndrome paralytique, d'évolution toujours mortelle.
- Le tableau initial est peu spécifique, le diagnostic clinique de rage peut n'être évoqué qu'après quelques jours d'hospitalisation.
- En conséquence et d'une manière générale, le respect des bonnes pratiques cliniques et le respect des bonnes pratiques de laboratoire s'appliquent en amont pour tous les malades et pour tous les prélèvements, quels que soient les gestes réalisés, les examens et la nature des analyses.

Diagnostic :

- En cas de suspicion de rage humaine, concernant le diagnostic virologique, (mais aussi pour des avis cliniques), le Centre National de Référence de la rage (Institut Pasteur de Paris) a un rôle central et doit être le seul interlocuteur pour les conseils concernant :
 - 1) la réalisation des prélèvements adéquats,
 - 2) l'acheminement des prélèvements dans des conditions optimales,
 - quand ces deux conditions sont réunies, il est alors possible d'obtenir rapidement les premiers résultats d'orientation diagnostique de la part du CNR, c'est à dire dans un délai de moins de cinq jours après réception.

Conduite à tenir :

- En l'absence de transmission inter- humaine démontrée (en dehors des greffes de cornées et d'organes), le risque de contracter la maladie au contact d'un malade est donc un risque théorique potentiel.

- En cas de suspicion de rage humaine, concernant la conduite à tenir dans l'entourage du malade, la nécessité d'une vaccination ou non, les Centres Antirabiques ou le CNR sont les seuls interlocuteurs et il faut se conformer à leurs directives dans tous les cas. Elles-ci sont basées sur les principes suivants :
 - 1) toute mesure de vaccination antirabique, que ce soit pour les personnes exposées de l'entourage familial ou de l'entourage médical du malade, si le CAR la juge nécessaire après évaluation, ne sera faite que dès lors que le diagnostic positif aura été porté par le CNR chez le malade,
 - 2) l'appréciation de l'exposition fait l'objet d'une définition précise rappelée ci-dessous :

L'exposition est définie comme :

- *le contact direct de la peau ou des muqueuses d'une personne avec les liquides biologiques du patient où le virus est présent à l'état infectieux ou potentiellement infectieux tels que la salive, le liquide lacrymal, les liquides de régurgitations, le liquide céphalorachidien en milieu professionnel,*
- *ou la pratique d'actes exposant à un contact direct avec ces liquides biologiques,*
- *au moment de la maladie déclarée ou dans les 15 jours ayant précédé l'apparition des signes cliniques suivants : troubles du comportement, signes neurologiques, hydrophobie, hypersialorrhée.*

- 3) la vaccination concerne les seules personnes exposées, ou les personnes chez lesquelles les données de l'interrogatoire ne sont pas fiables, c'est-à-dire en règle les enfants de moins de 6 ans,
- 4) sachant que la vaccination est une mesure de précaution car le risque est théorique potentiel,
- 5) si le CAR la juge indiquée, la vaccination post exposition est urgente, mais cette urgence est compatible avec les jours ouvrables et les heures d'ouverture normales des CAR , vu le délai d'incubation de la maladie.

Prévention :

- La prévention de la rage humaine, en amont, repose essentiellement sur :
 - 1) l'information des voyageurs, en particulier ceux en direction de l'Afrique, comme le montrent les données de l'étude de 33 ans de rage humaine, avant leur départ, dans les Services « Conseils aux voyageurs », auprès des CAR, ou par tout moyen approprié,
 - 2) la diffusion des recommandations vaccinales, en particulier pour les jeunes enfants à l'âge de la marche, qui sont clairement les premières victimes de la maladie.

En synthèse :

- Suspicion diagnostique: contact en première ligne du clinicien et/ou biologiste avec le CNR, maîtrise des prélèvements et des transports.
- La communication :
 - après le diagnostic biologique, en concertation avec le chef de service ayant le malade en charge.
 - avec information des services vétérinaires (services déconcentrés concernés: Direction Départementale des Services Vétérinaires et administration centrale (direction Générale de l'Alimentation, Sous Direction Santé et Protection Animale, Bureau Protection Animale) pour mise en œuvre dans les meilleurs délais de l'enquête santé animale si nécessaire.

- La vaccination, sous les directives des CAR, en cas d'exposition seulement.
- La prévention par la vaccination ou l'information du voyageur.
- La diffusion de ces recommandations vaccinales, en particulier pour les enfants.

9 – BIBLIOGRAPHIE

Adle-Biassette H, Bourhy H, Gisselbrecht M, Chrétien F, Wingertsman L, Baudrimont M, Rotivel Y, Godeau B, Gray F. Rabies encephalitis in a patient with AIDS : a clinicopathological study. *Acta Neuropathol* 1996 ; 92 : 415-420.

Anonymous. Human to human transmission of rabies by a corneal transplant-Idaho *MMWR* 1979 ; 28 : 109-111.

Anonymous. Human-to-human transmission of rabies via a corneal transplant *MMWR* 1980 ; 29 : 25-26.

Anonymous. Human-to-human transmission of rabies via corneal transplant-Thailand *MMWR* 1981 ; 30 : 473-474.

Anonymous. Imported human rabies – France, 1992. *MMWR* 1992 ; 41 : 953-955.

Anonymous. Weekly Epidemiological Record 1994 ; 44, WHO Geneva p330.

Anonyme. Deux cas de rage consécutifs à une greffe de cornée. Relevé Epidémiologique Hebdomadaire de l’OMS. 1994.

Anonyme . Un chien importé illégalement du Maroc révèle la rage en France. Bulletin Epidémiologique Mensuel de la Rage Animale en France, AFSSA Nancy 2001 ; 31 :1-2.

Anonyme. Rapport sur la rage des chiroptères en France métropolitaine. Rapport du groupe de travail du Comité d'experts spécialisé "santé animale". 2003 : 1-70.

Arai Y, Kuz'min IV, Kameoka Y, Botvinkin A. New Lyssavirus genotype from the lesser mouse-eared bat. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 333-337.

Avis du Conseil Supérieur d’Hygiène Publique de France du 8 juin 2001 concernant les recommandations pour limiter l’exposition du public au virus de la rage des chauves-souris. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* n°39. 2001

Baer GM, Shaddock JH , Houff SA, Harrison AK, Gardner JJ. Human rabies transmitted by corneal transplant . *Arch Neurol* 1982 ; 39 : 103-107.

Bourhy H. Epidémiologie de la rage et nouveaux variants de lyssavirus. *Med Mal Infect* 2001; 31 (S2): 188-192.

Coleman PG, Fèvre EM, Cleaveland S. Estimating the public health impact of rabies. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 140-142.

Crépin P, Audry L, Rotivel Y, Gacoin A, Caroff C, Bourhy H. Intravitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 1117-1121.

Fedaku M, Endeshaw T, Alemu W, Bogade Y, Teshager T, Olson JG. Possible human to human transmission of rabies in Ethiopia. *Ethiop Med J* 1996 ; 34 : 123-127.

Fooks AR, Johnson N, Brookes SM, Parsons G, Mc Elhinney LM. Risks factors associated with travel to rabies endemic countries. *J Applied Microbiol* 2003 ; 94S : 31S-36S.

Fooks AR, Brookes SM, Johnson N, McElhinney LM, Hutson AM. European bat lyssaviruses: an emerging zoonosis. *Epidemiol Infect* 2003; 131: 1029-1039.

Gacouin A, Bourhy H, Renaud JC, Camus C, Suprin E, Thomas R. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999 ; 18 : 233-235.

Gibbons RV. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. *Ann Emerg Med* 2002 ; 39 : 528-536.

Gode GR, N.K. Bhide NK. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. *Lancet*, 1988,II (8614) : 791.

Hofman P, Bourhy H, Michiels JF, Dellamonica P, Sureau P, Boissy C, Loubière R. Encéphalomyélite rabique avec myocardite et pancréatite. Observation d'un cas récent importé en France. *Ann Pathol* 1992 ; 12 : 339-346.

Houff SA, Burton RC, Wilson RW, Henson TE, London WT, Baer GM, Anderson LJ, Winckler WG, Madden DL, Sever JL. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 603-604.

Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, Ertl HC, Dietzschold B, O'Reilly M, Leach RP, Fu ZF, Wunner WH, Bleck TP, Wilde H. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 60-63.

Johnson N, Lipscomb DW, Stott R, Rao GG, Mansfield K, Smith J, McElhinney L, Fooks AR. Investigation of a human case of rabies in the United Kingdom. *J Clin Virol* 2002 ; 25 : 351-356.

Rapport d'Activité du Centre de Référence de la Rage. Institut Pasteur de Paris. Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France – 2002. www.pasteur.fr/bio/rage.

Rotivel Y, Bourhy H, Wirth S, Goudal M, Tsiang H. Imported human rabies cases in France. *Rabies Bulletin Europe* 1997 ; 21 : 14.

Rotivel Y, Goudal M, Bourhy H, Tsiang H. La rage des chiroptères en France. Actualités et importance en santé publique. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°39. 2001.

Rotivel Y, Goudal M, Perrin P, Tordo M. Une histoire de la vaccination contre la rage. *Virologie* 2002 ; 4 : 39-48.

Smith J, Mc Elhinney L, Parsons G, Brink N, Doherty T, Agranoff D, Miranda E, Fooks A. Case report : rapid ante-mortem diagnosis of a human case of rabies imported into the UK from the Philippines. *J Med Virol* 2003 ; 69 : 150-155.

Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 205-211.

Sureau P, Portnoi D, Rollin P, Lapresle CL, Lapresle C, Chaouni-Berbich A.
Présentation de la transmission interhumaine de la rage après greffe de cornée.
C R Acad Sc. 1981 ; 293 : 689-692.

Winkler WG, Fashinell TR, Leffingwell L, Howard P, Conomy P. Airbone rabies
transmission in a laboratory worker. *JAMA* 1973 ; 226 : 1219-1221.

Erreur! Signet non défini.

Erreur! Signet non défini. antirabique

Erreur! Signet non défini.

Erreur! Signet non défini.

Erreur! Signet non défini.

Erreur! Signet non défini.

Erreur! Signet non défini. rubrique r Ressources / santé animale et végétale / santé et
protection animale - Sous-rubrique : Animaux de compagnie et autres / animaux de
compagnie / fondamentaux

Annexe I :

extrait de la CIRCULAIRE N° DGS/DH/98/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé:

"Les précautions d'hygiène sont à appliquer pour tout patient quel que soit son statut sérologique. Elles doivent être respectées par tout soignant lors d'une situation à risque, c'est à dire lors d'un acte présentant un risque de contact ou projection avec des produits biologiques, la peau lésée ou une muqueuse.

Les produits biologiques concernés dans la transmission du V.I.H. et des virus des hépatites B et C sont ceux pour lesquels une contamination a été prouvée ou est possible (Annexe I). Compte tenu des risques liés aux autres agents infectieux notamment bactériens, ces précautions d'hygiène sont applicables à tous les produits d'origine humaine (Précautions "Standard") comme l'indique le tableau de l'annexe II

Afin d'améliorer le respect des consignes et optimiser l'utilisation des ressources, il conviendra de mettre à la disposition des personnels des matériels de protection (gants, surblouses, masques...) choisis selon des critères d'efficacité et de confort. Ainsi les gants doivent être conformes à la réglementation (marquage CE obligatoire à partir du 14 juin 1998), aux normes en vigueur (normes européennes EN 455-1 et 455-2) et adaptés aux soins effectués. Les produits nécessaires au lavage et à la désinfection des mains doivent être choisis selon des critères d'efficacité et de tolérance cutanée. Le choix de ces matériels et produits est fait en concertation avec les utilisateurs, le pharmacien, le médecin du travail, l'équipe opérationnelle d'hygiène, si elle existe, et les services économiques.

Dans les unités de soins, les responsables para-médicaux veilleront à l'approvisionnement permanent de ces matériels et consommables, ainsi qu'à la gestion correcte des soins, des dispositifs médicaux et de l'environnement :

- les protocoles de soins validés par le C.L.I.N doivent inclure la sécurité du personnel. Ces protocoles doivent être connus du personnel et leur application régulièrement évaluée.

- tout dispositif médical à usage unique doit être strictement réservé à un patient et ne doit pas être réutilisé (Circulaire DGS / DH n° 51 du 29 décembre 1994 relative à l'utilisation des dispositifs médicaux stériles à usage unique.). Pour la réalisation d'actes invasifs en contact avec les tissus stériles et/ou le système vasculaire il conviendra d'utiliser des dispositifs médicaux stérilisables ou à usage unique. Les dispositifs médicaux réutilisables doivent subir, avant toute nouvelle utilisation, une procédure d'entretien selon un protocole validé par le C.L.I.N (nettoyage, stérilisation ou désinfection) (Un guide concernant les bonnes pratiques de désinfection des dispositifs médicaux sera diffusé prochainement.).

- lors des soins, et notamment lors d'actes comportant un abord vasculaire, les risques de projections ou d'aérosolisation de sang doivent être prévenus et limités ; par exemple :

- utiliser, au cours de manoeuvres intravasculaires en particulier lors de cathétérismes artériels et veineux centraux, des dispositifs médicaux permettant de minimiser la production de

gouttelettes de sang (cathéter avec valve anti-retour) ;

- ne pas retirer l'emballage de protection garantissant la stérilité ou le niveau requis de désinfection du dispositif médical à l'avance par rapport au moment de son utilisation ;

- ne pas purger une seringue contenant du sang après une tentative de ponction veineuse infructueuse : la jeter et la remplacer par une seringue neuve ou utiliser un boîtier spécifique permettant de la purger sans produire d'aérosol.

- procéder à l'entretien de toutes les surfaces proches du patient et des plans de travail entre chaque patient.

**extrait de " Isolement septique -1998- recommandations pour les établissements de soins
" document du Comité national des infections nosocomiales et de la Société française
d'hygiène hospitalière (page 15)**

(en plus des précautions « standard », 3 groupes de précautions particulières sont définies dans ce chapitre, dont les précautions dites « gouttelettes » qui seules sont à rappeler ici)

- ⇒ Les précautions « gouttelettes » (« G ») pour la transmission par des gouttelettes supérieures à 5µ. (salive ou sécrétion des voies aériennes supérieures), elles comprennent:
- Isolement en chambre individuelle. En cas d'impossibilité, regroupement des malades atteints de la même infection.
 - Port d'un masque pour le personnel intervenant autour du lit du malade.
 - Limitation des déplacements et masque porté par le patient lorsqu'il quitte la chambre.

Reprises avec plus de précision dans « recommandations pour la prise en charge des infections invasives à *Streptococcus pyogènes* » (séance du CSHPF du 14/05/04), elles stipulent:

- l'installation du patient en chambre seule et, en cas d'impossibilité, le regroupement des patients atteints de la même pathologie, le port d'un masque de type chirurgical pour les personnels et les visiteurs s'approchant à moins d'un mètre du malade, la limitation des déplacements du patient en dehors de sa chambre, et le port d'un masque de type chirurgical par le patient lors de ses déplacements.

Le masque chirurgical doit être changé toutes les deux heures

Annexe II :

Les Précautions générales d'hygiène ou Précautions "Standard" à respecter lors de soins à tout patient.

Recommandations

Si contact avec du sang ou liquide biologique(*)	<ul style="list-style-type: none">- Après piqûre, blessure : lavage et antiseptie au niveau de la plaie.- Après projection sur muqueuse (conjonctive) : rinçage abondant
Lavage et/ou désinfection des mains	<ul style="list-style-type: none">- Après le retrait des gants, entre deux patients, deux activités.
Port de gants Les gants doivent être changés entre deux patients, deux activités.	<ul style="list-style-type: none">- Si risque de contact avec du sang, ou tout autre produit d'origine humaine, les muqueuses ou la peau lésée du patient, notamment à l'occasion de soins à risque de piqûre (hémoculture, pose et dépose de voie veineuse, chambres implantables, prélèvements sanguins...) et lors de la manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériel souillés... <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none">- lors des soins, lorsque les mains du soignant comportent des lésions.
Port de surblouses, lunettes, masques	<ul style="list-style-type: none">- Si les soins ou manipulations exposent à un risque de projection ou d'aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine (aspiration, endoscopie, actes opératoires, autopsie, manipulation de matériel et linge souillés ...).

Matériel souillé	<p>- Matériel piquant tranchant à usage unique : ne pas recapuchonner les aiguilles, ne pas les désadapter à la main, déposer immédiatement après usage sans manipulation ce matériel dans un conteneur adapté, situé au plus près du soin et dont le niveau maximal de remplissage est vérifié.</p> <p>- Matériel réutilisable : manipuler avec précautions ce matériel souillé par du sang ou tout autre produit d'origine humaine.</p>
	<p>- Vérifier que le matériel a subi une procédure d'entretien (stérilisation ou désinfection) appropriée avant d'être réutilisé.</p>
Surfaces souillées	<p>- Nettoyer puis désinfecter avec de l'eau de Javel à 12° chl fraîchement diluée au 1/10 (ou tout autre désinfectant approprié) les surfaces souillées par des projections ou aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine.</p>
Transport de prélèvements biologiques, linge et matériels souillés	<p>- Les prélèvements biologiques, le linge et les instruments souillés par du sang ou tout autre produit d'origine humaine doivent être évacués du service dans un emballage étanche, fermé.</p>

* -Circulaire DGS/DH/DRT N° 98-228 du 9 avril 1998 relative aux recommandations de mise en oeuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH.