



Université Victor Segalen Bordeaux 2 - Centre René Labusquière



Capacité de Médecine Tropicale

Impact de la survenue d'un cas de rage humaine sur l'activité du centre de traitement antirabique et la prise en charge du risque rabique en Guyane

Présenté par
Dr Cécile BRACQ

Directeur
Dr Franck BERGER

Rapporteur
Dr Daouda SISSOKO

JURY

Président	Pr D. MALVY
Membres	Dr K. EZZEDINE Dr Th. PISTONE Dr MC. RECEVEUR

Année 2008-9

REMERCIEMENTS

A Mr de Professeur Denis Malvy pour la qualité de son enseignement et pour être président de ce jury

A Mr le Docteur Franck Berger pour avoir accepté de m'aider dans la réalisation de ce travail

A Mr le Docteur Daouda Sissoko pour avoir accepté de lire ce mémoire

Aux membres du jury, les Docteurs K Ezzedine, Th Pistone, et M C Receveur pour avoir accepté de le juger

A Mr le Professeur Pierre Aubry et à Mr le Dr Bernard-Alex Gaüzère pour leur enseignement en médecine tropicale

A Murielle Estager pour sa disponibilité et sa gentillesse

A Manuëla, Michel et Olivia Marlier pour m'avoir aidée à mettre en forme ce travail.

RESUME EN FRANÇAIS

La rage, problème de santé publique en Amérique du Sud est présente en Guyane.

A ce jour il n'existe pas de traitement de la maladie déclarée, et la prise en charge repose sur la vaccination antirabique en post exposition. L'unique centre de traitement antirabique sur ce département se situe à l'Institut Pasteur à Cayenne.

La survenue d'un cas de rage humaine en Guyane en mai 2008, territoire qualifié indemne de rage, alors que le dernier cas de rage animale datait de 2003, a permis de rappeler que le risque rabique est bien réel en Guyane.

Ce premier cas de rage humaine déclaré depuis 1924 a permis de repositionner la rage comme étant une maladie mortelle présente en Guyane. L'investigation menée autour du cas souligne à quel point il est important que les divers organismes chargés de la lutte contre la rage travaillent en collaboration.

La forte augmentation de l'activité du CTAR depuis la survenue du cas de rage humaine persiste et laisse penser que les diverses campagnes d'information réalisées ont permis une sensibilisation de la population face au risque rabique. De plus la mise en évidence, fin 2009, du virus rabique chez une chauve-souris frugivore a permis la réalisation d'une nouvelle campagne d'information et de sensibiliser à nouveau le public et les professionnels.

ABBREVIATIONS

Ac : Anticorps

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATAR : Antenne de Traitement Antirabique

CCCL : Communauté des Communes du Centre Littoral

CHC : Centre Hospitalier de Cayenne

CIRE : Cellule Inter Régionale d'Epidémiologie

CTAR : Centre de Traitement Antirabique

CNR : Centre National de Référence

DSDS : Direction de la Santé et du Développement Social

DSV : Direction des Services Vétérinaires

DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales

Ig : Immunoglobuline

IM : Intramusculaire

IP : Institut Pasteur

IPG : Institut Pasteur de la Guyane

IPP : Institut Pasteur de Paris

ME : Microscopie Electronique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

I. Introduction	6
II. Rappels	6
II.1. La Guyane	6
II.2. La rage en Guyane	7
II.2.1. Rappels épidémiologiques	8
II.2.2. Physiopathologie.....	10
II.2.3. Clinique	11
II.2.4. Diagnostic	12
II.2.5. Traitements	12
III. Organisation de la lutte contre la rage en Guyane.....	16
III. 1. Acteurs et missions	16
III.1.1. CTAR et ATAR.....	16
III.1.2. Direction de la Santé et du Développement Social (DSDS).....	17
III.1.3. Direction des Services Vétérinaires (DSV)	18
III. 2. Moyens	18
III.2.1. Vaccination des animaux domestiques	18
III.2.2. Importation de carnivores domestiques	18
III.2.3. Vaccination des bovins, ovins, équidés et caprins domestiques	18
III.2.4. Lutte contre les vecteurs de transmission	19
III.2.5. Vaccination pré-exposition chez l'homme	19
IV. Mai 2008 : Survenue d'un cas de rage humaine	20
IV.1. Description du cas	20
IV.2. Mesures de santé publique.....	20
IV.2.1. Prise en charge institutionnelle.....	20
IV.2.2. Communication	20
IV.3. Enquête épidémiologique	22
V. Activité du centre de traitement anti rabique et mesures réglementaires	23
V.1. Activité du centre antirabique	23
V.1.1. Activité 2007	24
V.1.2. Activité 2008	26
V.1.2. Activité 2009 (du 1 ^{er} Janvier au 30 Septembre)	27
V.2. Mesures réglementaires	28
VI. Discussion.....	28
VII. Conclusion.....	31
BIBLIOGRAPHIE	32

I. Introduction

La Guyane est un département français d'outre-mer situé en Amérique du sud entre le Brésil à l'est et le Surinam à l'ouest.

La rage, encéphalomyélite toujours mortelle lorsqu'apparaissent les premiers symptômes, est responsable de 55 000 décès par an dans le monde. Elle est présente en Guyane, avec plusieurs cas de rage animale diagnostiqués depuis 1984 et l'apparition d'un cas de rage humaine en mai 2008.

A ce jour, le seul traitement contre la rage est la vaccination préventive des personnes exposées et la vaccination curative post-exposition associée ou non à la sérothérapie. Seuls les centres de traitement antirabique sont habilités à dispenser ces traitements.

Le centre de traitement antirabique représenté par l'institut Pasteur de Guyane se situe à Cayenne, sur le littoral, là où la densité de la population est la plus importante et où les structures de soins sont les plus développées. Des antennes de traitements antirabiques sont situées dans les différents centres de santé le long des fleuves, permettant ainsi de couvrir l'ensemble de la population guyanaise.

Ce travail rétrospectif s'intéresse à la survenue d'un cas de rage humaine à Cayenne en mai 2008. Il a pour objectif d'analyser l'évolution de l'activité du centre de traitement antirabique et les moyens de lutte mis en place en Guyane depuis la survenue de ce cas.

II. Rappels

II.1. La Guyane

La Guyane est un département d'outre-mer français situé en Amérique du sud, entre le Brésil au sud et à l'est et le Surinam à l'ouest (*Carte 1*). Ce territoire est délimité par deux grands fleuves : le Maroni à l'ouest faisant frontière avec le Surinam et l'Oyapock à l'est marquant celle avec le Brésil (*Carte 2*). Sa superficie est de 86 504 km² et 96% de celle-ci est recouverte par la forêt primaire tropicale.

La population, estimée au 1^{er} janvier 2009 à 221500 habitants, est une population jeune (43,3% de la population est âgé de moins de 20 ans) avec une croissance démographique exceptionnelle. (Données de l'INSEE).



Carte 1 : Situation géographique de la Guyane.
(www.cg973.fr/-La-Guyanne-)



Carte 2 : Carte de la Guyane.
(naturendanger.canalblog.com/.../index.htm)

II.2. La rage en Guyane

La rage reste un problème de santé publique dans le monde, responsable de 55000 décès par an et d'une mortalité de plus d'un million d'animaux.

En Guyane, aucun cas de rage humaine n'a été répertorié depuis 1924 et ce jusqu'en mai 2008. En Guyane, 13 cas sporadiques de rage animale ont été rapportés entre 1984 et 2003 : 10 bovins, 2 chiens et 1 chat.

Au Brésil, 747 cas de rage humaine ont été répertoriés entre 1986 et 2005 (1). En 2004 et 2005, des épidémies de rage de type desmodine ont été mises en évidence dans le Nord Est du Brésil (états de Para et Maranhao), états frontaliers avec la Guyane (*Carte 3*). Selon les autorités brésiliennes, cette recrudescence serait due à l'importante déforestation, entraînant une migration des chauves-souris vers les états du Nord (2).

Au Surinam, la rage serait identifiée comme un problème important de santé publique, mais peu de données sont disponibles (1).



Carte 3 : Etats du Brésil frontaliers avec la Guyane (1).

II.2.1. Rappels épidémiologiques

✓ Agent pathogène

Le virus de la rage appartient à la famille des *Rhabdoviridae* et au genre *Lyssavirus*.

Il existe 7 génotypes identifiés (Tableau 1). Seul le génotype 1, correspondant au virus de la rage dite rage classique, transmis par les carnivores du monde entier et par les chiroptères des Amériques est rencontré en Guyane (3) où aucune souche canine n’a jamais été isolée (1).

Génotype	Virus	Géographie	Réservoir
génotype 1	Virus <i>rabique</i>	monde	carnivores- CS*
génotype 2	Virus <i>Lagos Bat</i>	Afrique	CS frugivores
génotype 3	Virus <i>Mokola</i>	Afrique	mammifères
génotype 4	Virus <i>Duvenhage</i>	Afrique	CS insectivores
génotype 5	EBL 1 <i>European Bat Lyssavirus</i>	Europe	CS insectivores
génotype 6	EBL 2	Europe	CS insectivores
génotype 7	ABL <i>Australian Bat Lyssavirus</i>	Australie	CS frugivores et insectivores

Tableau 1 : Répartition géographique des *Lyssavirus* et réservoirs.

* CS : chauve-souris

Le virus de la rage a une forme en balle de fusil en ME (*Figure 1*).

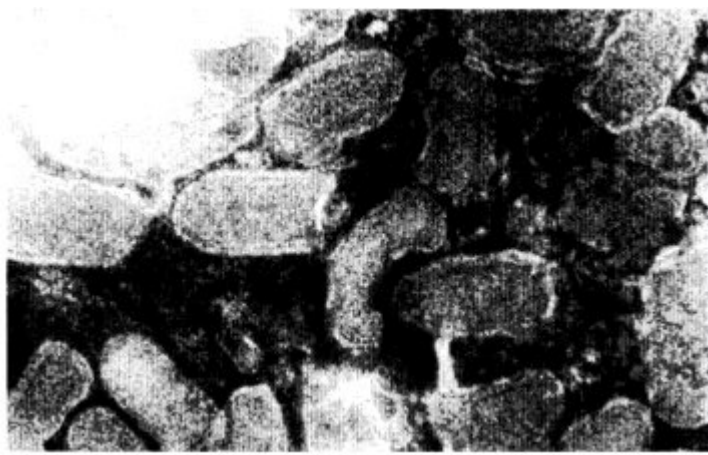


Figure 1 : Virus de la rage en ME (3).

✓ Réservoir de virus

Il existe plusieurs types de rage selon le réservoir de virus (*Figure 2*) :

- ✓ la rage des rues ou rage urbaine ou rage canine dont le réservoir est constitué de chiens et de chats.
- ✓ la rage sauvage faisant intervenir différents réservoirs selon la répartition géographique.
- ✓ la rage des chiroptères.

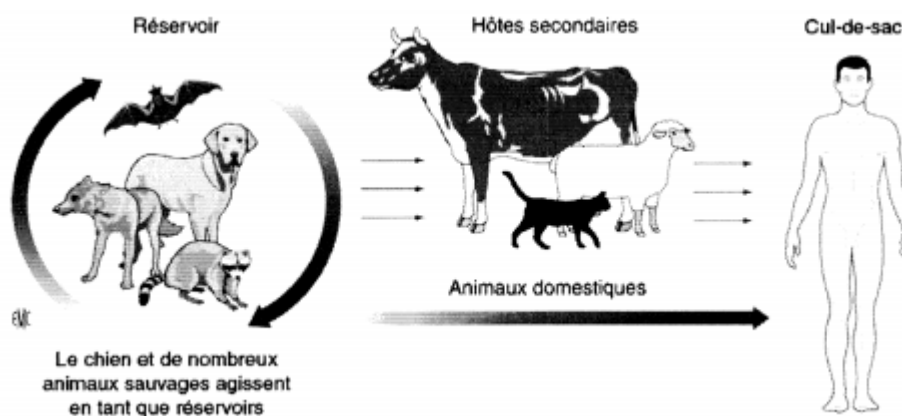


Figure 2 : Mode de contamination du virus de la rage dans le monde.



En Amérique latine, c'est la rage des chiroptères dont le réservoir est essentiellement *Desmodus Rotundus* (Figure 3), chauve-souris hématoophage ou vampire qui sévit. *Desmodus rotundus* transmet des souches de rage desmodine à d'autres mammifères y compris à l'homme.

Figure 3 : *Desmodus rotundus*.

✓ Transmission

Sa transmission s'effectue par inoculation en général par la salive, plus rarement par le liquide lacrymal et la manipulation de tissus nerveux en laboratoire. C'est dans la salive que le titre infectieux est le plus important, avant même la présence de signe clinique de rage (que ce soit chez l'animal mordeur ou l'homme infecté).

Tous les animaux à sang chaud (et plus particulièrement les mammifères terrestres volants ou non) sont sensible au virus de la rage. Cette transmission se fait en général par morsure, griffure ou léchage sur peau lésée ou sur muqueuse ; mais il a été rapporté des contaminations par inhalation de virus (accidents de laboratoire, exploration de grottes infestées par des millions de chauves-souris) (4, 5, 6).

Les transmissions interhumaines observées s'avèrent être des transmissions iatrogènes (transplantation d'organes et de tissus, greffes de cornées) (6).

Aucune transmission materno-foetale dans l'espèce humaine n'a été rapportée (malgré sa mise en évidence chez les bovins comme chez les animaux d'expérience) (5, 6).

II.2.2. Physiopathologie

Après inoculation (le plus souvent au niveau de la peau ou des muqueuses) le virus se réplique localement au niveau des myocytes avant d'atteindre le système nerveux périphérique (correspondant aux incubations de longue durée) ou infecte directement les neurones pour migrer par voie axonale vers le système nerveux central à la vitesse de 25 à 50mm par jour (4).

La phase d'incubation de la maladie varie de quelques jours à quelques mois, en général de 1 à 3 mois et elle est dans 90% des cas inférieure à 6 mois. Elle dépend de la distance qui sépare le point d'inoculation du système nerveux central, de la réplication locale dans les myocytes ou de l'infection directe des cellules nerveuses périphériques (6).

La réplication virale se fait alors au sein des neurones et le virus atteint quasi toutes les zones du cerveau. Le dysfonctionnement neuronal induit par le virus semble être en rapport avec des modifications de la sécrétion et du recaptage de neurotransmetteurs (comme le GABA et la sérotonine) et non par des modifications histo-pathologiques (4, 6).

Ensuite le virus se dissémine par voie axonale centrifuge à tout l'organisme (muscle, myocarde, rein, pancréas, tube digestif, surrénales, cornée, peau, liquide lacrymal et salive). Le virus de la rage ne se retrouve pas dans le sang.

C'est lorsque le virus a atteint le système nerveux central que les signes cliniques peuvent apparaître, avec troubles du comportement et morsures. C'est ainsi que la salive dont la charge virale est élevée, est inoculée à un autre animal ou à l'homme. L'infectiosité de la salive précède souvent les premiers signes cliniques.

Chez l'animal, la mort survient dans les 10 jours suivant la morsure s'il s'agit de chats et de chiens. Contrairement aux autres réservoirs de virus, les chiroptères peuvent être porteurs sains et donc excréter du virus sur de longues périodes sans qu'aucun trouble du comportement ne soit constaté (7).

II.2.3. Clinique

La rage déclarée est une maladie fatale chez l'homme. Les différentes phases de la maladie sont :

- ✓ La phase d'incubation, asymptomatique et de durée variable (confère ci-dessus).
- ✓ La phase prodromique, phase laquelle les symptômes sont aspécifiques (fièvre, céphalées...). Les symptômes plus spécifiques seront le prurit et les paresthésies au point d'inoculation (dans 30 à 70% des cas).
- ✓ La phase d'état ou 2 tableaux cliniques sont distincts :
 - la rage furieuse ou rage encéphalitique dans 70% des cas avec les signes aspécifiques d'une encéphalite. Dans 50 à 80% des cas, apparaissent hydrophobie et aérophobie qui sont eux les signes pathognomoniques de la maladie. L'évolution spontanée se fait vers le coma et le décès en 10 jours.
 - la rage paralytique dans 30% des cas avec un tableau de paralysie ascendante dont le diagnostic différentiel est le syndrome de Guillain Barré. L'évolution se fait également vers le décès mais de façon plus lente.

Il est également décrit des rages atypiques dites rage « non classiques » dont les signes cliniques sont des myoclonies, des convulsions, des signes neurologiques focaux et des pneumo-médiastins.

Enfin, il existe des formes latentes de rage, abortives et un cas décrit de survie. Dans ces formes un taux d'Anticorps antirabiques dans le sérum et le LCR ont été retrouvés en l'absence de vaccination spécifique (4).

II.2.4. Diagnostic

Le diagnostic de certitude est un diagnostic biologique, qui ne se fait que dans les centres de référence habilités, au laboratoire de confinement L2 ou L3. (En France cette activité est répartie entre le CNR rage de l'IP et le laboratoire d'études sur la rage et la pathologie des animaux sauvages à l'AFSSA-Nancy) (3).

Chez l'homme, le diagnostic intra-vitam repose sur la recherche d'ARN viraux par RT-PCR (PCR en temps réel).

Les prélèvements de choix sont :

- ✓ la biopsie cutanée à la nuque avec présence de follicules pileux
- ✓ la salive prélevée de façon séquentielle à la phase ultime de la maladie

Des prélèvements d'urine, LCR et sérum peuvent être réalisés mais leur sensibilité diagnostique est beaucoup plus faible.

En post-mortem, c'est la biopsie cérébrale à la recherche d'Antigènes rabiques qui reste la méthode de référence. Le diagnostic peut se faire également sur biopsie de peau avec présence de follicules pileux.

Chez l'animal, le diagnostic se fait en post-mortem et réside sur la mise en évidence d'Antigènes rabiques ou isolement viral dans l'encéphale (3).

II.2.5. Traitements

II.2.5.1. Le traitement non spécifique d'urgences

Il commence par le nettoyage des plaies à l'eau savonneuse pendant plusieurs minutes et d'une désinfection par un antiseptique, ce qui permet de réduire la quantité de virus inoculé.

Une antibiothérapie à large spectre sera instaurée (amoxicilline-acide clavulanique dans la majorité des cas, ou cyclines chez l'adulte).

L'immunité antitétanique doit être vérifiée (8).

II.2.5.2. Le traitement spécifique

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif de la rage déclarée.

Le traitement repose sur la vaccination post-exposition associée ou non à la sérothérapie. Cette dernière ne s'effectue que dans un centre de traitement antirabique agréé par le ministère en charge de la santé (<http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf...>).

➤ La vaccination

Les seuls vaccins recommandés par l'OMS sont les vaccins produits sur cultures cellulaires. En France les plus utilisés sont ceux produits sur cellules véro (purified vero cell rabies vaccine ou PVRV). Ils sont très efficaces et très bien tolérés, contrairement aux autres vaccins produits sur tissus cérébraux d'animaux et encore utilisés dans les pays en voie de développement qui présentent de nombreux effets secondaires. Les seules réactions décrites sont des douleurs ou gênes au point d'injection. Parfois on note quelques signes généraux comme de l'asthénie, de la fièvre (4, 8, 9). Il n'existe aucune contre-indication à la vaccination post-exposition.

Un titrage du taux d'Anticorps antirabiques pourra être réalisé en fin de traitement chez les personnes immunodéprimées (8).

Il existe 2 protocoles de vaccination par voie IM (la seule qui ait l'AMM en France) :

- ✓ le protocole multi-site simplifié, dit de Zagreb, qui comprend deux injections à J0 sur chacun des deltoïdes, 1 injection à J7 et à J21 et qui est largement utilisé.
- ✓ le protocole classique, dit d'Essen, qui comprend une injection à J0, J3, J7, J14 et J28 (8).

Les patients immunisés par une vaccination préventive ne recevront que deux injections de rappel à J0 et J3 en post-exposition et aucune sérothérapie ne sera nécessaire.

Les échecs au traitement vaccinal bien conduit (respect du protocole de traitement), associé à un nettoyage des plaies et à la sérothérapie selon recommandation sont rares et dus essentiellement à une mise en route tardive de la vaccination (4, 8).

➤ La sérothérapie

Le but de la sérothérapie est d'éviter la propagation du virus vers le système nerveux central en attendant le développement de l'immunité acquise grâce à la vaccination.

Il existe deux types d'Immunoglobulines (équines utilisées à la posologie de 40U/kg de poids et humaines utilisées à la posologie de 20U/kg de poids). Elles sont infiltrées localement au niveau des plaies soit en totalité, soit en partie avec injection du reste de la dose en IM, de façon contralatérale au vaccin.

L'injection des Immunoglobulines doit être réalisée dans un délai maximal de 7 jours après la vaccination post-exposition, l'idéal étant l'injection simultanée des deux.

Les Immunoglobulines humaines sont très coûteuses et peu présentes dans les pays en voie de développement (4).

II.2.5.3. Conduite à tenir et prise en charge après exposition

➤ L'animal mordeur :

L'animal mordeur doit être placé sous surveillance clinique (décret du 22 juin 1996 et arrêté ministériel du 21 avril 1997) pendant 15 jours pour les chats et les chiens car la durée d'excrétion salivaire du virus n'excède pas les 15 jours. Il doit être présenté 3 fois au vétérinaire, le jour de la morsure (J0), à J7 et J15. Pour les autres animaux une 3^{ème} visite se fera au 30^{ème} jour.

Si l'animal meurt ou développe des signes cliniques de maladie dans les 15 jours suivant la morsure, il doit être remis immédiatement au vétérinaire qui le suit. La DSV se charge de prélever le cerveau de l'animal et de l'envoyer au CNR rage de l'IP (4).

Si l'animal ne peut être mis sous surveillance ou disparaît avant la fin de la période de surveillance, un traitement spécifique doit être débuté.

➤ Indication du traitement :

Le traitement recommandé selon l'OMS dépend de la catégorie à laquelle le contact avec l'animal suspect appartient.

Les recommandations figurent dans le *Tableau 2* :

Catégorie	Type de contact avec un animal domestique ou sauvage ^a suspect de rage ou enragé ou un animal non disponible pour le diagnostic	Type d'exposition	Prophylaxie après exposition recommandée
I	Toucher ou nourrir l'animal Léchage sur peau intacte	Aucun	Aucun, si l'anamnèse est fiable
II	Mordillage sur peau découverte Griffures minimales ou abrasions sans saignement	Faible	Administrer le vaccin immédiatement ^b Arrêter le traitement si l'animal reste en bonne santé pendant la période d'observation de 10 jours ^c ou si le diagnostic de laboratoire par des techniques fiables est négatif
III	Morsures ou griffures transdermiques uniques ou multiples ou sévères sur peau lésée Contamination des muqueuses avec la salive (léchage) Exposition à des chauves-souris ^d	Sévère	Administrer les Ig antirabiques et le vaccin immédiatement. Arrêter le traitement si l'animal reste en bonne santé pendant la période d'observation de 10 jours ou si le diagnostic de laboratoire par des techniques fiables est négatif

Tableau 2 : Tableau de l'organisation mondiale de la santé (OMS) définissant les différentes catégories d'expositions et la prophylaxie recommandée. (Comité OMS d'experts de la rage, OMS, Série de rapports techniques, 824, p.61, Genève, 1992).

a- L'exposition à des rongeurs, lapins et lièvres, ne requiert qu'exceptionnellement un traitement antirabique après exposition.

b- Si un chien ou un chat en bonne santé apparente dans ou en provenance d'une zone à faible risque est placé en observation, on peut attendre pour commencer le traitement, si nécessaire.

c- Cette période d'observation s'applique seulement aux chiens et aux chats. En dehors des espèces menacées ou en danger, les autres animaux domestiques ou sauvages suspectés de rage doivent être euthanasiés humainement et leurs tissus examinés à la recherche de l'antigène rabique par les techniques de laboratoire appropriées.

d- Le traitement après exposition doit être envisagé quand il y a eu contact entre un humain et une chauve-souris, sauf si la personne exposée peut exclure une morsure ou une griffure, ou l'exposition à une muqueuse.

En Guyane, l'indication d'une sérothérapie est fonction du type de blessure, de l'animal mordeur et de l'état immunitaire de la victime. Elle est indiquée notamment lors de morsures ou griffures de chauve-souris, quelque soit l'espèce.

III. Organisation de la lutte contre la rage en Guyane

III. 1. Acteurs et missions

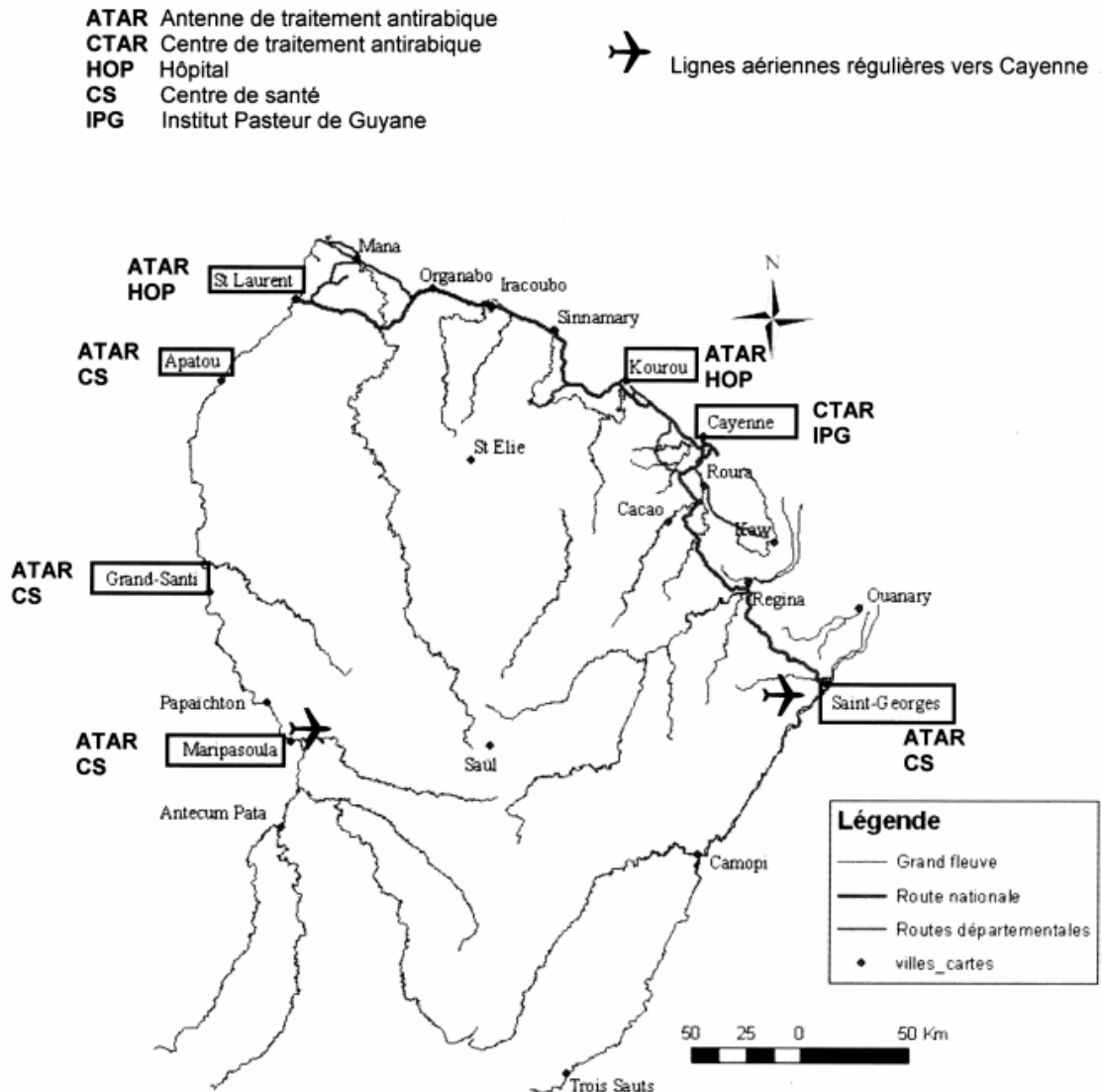
III.1.1. CTAR et ATAR

L'IPG est désigné comme centre de traitement antirabique par la circulaire n°184 du 08 avril 2003 de la Direction générale de la santé. Toute personne susceptible d'être contaminée par le virus rabique doit être traitée exclusivement dans les centres et les antennes de traitement antirabique.

L'organisation de la prise en charge du risque rabique repose sur le CTAR situé à l'IPG, à Cayenne et 6 ATAR dont 5 sont situées le long des fleuves (St Laurent du Maroni, Apatou, Grand Santi, Maripassoula et St Georges de l'Oyapock), la 6^{ème} étant située à l'hôpital de Kourou sur le littoral (*Carte 4*).

Les ATAR dépendent du centre hospitalier de Cayenne sauf deux d'entre elles situées au sein d'un hôpital (hôpital de Kourou et de St Laurent du Maroni).

Centre de traitement antirabique et antennes de traitement anti-rabique en Guyane



Carte 4 : Centre de traitement antirabique et antennes de traitement antirabique (10).

III.1.2. Direction de la Santé et du Développement Social (DSDS)

La direction de la santé et du développement social de Guyane, placée sous l'autorité du Préfet couvre entre autre les domaines de santé publique et cumule les attributions DDASS et DRASS de métropole. Surveiller l'état de santé de la population, veiller à la sécurité sanitaire, mettre en œuvre les politiques de santé (organisation, animation, conférences régionales de la santé, animation de programmes régionaux) représentent une partie de ses missions concernant le pôle santé.

III.1.3. Direction des Services Vétérinaires (DSV)

Les missions de la direction des services vétérinaires ont été précisées par le décret n° 2002-236 du 20 février 2002. Organiser la lutte contre les maladies légalement contagieuses des animaux telle la rage fait partie de ses missions.

III. 2. Moyens

III.2.1. Vaccination des animaux domestiques

Elle vise à diminuer :

- le risque de contamination des carnivores domestiques par les chauves-souris hématophages.
- le risque d'introduction en Guyane de carnivores domestiques contaminés dans un autre pays, notamment en provenance du Brésil et du Surinam.
- le risque de contamination d'autres animaux ou de l'homme (1, 11).

Jusqu'en janvier 2008, cette vaccination n'est pas obligatoire car malgré la présence de rage animale en Guyane, ce département est qualifié comme étant indemne de rage, seule reste obligatoire la vaccination antirabique des chiens dangereux. Globalement les vétérinaires estiment dans leur clientèle la proportion de chiens vaccinés contre la rage à 30 à 50% (ce taux étant encore inférieur pour les chats) (1). L'arrêté du 14 janvier 2008, rédigé sur la base de l'avis de l'Afssa 2007-SA-0244 du 14 septembre 2007, rend obligatoire la vaccination antirabique pour les carnivores et herbivores domestiques.

III.2.2. Importation de carnivores domestiques

Il existe une réglementation visant à limiter le risque d'introduction de carnivores infectés sur le territoire Guyanais (Arrêté du 19 juillet 2002, règlement /CE 998/2002 du parlement et du conseil du 26 mai 2003). Ces mesures impliquent que seuls devraient être introduits des carnivores domestiques de plus de 3 mois, identifiés, vaccinés contre la rage et dont le titrage des anticorps antirabiques neutralisants est établi. Cependant il existe beaucoup d'importations illégales de chiens, notamment en provenance du Brésil ainsi qu'une immigration clandestine qui de part le terrain est difficile à juguler (1, 11).

III.2.3. Vaccination des bovins, ovins, équidés et caprins domestiques

La vaccination des bovins est réalisée depuis 2000. Elle a été mise en place par arrêté préfectoral du 14 janvier 2008. Elle est à l'origine d'une absence de rage bovine depuis cette période alors que les bovins représentaient l'espèce qui payait le plus lourd tribut de la rage desmodine (1).

III.2.4. Lutte contre les vecteurs de transmission

La lutte contre les chiens et chats errants est difficile dans ce département. Alors que la loi 99-5 du 6 janvier 1999 impose à chaque municipalité de disposer d'une structure d'accueil pour les animaux errants, en mai 2008 il n'existe toujours qu'un seul refuge animalier, situé à Kourou, pour tout le département.

La mise sous surveillance des animaux mordeurs, surveillance des animaux suspects contaminés ou éventuellement contaminés est peu fréquente.

Quant à la lutte contre les chiroptères, vaccination et destruction sont inenvisageables. Parfois des opérations visant à réduire les populations de vampires sont mises en œuvre par la DSV, réalisant la capture de vampires, leur badigeonnage avec une pommade anticoagulante, comptant sur le fait que les vampires se regroupent en colonies et se lèchent entre eux. (1, 12).

III.2.5. Vaccination pré-exposition chez l'homme

Cette vaccination est indiquée chez les individus particulièrement exposés aux animaux possiblement enrégés ou au virus de la rage (vétérinaires, personnels de laboratoire qui manipulent des prélèvements infectés ou suspects de l'être, équarisseurs, animaliers, gardes forestiers, gardes chasses, taxidermistes, naturalistes, personnels des fourrières, personnels des abattoirs).

En Guyane, elle est étendue à d'autres professions : chiroptérologues, personnels des centres de soin de la faune sauvage (Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage), personnel des parcs zoologiques et animaleries, éleveurs de bétail (10). Elle peut être réalisée pour des personnes voyageant en zone d'enzootie.

La vaccination pré-exposition évite l'administration d'immunoglobulines (produits dérivés du sang) et permet d'augmenter le délai de prise en charge par exemple en cas de situation isolée.

Le protocole de vaccination préventive comprend :

- ✓ -une injection à J0, une injection à J7, une injection entre J21 et J28
- ✓ -un rappel à un an
- ✓ -puis un rappel tous les 5 ans.

L'injection se fait dans le deltoïde par voie IM.

Une surveillance sérologique est indiquée chez tous les professionnels exposés afin d'adapter la prise en charge en cas d'exposition (4, 8, 10).

IV. Mai 2008 : Survenue d'un cas de rage humaine

IV.1. Description du cas

Le 21 mai 2008, un patient de 42 ans a été hospitalisé en réanimation au centre hospitalier de Cayenne dans un tableau de méningo-encéphalite. Le début de la symptomatologie remontait au 14 mai (J1) où le patient présentait un tableau de syndrome viral aspécifique.

Le 22 mai, l'interrogatoire de la famille permet de retrouver un antécédent de morsure par un chaton. Ce dernier est mort quelque temps après (en avril 2008).

Le diagnostic de rage est alors évoqué, des prélèvements sont effectués (biopsie cutanée, prélèvements de salive, d'urine) et envoyés au CNR rage à l'IPP.

Le patient décède le 27 mai et le diagnostic de rage est confirmé le 28 mai (mise en évidence d'ARN de *Lyssavirus* par biologie moléculaire dans la biopsie de peau et dans deux échantillons de salive).

Le typage viral a permis de démontrer qu'il s'agissait d'un *Lyssavirus* de génotype 1 de type *desmodin* très proche des virus retrouvés en Guyane entre 1984 et 2003. (10, 13).

IV.2. Mesures de santé publique

IV.2.1. Prise en charge institutionnelle

Rapidement le personnel hospitalier ainsi que les principaux acteurs de santé publique (DSDS, CIRE...) présents en Guyane se sont réunis afin d'organiser la prise en charge du personnel considéré exposé au risque rabique (élaboration de critères de définition des expositions pour l'entourage du cas et pour le personnel médical ayant prise en charge le patient).

IV.2.2. Communication

Dès le 29 mai, la préfecture de Guyane et le ministère de la santé ont rédigé des communiqués de presse visant à informer la population notamment sur la conduite à tenir en cas d'exposition potentielle.

La *Figure 4* résume l'ensemble des éléments précités.

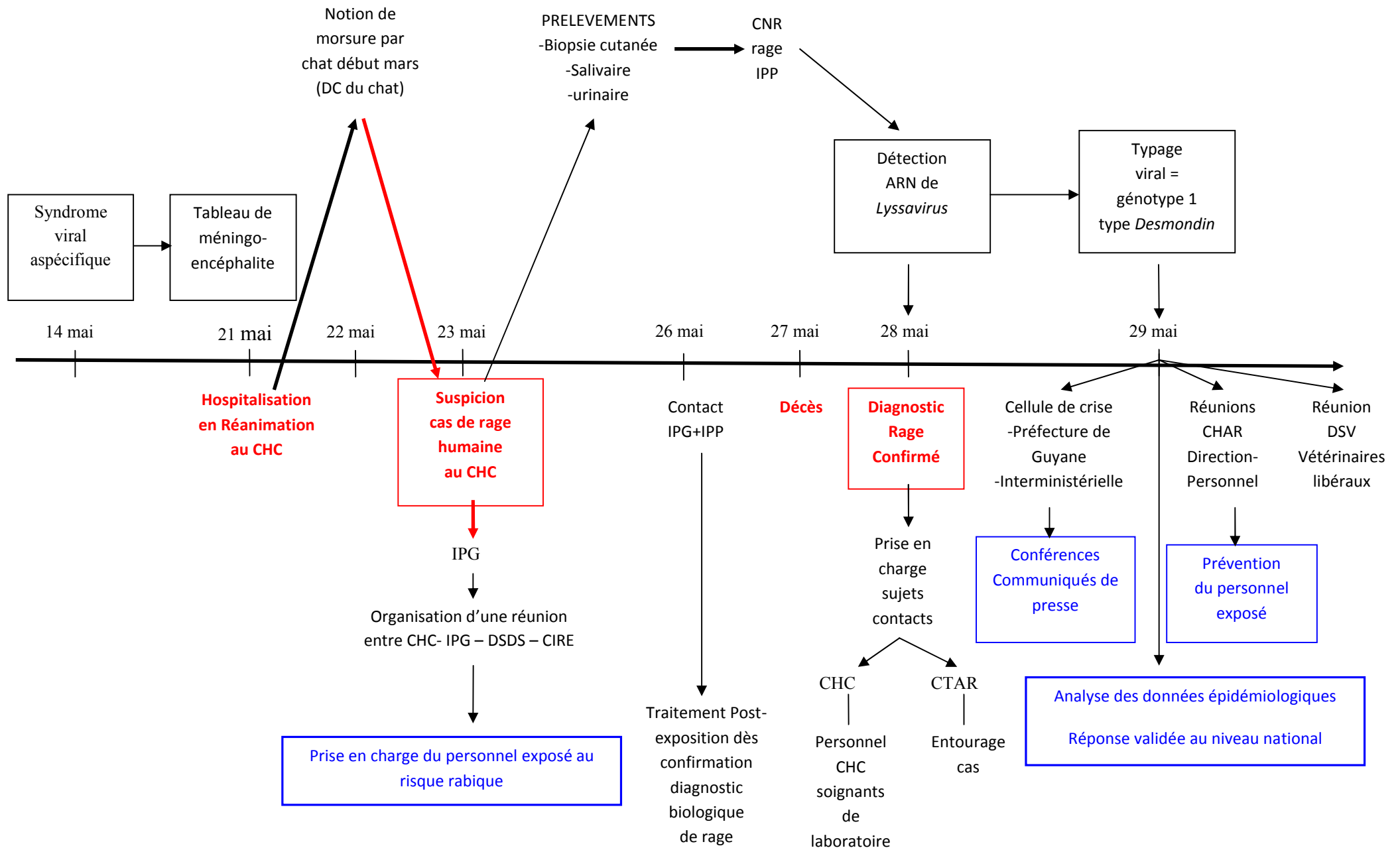


Figure 4 : Activités de prévention menées autour du cas de rage humaine

IV.3. Enquête épidémiologique

✓ Objectifs

Les objectifs de l'enquête épidémiologique étaient de prendre en charge l'ensemble des sujets en contact avec le cas de rage humaine et d'identifier l'animal responsable de l'infection et de retrouver les animaux susceptibles d'avoir été contaminé par celui-ci, et donc suspects d'être en période d'incubation.

✓ Organisation

Dès le diagnostic de rage confirmé, les sujets potentiellement exposés ont été interrogés soit à l'IPG pour les sujets en contact avec le cas, soit au CHC pour le personnel ayant pris en charge le patient.

✓ Enquête vétérinaire

L'entourage du patient a été interrogé lors du passage au CTAR pour vaccination à l'aide d'un questionnaire standardisé.

Un personnel de la DSV s'est rendu aux domiciles fréquentés par le patient afin de recenser et d'identifier les animaux en contact avec le cas. Les animaux identifiés étaient susceptibles d'avoir été infectés par l'animal responsable du cas de rage humaine et par conséquent d'être en période d'incubation. Les animaux vivants ont donc été examinés et mis en observation.

Les animaux décédés ont été recherchés, exhumés et leurs restes expédiés au CNR rage dans la mesure du possible pour recherche de virus rabique.

✓ Résultats

Au total 98 personnes ont été répertoriées et prises en charge :

- 50 parmi le personnel hospitalier ayant eu un contact avec le patient ou ses prélèvements biologiques,
- 41 parmi l'entourage du patient ayant eu un contact étroit et récent avec le patient
- 7 ayant été en contact avec un des animaux suspects d'être à l'origine de la contamination.

Une indication vaccinale a été retenue pour 82,7% des 98 sujets potentiellement exposés. Au total 310 doses vaccinales antirabiques ont été administrées.

✓ Enquête vétérinaire

S'agissant d'un *Lyssavirus* de génotype 1 de type *desmodin*, le virus avait pu être transmis directement par une chauve-souris ou indirectement par un autre animal lui-même infecté par une chauve-souris.

Aucune des personnes proches de la victime n'a signalé de contact (morsure ou autre) de la victime avec une chauve-souris. Cependant ce mode de contamination ne peut être écarté car le patient dormait fréquemment à l'extérieur sans moustiquaire (dans la forêt et près du massif de Rorota où vivent des colonies de chauves-souris), il avait manipulé à main nue deux ans auparavant une chauve-souris morte. De plus il existait la notion d'une lésion au niveau d'un pied, ayant saigné sans notion de morsure identifiée.

Quant à l'exposition indirecte au *Lyssavirus* par l'intermédiaire d'animaux domestiques, elle est probable car le patient était en contact avec 15 animaux de compagnie dont un chaton décédé en avril 2008 qui l'avait mordu auparavant (dont le cadavre n'a pas été retrouvé), et un chien décédé en 2008, dont le mauvais état de la dépouille n'a permis aucune analyse par le CNR rage. De plus il était en contact avec des animaux errants dont deux chats qui avaient disparu après morsures.

Au terme de l'enquête, l'origine de la contamination n'a pu être formellement identifiée.

V. Activité du centre de traitement anti rabique et mesures réglementaires

V.1. Activité du centre antirabique

De 2001 à 2007, le CTAR recevait entre 60 et 154 consultants chaque année. En 2008, suite à la survenue du cas de rage humaine, l'activité du CTAR a significativement augmenté (*Figures 5 et 6*).

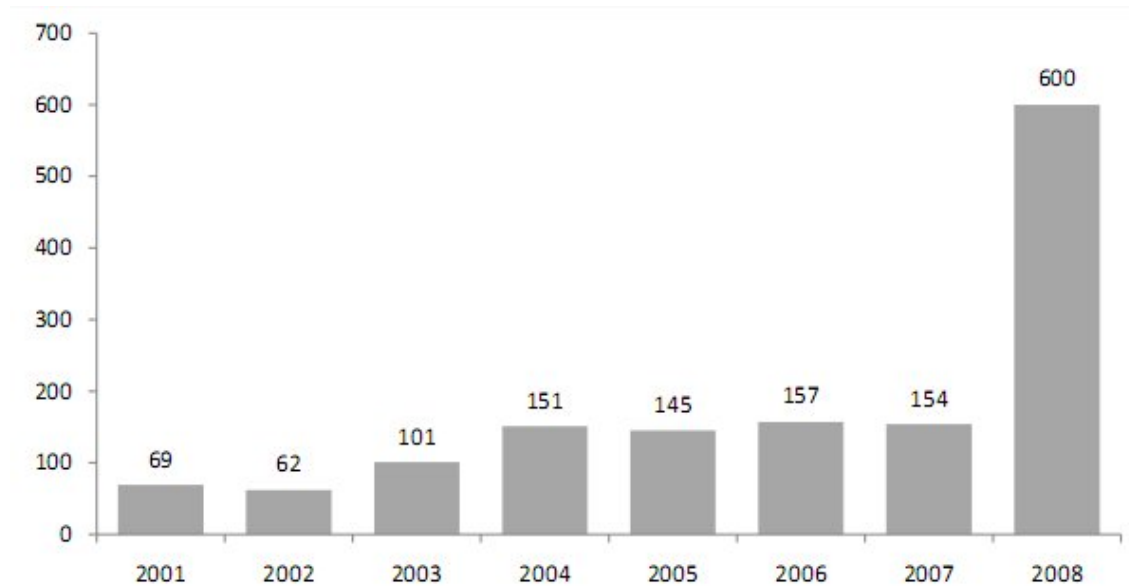


Figure 5 : Distribution annuelle des consultants visés au CTAR IPG de 2001 à 2008 (10)

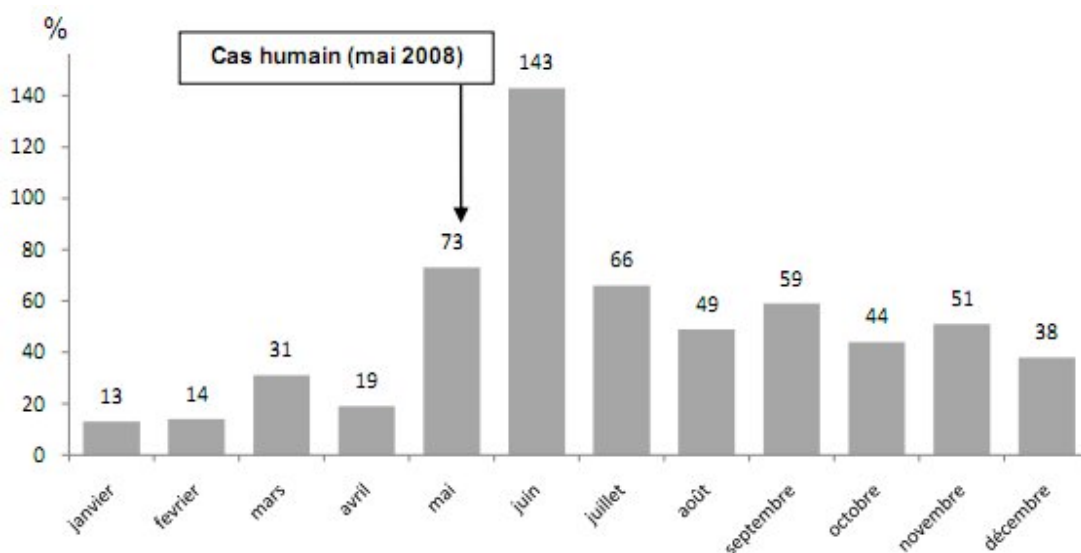


Figure 6 : Distribution des 600 sujets visés au CTAR en 2008, selon le mois de consultation.

V.1.1. Activité 2007

En 2007, sur les 154 patients pris en charge au CTAR, 147 soit 95,4%, ont été vaccinés. Quatorze patients (9%) ont été pris en charge à l'IPG pour une vaccination pré-exposition et 140 patients (91%) pour une vaccination post-exposition. Le nombre de consultations (un patient exposé peut venir consulter au CTAR entre une et trois fois) était de 347 soit environ 6 à 7 consultations par semaine et le nombre total de doses de vaccins injectées étaient de 472.

Les patients consultant en post-exposition étaient adressés dans 82,2% des cas par des professionnels de santé (111/135) et 12,6% des patients étaient venus d'eux même (*Figure 7*).

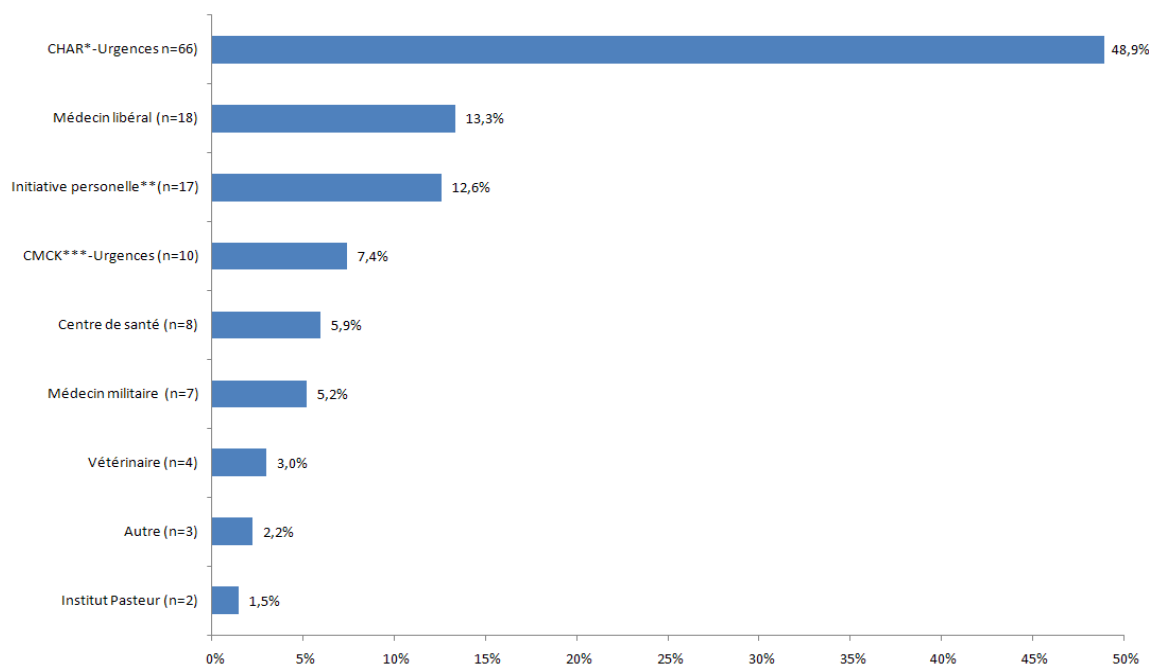


Figure 7 : Organisme ou personnes à l'origine de la consultation des patients ayant été vaccinés pour une post-exposition (n=138) au centre antirabique en 2007 (14)

* CHAR : Centre Hospitalier Andrée Rosemon (Cayenne).

**Concerne l'initiative personnelle du patient ou les conseils de sa famille et de son entourage (non médical).

***CMCK : Centre médico chirurgical de Kourou

Les chiens et les chauves-souris étaient à l'origine de 82,5% des expositions (Figure 8) et dans 29,6% des cas les animaux étaient sauvages ou errants. Quand le propriétaire de l'animal responsable de l'exposition était connu, l'animal était mis en surveillance. Seulement 30% des résultats de surveillance clinique complète de l'animal ont été fournis au CTAR.

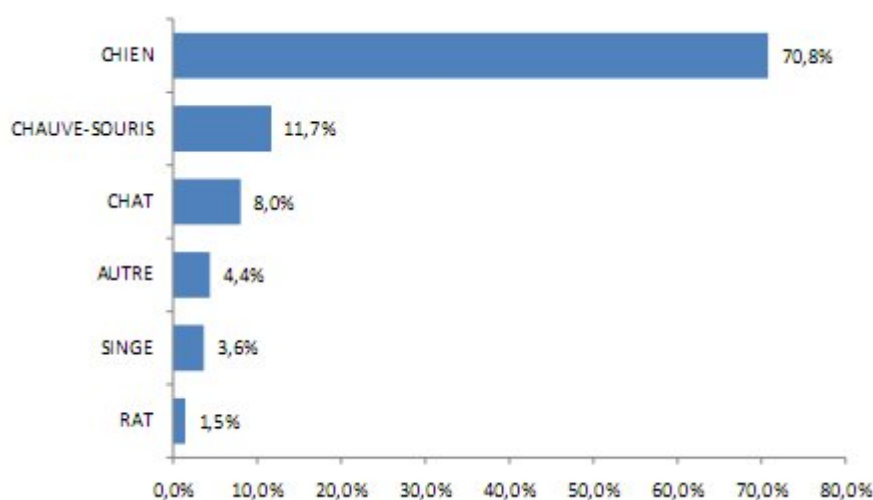


Figure 8 : Types d'animaux à l'origine de l'exposition au risque rabique en Guyane en 2007 (14)

V.1.2. Activité 2008

En 2008, 600 patients ont consulté au CTAR, incluant les 98 patients pris en charge autour du cas de rage humaine. Parmi les 502 patients ayant consulté en dehors de ceux pris en charge autour du cas de rage humaine, 38 (7,6%) ont été pris en charge dans le cadre d'une pré-exposition et 464 patients (92,4%) dans le cadre d'une post exposition. Parmi ces 464 patients, 378 nouveaux patients ont consulté de juin à décembre 2008 (après la survenue du cas de rage), soit 13,5 nouveaux patients par semaine. La prise en charge des 464 épisodes a nécessité 940 consultations soit environ 3 fois plus de consultations qu'en 2007 et la consommation de 1198 doses vaccinales.

Ils étaient adressés par un professionnel de santé dans 57,5% des cas (267/464) et étaient venus consulter d'eux même dans 40,5% des cas (*Figure 9*).

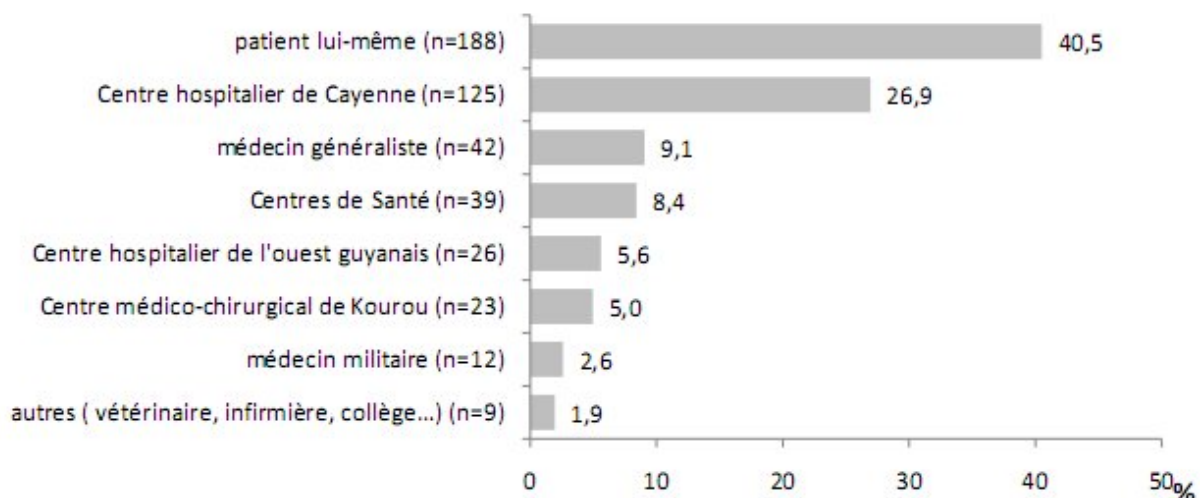


Figure 9 : Distribution des 464 consultants selon les organismes ou les personnes à l'origine de la consultation (10)

Les chiens et les chauves-souris étaient à l'origine de 72,4% des expositions (*Figure 10*). Dans 48,5% des cas (225/464), le propriétaire de l'animal mordeur était connu. En 2008, 181 animaux ont pu être mis en observation. Seulement 42% de résultats (76/181) des surveillances cliniques complètes a été remis au CTAR.

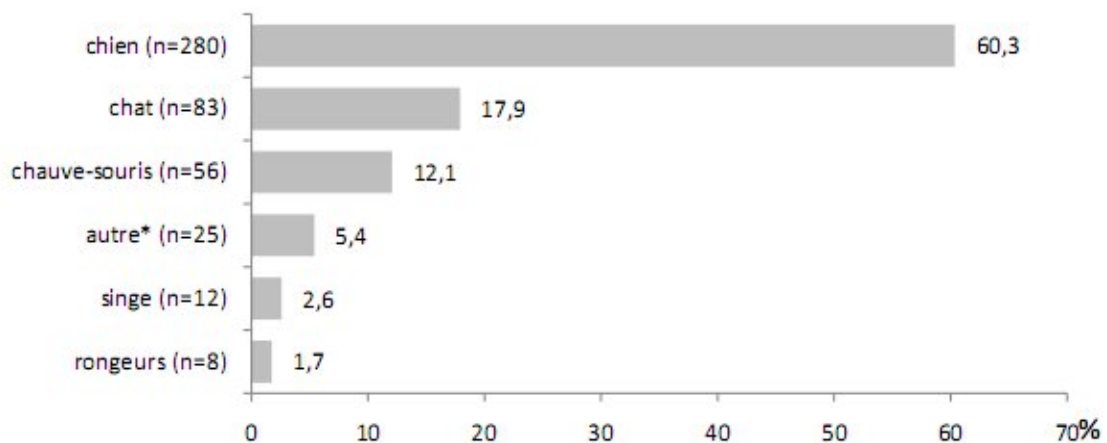


Figure 10 : Distribution des 464 consultants selon l'animal à l'origine de l'exposition (10)

Suite à l'augmentation de l'activité du CTAR, un médecin a été recruté. Afin d'améliorer la sensibilisation de la population Guyanaise au risque rabique, des documents d'information ont été réalisés et diffusés.

V.1.2. Activité 2009 (du 1^{er} Janvier au 30 Septembre)

511 consultations ont été effectuées au CTAR (*Tableau 2, Figure 11*) représentant une moyenne de 13 consultations par semaine, entre le 1^{er} janvier et le 30 septembre 2009 (à distance de la survenue du cas de rage humaine en mai 2008).

	1 ^{ère} consultation (J0)	2 ^{ème} consultation (J7)	3 ^{ème} consultation (J21)	Total
Nombre de consultations	248	153	110	511
Moyenne hebdomadaire (40 semaines)	6,2	3,8	2,8	13

Tableau 2 : Activités de consultation du CTAR du 1^{er} janvier au 30 septembre 2009.

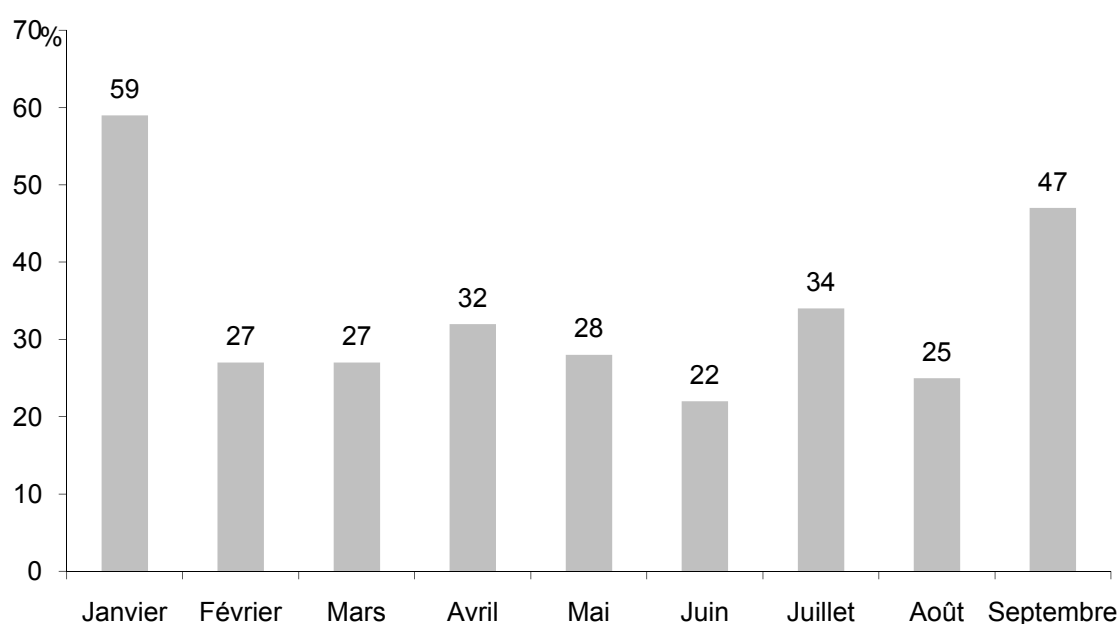


Figure 11 : Distribution mensuelle du nombre de nouveaux consultants au CTAR (1^{er} janvier - 30 septembre 2009).

La Figure 11 ne tient pas compte des sujets consultant pour une vaccination préventive.

Au total, 301 nouveaux patients ont eu une prise en charge post-exposition et 46 patients ont été pris en charge en pré-exposition (représentant 87 consultations soit 2,2 consultations par semaine). Du 1^{er} janvier au 30 septembre 2009, 864 doses vaccinales ont été administrées (pré et post exposition).

V.2. Mesures réglementaires

Le comité d'experts spécialisés « Santé animale » réuni en juin 2008, a donné un avis favorable à la mise en œuvre immédiate des mesures prévues par arrêté du 14 janvier 2008, dont l'application avait été différée de 6 mois (Afssa saisine n°2008-SA-0166).

La communauté des communes du centre littoral (CCCL) comprenant 6 communes (Cayenne, Macouria, Matoury, Montsinery Tonnegrande, Rémire Montjoly et Roura) a ouvert une fourrière provisoire à Roura en septembre 2008, en attendant la construction d'une fourrière définitive prévue en 2010. Avec l'aide de la police municipale, des rondes et captures d'animaux en divagation sont effectuées. Depuis son ouverture, 85% des animaux capturés étaient sans propriétaire et euthanasiés.

VI. Discussion

L'analyse de la situation épidémiologique de la Guyane vis-à-vis de la rage, réalisée par l'Afssa en septembre 2007 révélait que le risque rabique sur ce territoire déclaré indemne de rage était réel. D'une part, par la présence enzootique de rage desmodine pour laquelle les mesures de préventions ne sont pas spécifiques. En effet, il est impossible d'éradiquer le virus au sein de colonies de chauves-souris et les mesures préventives intéresseront donc les hôtes secondaires, et seront communes à celles pratiquées pour prévenir la rage canine. D'autre part par la présence de rage canine dans les états frontaliers notamment au Brésil.

Il était souligné, suite à cette analyse, et avant la survenue du cas de rage humaine que la vaccination antirabique des animaux domestiques et des bovins devait être rendue obligatoire; la mise en application a été différée de 6 mois à compter de janvier 2008. C'est au décours du cas de rage humaine en mai 2008 qu'elle a été mise immédiatement en application au mois de juin.

En ce qui concerne l'introduction des animaux domestiques sur le territoire Guyanais, en provenance de pays voisins, il est difficile de faire appliquer la réglementation visant à connaître le statut vaccinal de l'animal. En effet il existe des importations illégales d'animaux, notamment de chiens de chasse. Le projet de construction d'un pont sur l'Oyapock (fleuve frontière entre le Brésil et la Guyane) prévu pour 2010 pourrait de plus faciliter le passage de chiens d'un pays à l'autre.

Concernant la lutte contre les vecteurs de transmission, il a été ouvert une fourrière par la CCCL dès septembre 2008, permettant la capture d'animaux errants. Cette fourrière fonctionne par un système de rondes et sur appel de la police ou des habitants. Il s'agit seulement de la deuxième fourrière présente sur le territoire Guyanais, l'unique avant septembre 2008 étant située à Kourou. Un projet d'ouverture d'une fourrière sur Saint Laurent du Maroni est également présent mais non mis en place à l'heure actuelle.

L'application des mesures préventives reste difficile en Guyane, que ce soit l'application des lois (identification des animaux domestiques, vaccination antirabique, examen vétérinaire de l'animal mordeur...), les mesures préventives individuelles telles que maintenir son animal domestique à l'intérieur de l'habitation (attacher l'animal, clôturer la propriété), limiter l'entrée des chauves-souris dans les habitations ou dormir en forêt avec une moustiquaire. La configuration géographique de la Guyane rend l'application des mesures de prise en charge difficile. C'est le cas par exemple dans les communes du centre où la surveillance vétérinaire d'un animal mordeur n'est pas possible puisqu'il n'y a pas de vétérinaire. De même l'indication d'immunoglobulines oblige la victime à se rendre sur le CTAR à Cayenne, et nécessite parfois plusieurs jours de transport. Par conséquent il apparaît fondamental de sensibiliser la population, notamment si cette dernière est isolée.

Depuis mai 2008, on constate une augmentation significative du nombre de consultants au CTAR. En moyenne 12 patients étaient pris en charge en post exposition par mois en 2007, 17 patients (86 patients en 5 mois) de janvier à mai 2008, 54 (378 patients en 7 mois) de juin à décembre 2008 et 33 patients (301 patients en 9 mois) de janvier à septembre 2009. Le nombre de patients vus au CTAR a presque triplé depuis la survenue du cas de rage humaine en mai 2008 et la situation semble se stabiliser. Cette augmentation d'activité est probablement directement en rapport avec la sensibilisation de la population au risque rabique, grâce aux diverses campagnes d'information réalisées immédiatement après le diagnostic de rage humaine et à distance par l'IPG.

En 2008, parmi les patients consultants l'IPG en post exposition, 40,5% d'entre eux consultent d'eux même sans être adressé par un professionnel de santé, alors qu'en 2007 seulement 12,6% des patients consultant en post exposition viennent d'eux-mêmes. Ce qui signifie là encore que la population semble avoir une meilleure prise de conscience de l'existence du risque rabique. De même que la prise en charge des patients consultant l'IPG pour un traitement préventif a doublé du 1^{er} janvier 2009 au 30 septembre 2009 par rapport à ceux pris en charge en 2008 et 2007 (15,3% : 46/301 en 2009 contre 7,6% en 2008 et 9% en 2007).

En 2007 comme en 2008, le chien et le chat sont à l'origine de 78% des expositions au risque rabique et la chauve-souris à l'origine de 12% de celles-ci. En ce qui concerne les résultats de surveillance clinique complète des animaux dont le propriétaire était connu, ils ont été communiqués au CTAR seulement dans 30% des cas en 2007 et 42% des cas en 2008. Ces chiffres restent bas alors que la connaissance de ce résultat permet d'arrêter le traitement instauré si l'animal est indemne à J15. Une amélioration de la coopération entre la DSV, destinataire des certificats de visite vétérinaire et le CTAR devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients.

Après analyse du cas de rage humaine, on note que le diagnostic de rage a été évoqué relativement tardivement après le début des symptômes. Les signes cliniques aspécifiques au début de la maladie et l'absence de cas de rage humaine déclarée sur le territoire Guyanais depuis 1924 ont participé au retard diagnostic. Le diagnostic a été évoqué devant les signes d'encéphalopathie et avec la notion de morsure par un animal grâce à l'interrogatoire de la famille du patient. Il est possible que des cas de rage humaine soient passés inaperçus auparavant.

L'enquête épidémiologique a permis d'identifier les sujets contacts du cas. Parmi les 98 sujets contacts identifiés 81 ont bénéficié d'un traitement post exposition bien qu'aucun cas de transmission interhumaine, hormis iatrogène, ne soit cité dans la littérature jusqu'à ce jour. L'enquête vétérinaire a été réalisée par des agents de la DSV en étroite collaboration avec le CTAR de l'IPG.

Cette enquête illustre bien la difficulté à maîtriser le risque rabique sur le territoire Guyanais, de part la présence de chauves-souris vampire dans la forêt mais aussi en ville, de part la présence de nombreux animaux errants, et du fait d'une méconnaissance du risque rabique par la population, responsable d'une non application des mesures préventives. D'ailleurs le patient manipulait les chauves-souris mortes à mains nues, soignait les animaux errants, dormait en hamac sans moustiquaire, sans aucune vaccination préventive. Il avait été mordu par un chaton qui est mort peu après mais aucune déclaration n'avait été réalisée et donc aucune analyse effectuée.

VII. Conclusion

La survenue d'un cas de rage humaine autochtone en Guyane en mai 2008 confirme que la rage est un problème de santé publique sur ce territoire comme dans le reste de l'Amérique du Sud.

La gravité de la situation de la Guyane vis-à-vis de la rage a probablement été longtemps sous estimée, de part la difficulté à évoquer le diagnostic d'une maladie considérée éradiquée sur un territoire donné, maladie présentant de plus des symptômes aspécifiques, et de part un manque de sensibilisation de la population.

Depuis le cas de rage humaine, l'activité du CTAR a nettement augmenté. Cette augmentation est probablement le reflet d'une prise de conscience de la population grâce aux campagnes d'information réalisées dès la survenue de ce cas de rage.

Fin 2009, l'incidence des consultants mordus ou griffés par une chauve-souris semble être en augmentation. De plus, pour la première fois en Guyane, le virus rabique a été isolé chez une chauve-souris frugivore, du genre *artibeus* qui a mordu une patiente qui essayait de la prendre. Cet évènement devrait participer à améliorer à nouveau la sensibilisation des guyanais.

BIBLIOGRAPHIE

1. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur le risque actuel de contamination humaine et animale par le virus de la rage (génotype 1) en Guyane et sur les mesures de prophylaxie à mettre en œuvre, le cas échéant (14 septembre 2007).
2. Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane, 2006 ; 1.
3. Dacheux L., Peigue-Lafeuille H., Bourhy H. Virus de la rage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie clinique, 90-55-0165, 2009.
4. Rotivel Y., Goudal M. Rage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie/Maladies infectieuses, 4-284-B-10, 2007.
5. Rapport du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique en France « Recommandations relatives à la conduite à tenir dans l'entourage d'un cas de rage humaine » (18 juin 2004).
6. Peigue-Lafeuille H., Bourhy H., Abiteboul D., et al. La rage humaine en France en 2004 : état des lieux et conduite à tenir. *Med Mal Infect* 2004 ; 34 : 551-60.
7. La rage chez les chauves-souris. Communiqué de presse. Institut Pasteur. 27 juin 2007.
8. Rotivel Y., Goudal M., Simons de Fanti. Prophylaxie de la rage humaine en France. *Med Mal Infect* 2001 ; 31 Suppl 2 : 193-201.
9. Rotivel Y., Goudal M. La rage : nouveaux aspects d'une vieille maladie. *Antibiotiques* 2006 ; 8 : 114-122.
10. Berger F., Boisvert M., Queuche F., et al. Centre de traitement antirabique (CTAR) de l'Institut Pasteur de la Guyane. Bilan d'activité, année 2008.
11. Arrêté du 5 septembre 2008 relatif à des mesures de lutte contre la rage en Guyane et à l'introduction de carnivores domestiques en Guyane. Ministère de l'agriculture et de la pêche.
12. Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane, 2005 ; 12:1-5.
13. Mahamat A., Djossou F., Meynard JB. Gestion de risque autour d'un cas autochtone de rage humaine. *Med Mal Infect* 2009 ; 39 S1-S1.
14. Synthèse des résultats des activités de consultation et de vaccination du centre antirabique de l'Institut Pasteur de la Guyane pour l'année 2007. Document n°11/IPG/EPID/2008.