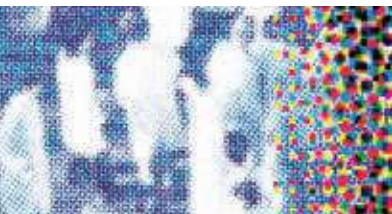
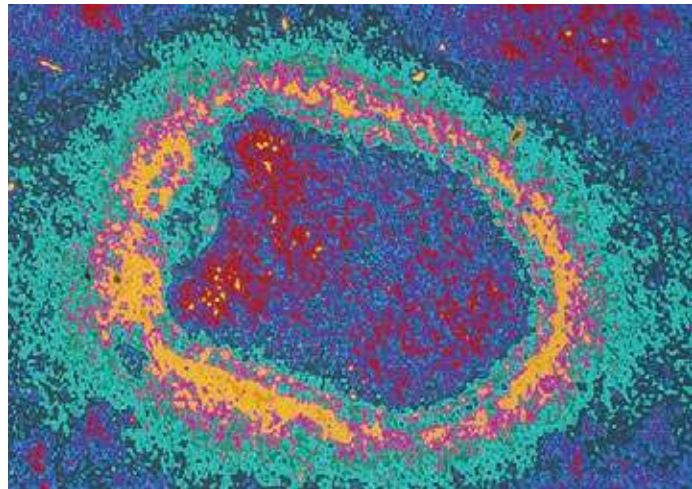


Pathologies

L'Institut Pasteur
le Réseau International
des Instituts Pasteur
&
La rage

« Le savoir est le
patrimoine de l'humanité »
Louis Pasteur



La lutte contre les maladies infectieuses



L'Institut Pasteur contribue à la prévention et au traitement des maladies, notamment infectieuses, par la recherche, la formation et des actions de santé publique.

Les maladies infectieuses provoquées par des pathogènes (**virus, bactéries, parasites** ou **champignons**) tuent chaque année 13 millions de personnes dans le monde.

> La mobilisation des chercheurs

L'Institut Pasteur et le Réseau International consacrent une grande partie de leurs ressources à la recherche sur ces pathologies infectieuses (Sida, tuberculose, paludisme...) et émergentes (SRAS, grippe, dengue, hépatites, fièvre du Nil occidental...).

> La diffusion du savoir

Afin que les résultats de ces travaux bénéficient aux populations concernées, l'Institut Pasteur a noué des partenariats étroits avec des institutions de recherche dans ses domaines d'activité et avec de grands acteurs institutionnels nationaux et internationaux, publics ou privés. L'objectif est de contribuer à l'amélioration de la santé humaine par la recherche fondamentale, la surveillance et l'alerte, ainsi que par le développement de nouveaux outils de diagnostic et la mise au point de médicaments et de vaccins.

GLOSSAIRE

Virus : agent infectieux invisible au microscope optique. Se distingue des bactéries par le fait qu'il ne possède qu'un seul type d'acide nucléique ARN ou ADN.

Bactérie : micro-organisme unicellulaire sans noyau, visible seulement au microscope, dont les deux principales formes sont sphérique (coque) ou allongée (bacille).

Parasite : organisme animal ou végétal qui vit aux dépens de son hôte.

Champignon : organisme unicellulaire filamenteux qui se multiplie dans un milieu favorable en pouvant entraîner des maladies (aspergilliose, mycose...).



La rage

EN CHIFFRES

- Au moins **55 000 personnes** meurent de la rage chaque année dans le monde.
- **30 à 50 % des décès** surviennent chez **des enfants de moins de 15 ans**.
- **L'Asie et l'Afrique** concentrent **plus de 90 % des cas** de rage humaine.
- **14 millions de personnes** environ reçoivent chaque année une prophylaxie post-exposition après contact avec un animal potentiellement porteur du virus de la rage.

Source : OMS

La transmission par les animaux sauvages

Dans le monde, de nombreuses espèces sauvages hébergent des variants du virus de la rage : la mangouste en Afrique du Sud ; le chacal dans le reste de l'Afrique, le renard polaire en Alaska et au nord du Canada, le renard roux en Europe et en Amérique du Nord, le raton laveur aux Etats-Unis, les chauves-souris « vampires » en Amérique Latine...

La rage, infection mortelle du système nerveux, tue chaque année au moins 55 000 personnes dans le monde. Pourtant, un vaccin efficace existe depuis son élaboration par Louis Pasteur en 1885.

> Une maladie létale d'origine animale

La rage est une maladie quasiment toujours mortelle dès lors que les premiers symptômes (anxiété, confusion) sont apparus. Due à plusieurs virus du genre *Lyssavirus*, auxquels sont sensibles tous les mammifères, elle est transmise de l'animal à l'homme essentiellement par exposition à de la salive infectée. Responsable de 90 % des cas de rage humaine, le chien est le principal vecteur de la maladie, qui est également véhiculée par la faune sauvage (chauves-souris, loups, renards...).

> Epidémiologie

La rage animale est très largement répandue sur le globe, en particulier en Afrique et en Asie. Les enfants, qui peuvent jouer avec des chiens errants, sont parmi les plus exposés. Dans les Amériques et en Europe, la rage des chauves-souris constitue désormais le principal risque pour l'homme.

> Une lutte sur tous les fronts

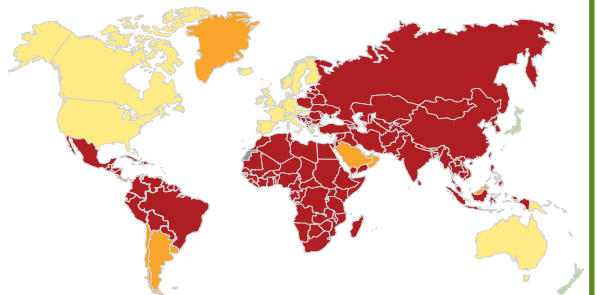
Un pourcentage important de la population mondiale n'a toujours pas accès au vaccin préventif ni à la prophylaxie post-exposition. Par ailleurs, il n'existe encore aucun moyen de « guérir » la maladie une fois les symptômes apparus. Il est donc essentiel de sensibiliser les populations les plus vulnérables, d'améliorer les outils de diagnostic précoce et de trouver des molécules antivirales actives contre les *Lyssavirus*.

Enfin, la stratégie la plus efficace pour prévenir la rage chez l'homme passe par l'élimination du virus chez l'animal grâce à la vaccination.

Répartition du risque de rage à l'échelle mondiale

Source : OMS

- Risque élevé
- Risque moyen
- Risque faible
- Aucun risque





Joseph Meister, premier bénéficiaire du traitement post-exposition contre la rage, administré par Louis Pasteur.

Louis Pasteur et la vaccination contre la rage

En 1885, Louis Pasteur obtient son premier succès contre la rage avec la vaccination de Joseph Meister, 9 ans, qui présente des morsures profondes et multiples. En 1886, après plus de 700 inoculations réussies, Pasteur lance une souscription internationale pour ouvrir, en 1887, un institut dédié au traitement contre la rage et à l'étude de la science pasteurienne. L'Institut Pasteur est né.

À SAVOIR

La **Journée mondiale** de la rage a lieu le **28 septembre** depuis 2007. Elle a pour but de sensibiliser les populations locales et de leur faire connaître :

- les effets de la maladie chez l'homme et l'animal,
- les mesures de prévention existantes,
- les moyens d'éliminer la rage humaine en axant la lutte sur les réservoirs animaux.

www.rabiescontrol.net

La pathologie

La rage est une zoonose, maladie qui se transmet de l'animal à l'homme. Chaque espèce est infectée par un type spécifique de virus.

> Transmission

La rage n'est pas contagieuse d'homme à homme, sauf en cas de greffe ou transplantation d'organe. Présent dans la salive de l'animal en fin de maladie, le virus rabique se transmet par morsure, griffure ou léchage sur la peau ou sur une muqueuse. Il existe trois catégories de contact selon leur degré de risque : avoir touché ou nourri des animaux suspects, sans qu'il y ait de dommage cutané ; avoir subi de petites griffures sans saignement ou un coup de langue sur une peau égratignée ; souffrir d'une morsure ou avoir été au contact très proche de chauves-souris.

> Symptômes et évolution clinique

Le virus rabique est neurotrope : il modifie le fonctionnement du système nerveux. Il ne provoque pas de lésions anatomiquement visibles du cerveau, mais perturbe le fonctionnement des neurones, notamment de ceux qui régulent l'activité cardiaque ou la respiration.

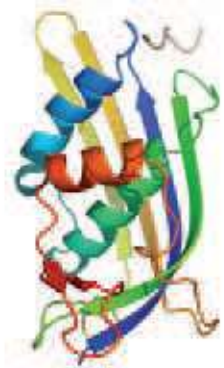
La durée de la phase d'incubation est très variable : de quelques jours à quelques mois. La phase symptomatique débute ensuite le plus souvent par une difficulté à avaler et des troubles neuropsychiatriques (anxiété et agitation). Une peur non raisonnée de l'eau, appelée hydrophobie, est parfois présente en fin de maladie. L'évolution se fait vers le coma et la mort en quelques jours, souvent par arrêt respiratoire.

> Vaccination et traitement

Il existe des vaccins sûrs et efficaces pour prévenir la rage chez les animaux comme chez l'homme. Ils sont utilisables avant et après une exposition présumée.

La vaccination préventive est recommandée chez tous les individus qui habitent ou voyagent dans des zones endémiques ou qui sont exposés au risque de rage du fait de leur profession.

La prophylaxie post-exposition commence par un nettoyage minutieux au savon et à l'eau de la plaie ou du point de contact. Le plus rapidement possible, idéalement dans les premières heures suivant l'exposition et dans tous les cas avant l'apparition des premiers symptômes, il faut procéder à la vaccination (4 ou 5 injections réparties sur un mois), associée à une sérothérapie en cas de contact grave ou chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli.



Structure tridimensionnelle d'une protéine de matrice d'un Lyssavirus.



Les axes de recherche

Depuis la mise au point du vaccin antirabique par son fondateur à la fin du XIX^e siècle, l'Institut Pasteur joue un rôle de premier ordre dans la prévention et le contrôle de la maladie à l'échelle mondiale.

> Les études épidémiologiques et génétiques

Plusieurs équipes à Paris et dans le Réseau International des Instituts Pasteur sont impliquées dans des programmes de recherche sur l'épidémiologie de la rage humaine et animale. A l'Institut Pasteur, l'Unité postulante dynamique des *Lyssavirus* et adaptation à l'hôte, qui est aussi Centre National de Référence (CNR) de la rage et Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé (CCOMS), a publié la première analyse génomique et l'étude de l'évolution de tous les génotypes de *Lyssavirus* connus.

La phylogéographie du virus chez le chien fait l'objet d'un travail collaboratif entre les chercheurs de Paris, Dakar, Bangui et Côte d'Ivoire. Ceux de l'Institut Pasteur d'Iran ont démontré le rôle central des loups dans la transmission de la maladie dans leur pays.

Enfin les chercheurs de l'Institut Pasteur du Cambodge ont estimé le nombre réel des cas humains dans le pays, mettant en évidence une infection qui reste négligée.

GLOSSAIRE

Hydrophobie : en phase terminale de la rage, la vue de liquide peut provoquer une peur non raisonnable et le contact entraîner des sensations de brûlure intolérables.

Phylogéographie : étude des principes et des processus gouvernant la distribution géographique des lignées généalogiques, par exemple d'un virus.

Puce à ADN : ensemble de molécules d'ADN ordonnées sur une petite surface (verre, silicium, plastique) afin d'analyser l'expression des gènes dans une cellule, un tissu, un organe, etc.

Sérum : liquide sanguin débarrassé des cellules et des protéines de la coagulation qui contient des anticorps solubilisés. Le sérum purifié d'un cheval vacciné contre la rage, utilisé en injection, assure une protection immédiate en cas de morsure contaminante.

RABMEDCONTROL : Contrôler la rage en Afrique du Nord

Ce projet financé par l'Union européenne, auquel participent les Instituts Pasteur à Paris, de Tunis, du Maroc et d'Algérie, implique de nombreux établissements de neuf pays du pourtour méditerranéen.

Son but : collecter des données épidémiologiques et virologiques sur les formes humaines et animales en Afrique du Nord pour une meilleure prévention et prise en charge de la maladie. Ces études pluridisciplinaires permettront de mieux comprendre la répartition des populations de chiens et de chauves-souris ainsi que les comportements des populations humaines qui influeraient sur la dynamique de la rage.

→ www.rabmedcontrol.org



> Améliorer le diagnostic

La prise en charge de la rage repose largement sur le diagnostic afin d'agir avant l'apparition des premiers symptômes. À Paris, l'Unité postulante dynamique des *Lyssavirus* et adaptation à l'hôte, en collaboration avec des chercheurs des Instituts Pasteur à Madagascar, à Dakar et au Cambodge a validé une méthode de diagnostic biologique précoce fondée sur des prélèvements de salive et une biopsie de peau.



Le chien est le premier vecteur de la rage dans le monde.

Par ailleurs, l'élaboration et l'utilisation de puces à ADN a permis de montrer leur intérêt dans la recherche de nouveaux rhabdovirus et dans le diagnostic des infections du système nerveux central, en particulier de la rage.

> Les vaccins et traitements

Un nouveau schéma d'administration du vaccin à usage humain par voie intradermique, plus économique et aussi efficace que le schéma actuel, a récemment été validé au CNR et au CCOMS de la rage à Paris. Les Instituts Pasteur de Tunis et d'Algérie, associés aux trois Instituts du Vietnam, sont également impliqués dans le développement de vaccins et sérums antirabiques à usage humain.

Une équipe à Tunis teste, quant à elle, un vaccin vétérinaire conférant une immunité durable contre le virus canin. Elle a mis au point une technique de culture qui n'utilise aucun composant d'origine humaine ou animale.

L'Unité postulante dynamique des *Lyssavirus* et adaptation à l'hôte participe à l'un des plus gros programmes de recherche européen de génomique structurale (www.vizier-europe.org), qui vise à comprendre par l'étude de leur structure tridimensionnelle le rôle et les interactions entre les molécules virales impliquées dans la multiplication du virus dans l'organisme. Une autre équipe à Paris, celle de l'Unité postulante des stratégies antivirales, recherche des molécules actives contre le virus de la rage et étudie les phénomènes de réplication afin d'identifier des cibles thérapeutiques.

> Les recherches en immunologie

L'Unité de neuro-immunologie virale étudie le dysfonctionnement neuronal qui fait suite à l'infection et les conséquences immunologiques qui y sont liées.

Une autre approche consiste à tester le pouvoir inhibiteur de molécules ciblées sur la multiplication virale. Cette méthode a notamment permis d'identifier un immuno-inhibiteur naturel qui exacerbe les encéphalites rabiques chez la souris. Il convient désormais de le neutraliser.

> Les transferts de savoir

Les instituts du Réseau International organisent régulièrement des cours, ateliers et séminaires sur la rage : prophylaxie de la rage humaine au Cambodge ; nouvelle organisation des centres antirabiques, remise à jour sur la prophylaxie post-exposition et la vaccination préventive, formation à la pharmacovigilance des vaccins à Madagascar ; diagnostic en laboratoire à Ho Chi Minh Ville...

Par ailleurs, un cours sur la rage a été co-organisé à Shanghai avec l'OMS, le CDC chinois et l'Institut Pasteur de Shanghai – Académie des Sciences de Chine.

La surveillance de la rage en France

Le Centre National de Référence de la rage à l'Institut Pasteur assure la surveillance épidémiologique de la rage en France. Il coordonne 66 centres de traitement antirabique et 21 antennes, dans lesquels près de 8 600 consultations ont été effectuées en 2008, donnant lieu à plus de 4 500 traitements post-exposition.

À SAVOIR

- Les Instituts du RIIP ont administré **500 000 doses** de vaccin antirabique dans le monde en 2008.
- Le réseau **AfroREB** réunit les experts de la rage des Instituts Pasteur en Afrique sub-saharienne et au Maghreb, avec pour objectifs le partage d'informations et l'amélioration des programmes de lutte contre la maladie dans les pays concernés. www.afroreb.info

Au Centre National de Référence de la rage à Paris, les chercheurs surveillent depuis 12 ans l'évolution en Europe de l'incidence de la rage dans les colonies de chauves-souris. Il existe un risque potentiel de passage à l'homme des *Lyssavirus* qui y sont présents, ce qui justifie d'interdire l'accès à certaines grottes. L'animal a déjà été à l'origine de quatre cas humains sur le continent depuis 1985. Des variants viraux plus infectieux pourraient apparaître.

Perspectives

> Améliorer le diagnostic et les traitements

Les chercheurs de l'Unité postulante dynamique des *Lyssavirus* et adaptation à l'hôte à l'Institut Pasteur explorent une piste thérapeutique innovante fondée sur le rôle d'une protéine de matrice des *Lyssavirus* qu'ils cherchent à bloquer.

Pour l'heure, face à l'absence de solution thérapeutique lorsque le virus a atteint le système nerveux, la prévention de la rage humaine repose largement sur la précocité du diagnostic et l'amélioration de l'accès à la prophylaxie post-exposition. Les recherches récentes prouvent qu'il est possible de concevoir des vaccins moins coûteux sans affecter leur efficacité.

> D'un *Lyssavirus* à l'autre

Les populations des pays développés comme celles des pays en développement peuvent être exposées à de nombreux variants. Il importe de mettre au point des produits biologiques (vaccins et immunoglobulines antirabiques) au spectre d'activité plus large, notamment face aux variants viraux circulant dans les colonies de chauves-souris.

> La lutte contre les maladies neuro-dégénératives

Le virus de la rage ne se propage qu'entre neurones vivants. Partant de cette constatation, l'équipe du Laboratoire de Neuro-immunologie virale de l'Institut Pasteur cherche à mieux comprendre les interactions entre virus et neurones. Leurs travaux pourraient aussi s'appliquer aux neurones cibles de phénomènes de dégénérescence.

> Éradiquer la rage canine

Le problème de la rage ne pourra être résolu sans un meilleur contrôle du réservoir canin, première source de la maladie humaine dans le monde. À Paris, les chercheurs travaillent ainsi sur le développement d'un vaccin vétérinaire parentéral à spectre élargi.

D'autres travaux portent sur la mise au point d'un vaccin oral destiné aux chiens errants dans les zones d'endémie. En France, dans les années 1990, une technique similaire avait éliminé la rage des renards en quelques années seulement.

Les unités travaillant sur la rage à l'Institut Pasteur

- Unité Dynamique des *Lyssavirus* et Adaptation à l'Hôte
- Unité des Stratégies antivirales
- Laboratoire de Neuro-immunologie virale



Enfant cambodgien mordu par un chien potentiellement enragé.

À SAVOIR

- L'OMS estime que la prophylaxie post-exposition permet d'éviter environ **300 000 décès par an** en Asie et en Afrique.
- Le **coût moyen** des vaccinations antirabiques est compris **entre 40 et 49 dollars en Afrique et en Asie**, alors que le salaire moyen par personne s'élève à un ou deux dollars par jour dans la plupart des pays endémiques.

Les Instituts du Réseau International qui travaillent sur la rage

- Institut Pasteur d'Algérie
- Institut Pasteur de Bangui (CCOMS), RCA
- Institut Pasteur du Cambodge
- Institut Pasteur de Côte d'Ivoire
- Institut Pasteur de Dakar, Sénégal
- Institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville, Vietnam
- Institut Pasteur d'Iran (CCOMS)
- Institut Pasteur de Madagascar
- Institut Pasteur du Maroc
- Institut Pasteur de Nha Trang, Vietnam
- Institut Pasteur de Tunis
- NIHE de Hanoi, Vietnam

L'Institut Pasteur : une présence mondiale

L'Institut Pasteur
et le Réseau
International
travaillent en étroite
collaboration avec l'OMS.



Fondation privée reconnue d'utilité publique, l'Institut Pasteur exerce trois missions au service de l'intérêt général depuis sa création, en 1887 : recherche, santé publique et formation.

À la source de plusieurs disciplines – microbiologie, immunologie, biologie moléculaire – il est l'un des centres de recherche biomédicale les plus reconnus au monde.

CONTACTS :

25 - 28, rue de Docteur Roux
75724 Paris Cedex 15

Tél : +33 (0)1 40 61 36 92

Fax : +33 (0)1 45 68 89 52

E-mail : dai@pasteur.fr

Site Internet :

www.pasteur.fr

www.pasteur-international.org

Il est au cœur d'un Réseau International d'une trentaine d'Instituts sur les cinq continents qui, pour la plupart, sont des entités indépendantes relevant chacune des autorités de leur pays.

Ces Instituts associés dans des partenariats et des collaborations en matière de recherche scientifique, de formation et de missions de santé publique partagent les mêmes valeurs et objectifs.

