



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

**LA RAGE CHEZ LES CHIROPTERES EN FRANCE
METROPOLITAINE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le vendredi 19 juin 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Capucine CORA**
née le 25 Aout 1984 à Metz (57)

Membres du Jury

Président : M. Christophe GANTZER, Professeur en Microbiologie environnementale,
Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Jean-Marie BARADEL, Docteur en Sciences Pharmaceutiques,
CHU BRABOIS
M. Jacques BARRAT, Docteur Vétérinaire, Afssa NANCY

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Gérald CATAU
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du CEPH : (Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)	Jean-Michel SIMON
Doyen Honoraire : Claude VIGNERON	Professeur Emérite : Gérard SIEST
Professeurs Honoriaires	Maîtres de Conférences Honoriaires
Thérèse GIRARD Michel JACQUE Lucien LALLOZ Pierre LECTARD Vincent LOPPINET Marcel MIRJOLET François MORTIER Maurice PIERFITTE Louis SCHWARTZBROD	Marie-Claude FUZELLIER Françoise HINZELIN Marie-Andrée IMBS Marie-Hélène LIVERTOUX Jean-Louis MONAL Marie-France POCHON Anne ROVEL Maria WELLMAN-ROUSSEAU
	Assistante Honoraire Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie Clinique
Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Adel FAIZ.....	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie

Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

ASSISTANT

Annie PAVIS.....	Bactériologie
------------------	---------------

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Jeannine GOLEC.....	Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A Monsieur le Professeur Christophe GANTZER
Professeur de Microbiologie environnementale.

Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en présidant le jury de ma
thèse.

Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur Jean-Marie BARADEL,

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail, de l'avoir dirigé, d'y avoir apporté vos connaissances, votre rigueur, et surtout votre temps, toujours avec gentillesse.

Vous m'avez également fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.

Soyez assuré de ma sympathie, et veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance ainsi que de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jacques BARRAT,
Vous avez spontanément accepté de juger mon travail.
Veuillez trouver ici, l'expression de ma gratitude de mon respect.

A mes parents

Vous avez toujours cru en moi et m'avez soutenue dans les choix qui étaient et sont les miens. Merci de votre soutien et de votre patience. Petite attention particulière pour maman qui m'a supportée durant ces dernières années, je vous aime.

A ma sœur

Merci pour ta présence tout au long de ces années d'études, pour ton écoute, pour nos moments de complicité. C'est en grande partie grâce à toi si j'ai été si heureuse et protégée durant mes années collèges, mes années lycée et enfin mes années fac, sans ton soutien et ta force, je ne serai pas là où j'en suis aujourd'hui. Je t'aime très fort.

A Bertrand

Tu m'as permis de me rendre compte que ce qui nous arrive dans la vie ne dépend que de nous-mêmes, qu'avec un peu de concentration, de motivation et de soutien, nous sommes tous capables d'avancer et de se responsabiliser. Je te remercie pour ta précieuse aide et ton soutien dans ce travail qui est un peu le tien. "A deux pour aller plus vite et plus haut". Je t'aime.

A mes grands-parents, grâce à vous, nous avons réussi à trouver un équilibre familial, vous êtes profondément dans chacun des cœurs de la famille Cora. Avec tout mon amour.

A Sandra, à Amélie, à Nadège, à Samira, à Justine, à Anne, à Mélanie, à Karen, à Emeline, à mes amis de la boxe, de la fac, merci pour votre soutien, vous m'avez permis de devenir forte et de me surpasser tout en passant de bons moments de détente. Avec toute ma tendresse.

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



INTRODUCTION	17
I. Le virus de la rage.....	18
I.1. L'agent causal : les lyssavirus des chiroptères	18
I.1.1. Taxonomie des lyssavirus	18
I.1.1.1. Morphologie	18
I.1.1.2. Structure.....	19
I.1.1.3. Le cycle viral des lyssavirus.....	20
I.1.1.4. Le mode de réPLICATION du virus	21
I.1.1.5. Les récepteurs du virus de la rage	22
I.2. La résistance des lyssavirus	22
I.3. La classification des lyssavirus et épidémiologie.....	23
I.3.1. Les virus en cause en Europe et dans le reste du monde.....	23
I.3.2. Les lyssavirus en Europe.....	24
I.3.3. Les lyssavirus dans le reste du monde	25
I.3.4. Les chiroptères en France.....	27
I.3.4.1. Ecologie et éthologie des chiroptères	27
I.3.5. Epidémiologie de la rage chez les chiroptères.....	30
I.3.6. Situation épidémiologique de la rage des chiroptères en Europe.....	31
I.3.6.1. Distribution en Europe.....	31
I.3.6.2. Les cas européens de rage humaine liée à ces virus recensés dans la littérature	32
I.3.6.3. Espèces de chauves-souris atteintes en Europe	33
I.3.7. Situation épidémiologique en France	37
I.3.7.1. Faits marquants en 2007	38
I.3.7.2. Espèces de chauves-souris atteintes en France.....	39
I.3.8. La rage des chauves-souris dans le reste du monde	40
II. Source de contamination et mode de transmission de la maladie	46
II.1. Matière virulente.....	46
II.1.1. La transmission de l'animal à l'homme	47
II.1.2. La transmission interhumaine	47
II.1.3. Les populations à risque et leur degré d'exposition	47
II.1.3.1. Exposition de la population générale.....	47
II.1.3.2. Exposition de la population à risque.....	48

III. La rage clinique	50
III.1. Généralités	50
III.2. La rage chez l'homme.....	50
III.2.1. Incubation	50
III.2.2. Période prodromique.....	51
III.2.3. Phase d'état	51
III.3. La pathogénie chez les chauves-souris	52
III.4. Le diagnostic.....	53
III.4.1. Les prélèvements	53
III.4.1.1. Le choix et la gestion des prélèvements	53
III.4.1.2. Respect des bonnes pratiques cliniques.....	54
III.4.2. Méthodes de diagnostic.....	54
III.4.2.1. Méthode post-mortem	55
III.4.2.2. Méthode intra-vitam	55
IV. Traitement, prophylaxie et recommandations	56
IV.1. Les traitements	56
IV.1.1. Les vaccins.....	56
IV.1.1.1. Vaccins préparés à partir de tissu cérébral d'animaux adultes.....	56
IV.1.1.2. Vaccins préparés à partir de tissu cérébral d'animaux nouveau-nés.....	56
IV.1.1.3. Vaccins préparés à partir d'embryons de canards.....	56
IV.1.1.4. Vaccins préparés en culture cellulaire.....	57
IV.1.1.5. Les vaccins préparés par génie génétique	58
IV.1.1.6. Les effets secondaires des vaccins	58
IV.1.1.7. Immunité antirabique: données biologiques	59
IV.1.2. Les immunoglobulines antirabiques	62
IV.1.2.1. Les immunoglobulines antirabiques équines (ERIG)	62
IV.1.2.2. Les immunoglobulines antirabiques d'origine humaine (HRIG).....	62
IV.2. La prophylaxie.....	63
IV.2.1. Définition de l'exposition	63
IV.2.2. Mesures de réduction du risque, organisation de la prophylaxie.....	65
IV.2.2.1. Comportement après exposition.....	65
IV.2.2.2. Consultation d'un médecin libéral	65
IV.2.2.3. Consultation d'un centre antirabique	66

IV.2.3.	La vaccination préventive	69
IV.2.3.1.	Principes généraux	69
IV.2.3.2.	Protocole de vaccination antirabique préventive ou avant exposition	69
IV.2.4.	Le traitement antirabique (post-exposition).....	70
IV.2.4.1.	Traitement antirabique chez les sujets non vaccinés préventivement.....	70
IV.2.4.2.	Protocole de traitement antirabique chez les sujets préalablement vaccinés contre la rage	71
IV.3.	Les recommandations	71
IV.3.1.	Moyens d'information sur la rage.....	72
V.	<i>Le réseau de surveillance et le rôle du pharmacien d'officine</i>	75
V.1.	Mise en place du réseau de surveillance	75
V.1.1.	Organisation et fonctionnement du réseau de surveillance de la rage chez les chiroptères en France métropolitaine	75
V.1.2.	Les objectifs du réseau de surveillance épidémiologique de la rage des Chiroptères en France métropolitaine	79
V.1.3.	Sensibilisation des acteurs du réseau	81
V.1.3.1.	Les acteurs nationaux	81
V.1.3.2.	Les acteurs locaux	84
V.1.3.3.	Sensibilisations des acteurs	85
V.1.4.	Financement du réseau	87
V.2.	Rôle du pharmacien d'officine dans le réseau de surveillance	88
V.2.1.	Circuit sujet	89
V.2.2.	Circuit animal	89
V.2.3.	Rôle du pharmacien d'officine et la rage chez les chauves-souris.....	90
V.2.3.1.	Le pharmacien et le risque de rage humaine	91
CONCLUSION.....	92	
<i>Annexe I.....</i>	93	
<i>Annexe II</i>	97	
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	99	

Abréviations :

ABLV : Australian bat lyssavirus

ADN : Acide désoxyribonucléique

Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AM : Arrêté ministériel

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire

BEMRAF : Bulletin épidémiologique mensuel de la rage animale en France

BPL : Bêtapropiolactone

CAR : Centre antirabique

CDC : Center for disease control and prevention

CHG : Centre hospitalier général

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNR : Centre national de référence

CNRR : Centre national de référence de la rage

CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France

DDASS : Direction départementale d'action sanitaire et sociale

DGAI : Direction générale de l'alimentation

DGS : Direction générale de la santé

DSV : Direction des services vétérinaires

EBLV : European bat lyssavirus

ERA : Evelyn- Rokitnicki-Abelseth

ERIG : Equine anti-rabies immunoglobulin

GT : Génotype

HDCV : Human diploid cell vaccine

HRIG : Human anti-rabies immunoglobulin

InVS : Institut de veille sanitaire

IP : Institut Pasteur

LCR: Liquide céphalorachidien

LEP : Low egg passage

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCECV : Purified chicken embryo cell vaccine

PDEV : Purified duck embryo vaccine

PED : Pays en voie de développement

PM : Pitman moore

PV: Pasteur virus

PVRV : Purified vero cell rabies vaccine

RFFIT : Rapide fluorescent focus inhibition test

RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction

SFEPM : Société française pour l'étude et la protection des mammifères

SMBV : suckling mouse brain vaccine

VRG : Vaccin recombinant

Liste des figures

Figure 1: Visualisations par microscopie électronique du virus de la rage.....	19
Figure 2: Représentation schématique du virus de la rage.....	20
Figure 3: Cycle viral du virus de la rage (4)	21
Figure 4: Répartition connue des souches de EBL1 et EBL2 chez les chauves-souris en Europe (9)	25
Figure 5: arbre phylogénétique des lyssavirus obtenu par comparaison des séquences partielles nucléotidiques de l'éctodomaine de la glycoprotéine (13).....	26
Figure 6: photographie d'une Pipistrelle commune (<i>Pipistrellus pipistrellus</i>) prise par D. Sirugue d'après http://www.schima-autum.net	27
Figure 7: photographie de Sérotine commune prise par Mélanie Biarnais (source AFSSA-LERRPAS).....	28
Figure 8: photographie d'une Pipistrelle commune (<i>Pipistrellus pipistrellus</i>) prise par José Antonio Garrido García d'après http://www.sierradebaza.org/Fichas_fauna/06_09_murcielago-enano/img_1.jpg	29
Figure 9: photographie d'une sérotine commune (<i>Eptesicus serotinus</i>) d'après www.eppkas.gr	34
Figure 10: Distribution géographique des 630 cas de rage des Chiroptères enregistrés en Europe, de 1977 à 2000 (62).....	36
Figure 11: Répartition des cas de rage sur chauves-souris en France (23)	37
Figure 12: Distribution et image de <i>Lasionycteris noctivagans</i> d'après http://www.mnh.si.edu/mna/image_info.cfm?species_id=283	41
Figure 13: Distribution et image de <i>Pipistrellus subflavus</i> d'après http://www.mnh.si.edu/mna/image_info.cfm?species_id=121	41
Figure 14: photographie de <i>Desmodus rotundus</i> ou vampire roux prise par M. Delaval	45
Figure 15: Répartition en France des Centre Antirabiques et de leurs antennes, apparaissent en rouge les CAR et en vert leurs antennes (70).....	68
Figure 16: Description des circuits de surveillance de la Rage en France (69).	76
Figure 17: collecte des cadavres de chauves-souris et expédition vers les laboratoires d'analyse (9)	78
Figure 18: Rapport du nombres de chauves-souris testées pour la rage de 2004 à 2007 (63)	81

Figure 19: Carte des chiroptérologues du réseau SFEPM dont ceux vaccinés contre la rage en début d'année 2002 (9).....	86
--	----

Liste des tableaux

Tableau I: le genre Lyssavirus(35).....	23
Tableau II: Effectifs par espèce des chauves-souris autochtones reconnues enragées en Europe de 1954 à 1999 (Afssa Nancy d'après Rabies Bull. Europe).....	34
Tableau III: Cas de rage sur les chauves-souris autochtones répertoriés en France de 1989 à 2007 (71)	39
Tableau IV: Résultats positifs sur chauves-souris trouvées mortes ou malades (9)	46
Tableau V: Type de contact, exposition et prophylaxie après exposition. Recommandations du huitième comité d'experts de l'OMS pour la rage 1992	64

INTRODUCTION

La rage fut un véritable fléau au cours des années 1800 en Europe. C'est en 1880, après la mort d'un enfant, que Pasteur débute ses recherches sur la rage pour enfin trouver un vaccin en 1885.

Vers les années 1940, le premier foyer de rage vulpine a été détecté aux confins de la frontière russe-polonaise. Cette souche de virus rabique, appartenant au génotype 1, s'est hautement adaptée au renard, qui représente depuis le principal réservoir et vecteur de la maladie en Europe. La rage s'est alors rapidement étendue pour atteindre la France métropolitaine en mars 1968.

Depuis 1998, la France métropolitaine n'a pas connu de cas de rage vulpine grâce aux différentes campagnes de vaccination par voie orale des renards et à la mise en œuvre d'une politique sanitaire adaptée, ce qui lui a valu, en octobre 2001 par l'Office International de Epizooties, le statut de pays indemne de rage pour les animaux terrestres non volants.

Cependant la maladie reste d'actualité avec de nouveaux cas d'animaux ou de cas humains recensés ces dernières années. Cette nouvelle forme de contamination concerne les mammifères volants que sont les chauves-souris.

Dans ce contexte, il est devenu nécessaire de chercher à mieux connaître la description et la situation épidémiologique de la rage chez les chiroptères, soupçonnée en Europe depuis les années 1950, mais identifiée de manière plus précise à partir des années 1980 avec l'apparition de nouveaux cas humains.

Nous préciserons les lyssavirus rencontrés chez les chiroptères en Europe et plus précisément en France, ainsi que leur taxonomie et les espèces mises en causes. Ensuite nous traiterons l'épidémiologie de la rage chez les chiroptères en Europe et en France et en bref dans le reste du monde. Enfin, nous verrons les différents partenaires participants au réseau de surveillance de la rage chez les chauves-souris en France et la place particulière que le pharmacien d'officine occupe, d'un côté en relation directe avec la population générale et d'un autre côté avec les autres institutions de contrôle de cette maladie.

I. LE VIRUS DE LA RAGE

I.1.L'AGENT CAUSAL : LES LYSSAVIRUS DES CHIROPTERES

I.1.1. TAXONOMIE DES LYSSAVIRUS

Le virus de la rage appartient à l'ordre des *Mononegavirales*, à la famille des *Rhabdoviridae* et au genre *lyssavirus*. C'est un virus dont il existe cinq sérotypes et sept génotypes (20, 21).

En Europe le génotype 1 correspond à la rage dite « classique » touchant principalement le renard et le chien, et présentant la répartition la plus étendue et les conséquences les plus graves en santé publique, et les génotypes 5 et 6 EBLV1 (European bat lyssavirus 1) et EBLV2 (European bat lyssavirus 2) étant responsables de la rage observée chez les chauves-souris insectivores en Europe (15).

I.1.1.1. Morphologie

Les lyssavirus sont des virus à acide ribonucléique (ARN) négatif monocaténaire non segmenté. En microscopie électronique, le virus de la rage présente une forme caractéristique allongée, ressemblant à une « balle de fusil » (*cf* figure 1) pourvue d'une extrémité ogivale et d'une autre plate, sa largeur est constante et mesure 75 nm, et sa longueur varie de 100 à 300 nm selon les souches ainsi que les conditions de culture de ces virus.

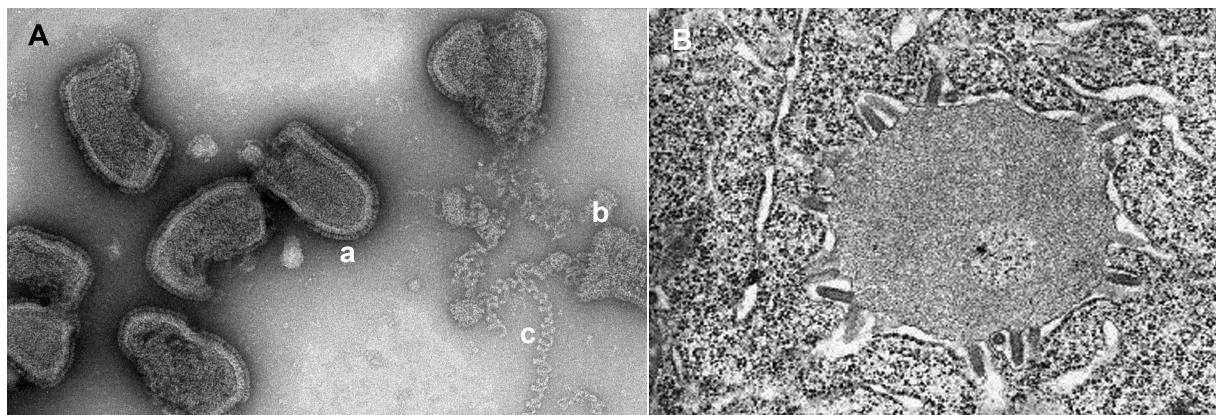


Figure 1: Visualisations par microscopie électronique du virus de la rage.

A : Image de microscopie électronique de particules virales de rage (souche Pasteur). Photo prise par le Pr. R.W. Ruigrok. a : Particule virale. b : Nucléocapside virale se déroulant. c : Nucléocapside libre.

B : Image de microscopie électronique de particules virales de rage dans des cellules de cerveau. Photo prise par le Dr. F.A. Murphy.

D'après <http://www.tulane.edu/%7Edmsander/WWW/335/Rhabdoviruses.html>

I.1.1.2. Structure

La membrane lipidique des Rhabdovirus provient des cellules hôtes. La glycoprotéine (G) est encastrée dans cette membrane lipidique et forme des spicules. L'intérieur du virion est constitué d'un complexe ribonucléoprotéique appelé nucléocapside. Cette nucléocapside qui est l'unité infectieuse du virus, présente une forme hélicoïdale caractéristique des virus de l'ordre des Mononegavirales.

L'analyse biochimique du virion a révélé une molécule d'ARN génomique (12 kb, 1 unité) et cinq polypeptides viraux : la polymérase L de haut poids moléculaire (> 200 kDa ; 75 unités), la glycoprotéine G glycosylée et palmitoylée (70 kDa ; 1 335 unités) ; la nucléoprotéine N phosphorylée (57 kDa ; 1 325 unités) ; la phosphoprotéine M1 phosphorylée (38,5 kDa ; 690 unités) ; la protéine de matrice M2 palmitoylée (25 Da ; 1150 unités) (12), dont deux présentent un intérêt particulier :

- Un antigène interne spécifique de groupe, formé d'une nucléocapside (N),
- Et un antigène de surface, composé d'une glycoprotéine (G) contenue dans les spicules situés à la surface du virion. La glycoprotéine contient les sites antigéniques responsables de la réponse immunitaire, capable d'induire la production d'anticorps. Elle joue un rôle décisif lors de l'établissement de l'immunité antirabique.

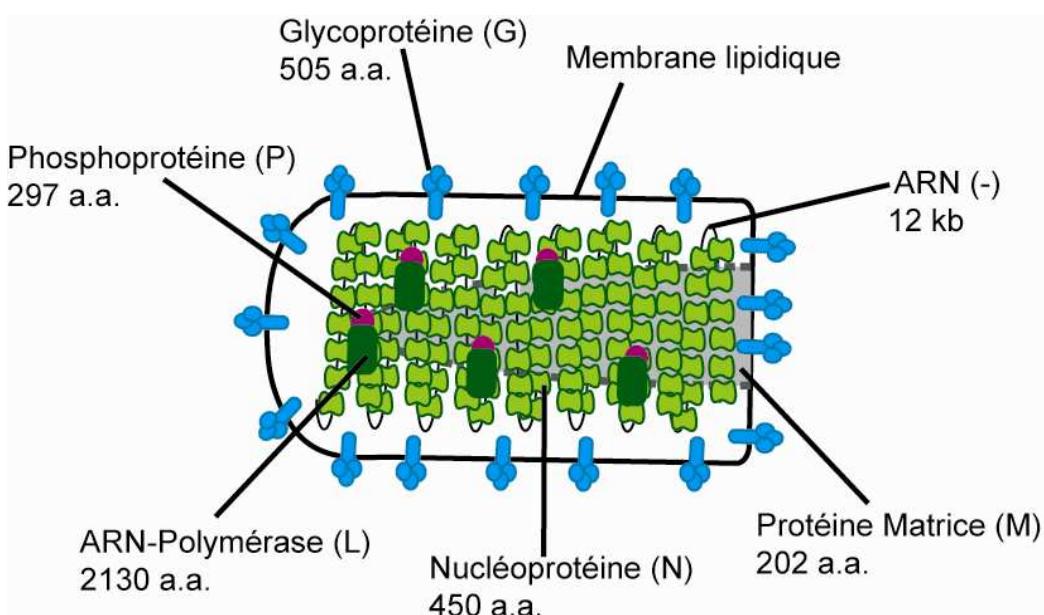


Figure 2: Représentation schématique du virus de la rage.

Les protéines matrice sont représentées sous une forme de «cigarette» autour duquel la nucléocapside s'enroulerait (14)

I.1.1.3. Le cycle viral des lyssavirus

Le cycle viral des lyssavirus se déroule entièrement dans le cytoplasme de la cellule hôte, comme le montre la figure 2.

Entrée du virus : l'infection virale débute lorsque le virus se fixe à la surface des cellules hôtes (étape 1). Les spicules de glycoprotéine à la surface du virus reconnaissent les récepteurs cellulaires. Cette interaction induit l'internalisation du virus par endocytose (étape 2). L'abaissement du pH dans le compartiment endosomal active la glycoprotéine ce qui permet à l'enveloppe du virus de fusionner avec la paroi des endosomes (étape 3). Le complexe ribonucléoprotéique est alors libéré dans le cytoplasme sous la forme d'un chapelet (étape 4).

Multiplication virale : L'étape suivante est la transcription de l'ARN en ARN messagers par l'ARN polymérase. Ces ARN messagers sont ensuite traduits en protéines par la machinerie cellulaire (étape 6).

Sortie de la cellule : les glycoprotéines sont transportées par l'appareil de Golgi vers la région baso-latérale de la membrane plasmique. La protéine se fixe sur la face interne de la membrane plasmique où elle interagit avec les queues cytoplasmiques des spicules de glycoprotéines ainsi qu'avec les nucléocapsides dont elle assure la condensation en hélice (étape 7). De nouvelles particules virales sont alors formées et peuvent alors bourgeonner hors de la cellule hôte (étape 8).

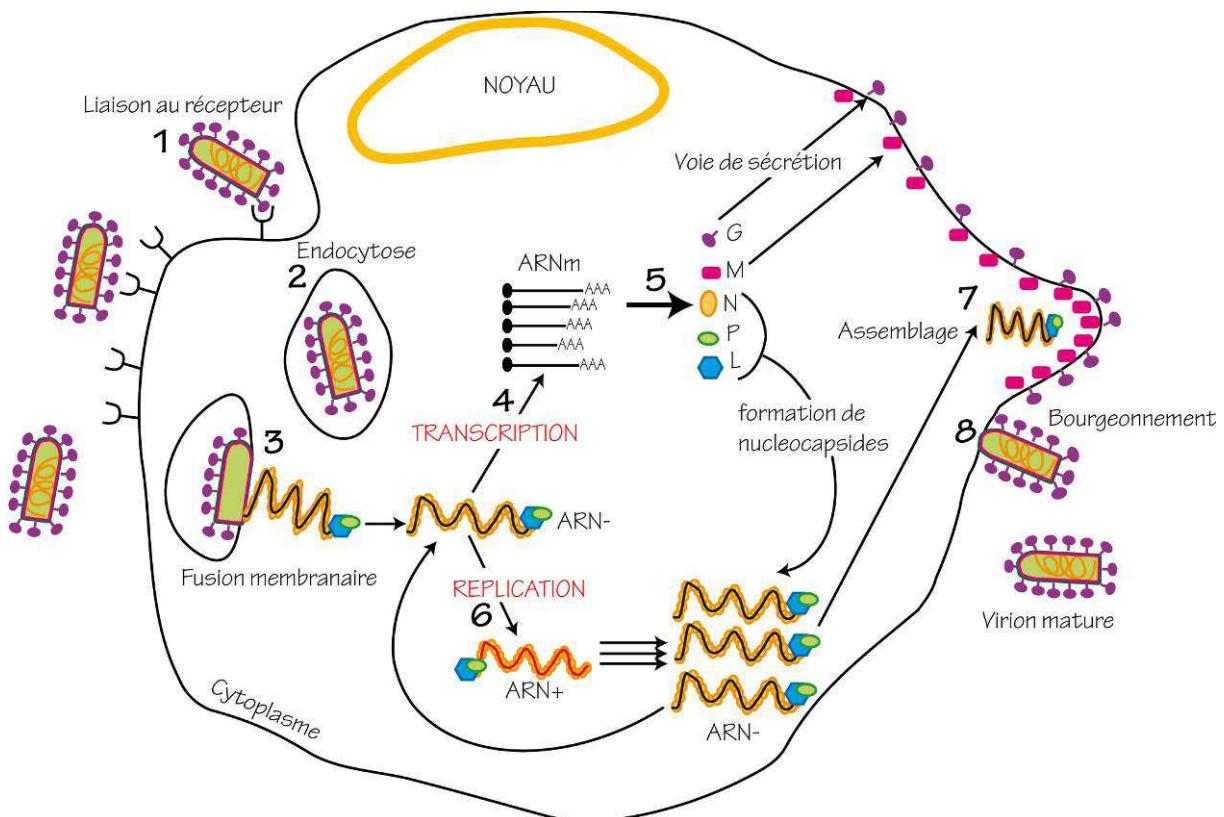


Figure 3: Cycle viral du virus de la rage (4)

Le cycle viral se déroule entièrement dans le cytoplasme et peut être décomposé en 8 étapes : 1) Liaison au récepteur, 2) Endocytose, 3) Fusion membranaire et libération de la nucléocapside, 4) Transcription, 5) Traduction, 6) Réplication, 7) Assemblage et enfin 8) Bourgeonnement.

I.1.1.4. Le mode de réplication du virus

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, 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.

I.1.1.5. Les récepteurs du virus de la rage

La glycoprotéine est reconnue par les récepteurs de la cellule hôte. Les récepteurs du virus de la rage reconnus par cette glycoprotéine doivent être présents à la surface de nombreux types cellulaires impliqués lors de l'infection virale : cellules musculaires et cutanées, neurones, cellules glandulaires (glandes salivaires et cerveau).

Ce récepteur n'a pas encore été identifié avec certitude. Cependant plusieurs propositions de récepteurs cellulaires ont été faites.

Les récepteurs nicotiniques joueraient un rôle important dans l'infection des cellules musculaires et neuronales par le virus de la rage. Le récepteur N-acétylcholine avait également été proposé en se basant sur l'homologie existant entre la région 189-214 de la glycoprotéine et des neurotoxines de serpents (38).

Deux autres protéines ont été plus récemment identifiées comme récepteur potentiel : la molécule d'adhésion des cellules (NCAM) qui est une glycoprotéine exprimée sur la surface des neurones, cellules gliales, les muscles squelettiques et les cellules natural killer (79) et le récepteur de la neurotropine p75 (80).

I.2. LA RESISTANCE DES LYSSAVIRUS

Le virus rabique est un virus enveloppé et donc fragile dans le milieu extérieur. Il est sensible à de nombreux agents physiques, il résiste mal à la dessiccation lente, à la chaleur et à la lumière solaire (les ultra-violets l'inactivent de suite).

En revanche, il est stable entre les pH 5 et 10, il peut résister plusieurs jours (dans une solution à 0,1% d'albumine bovine pH 7) à +4°C, quelques heures à 40°C, quinze minutes à

50°C, 35 secondes à 60°C et une ébullition de quelques secondes suffit à stériliser les produits virulents

Il est très sensible aux agents chimiques : aux solvants organiques comme l'acétone ou l'éther, et aux détergents ayant le pouvoir de dissoudre l'enveloppe, libérant alors la nucléocapside. La majorité des antiseptiques ou un simple savon de Marseille (15) peuvent suffire à éradiquer le virus ainsi que des désinfectants classiques comme la soude, ou les hypochlorites, exercent une action virulicide rapide dans les conditions normales d'utilisation.

Comme tous les virus, il existe une résistance à la glycérine et aux antibiotiques qui pourra éventuellement être mise à profit pour conserver des prélèvements (autre que la réfrigération).(26)

I.3.LA CLASSIFICATION DES LYSSAVIRUS ET EPIDEMIOLOGIE

I.3.1. LES VIRUS EN CAUSE EN EUROPE ET DANS LE RESTE DU MONDE

Sept génotypes différents peuvent être distingués dans le tableau I (20, 21). Les lyssavirus rencontrés chez les Chiroptères appartiennent à six des sept génotypes décrits, ce qui a été en partie exploré expérimentalement (16).

Tableau I: le genre Lyssavirus(35)

Génotype	Distribution	Espèces atteintes
1. Virus de la rage	Le monde entier sauf Océanie, Japon, Antarctique, Europe occidentale	Homme, Carnivores domestiques et sauvages, chauves-souris insectivores et hématophages
2. Virus Lagos bat	Nigeria, Rép. Centrafricaine, Afrique du Sud, Egypte, Zimbabwe, Guinée, Sénégal, Ethiopie	Chauves-souris frugivores, chat, chien
3. Virus Mokola	Nigeria, Rép. Centrafricaine, Zimbabwe, Cameroun, Ethiopie	Homme, chien, chat, musaraignes, Rongeurs
4. Virus Duvenhage	Afrique du Sud, Zimbabwe	Homme, chauves-souris insectivores
5. Lyssavirus européen de chauves-souris de type 1 (EBL ₁)	Europe	Homme, chauves-souris insectivores, mouton, fouine
6. Lyssavirus européen de chauves-souris de type 2 (EBL ₂)	Suisse, Pays-Bas et Royaume-Uni	Homme, chauves-souris insectivores
7. Lyssavirus australien de chauves-souris (ABL)	Australie	Homme, chauves-souris insectivores et frugivores

I.3.2. LES LYSSAVIRUS EN EUROPE

L'isolement de lyssavirus en Europe date de la fin des années 1950. L'analyse phylogénique des lyssavirus de chauves-souris européennes montre l'existence de deux génotypes différents : EBLV1 dans le génotype 5 et EBLV2 dans le génotype 6. Cette analyse indique aussi une subdivision supplémentaire en quatre lignées : EBLV1a, EBLV1b, EBLV2a EBLV2b (21).

- EBLV1 :

On suppose que les différentes lignées d'EBLV1 ont été introduites dans différentes parties du nord de l'Europe par deux axes différents, EBLV1a montre une distribution est-ouest, des Pays-Bas à la Russie et EBLV1b montre une distribution nord-sud, du sud de l'Espagne aux Pays-Bas. Les Pays-Bas sont le seul pays où les deux lignées ont été isolées (5). L'origine des EBLV1b est supposée provenir d'Afrique du nord ; les foyers espagnols, français puis hollandais dérivent ensuite successivement du sud vers le nord (59). Tous les EBLV1 ont été isolés sur l'espèce *Eptesicus serotinus*, sauf pour un cas trouvé en Ukraine (1993) sur l'espèce *Vesperilio murinus*.

- EBLV2 :

Le premier isolement d'EBLV2 date de 1985 en Suisse. Il a ensuite été isolé en Allemagne, aux Pays-Bas, en Finlande, en Ukraine et en Angleterre. Les EBLV2 sont exclusivement trouvés dans les *Myotis spp* dont principalement *Myotis dasycneme* et *Myotis daubentonii*.

Les EBLV2 trouvés en Angleterre et aux Pays-Bas constituent la lignée EBLV2a avec *M.dasycneme* et les autres cas d'EBLV2b avec *M. daubentonii* (19). Ces différentes répartitions figurent sur la figure 4.

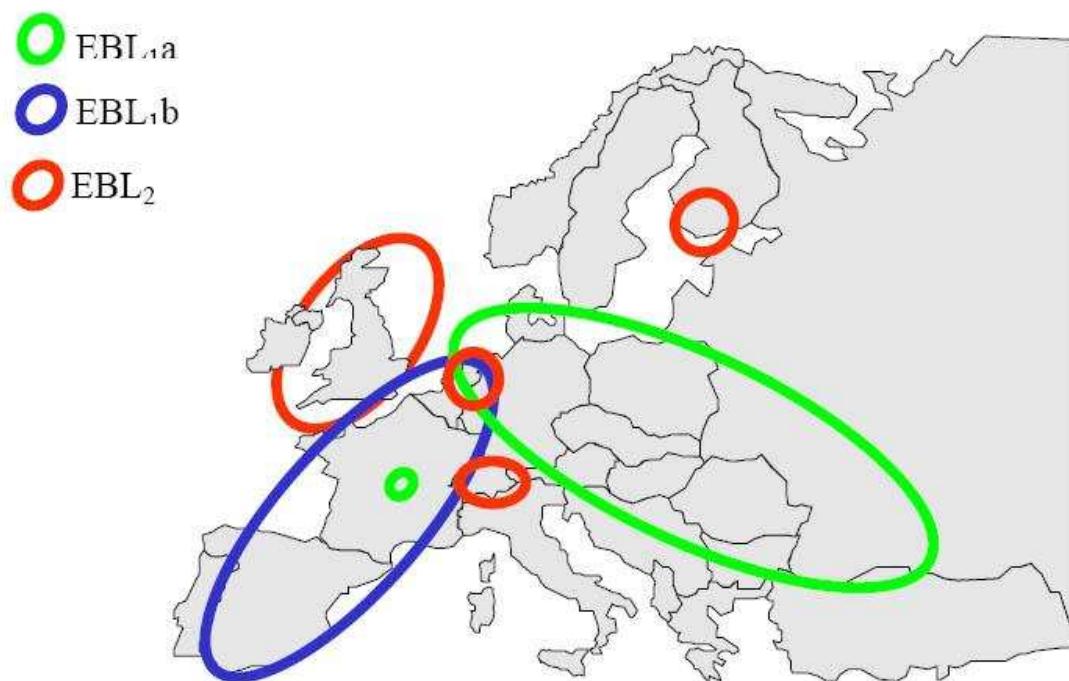


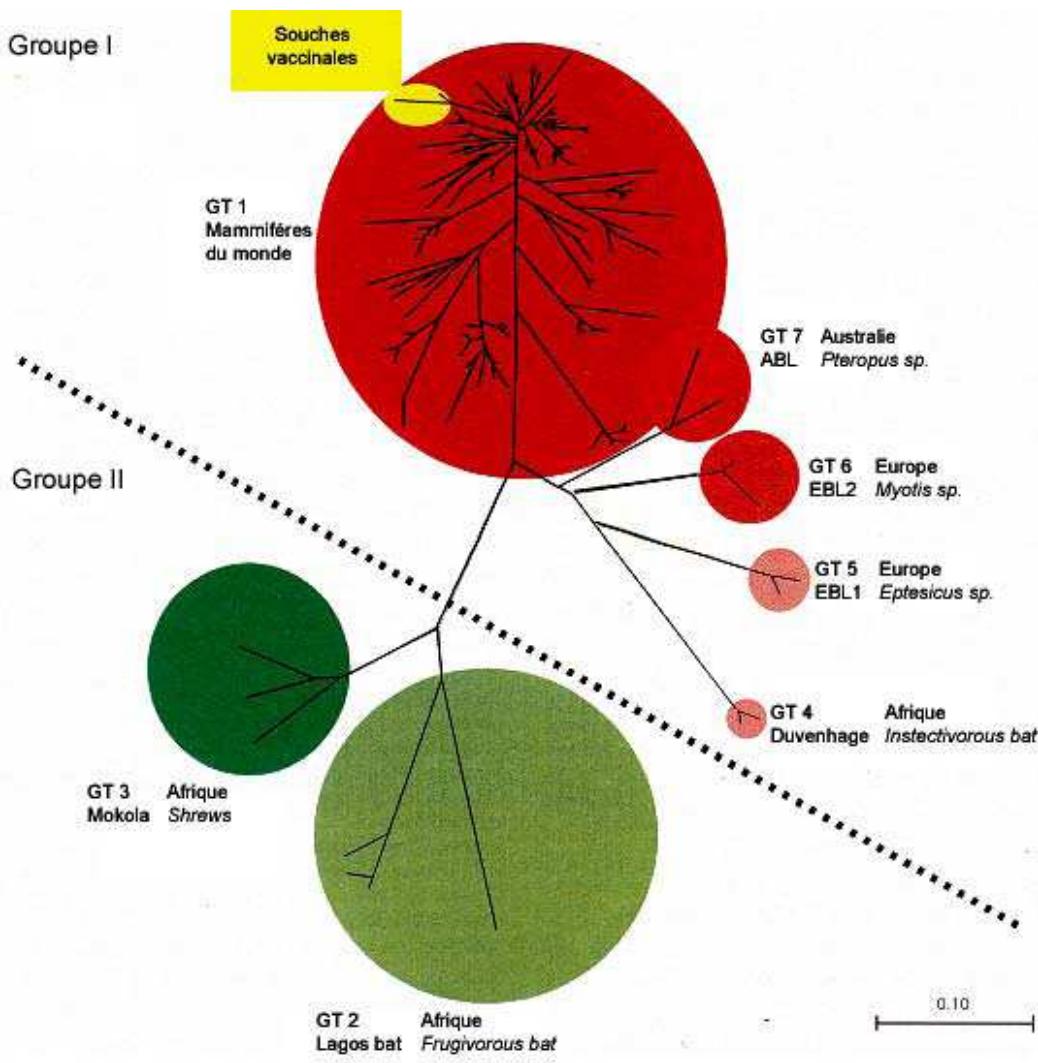
FIGURE 4: Répartition connue des souches de EBL1 et EBL2 chez les chauves-souris en Europe (9)

I.3.3. LES LYSSAVIRUS DANS LE RESTE DU MONDE

Les lyssavirus de génotype 1 sont présents et transmis par des carnivores sur tous les continents sauf quelques terres insulaires (Japon, Nouvelle-Zélande, etc), ainsi que par des chiroptères hématophages ou frugivores uniquement sur le continent américain.

Le génotype 2 (virus Lagos bat) est le seul à n'avoir jamais été isolé dans l'espèce humaine, le génotype 3 (virus Mokola) et le génotype 4 (virus Duvenhage) ne sont présents que sur le continent africain.

Le virus Lagos bat et le virus Duvenhage sont véhiculés par les chauves-souris. Cependant un grand nombre de mammifères peuvent être atteints.



ABL: Australian bat lyssavirus
EBL: European bat lyssavirus

Figure 5: arbre phylogénétique des lyssaviruses obtenu par comparaison des séquences partielles nucléotidiques de l'éctodomaine de la glycoprotéine (13)

Les virus de génotype 7 ou virus ABL (Australian Bat lyssavirus) sont de caractérisation récente avec un premier cas humain en 1996 et un deuxième en 1998, les deux patients ayant été mordu par une chauve-souris.

I.3.4. LES CHIROPTÈRES EN FRANCE

Les lyssavirus présents chez les chauves-souris enragées en France sont les mêmes que les EBLV. Les chauves-souris sont des mammifères insectivores volants qui, en France, appartiennent toutes au sous-ordre des microchiroptères et à l'une de ces trois familles : les Rhinolophidés, les Vespertilionidés et les Molossidés. Elles représentent dans le monde environ le quart des espèces de mammifères connus. En France, on recense trente trois espèces. Certaines sont fréquentes, comme la Pipistrelle commune (*Pipistrellus pipistrellus*) qui, à elle seule, représenterait près des 2/3 des chauves-souris vivant en France, et que l'on estime à plusieurs dizaines de millions d'individus. Cependant la majorité des espèces de chauves-souris sont en baisse d'effectifs, en raison notamment de la modification des habitats naturels et des pesticides (23).



FIGURE 6: photographie d'une Pipistrelle commune (*Pipistrellus pipistrellus*) prise par D. Sirugue d'après
<http://www.schina-autum.net>

I.3.4.1. Ecologie et éthologie des chiroptères

Le nombre d'espèces de chiroptères en France est en constante évolution, d'un côté certaines sont en régression et ont peut-être déjà disparu tandis que d'autres nouvelles espèces ne sont pas encore connues.

La connaissance de leur écologie les classe en espèces arboricoles et cavernicoles. Certaines sont devenues anthropophiles, essentiellement des espèces cavernicoles, car elles ont trouvé dans nos constructions humaines une extension à leurs propres abris. Selon les espèces, les chauves-souris vivent isolément ou en colonies de cinq à plusieurs centaines d'individus. Leurs habitats sont très divers. Chaque espèce occupe des gîtes privilégiés selon les saisons. Les colonies restent fidèles à ces gîtes parfois durant des décennies si elles ne sont pas dérangées.



Figure 7: photographie de Sérotine commune prise par Mélanie Biarnais (source AFSSA-LERRPAS)

La nature du gîte peut être une indication quant à l'espèce hébergée : ainsi le Murin de Daubenton (*Myotis daubentonii*) préfère les forêts près des plans d'eau ; les Sérotines communes (*Eptesicus serotinus*) affectionnent les greniers des maisons de village neuves ou rénovées ; les Pipistrelles communes (*Pipistrellus pipistrellus*), compte tenu de leur très petite taille (3 à 5 cm) se trouvent fréquemment dans les fissures des murs. En fait, certaines chauves-souris "vivent proches de l'Homme mais dans des mondes différents" (la Pipistrelle commune (*Pipistrellus pipistrellus*), la Sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) et les Oreillards (*Plecotus sp*)) , tandis que d'autres vivent réellement loin de l'Homme (23).



Figure 8: photographie d'une Pipistrelle commune (*Pipistrellus pipistrellus*) prise par José Antonio Garrido García d'après http://www.sierradebaza.org/Fichas_fauna/06_09_murcielago-enano/img_1.jpg

La diversité spécifique des chiroptères correspond à une grande spécialisation alimentaire et un fort gradient de taille, leur masse variant, pour les espèces présentes en France, de cinq à cinquante grammes.

On peut encore préciser que les espèces de Chiroptères observés en France ont une espérance de vie assez longue, en effet, certains individus bagués ont été retrouvés trente ans plus tard. Les chauves-souris ont une durée de vie moyenne de dix ans, pour les petites chauves-souris, jusqu'à trente ans pour les autres. Cette longévité exceptionnelle pour des Mammifères de petite taille , peut être rapprochée à un faible taux de natalité (un ou deux petits par femelle par an), et une mortalité juvénile importante (40% des jeunes n'atteindraient pas le deuxième année) (9).

Les chauves-souris ont des mœurs nocturnes et chassent principalement en vol mais parfois aussi à l'affût ou au sol. Ces animaux sont des spécialistes de la localisation acoustique aérienne ("écholocation"). Et leur rôle dans la régulation du nombre des insectes est considérable. Leur tranquillité doit être respectée car elles n'ont d'autre système de défense que de s'abriter dans des gîtes inaccessibles aux autres espèces (23).

De façon générale, il est certain que la plupart des espèces de Chiroptères sont actuellement menacées et que leur population diminue. Elles n'ont pas de prédateur "spécialiste". C'est indirectement l'agriculture moderne qui représente leur plus grand "prédateur" (23). Les différentes menaces sont aussi la perte de sites d'hivernage et de reproduction, la fermeture de l'entrée des grottes, mines et carrières. Le potentiel offert par l'habitat humain diminue lui aussi avec la rénovation de bâtiments avec aménagement des combles ou des greniers en pièces d'habitation, ou leur destruction. L'usage de pesticides et de produits toxiques dans l'agriculture renforce ces menaces.

Cela explique que toutes les espèces soient protégées en France, au niveau national (AM du 17 avril 1981), que le ministère chargé de la protection de la nature ait mis en place un plan de restauration des Chiroptères, et qu'au niveau européen un nouvel accord relatif à la conservation des chauves-souris en Europe ait été adopté à Bristol le 26 juillet 2000 (décret n°2002- 335 du 5 mars 2002 publié au Journal Officiel du 12 mars 2002).

En ce qui concerne l'éthologie (comportement) des espèces françaises, encore moins de données sont connues. On peut considérer qu'une chauve-souris de nos régions présente un comportement anormal lorsqu'elle a des difficultés à voler, avec des troubles de l'équilibre, ou lorsqu'elle est en état de prostration sur un support ou au sol et qu'elle émet des cris stridents, essayant de mordre à l'approche. Cependant ces comportements signent très souvent les conséquences d'une prédation (par un chat...) ou un état de fatigue et de stress. L'atteinte par un *Lyssavirus* ne se caractérise donc pas chez ces espèces par des signes cliniques pathognomoniques, d'où la recommandation de ne pas manipuler une chauve-souris au sol (9).

I.3.5. EPIDEMIOLOGIE DE LA RAGE CHEZ LES CHIROPTERES

On distingue dans la nature de très nombreux cycles épidémiologiques associant chacun un type de lyssavirus à une espèce différente. Chaque lyssavirus est adapté étroitement à un hôte préférentiel qui lui sert de vecteur (21). En Europe, la rage vulpine et la rage des chauves-souris sont deux entités indépendantes : les virus sont différents (génotype 1 pour la rage vulpine,

génotypes 5 et 6 pour la rage des chiroptères) ainsi que les espèces touchées, leur distribution géographique et leur cycle épidémiologique.

1.3.6. SITUATION EPIDÉMIOLOGIQUE DE LA RAGE DES CHIROPTRÈS EN EUROPE

Dans tous les pays d'Europe, la rage chez les chiroptères est considérée comme une zoonose émergente. Les deux principaux virus en cause sont les virus EBLV1 et EBLV2 dont la chauve-souris est l'hôte préférentiel. Les chauves-souris étant des espèces protégées, il est alors difficile d'avoir des données concernant la prévalence et l'épidémiologie des infections à EBLV chez ces animaux (29).

1.3.6.1. Distribution en Europe

Le premier cas de rage en Europe chez une chauve-souris a été découvert en Allemagne, à Hambourg en 1954. Entre 1954 et 1984, la rage chez les chauves-souris était définie comme rare en Europe avec seulement 15 cas recensés (45). Après l'Allemagne, les pays ayant identifié la présence de lyssavirus chez les chauves-souris ont été chronologiquement la Yougoslavie, la Turquie, l'Ukraine puis la Grèce (23).

Jusqu'en 1985, la rage chez les chauves-souris n'était décrite que dans les pays du nord de l'Europe : le nord de l'Allemagne, la Pologne, l'ex Union Soviétique ainsi que la Turquie et l'ex Yougoslavie. Depuis 1985, elle s'est progressivement trouvée dans d'autres parties de l'Europe : le Danemark en 1985, les Pays-Bas et le sud de l'Espagne en 1987, l'ex Tchécoslovakie et l'est de la France en 1989 (45).

Une vaste enquête épidémiologique a donc commencé en 1985 avec les premiers cas de rage chez les chauves-souris trouvés au Danemark (51) et aux Pays-Bas (82). Ces deux pays sont ceux ayant recensé le plus de cas (37). Depuis 1977 jusqu'en 2006, 831 cas de rages chez les chauves-souris ont été détectés du nord au sud du continent et reporté à la WHO Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research at the Friedrich-Loeffler-Institute, Germany.

Il est à noter que EBLV2 a été découvert dans 15 cas toutefois, particulièrement chez le Murin de Daubenton et le Murin des marais. Le premier isolement fut en Suisse en 1985, puis aux Pays-Bas, en Angleterre (63) et en Allemagne (64).

I.3.6.2. Les cas européens de rage humaine liée à ces virus recensés dans la littérature

Les virus de chauves-souris (génotypes 5 et 6) semblent actuellement peu pathogènes pour l'homme en Europe. Néanmoins, quatre cas humains ont été décrits (19, 36).

Le cas le plus récent, en Ecosse, en novembre 2002, un homme fut admis à l'hôpital avec une suspicion de rage. Il est décédé le 24 novembre 2002. De plus cette personne s'intéressait particulièrement aux chiroptères étant membre d'une association les concernant et avait été mordu à plusieurs reprises par les chauves-souris. Cet homme n'avait pas voyagé dans d'autres pays endémiques récemment avant son hospitalisation. Il n'avait pas reçu de vaccination ni avant ni après les morsures de chauves-souris (34). Des échantillons de salive intra vitam prises à des dates différentes se sont révélés positifs pour la rage. La souche EBLV2a fut identifiée et le diagnostic final fut confirmé par l'autopsie du cerveau de l'homme par RT-PCR (36).

En septembre 1977, en ex-URSS à Woroschilowgrad, une jeune fille présente des symptômes évocateurs de la rage. Elle décède cinq jours plus tard. Le diagnostic fut alors confirmé par l'isolement du virus rabique, mais pas de sérotype ne fut identifié (74). Il a été rapporté par la suite que la jeune fille avait été mordue un mois plus tôt au doigt par une chauve-souris.

En mai 1985, en ex-URSS à Belgorod, une jeune fille âgée de onze ans, présente des symptômes évocateurs de rage. Elle décède six jours après le début de la maladie. Aucune fluorescence spécifique d'un virus rabique n'est mise en évidence à partir des analyses faites sur le cerveau de l'adolescente. Cependant les souris inoculées sont mortes de rage (74). La souche virale a été ultérieurement identifiée comme EBLV1 (5).

En octobre 1985, un homme de 30 est admis dans le service de neurologie à l'hôpital central de l'université d'Helsinki. Le tableau clinique et le passé de cet homme font suspecter un cas de rage, d'autant qu'il n'a jamais été immunisé contre cette maladie. Il décède le 29 octobre. L'examen du patient post-mortem a confirmé le diagnostic de la rage. L'enquête révèle que cet homme était biologiste, et qu'il avait été mordu quatre ans et demi auparavant par une chauve-souris en Malaisie, ce fut son seul voyage en dehors de l'Europe. Puis un an précédent son hospitalisation, il avait été mordu par une chauve-souris en Suisse puis en Finlande cinquante-et-un jours avant. Il n'a jamais été mordu par un autre animal (49). Après confirmation du diagnostic par l'isolement du virus, la technique des anticorps monoclonaux et le séquençage permirent de confirmer la mise en cause du virus EBLV2 (5).

I.3.6.3. Espèces de chauves-souris atteintes en Europe

Une espèce de chauve-souris en particulier joue un rôle dominant dans la propagation de la rage. En effet, dans tous les pays d'Europe ayant organisé le recensement des cas de rage sur les chauves-souris, l'espèce la plus touchée est la Sérotine commune (*Eptesicus serotinus*). Cette espèce est considérée par les chiroptérologues comme une espèce de Chiroptères européens plus aggressive que d'autres, lors de la capture. Plus de 95% des chauves-souris enragées identifiées appartenaient à cette espèce jusqu'en 1989 (54).



FIGURE 9: photographie d'une sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) d'après www.eppkas.gr

Le tableau II indique les espèces de chauves-souris sur lesquelles le virus de la rage a été identifié de 1954 à 1999, la Sérotine commune restant alors l'espèce la plus identifiée, à raison de 94,6% (d'après les résultats du tableau II).

**Tableau II: Effectifs par espèce des chauves-souris autochtones reconnues enragées en Europe de 1954 à 1999
(Afssa Nancy d'après Rabies Bull. Europe)**

Espèce	Nombre
Sérotine commune (<i>Eptesicus serotinus</i>)	426
Murin des marais (<i>Myotis dasycneme</i>)	8
Noctule (<i>Nyctalus sp</i>)	5
Murin de Daubenton (<i>Myotis daubentonii</i>)	4
Pipistrelle commune (<i>Pipistrellus pipistrellus</i>)	2
Grand Rhinolophe (<i>Rhinolophus ferrumequinum</i>)	1
Grand Murin (<i>Myotis myotis</i>)	1
Pipistrelle de Nathusius (<i>Pipistrellus nathusii</i>)	1
Sérotine bicolore (<i>Vespertilio murinus</i>)	1
Indéterminées	152

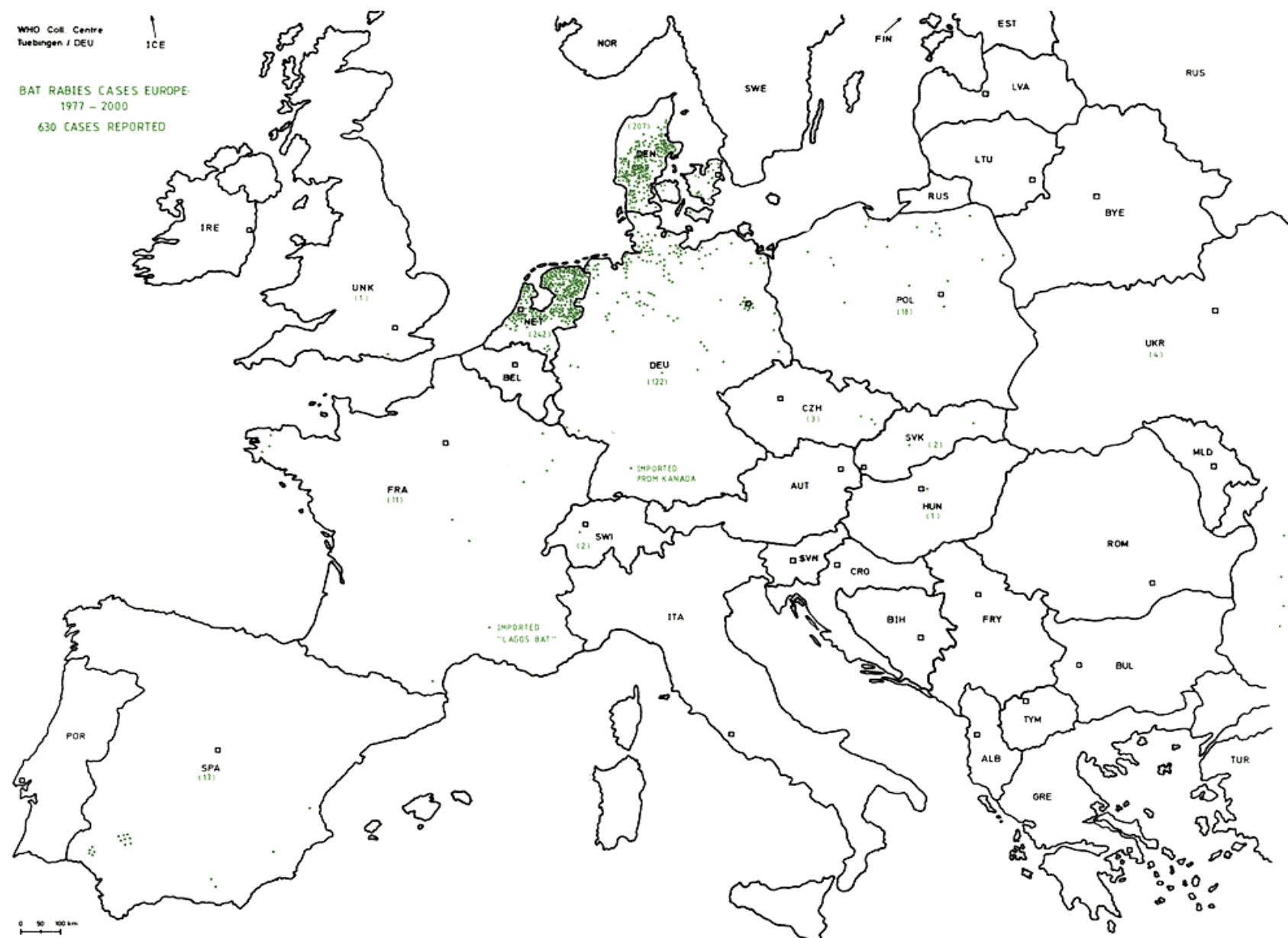
Les espèces présentes dans le tableau II sont présentes en France et ont été reconnues infectées dans d'autres pays d'Europe ; la figure 10 montre la répartition européenne des cas de rage observés chez les chauves-souris.

L'interprétation des données de ce tableau doit demeurer prudente, en l'absence des nombreux animaux soumis à la recherche du virus pour chaque espèce de chauves-souris.

De plus, trois autres espèces ont été identifiées : *Myotis natteri*, *Miniopterus schreibersi*, et *Tadarida teniotis*, sans toutefois qu'il ait pu être isolé de souches virales (75).

Jusqu'à présent, les EBLV sont les seuls virus ayant été détectés chez les chauves-souris en Europe.

FIGURE 10: Distribution géographique des 630 cas de rage des Chiroptères enregistrés en Europe, de 1977 à 2000 (62)



I.3.7. SITUATION EPIDÉMIOLOGIQUE EN FRANCE

Le premier cas recensé en France sur des chauves-souris date de 1989 (20) par deux fois en Meurthe-et-Moselle, un autre cas recensé dans le Cher en 1995, en 1997 en Meurthe-et-Moselle et en 1998 dans le Finistère (44).

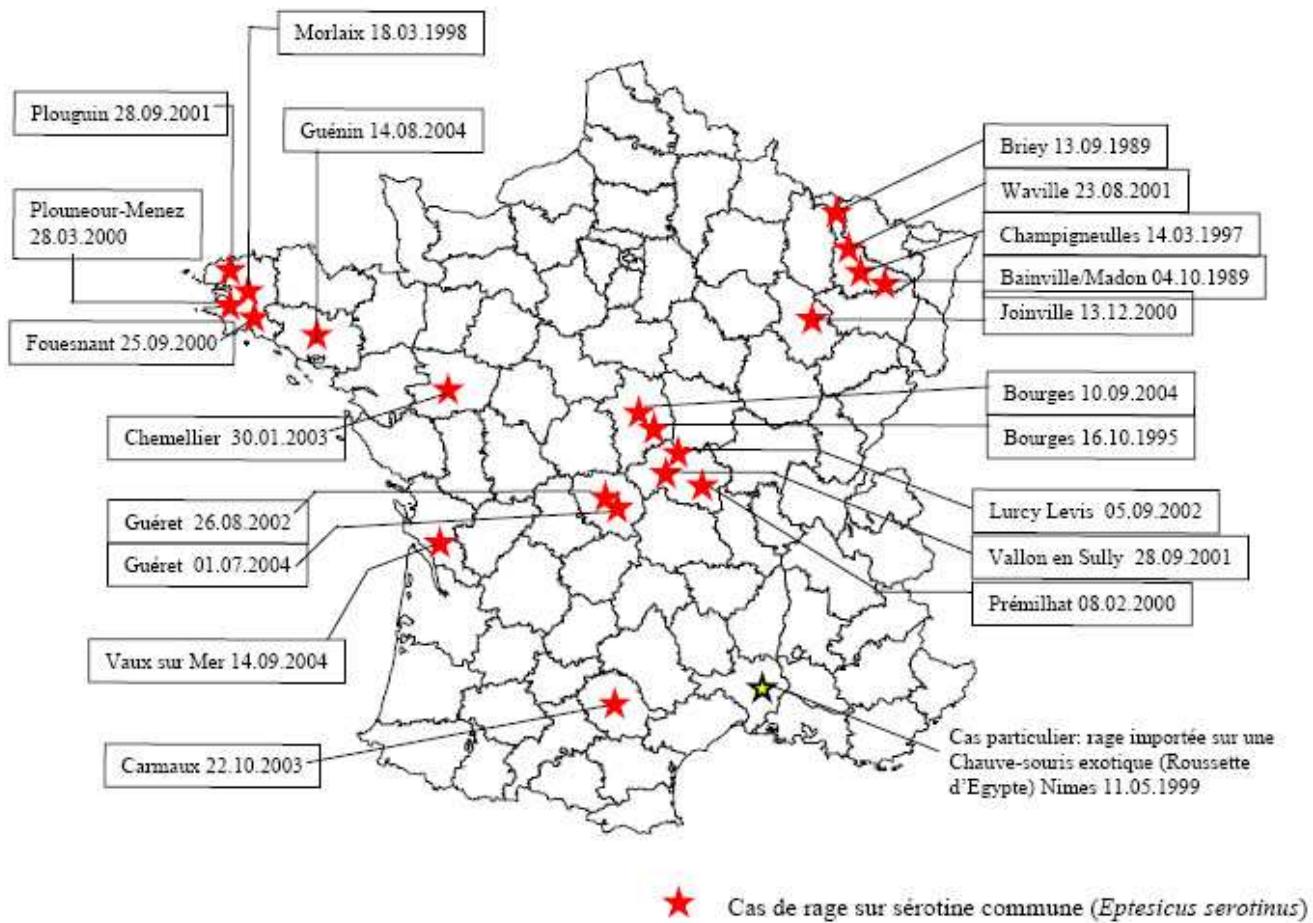


FIGURE 11: Répartition des cas de rage sur chauves-souris en France (23)

Il est à noter que parmi les chauves-souris analysées de septembre 2002 à décembre 2003, ainsi qu'un cas en mai 2007 (*cf* tableau III), quatre ont été trouvées porteuses de la souche EBLV1a, cette souche n'avait jamais été isolée en France auparavant.

Ce nouvel isolement du virus EBLV1a, largement distribué en Allemagne, Pays-Bas et Danemark laisse supposer que la répartition des lyssavirus européens est imparfaitement connue,

probablement susceptible d'évoluer. C'est pourquoi le rôle des bénévoles qui contribuent à la surveillance de la rage chez les chauves-souris est d'une grande importance et assure de façon indirecte une mission de Santé Publique.

Néanmoins deux cas ont été rapportés en France, en 1999, avec le cas d'une Roussette d'origine africaine (*Rousettus aegyptiacus*) importée en France par un grossiste en animalerie belge (11), et un autre cas d'une Pipistrelle commune (*Pipistrellus pipistrellus*) découverte par un vétérinaire inspecteur à Toulouse en 2000 (27).

I.3.7.1. Faits marquants en 2007

Pour la première fois en Europe, un cas de rage lié aux lyssavirus des chauves-souris, EBLV, a été diagnostiqué en 2007 chez un chat domestique en Vendée. Un tableau clinique évocateur de rage a été relevé chez cet animal les jours précédant sa mort et le diagnostic biologique a été confirmé au Centre National de Référence contre la Rage. L'analyse moléculaire de la souche virale a permis de confirmer son appartenance aux EBLV de type 1a. Quinze personnes identifiées comme potentiellement exposées au travers de griffure, morsure, léchage sur muqueuse ou contact avec du matériel infectieux ont reçu un traitement antirabique conforme aux recommandations nationales et à celles de l'OMS. Une recherche des animaux exposés a été réalisée et des mesures sanitaires vétérinaires mises en place. Aucun cas secondaire n'a été rapporté (71).

Cet épisode ne change pas les recommandations de prophylaxie de la rage humaine. Ce passage du virus de la rage des chauves-souris au chat démontre néanmoins que la vigilance doit être maintenue (71).

I.3.7.2. Espèces de chauves-souris atteintes en France

En France, tous les cas de rage chez les chauves-souris ont été identifiés sur la Sérotine commune. Les virus retrouvés sur cette chauve-souris appartiennent aux EBLV1 avec en majorité la lignée EBLV1b, aucun EBLV2 n'a été isolé en France (61).

Tableau III: Cas de rage sur les chauves-souris autochtones répertoriés en France de 1989 à 2007 (71)

Date	Ville	Département	Espèce	Virus
13/09/89	Briey	Meurthe-et-Moselle	Sérotine commune	EBLV1-b
04/10/89	Bainville/Madon	Meurthe-et-Moselle	Sérotine commune	EBLV1-b
16/10/95	Bourges	Cher	Sérotine commune	EBLV1-b
14/03/97	Champigneulles	Meurthe-et-Moselle	Sérotine commune	EBLV1-b
18/03/98	Morlaix	Finistère	Sérotine commune	EBLV1-b
08/02/2000	Premilhat	Allier	Sérotine commune	EBLV1-b
28/03/2000	Plouneour Menez	Finistère	Sérotine commune	EBLV1-b
25/09/2000	Fouesnant	Finistère	Sérotine commune	EBLV1-b
13/12/2000	Joinville	Haute-Marne	Sérotine commune	EBLV1-b
23 /08/2001	Waville	Meurthe et Moselle	Sérotine commune	EBLV1-b
28 /09/2001	Plouguin	Finistère	Sérotine commune	EBLV1-b
10/10/2001	Vallon en Sully	Allier	Sérotine commune	EBLV1-b
26/08/2002	Guéret	Creuse	Sérotine commune	EBLV1-a
19/09/2002	Lurcy-Lévis	Allier	Sérotine commune	EBLV1-b
30/01/2003	Chemellier	Maine et Loire	Sérotine commune	EBLV1-a
22/10/2003	Carmaux	Tarn	Sérotine commune	EBLV1-a
29/06/2004	Guéret	Creuse	Sérotine commune	EBLV1-a
19/08/2004	Guénin	Morbihan	Sérotine commune	EBLV1-b
10/09/2004	Bourges	Cher	Sérotine commune	EBLV1-b
13/09/2004	Vaux sur Mer	Charente Maritime	Sérotine commune	EBLV1-a
17/05/2005	Souesmes	Loir et Cher	Sérotine commune	EBLV1-b
09/06/2005	Signy -l'abbaye	Ardennes	Sérotine commune	EBLV1-b
14/06/2005	Cellettes	Loir et Cher	Pipistrelle commune	EBLV1-b
30/06/2005	Bourges	Cher	Sérotine commune	EBLV1-b
27/10/2005	Arradon	Morbihan	Sérotine commune	EBLV1-b
14/05/2006	Ourches:s/Meuse	Meuse	Sérotine commune	EBLV1-b
09/06/2006	Bourges	Cher	Sérotine commune	EBLV1-b
12/07/2006	Crosses	Cher	Sérotine commune	EBLV1-b
02/05 /2007	Saint-Mélaine	Ille et Vilaine	Sérotine commune	EBLV1-a
12/11/2007	Bourges	Cher	Sérotine commune	EBLV1-b
12/11/2007	Saint-Doulchard	Cher	Sérotine commune	EBLV1-b

Le tableau III ne contient pas le cas enregistré le 11 Mai 1999 sur une chauve-souris exotique importée, la roussette d'Egypte, porteuse d'un virus de génotype 2 (Lagos bat) ainsi que quatre autres cas de Sérotines communes retrouvées infectées par EBLV1 : 3 cas en Gironde (aout, septembre, octobre 2008) et 1 cas dans l'Yonne (septembre 2008).

Toutes ces données ne représentent pas la prévalence réelle de la rage dans les populations de Chiroptères en France, compte tenu des modalités de recrutement des prélèvements.

I.3.8. LA RAGE DES CHAUVES-SOURIS DANS LE RESTE DU MONDE

▪ EN AMERIQUE

En Amérique, le virus de la rage des chauves-souris, insectivores ou hématophages, est du même génotype (le 1) que celui de la rage des mammifères terrestres, mais les souches sont nettement séparées et semblent évoluer sans relation entre elles (53, 77).

Au Canada, les cas de renards trouvés enragés sur l'île du Prince Edouard, avec des souches rabiques issues de chauves-souris sont exceptionnels (28).

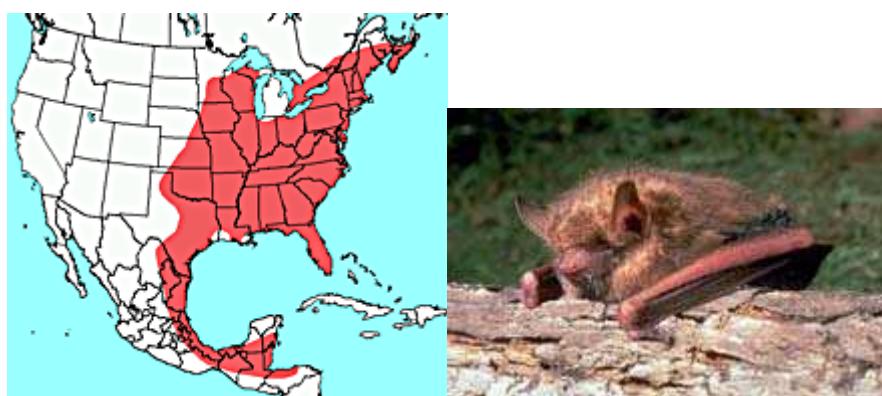
Aux Etats-Unis, le fait que trente deux personnes soient mortes de rage, de 1990 à 2000, dont vingt quatre, soit 74%, avec des souches virales de chiroptères (8), pose un problème de santé publique évident.

Même si l'incidence de la rage humaine est faible dans les régions tempérées d'Amérique du Nord, environ la moitié des cas d'infection sont causés par des virus de chauves-souris et plus fréquemment par les virus associés aux chauves-souris comme *Lasionycteris noctivagans*



**Figure 12: Distribution et image de *Lasionycteris noctivagans* d'après
http://www.mnh.si.edu/mna/image_info.cfm?species_id=283**

et *Pipistrellus subflavus* (84).



**FIGURE 13: Distribution et image de *Pipistrellus subflavus* d'après
http://www.mnh.si.edu/mna/image_info.cfm?species_id=121**

En Amérique du Sud, la présence des 3 espèces de vampires, et principalement du vampire roux (*Desmodus rotundus*), seul vertébré exclusivement hématophage connu, pose des problèmes très spécifiques (30), mais d'autres espèces de chiroptères sont concernées.

Plus de 500 cas humains de rage par le *Desmodus rotundus* a été reporté en Amérique latine depuis 1975 (2). Cette chauve-souris est aussi responsable d'environ 100000 cas fatals chez les bovins chaque année, c'est pourquoi l'impact économique de la rage chez les animaux d'élevage peut être localement très lourd (53). Dans le cadre de la protection des personnes et des animaux face aux vampires et au risque de rage, des données ponctuelles sont publiées dans plusieurs pays d'Amérique latine comme le Brésil , le Mexique (3, 76), le Paraguay (76), le Chili . Le premier cas de rage humaine en Amérique latine fut au Chili, causée par une chauve-souris insectivore, *Tadarida brasiliensis*, pays où la rage canine avait disparu depuis 1972 (32).

- EN AFRIQUE

Deux génotypes de lyssavirus de Chiroptères ont été distingués en Afrique : le génotype 2 (virus Lagos bat) et le génotype 4 (virus Duvenhage). Son réservoir animal semble être constitué par les populations africaines de chauves-souris frugivores *Eidolon helvum*, *Epomophorus wahlbergi* et *Micropterurus pusillus*. Le virus Duvenhage infecte les chauves-souris insectivores comme *Nycteris thebaica*.

Le virus Lagos Bat fut isolé pour la première fois au Nigéria sur l'île de Lagos de la chauve-souris *Eidolon helvum* en 1956. Ce même virus fut ensuite retrouvé dans d'autres nombreux pays (Ethiopie, Sénégal, Egypte, Afrique du Sud) mais sans cas de contamination humaine connue à ce jour (1, 55, 78). Néanmoins, il a été retrouvé chez les animaux domestiques comme le chat et le chien. Récemment trois autres isolats de virus de chauves-souris de Lagos ont été récemment récupérés à partir de chauves-souris frugivores en Afrique du Sud après une apparente absence de ce virus pendant 13 ans. L'apparition sporadique de cas est probablement dû à l'insuffisance des programmes de surveillance pour infections à *lyssavirus* chez les populations de chauves-souris en Afrique (50).

Le virus Duvenhage a été isolé pour la première fois d'une personne portant ce nom et morte en Afrique du Sud après avoir été mordue par une chauve-souris insectivore.

Plus récemment, un homme de 77 ans est mort à la suite de griffures et morsures d'une chauve-souris insectivore en Février 2006 en Afrique du Sud. Cet homme n'a reçu aucun traitement antirabique après l'exposition, uniquement un traitement contre le virus influenza et est mort le jour 14 de sa maladie. La PCR et l'analyse phylogénétique effectuée ont confirmé l'identité de l'agent comme DUV à partir de la salive et du tissu cérébral de l'animal (57).

En juillet 1997, la découverte d'un *Lyssavirus* chez une espèce de roussette africaine (*Rousettus aegyptiacus*) dans un zoo danois, puis dans le zoo hollandais dont les animaux étaient issus, a posé la question de son origine. Depuis lors, une publication (66), suivie d'une discussion (65, 72), précisent un peu plus l'épisode. La souche impliquée serait en fait d'origine européenne (EBLV1) et indiquerait plutôt une contamination des roussettes après leur arrivée en captivité en Europe (81, 83).

En mai 1999, un cas proche a été diagnostiqué sur un Mégachiroptère, dans le Gard, en France, sur un animal acheté deux mois plus tôt, dans une animalerie de Bordeaux (*cf* partie I.3.7). A la suite de la découverte de ce cas, il a fallu vacciner cent vingt neuf personnes, susceptibles, après enquête, d'avoir été contaminées, et récupérer puis euthanasier un certain nombre d'animaux de compagnie (Mammifères) qui avaient été en contact avec la roussette dans l'animalerie.

- EN OCEANIE

Certaines terres insulaires sont indemnes de rage terrestre. C'est le cas de la Nouvelle-Zélande, du Japon, de l'Australie, de Madagascar ou encore des îles britanniques et de nombreuses autres petites îles. Les virus de génotype 7 ou ABLV (Australian Bat Lyssavirus) est de caractérisation récente.

Dans le cas de l'Australie, la mort d'une patiente le 17 novembre 1996, par encéphalomyélite virale à *Lyssavirus*, a surpris. Cette personne soignait des roussettes du genre *Pteropus* dans un centre pour animaux sauvages blessés et la contamination s'est faite à cette occasion.

En Décembre 1998, une femme de 37 ans est morte de la rage, 27 mois après avoir été mordue par une chauve-souris frugivore. Les techniques moléculaires ont permis le diagnostic de l'infection par le virus ABL (40).

Quatre espèces de chauves-souris australiennes ont été découvertes depuis ces événements: *Pteropus alecto*, *Pteropus poliocephalus*, *Pteropus scapulatus*, qui sont des mégachiroptères et *Saccopteryx flaviventris*, un microchiroptère. Cette nouvelle espèce virale, fut nommée Australian bat *Lyssavirus*, ou Pteropid *Lyssavirus*, selon que l'on se rapporte au pays de découverte ou à l'espèce animale de découverte, une synthèse assez complète reprend tout l'épisode (42).

- EN ASIE

En Asie tropicale, on a retrouvé une citation d'isolement de virus rabique (genre *Lyssavirus*, souche non connue) chez une roussette (*Pteropus sp.*) en Inde en 1980 et peut-être aussi en Thaïlande, mais les espèces de chiroptères n'avaient pas été identifiées à l'époque. Les souches virales sont probablement perdues également (90).

Aux Philippines, où environ 350 cas de rage humaine sont cliniquement diagnostiqués chaque année, l'attribution des animaux liés à l'exposition est basée sur l'histoire. Les précédentes enquêtes sur chauves-souris aux Philippines datent des années 1950 et 1960 et avaient donné des résultats négatifs. De plus en plus est reconnu le rôle des chauves-souris dans la maintenance et la transmission des maladies virales. Récemment, des traces sérologiques liées au virus australien (ABLV, génotype 7) ont été trouvées aux Philippines chez des Méga- et des Microchiroptères issus de six îles différentes (10). Un total de 821 spécimens (quatorze espèces, mais trois individus n'ont pas pu être identifiés de façon certaine) a été testé pour une recherche virale sur l'encéphale et une recherche d'anticorps sur les sérum. Tous les résultats virologiques ont été négatifs (0/821), mais 22/231 (9,5%) sérum ont donné un résultat positif en séroneutralisation. L'interprétation des résultats est délicate (de 2 à 53 sérum positifs selon la lecture des résultats).

- CAS PARTICULIER DE LA SITUATION EN GUYANE

La Guyane présente une situation épidémiologique particulière avec la transmission de la rage des chauves-souris hématophages, ou rage desmodine, aux animaux domestiques. La Guyane est le seul DOM atteint par la rage. Des bovins, mais aussi des chiens et des chats, peuvent être atteints (19).



Figure 14: photographie de *Desmodus rotundus* ou vampire roux prise par M. Delaval

De 2001 à 2006, 673 personnes ont consulté le centre antirabique situé à Cayenne. Les morsures par chiens (70 %) et chauves-souris (8 %) étaient les expositions les plus fréquentes (56). Jusqu'en 2008, aucun cas de rage humaine n'a été décrit en Guyane. Le dernier cas de rage animale date de 2003 (chien contaminé par une chauve-souris).

Le 28 mai, l'Institut Pasteur à Paris a confirmé le diagnostic de rage chez un résident Guyanais décédé la veille au Centre hospitalier de Cayenne. Le virus de la rage identifié était un virus de la rage des chauves-souris de génotype 1 sans que l'enquête n'ait pu prouver l'origine de la contamination (morsure par une chauve-souris ou morsure par un chat lui même préalablement infecté par la morsure d'une chauve-souris).

En dehors des situations nord-américaine et européenne, les connaissances épidémiologiques sur la rage des Chiroptères dans le monde restent très partielles (53).

II. SOURCE DE CONTAMINATION ET MODE DE TRANSMISSION DE LA MALADIE

Les modes de contamination sont étroitement liés à l'écologie et à l'éthologie des chiroptères ainsi qu'au comportement de la population humaine.

II.1. MATIERE VIRULENTE

Comme les autres lyssavirus des autres génotypes, les EBLV infectent principalement le système nerveux central des chauves-souris. Si tout le névraxe est virulent, à des degrés divers, tous les organes richement innervés en phase terminale, sont infectés. Il faut prêter une attention particulière aux glandes en général, et particulièrement aux glandes salivaires, riches en particules virales, et cela précocement, avant même que l'animal ne présente des signes cliniques (6).

Dans le tableau suivant sont résumés les organes ou tissus les plus souvent infectés et ainsi impliqués dans la transmission des EBLV.

Tableau IV: Résultats positifs sur chauves-souris trouvées mortes ou malades (9)

Organes	Immunofluorescence	Isolement viral
Glandes salivaires		E. serotinus
Salive		E. serotinus
Langue	E. serotinus	
Poumons	E. serotinus	E. serotinus

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

II.1.1. LA TRANSMISSION DE L'ANIMAL A 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. La morsure par un animal enragé est le mode de contamination le plus fréquent. Les animaux infectent l'homme lors de morsures, griffures, mais aussi par simple léchage des muqueuses ou d'une peau présentant des excoriations. De façon exceptionnelle, la contamination lors de l'exploration de grottes habitées par des colonies de chiroptères, même si cette dernière situation représente des conditions extrêmes, est le résultat probablement à la fois d'une exposition des muqueuses et aussi de morsures passées inaperçues (39).

Les animaux sauvages peuvent contaminer l'homme de façon directe ou par l'intermédiaire des animaux domestiques au contact desquels l'homme s'infectera, tels les chiens, les chats, les bovidés etc. En pratique, les chiens sont à l'origine des contaminations dans plus de 90 % des cas.

II.1.2. LA TRANSMISSION INTERHUMAINE

La transmission interhumaine de la rage n'a jamais été démontrée, en dehors des greffes. De façon anecdotique, mais toujours dramatique car entraînant la mort, 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 États-Unis, une en France, deux en Éthiopie, deux en Inde, deux en Iran (7, 43).

II.1.3. LES POPULATIONS A RISQUE ET LEUR DEGRE D'EXPOSITION

II.1.3.1. Exposition de la population générale

La population générale est principalement exposée lorsque les chauves-souris trouvent refuge dans les ouvrages humains, c'est ainsi que les risques de contacts peuvent avoir lieu. Les

espèces rencontrées en été dans les bâtiments appartiennent aux trois familles présentes en France : les Rhinolophidés, les Vespertilionidés, les Molossidés.

La probabilité de contact potentiel, donc d'exposition, est essentiellement liée aux colonies de naissance dans les habitations. Pour les autres cas de figure, le risque d'exposition peut être considéré comme négligeable.

Les contacts directs sont rarement décrits, il est fort probable que de nombreuses habitations humaines hébergent des Chiroptères sans que les habitants ne s'en rendent compte. Différents endroits peuvent être occupés par ces animaux comme les joints de dilatation, les combles, les soupentes, les espaces vides des greniers, les espaces derrière les volets, sous les tuiles, les fissures des murs...

Les contacts directs pourraient survenir pour des personnes voulant aider une chauve-souris en la ramassant à terre, ou d'autres personnes voulant les détruire ou les chasser après en avoir découvert sous ses toits par exemple.

II.1.3.2. Exposition de la population à risque

La population humaine la plus exposée au risque potentiel lié au contact avec les Chiroptères reste celle des chiroptérologues manipulant ces espèces protégées. Dans le cadre de leurs recherches (notamment d'inventaire), la manipulation découle principalement de la capture des chauves-souris au filet, alors que les individus capturés au gîte doivent représenter un pourcentage très faible du nombre total des manipulations. Cependant, le nombre d'animaux manipulés en France métropolitaine chaque année est faible.

Le cas particulier des chiroptérologues :

Ils représentent environ 300 à 400 personnes sur la France. La moitié est membre de diverses associations dont la Société Française d'Etude et de Protection des Mammifères (SFEPM), mais pas exclusivement. Ils adhèrent souvent à des associations régionales.

Tous ne sont pas exposés au même degré de risque. Dans la population des chiroptérologues en France, il faut distinguer les chiroptérologues avec autorisation de capture, qui doivent représenter 100 à 200 personnes. Les autorisations de capture sont annuelles et sont délivrées maintenant directement par les préfectures, sans moyen de vérification nationale directe. C'est à la discrétion des préfectures. Le Conseil National pour la Protection de la Nature, instance de consultation attachée au ministère chargé de l'environnement peut donner un avis. Si toutes les espèces de Chiroptères sont protégées en France, seules deux espèces (les deux plus rares, qui sont le Rhinolophe de Mehely et le Vespertilion des marais) ont besoin d'une autorisation nationale pour être capturées (Arrêté Ministériel du 9/7/1999), les autres n'ont besoin que d'une autorisation départementale (46).

III. LA RAGE CLINIQUE

III.1. GENERALITES

La rage est une zoonose virale très largement répandue dans le monde, tous les mammifères et plus particulièrement les carnivores y sont sensibles.

Comme les lyssavirus des autres génotypes, les EBLV infectent principalement le système nerveux des chauves-souris. Elle est caractérisée par l'apparition d'un tableau clinique d'encéphalite, dont les symptômes varient selon les individus et les espèces considérées. Le diagnostic différentiel avec d'autres encéphalites virales d'étiologie différente est donc souvent difficile, voire impossible. Dans ces conditions, seul l'examen de laboratoire permet de porter un diagnostic de certitude de la rage (22).

III.2. LA RAGE CHEZ L'HOMME

III.2.1. INCUBATION

Cette phase est totalement asymptomatique, sa durée est fonction de l'importance de l'inoculum, de la profondeur de la morsure et de la richesse en terminaisons nerveuses ; les extrémités (mains, pieds), le visage et le cuir chevelu sont des zones particulièrement innervées (15). La durée d'incubation varie de 10 jours à 1 an avec une moyenne de 3 à 4 semaines (85% entre 35 et 90 jours, 10% des cas inférieurs à 20 jours et 5% supérieurs à 3 mois). À l'inverse, des cas d'incubation particulièrement prolongée, supérieure à 1 an et jusqu'à 6 ans, ont été rapportés (12). Ceci justifie la mise en place d'un traitement, même si le patient consulte longtemps après la contamination.

III.2.2. PERIODE PRODRÔMIQUE

Brève, de l'ordre de 2 à 10 jours, elle débute brutalement par des douleurs ou des paresthésies (sensation de brûlure, de froid, d'engourdissement, de fourmillements) au niveau de la région mordue. Ce sont les signes les plus évocateurs. Ils sont parfois limités à un prurit au niveau de la morsure. Une atteinte de l'état général, avec une fièvre inconstante, mais pouvant atteindre 38-39 °C, une asthénie, un état de malaise ; des signes respiratoires à type de toux, dyspnée ; des signes digestifs à type d'anorexie, de nausées, de vomissements, de diarrhée ; des signes neurologiques à type de céphalées, de sensations vertigineuses n'ont rien de spécifique. En revanche, une sensation insolite d'anxiété, une tristesse sans raison évidente, une irritabilité, une insomnie, des cauchemars peuvent faire évoquer une encéphalite débutante (12).

III.2.3. PHASE D'ETAT

Au cours de cette phase, on note une augmentation des troubles du comportement ainsi qu'une anxiété majeure. Les douleurs irradiantes au niveau de la morsure souvent cicatrisée sont exacerbées et la fièvre s'élève. Deux évolutions cliniques sont possibles: la forme spastique et la forme paralytique.

La forme spastique, dite de rage furieuse (12) est la forme la plus connue et sans doute la plus caricaturale (15).

Le patient présente un tableau d'instabilité psychomotrice majeure avec des hallucinations et des convulsions. Il existe également une hyperesthésie cutanée sensorielle qui explique l'exacerbation des symptômes au moindre stimulus. Le patient hyper salive et a une soif intense. Paradoxalement, la simple vue d'un verre d'eau ou le bruit de l'eau qui coule engendre le spasme hydrophobe pathognomonique de la rage humaine. Le patient présente alors des contractions paroxystiques du pharynx avec une répulsion intense, une contraction des traits, une souffrance extrême ainsi que de l'agressivité et des cris lorsqu'on essaie de le faire boire.

La mort survient généralement en une dizaine de jours par paralysie cardiorespiratoire. Néanmoins, lorsque la notion de morsure antérieure ne peut être affirmée, il faut éviter la confusion avec un tétanos, un accès pernicieux palustre, un delirium tremens...(12).

La forme paralytique, dite rage muette ou tranquille (12) est la forme de rage principalement transmise par les chauves-souris.

Elle n'entraîne une hydrophobie et une aérophobie que dans un cas sur deux. Il s'agit d'une paralysie progressive ascendante, atteignant les membres inférieurs, provoquant des troubles sphinctériens puis une atteinte bulbaire, enfin une paralysie des nerfs crâniens. Le patient succombe à un arrêt cardiorespiratoire.

On note des troubles neurologiques focalisés : mydriase, ptôsis bilatéral, diplopie, paralysie faciale...(12). Une confusion avec une poliomyélite ou un botulisme doit être évitée en l'absence de notion de morsure.

Dans les deux cas, il est rare de trouver un antécédent de contact, les morsures de chauves-souris étant très petites.

III.3. LA PATHOGENIE CHEZ LES CHAUVES-SOURIS

Les symptômes de la rage chez les chauves-souris ne sont pas univoques. Une chauve-souris enragée présente des anomalies du comportement, il est nécessaire de connaître le comportement normal d'une chauve-souris pour pouvoir caractériser cette anomalie, d'autant plus que chaque espèce a des mœurs bien différentes.

La plupart des descriptions relatées concernent la Sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) qui est très majoritairement l'espèce de chauve-souris atteinte par la rage en Europe. Les symptômes décrits sont : prostration, paralysie, cris inhabituels, difficulté à voler, impossibilité de s'alimenter. Jusqu'à présent, les chauves-souris découvertes enragées en France étaient des individus isolés. Le plus souvent, ces chauves-souris ont été trouvées au sol. Certaines étaient "coincées" dans des volets, ayant tendance à mordre. Trois ont effectivement mordu des personnes. Cependant il convient de relativiser l'interprétation de ces comportements ; toute chauve-souris capturée dans un filet, blessée ou ayant pénétré dans une habitation et ne trouvant plus la sortie, présente certains de ces comportements qui ne sont pas pathognomoniques (23).

La dissémination des EBLV du cerveau vers tous les organes périphériques, dont les glandes salivaires, est identique à celle du virus classique de la rage c'est-à-dire du génotype 1 (35).

III.4. LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic vise à détecter les composants vitaux ou les anticorps produits en réponse à ces composants vitaux. Les cibles du diagnostic de la rage sont le virus infectieux, la nucléocapside virale qui s'accumule dans le cytoplasme des cellules infectées, les acides nucléiques vitaux composés d'acide ribonucléique (ARN génomique, ARN anti génomique et ARN messagers).

III.4.1. LES PRELEVEMENTS

III.4.1.1. Le choix et la gestion des prélèvements

Le choix des prélèvements conditionne la sensibilité du diagnostic ainsi que les techniques de diagnostic qui seront mises en œuvre. En effet, toutes les techniques de diagnostic ne sont pas applicables à tous les prélèvements. On distingue deux types de prélèvement : le prélèvement fait « *in-vitam* » parfois effectué dans le cas de suspicion de rage humaine, et le prélèvement « *post-mortem* » qui est le plus fréquent et qui provient le plus souvent d'animaux.

Les prélèvements post-mortem les plus intéressants pour la recherche de l'antigène ou du virus rabique sont la corne d'Ammon (hippocampe) et le bulbe rachidien dans le cas des carnivores. Une dissection précise du cerveau est donc un préalable nécessaire au diagnostic de laboratoire. Deux techniques de prélèvement rapide de biopsie cérébrale sont applicables à l'homme et à l'animal : la première par voie occipitale, la seconde par voie rétro-orbitaire. Cependant, la mise en évidence du virus rabique dans le cerveau n'implique pas forcément sa présence dans la salive.

En revanche, le diagnostic intra-vitam porte principalement sur les sécrétions et liquides biologiques comme : la salive, le liquide céphalorachidien, le sérum, l'urine ainsi que sur les tissus avec des biopsies cutanées (au niveau de la nuque).

Comme il s'écoule quelques jours entre l'admission du malade, l'évocation du diagnostic et l'obtention des résultats, il est nécessaire de respecter de bonnes pratiques cliniques et de laboratoires en ce qui concerne les prélèvements, afin d'éviter toute réaction de panique une fois le diagnostic fait (58).

III.4.1.2. 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 biologique, le malade devrait être si possible en conditions d'isolement (chambre individuelle).

III.4.2. MÉTHODES DE DIAGNOSTIC

Les techniques de laboratoire utilisées doivent être rapides, compatible avec l'urgence du traitement antirabique, ainsi qu'avec l'application efficace des mesures de prophylaxies sanitaires et médicales chez les animaux exposés. Trois types de techniques sont employés pour le diagnostic de routine : l'immunofluorescence directe sur empreinte de cerveau qui est la technique de référence, l'isolement du virus rabique sur cellules en culture (neuroblastomes murins) et la troisième technique de diagnostic (RREID pour Rapid Rabies Enzyme Immuno Diagnosis) qui est un ELISA sandwich basé sur l'immunocapture de la nucléocapside du virus rabique (12).

III.4.2.1. Méthode post-mortem

La confirmation du diagnostic repose sur la mise en évidence du virus ou des antigènes vitaux sur empreinte de cerveau. Selon les méthodes de diagnostic utilisées, pourront être réalisées : la détection de l'antigène, l'isolation du virus. Ces deux techniques sont mises en œuvre en routine dans les laboratoires spécialisés pour la détection d'antigènes (85) :

- L'immunofluorescence directe,
- La méthode immunoenzymatique ELISA

L'isolement du virus peut être nécessaire pour confirmer les résultats des deux tests précédents avec :

- L'inoculation sur neuroblastomes murins

La détection par biologie moléculaire permet la mise en évidence de l'ARN viral par polymérisation en chaîne après transcription inverse (RT-PCR) à partir de la salive et du LCR. Cette technique est souvent utilisée en routine en post-mortem.

III.4.2.2. Méthode intra-vitam

La détection d'antigènes se fera par le test d'immunofluorescence sur une biopsie de la peau.

L'isolement du virus se fait de la même façon qu'en post-mortem avec inoculation sur neuroblastomes. Elle sera cependant faite de préférence à partir de la salive ou du liquide céphalorachidien.

La technique de transcription par RT-PCR, de part sa grande sensibilité, est particulièrement adaptée au diagnostic intra-vitam chez l'homme à partir d'échantillons de salive, d'urine, de liquide céphalo-rachidien et de biopsie de peau (au niveau de la nuque).

La sérologie n'a que peu d'intérêt et elle est difficilement interprétable, notamment lorsque le patient a bénéficié d'une vaccination et d'une sérothérapie.

IV. TRAITEMENT, PROPHYLAXIE ET RECOMMANDATIONS

IV.1. LES TRAITEMENTS

IV.1.1. LES VACCINS

IV.1.1.1. Vaccins préparés à partir de tissu cérébral d'animaux adultes

Il s'agit de vaccins de type Semple préparés sur encéphale de mouton ou d'agneau, actuellement inactivés par la bêtapropiolactone (BPL) dont l'utilisation est déconseillée pour cause d'accidents neurologiques 1,5 cas sur 1000 sujets vaccinés, et taux d'échec très élevé (1 sur 1000 traitements) (68). Ce vaccin est fabriqué en Inde depuis 1972 et est encore largement utilisé.

IV.1.1.2. Vaccins préparés à partir de tissu cérébral d'animaux nouveau-nés

Il s'agit d'un vaccin préparé sur cerveaux de souriceaux nouveau-nés (SMBV : *suckling mouse brain vaccine* ou vaccin Fuenzalida) encore utilisé dans la plupart des PED (Viêt-nam, Cambodge, Brésil, Algérie, Madagascar...). L'utilisation de ce vaccin, peu cher, de qualité et d'efficacité médiocres, est fortement déconseillée par l'OMS.

IV.1.1.3. Vaccins préparés à partir d'embryons de canards

Vaccin préparé à partir d'embryons de canards. Ce vaccin, *purified duck embryo vaccine* (PDEV), s'administre selon le même schéma que les vaccins préparés en cultures cellulaires.

Bien que son efficacité et son innocuité soient identiques à celles des vaccins cellulaires, le PDEV n'est pratiquement plus produit (68).

IV.1.1.4. Vaccins préparés en culture cellulaire

Deux types de cultures cellulaires ont été développés : cellules primaires et cellules de lignée.

Parmi les cultures de cellules primaires, on distingue les cellules primaires d'embryons aviaires et les cellules provenant d'organes de très jeunes animaux ou de fœtus. Parmi les cultures de cellules de lignée, deux types de cellules ont été utilisés : cellules diploïdes à durée de vie limitée et cellules hétéroploïdes de lignée continue à durée de vie illimitée (12).

VACCIN INACTIVE PREPARE EN CULTURES CELLULAIRES PRIMAIRES :

Les cellules primaires utilisées sont des fibroblastes d'embryon de poulet utilisés pour la production du *purified chicken embryo cell vaccine* ou PCECV. Il s'agit du vaccin Rabipur® (Chiron Behring). Ce vaccin utilise la souche Flury LEP (Low Egg Passage).

L'activité protectrice du vaccin est supérieure ou égale à 2,5 UI par dose. Il se présente sous forme d'une poudre en flacon et d'un solvant en ampoule avec ou sans seringue jetable (1 ml). Ce vaccin est commercialisé en France depuis fin septembre 2004 (46).

VACCINS INACTIVES PREPARES EN CULTURES DE CELLULES DE LIGNEE :

-*Vaccins préparés en cellules diploïdes humaines adultes à durée de vie limitée. Human diploid cell vaccine* ou HDCV. Ce vaccin très immunogène a un coût très élevé car les cellules utilisées produisent peu de virus. Il contient des traces d'albumine.

-*Vaccins préparés en cellules hétéroploïdes à durée de vie illimitée.*

Le vaccin le plus utilisé en France est produit sur cellules Vero (*purified vero cell rabies vaccine* ou PVRV). Les vaccins commercialisés existants sont :

- Vaccin rabique Pasteur®/ Verorab ® (Aventis Pasteur)

- Novirab® /Neorabis ® (Aventis Pasteur/ Aventis Pasteur MSD)

Ces vaccins utilisent la souche Wistar Pitman Moore (PM). Si tous ont une autorisation de mise sur le marché, seul le vaccin rabique Pasteur® est commercialisé et utilisé en France ;

L'activité protectrice du vaccin est supérieure ou égale à 2,5 UI par dose. Ils se présentent sous forme d'une poudre en flacon et d'un solvant en seringue pré remplie (0,5 ml) (46).

Tous ces vaccins de dernière génération (PDEV, PCECV, PVRV) sont extrêmement purifiés. Leur efficacité, leur tolérance et leur innocuité sont remarquables (12).

Ces vaccins peuvent être administrés aux femmes enceintes ou qui allaitent lorsqu'un traitement post exposition est nécessaire. Ils peuvent également être employés dans la vaccination préventive pendant la grossesse et l'allaitement s'il est jugé que les effets bénéfiques attendus l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus ou le nourrisson (46).

IV.1.1.5. Les vaccins préparés par génie génétique

Vaccins recombinants (VRG) : La glycoprotéine de virus a été exprimée sous forme recombinante dans un virus de type vaccine. Le vaccin résultant est actuellement utilisé pour la vaccination par voie orale des renards. Un vaccin recombinant canarypox – glycoprotéine de la rage à usage humain a été mis au point, mais il n'est pas commercialisé.

Vaccins ADN : Les vaccins à ADN ne contiennent ni virus, ni glycoprotéine, mais un fragment d'ADN codant pour cet antigène. Ces vaccins permettraient de protéger contre d'autres virus. Ils ont été testés chez les animaux avec succès, ce qui ouvre des perspectives nouvelles pour l'usage chez l'homme (12).

IV.1.1.6. Les effets secondaires des vaccins

Les effets indésirables avec les vaccins produits par culture cellulaire sont très limités. Les réactions sont à type de douleurs ou de gêne au site d'injection. Parfois sont rencontrées aussi des réactions générales avec quelques cas de fièvre ou de fatigue. Seul le vaccin produit sur embryons de poulets présente une contre-indication pour les personnes ayant une allergie vraie aux œufs.

Des réactions allergiques bénignes ont été décrites avec le vaccin HDCV plutôt lors de rappels et la cause étant la présence de traces d'albumine humaine modifiée pouvant persister dans le produit fini. Elles ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement, mais justifient la prescription d'antihistaminique.

Les vaccins produits sur tissu cérébral d'animaux peuvent être responsables d'effets indésirables sévères, surtout les vaccins préparés à partir de cerveaux d'animaux adultes. Des accidents neurologiques (1,5/1 000 vaccinés) provoquant des séquelles graves, voire le décès, ont été retrouvés avec les vaccins de type Semple (Vaccin obtenu à partir de tissu nerveux d'animal adulte (mouton ou chèvre) inoculé par un virus rabique). L'utilisation de ces vaccins doit être proscrite. Les vaccins préparés à partir de tissu cérébral d'animaux nouveau-nés (vaccin SMB ou Fuenzalida) peuvent aussi entraîner des réactions neurologiques (syndrome de Guillain-Barré, paralysie ascendante...). La fréquence de ces complications est de l'ordre de 1/10 000 traitements. Ces vaccins, encore utilisés dans quelques pays, sont progressivement supplantés par les vaccins produits sur culture cellulaire. Leur emploi est déconseillé (68).

IV.1.1.7. Immunité antirabique: données biologiques

En France, seul le Vaccin Rabique Pasteur préparé sur les cellules Vero est disponible pour l'usage humain.

La protection croisée entre 2 isolats dépend généralement de la distance antigénique qui les sépare (13). Les vaccins à usage humain actuellement disponibles en France, comme les immunoglobulines, sont produits à partir de souches de virus canins (génotype 1), dont les virus des Chiroptères européens diffèrent, peu pour EBLV2, plus pour EBLV1

▪ METHODOLOGIES D'EVALUATION DE LA PROTECTION (46)

La présentation rapide des caractéristiques des techniques de laboratoire mises en œuvre pour évaluer la protection permet de mieux comprendre pour chacune d'entre elles le type d'immunité explorée principalement ainsi que d'expliquer d'éventuelles discordances entre les résultats observés (86).

L'immunité anti-lyssavirus est corrélée avec le taux d'anticorps neutralisants dirigés contre la glycoprotéine et présents dans le sérum (88, 89). Ce taux d'anticorps neutralisants peut être apprécié par dosage après vaccination ou traitement post exposition (86).

L'efficacité des vaccins à usage humain est aussi mesurée par des tests normalisés d'épreuve chez la Souris (test de Habel, test du NIH ou test de la Pharmacopée Européenne) (86). Ils consistent en une épreuve par voie intracérébrale avec un virus fixe du génotype 1 chez la souris pré-immunisée par voie intra-péritonéale. Par comparaison avec un vaccin de référence, une valeur de protection en unités internationales (UI)/ml est donnée au lot vaccinal inconnu. Ce type d'épreuve est loin de reproduire les conditions de l'exposition naturelle. Il entraîne une durée d'incubation très courte et privilégie l'action des anticorps neutralisants. En revanche, la capacité de protection des animaux (ex : le Chien) visée par l'autorisation de mise sur le marché doit être vérifiée. Dans ce cas, l'épreuve se fait par voie intramusculaire. Ce dernier type d'épreuve permet d'apprécier d'autres types de protection que celle conférée par les anticorps neutralisants.

Plusieurs modèles animaux permettent d'évaluer l'efficacité du traitement vaccinal post exposition. Ils ne sont pas utilisés en routine. Aucune donnée sur cet aspect n'est disponible en ce qui concerne l'exposition aux virus EBLV.

La réponse immunitaire de l'hôte peut aussi être appréciée au travers de tests pratiqués à partir de lymphocytes T CD4+ (phénotype Helper) prélevés chez les individus vaccinés. La réponse proliférative de lymphocytes T mis en contact avec l'antigène viral permet d'évaluer l'intensité de cette réponse ainsi que l'étendue du spectre d'activité en faisant varier la nature des lyssavirus utilisés dans la stimulation.

▪ DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ L'ANIMAL

Les données expérimentales chez l'animal ont été décrites dans le « Rapport sur la rage des Chiroptères en France métropolitaine » réalisé par le groupe de travail réuni par l'AFSSA. Ces résultats indiquent une protection croisée réduite dont la valeur dépend de la souche vaccinale utilisée.

En effet, une première série d'études expérimentales conduites chez la souris avec des vaccins préparés à l'aide de souches de génotype 1 ont montré que les souris , présentant un taux d'anticorps neutralisants élevé avec chacun des vaccins, n'étaient pas protégées contre une épreuve EBL1 quand on utilisait les souches Pitman-Moore (PM) ou Low Egg Passage (LEP) et

au contraire, étaient protégées lorsqu'on utilisait des vaccins préparés avec les souches Evelyn-Rokitnicki-Abelseth (ERA) ou Pasteur Virus (PV).

Ce phénomène s'expliquerait par la présence d'épitopes cruciaux pour la protection contre les virus européens de chauves-souris sur les souches ERA ou PV (31, 47, 52, 73).

Cependant, chez le chien immunisé avec le vaccin Rabisin®, préparé avec la souche PM, les essais de protection lors d'une épreuve avec EBLV1 ou EBLV2 ont été concluants. Par contre, des souris immunisées avec du vaccin produit sur culture de cellules diploïdes humaines, utilisé chez l'Homme, ou les vaccins Rabisin® ou Rabiffa®, utilisés chez l'animal, tous produits à partir de la souche PM, étaient protégés contre la souche EBL danoise, mais pas contre une autre souche finlandaise (33).

▪ DONNEES OBTENUES CHEZ L'HOMME

Données concernant les anticorps neutralisants :

Les vaccins produits avec les souches PM et LEP utilisés pour le traitement post exposition génèrent un taux significatif d'anticorps neutralisant EBLV1 un mois après le début du traitement chez 70 à 100% des patients (25, 41, 48, 60). Dans le cas d'une primo vaccination avec la souche PM, deux individus sur 5 ne présentaient pas un titre significatif d'anticorps neutralisant EBLV1 (25).

Données visant à apprécier la réponse cellulaire T :

La réponse de lymphocytes T initiés avec la souche PM et stimulés *in vitro* avec EBLV1 est réduite. En effet, 22 % des patients testés après vaccination post-exposition avec un vaccin disponible dans le commerce préparé à partir de la souche PM, n'ont montré ni réponse B, ni réponse T spécifique contre EBLV1. Cependant certains clones cellulaires pris individuellement reconnaissent le virus EBLV1 (25). Quelle que soit la méthodologie d'exploration de la réponse cellulaire, les lymphocytes peuvent être stimulés par les antigènes externes (la glycoprotéine) mais aussi internes (la nucléocapside) du virus (24, 25, 41, 48, 60).

En conclusion, la souche de virus vaccinal apparaît cruciale dans la spécificité dans la réponse immunitaire. La souche PM, actuellement utilisée pour la production des vaccins humains et

vétérinaires, semble conférer une moindre protection que la souche PV contre EBLV2 et surtout EBLV1 (9).

IV.1.2. LES IMMUNOGLOBULINES ANTIRABIQUES

IV.1.2.1. Les immunoglobulines antirabiques équines (ERIG)

Elles sont obtenues à partir de chevaux hyperimmunisés contre la rage avec un vaccin antirabique purifié préparé en cultures Vero (PVRV). La purification des ERIG a permis de diminuer la fréquence de la maladie sérique et des réactions anaphylactiques. Cependant, le risque persiste : de l'urticaire à l'œdème de Quincke. Leur faible coût est un élément important pour leur utilisation dans de nombreux pays. L'ERIG ayant obtenu l'AMM en France est la suivante :

Favirab® (Pasteur Vaccins et Aventis Pasteur)

Elle est composée du fragment F(ab')2 d'immunoglobuline équine et dosée à 200-400 UI par ml. Il s'agit d'immunoglobulines équines qui ont été amputées du fragment Fc, donc plus purifiées, afin de diminuer les effets secondaires potentiels (68). Elle se présente en flacon de 5 ml. La dose recommandée est de 40 UI/kg de poids corporel au moment de l'administration de la 1^{ère} dose de vaccin chez l'enfant et l'adulte (46).

IV.1.2.2. Les immunoglobulines antirabiques d'origine humaine (HRIG)

Les immunoglobulines d'origine humaine sont préparées à partir d'un pool de donneurs humains sélectionnés et vaccinés contre la rage. Leur mode de fabrication élimine pratiquement tout risque de réaction allergique ou de maladie sérique. En France, leur utilisation fait l'objet d'un suivi très rigoureux. Malheureusement, ce produit est rare et cher donc très peu disponible dans de nombreux pays d'endémie rabique. Dans le cas d'un contact de type III (cf tableau V), seuls 3 % des traitements post exposition institués dans le monde ont pu en bénéficier (85). L'HRIG ayant obtenu l'AMM en France est la suivante :

Imogam Rage® (Aventis Pasteur).

Elle est dosée au minimum à 150 UI par ml contenue dans une quantité de protéines totales de 100 à 180 mg. Imogam Rage® se présente en flacon de 2 ou 10 ml. La dose recommandée d'immunoglobuline humaine antirabique est une administration unique de 20 UI/kg de poids corporel au moment de l'administration de la 1ère dose de vaccin chez l'enfant et l'adulte.

L'usage des immunoglobulines est réservé aux Centres antirabiques.

IV.2. LA PROPHYLAXIE

IV.2.1. DEFINITION DE L'EXPOSITION

Dans la mesure où seules les personnes exposées sont susceptibles de recevoir un traitement post-exposition, le groupe de travail CSHPF (Conseil supérieur d'hygiène publique de France) 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.

Tableau V: Type de contact, exposition et prophylaxie après exposition. Recommandations du huitième comité d'experts de l'OMS pour la rage 1992.

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 minimes ou abrasions sans saignement	Faible	Administre le vaccin immédiatement ^b . Arrêter le traitement si l'animal reste en bonne santé pendant la période de 10 jours ^c ou si le diagnostic de laboratoire par des techniques fiables est négatif
III	Morsures ou griffures transdermiques unique ou multiples ou léchage sur peau lésée Contamination des muqueuses avec la salive (léchage) Exposition à des chauves-souris ^d	Sévère	Administre les immunoglobulines antirabiques et le vaccin immédiatement. Arrêter le traitement si l'animal reste en bonne santé pendant la période de 10 jours ^c ou si le diagnostic de laboratoire par des techniques fiables est négatif

IV.2.2. MESURES DE REDUCTION DU RISQUE, ORGANISATION DE LA PROPHYLAXIE

IV.2.2.1. Comportement après exposition

La personne exposée au risque rabique, en fonction de son propre niveau de connaissances ou de celui des personnes qui l'entourent étant susceptible de l'orienter, est amenée à consulter un médecin libéral ou un centre de traitement antirabique.

Les morsures de chauves-souris sont très discrètes. Néanmoins lorsque la personne soupçonne la présence d'une morsure ou d'une plaie après un contact étroit avec une chauve-souris, celle-ci doit :

- nettoyer la plaie à l'eau et au savon impérativement le plus tôt possible;
- essayer d'identifier l'animal ou son propriétaire ;
- demander au propriétaire de l'animal de conduire ce dernier chez un vétérinaire sanitaire et de fournir un exemplaire du premier certificat réglementaire ;
- consulter un médecin.

IV.2.2.2. Consultation d'un médecin libéral

Le médecin libéral type, actuellement en exercice, est sensibilisé au risque de rage lié à la morsure des animaux terrestres. L'enzootie de rage vulpine a en effet duré suffisamment longtemps pour influencer son attitude face aux personnes susceptibles d'avoir été contaminées.

Par contre le risque lié aux morsures de chauves-souris est une notion beaucoup plus récente. Il revient à chacun des médecins de s'informer grâce aux divers signaux émis par les autorités administratives depuis le début de l'année 2001 par l'intermédiaire de la presse (médicale et grand public) : diffusion de l'avis du CSHPF (Conseil supérieur d'hygiène publique de France) du 8 juin 2001, d'un numéro spécial du BEH. (Bulletin épidémiologique hebdomadaire édité par l'Institut de veille sanitaire) (23, 69), d'articles dans la presse médicale,

par la création d'une rubrique spécifique sur le site Internet du ministère, et enfin par la distribution de la brochure "Les chauves-souris et la rage en France et en Europe" récemment éditée (*cf* annexe II) (9).

Le rôle du médecin est de:

- vérifier l'immunité antitétanique du patient ;
- traiter les autres infections consécutives à une morsure, une griffure ou un léchage sur les muqueuses : un traitement antibiotique est quasi systématiquement prescrit, chez l'adulte, cyclines ou ampicilline associée ou non à l'acide clavulanique, chez l'enfant, ampicilline associée ou non à l'acide clavulanique, le métronidazole étant associé dans les plaies très septiques ;
- adresser le patient à un centre de traitement antirabique, l'indication d'un traitement après exposition est posée et le traitement débuté, en fonction de l'anamnèse et de l'examen clinique effectué (12).

La formation du médecin de service d'urgence hospitalier est analogue à celle du médecin libéral dans l'éventualité où la personne mordue peut également se présenter spontanément à un service d'urgence hospitalier.

IV.2.2.3. Consultation d'un centre antirabique

La prophylaxie de la rage humaine en France est confiée à des centres de traitement antirabique (CAR) agréés par la Direction générale de la Santé (DGS). Ces centres ont la responsabilité de poser les indications du traitement antirabique et de surveiller le protocole du traitement.

Le centre antirabique fonctionne en tant que consultation externe hospitalière. Il est dirigé par un médecin ayant justifié auprès des services compétents du Ministère chargé de la santé d'avoir suivi un stage au Centre national de référence pour la rage (CNR) de l'Institut Pasteur. Les médecins des centres de traitement antirabique sont particulièrement formés à l'appréciation du risque, y compris lorsqu'il est lié aux chauves-souris. Ils décident de l'indication et de la mise en œuvre du traitement post exposition. Seul le médecin d'un centre antirabique peut prendre la décision pour un traitement antirabique.

Dans quelques cas particuliers, une antenne de traitement antirabique a été créée. Elle fonctionne de la même manière que le centre auquel elle est rattachée. Elle est dirigée par un médecin qui peut avoir suivi le stage organisé par le CNR, mais il ne lui est pas demandé de le justifier. Ce médecin travaille en tandem avec le centre antirabique agréé, géographiquement proche, et c'est généralement par ce biais qu'il est formé. Les médecins des antennes sont donc également formés à l'appréciation du risque, y compris lorsqu'il est lié aux chauves-souris.

Il y a actuellement soixante neuf centres et cinq antennes (soit soixante quatorze au total), qui couvrent l'ensemble du territoire national. Leurs coordonnées sont facilement accessibles (*cf.* annexe I). Ils reçoivent des patients qui viennent consulter spontanément, ou qui sont adressés par des médecins libéraux ou les médecins des services d'urgence hospitaliers (9).

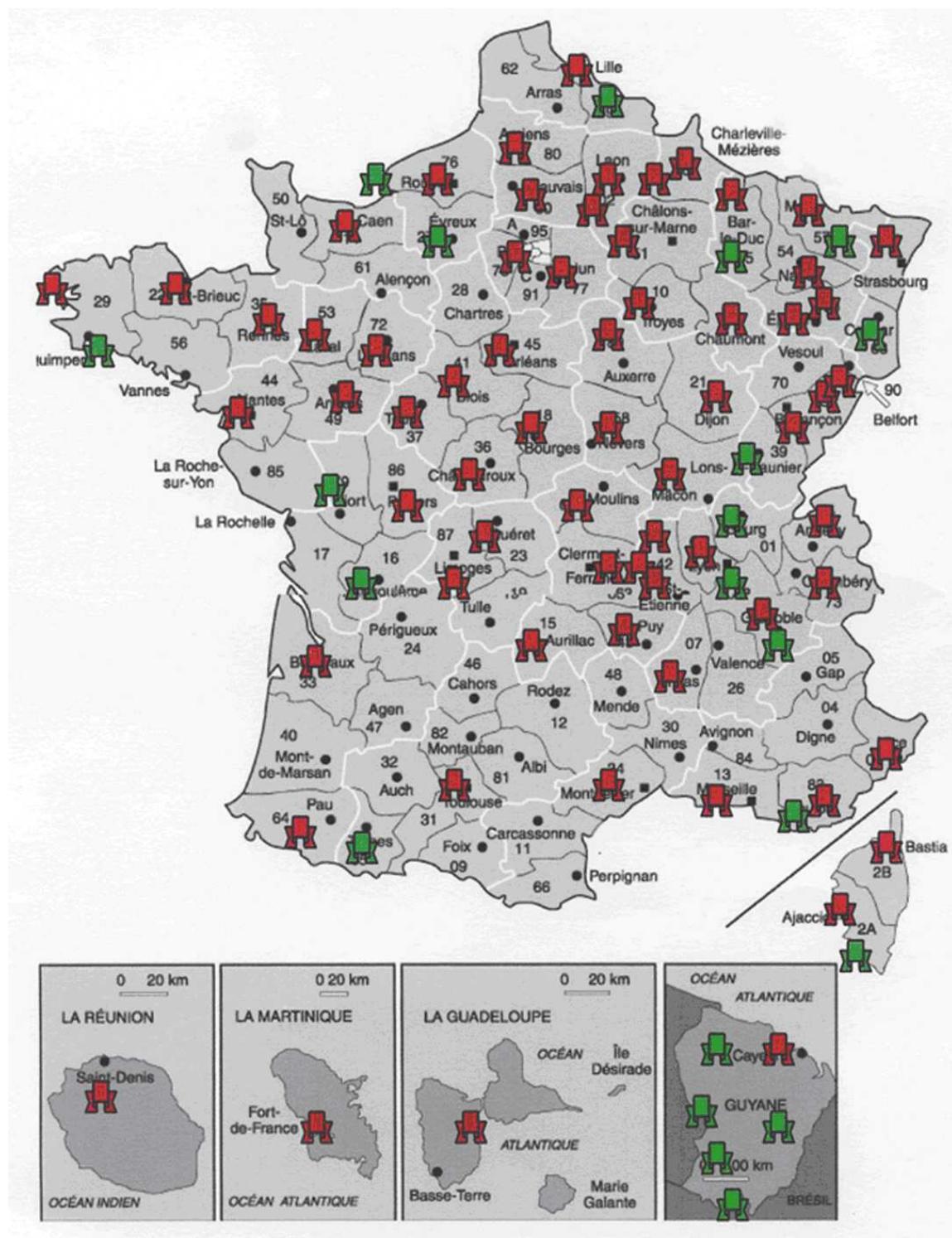


Figure 15: Répartition en France des Centre Antirabiques et de leurs antennes, apparaissent en rouge les CAR et en vert leurs antennes (70)

IV.2.3. LA VACCINATION PREVENTIVE

IV.2.3.1. Principes généraux

Quelle que soit la catégorie (*cf* tableau V) l'exposition doit toujours être laissée à l'appréciation des Centres antirabiques en fonction des données de l'interrogatoire. La vaccination préventive est fortement recommandée pour les personnes manipulant des Chiroptères. C'est pourquoi seuls doivent être habilitées à manipuler les Chiroptères les personnes correctement vaccinées contre la rage et ayant fait preuve d'une séroconversion.

De plus, la vaccination préventive ne dispense pas d'un traitement curatif qui doit être mis en œuvre le plus tôt possible en cas d'exposition avérée ou suspectée.

IV.2.3.2. Protocole de vaccination antirabique préventive ou avant exposition

La vaccination antirabique préventive ou avant exposition consiste en trois injections de vaccin antirabique préparé sur culture de cellules, pratiquées par voie intramusculaire dans le deltoïde chez l'adulte aux jours 0, 7, 21 ou 28. La périodicité des rappels est fonction du degré d'exposition.

Cependant, pour les personnels des laboratoires qui travaillent sur le virus de la rage ou les virus apparentés, il est recommandé de pratiquer une sérologie tous les six mois. Le taux d'anticorps antirabiques est titré selon deux méthodes : une technique de neutralisation : l'épreuve rapide de réduction des foyers fluorescents (RFFIT), qui est la méthode de référence utilisée en routine au CNR (Centre National de la Rage) et qui permet de doser les anticorps neutralisants anti EBLV1 et anti EBLV2 dans le sérum, et la méthode immunoenzymatique (ELISA) (68). Le rappel est indiqué en fonction du résultat de la sérologie : un rappel est prescrit chaque fois que le taux d'anticorps est inférieur à 0,5 UI/ml (RFFIT) (87).

IV.2.4. LE TRAITEMENT ANTIRABIQUE (POST-EXPOSITION)

IV.2.4.1. Traitement antirabique chez les sujets non vaccinés préventivement

Le traitement antirabique est pratiqué en France dans les centres de traitement antirabique agréés par la Direction générale de la santé, qui sont seuls habilités à prescrire le traitement après exposition (*cf.* annexe I)

Deux protocoles validés par l'OMS sont utilisés par les centres de traitement antirabique en France :

- Protocole dit de "Essen" :

Une injection aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 (le jour 0 étant le premier jour du traitement) ;

- Protocole dit de "Zagreb", ou 2-1-1 : deux injections au jour 0 (1 dans chaque deltoïde), une injection au jour 7 et une au jour 21. C'est un protocole multi site simplifié.

Les injections de vaccin antirabique préparé sur culture de cellules sont faites par voie intramusculaire dans le deltoïde chez l'adulte.

La sérothérapie est indiquée pour traiter les expositions de catégorie 3 (*cf* tableau V). Les immunoglobulines d'origine humaine doivent être infiltrées, si possible, localement au niveau des morsures. Si cela n'est pas possible elles doivent être injectées par voie intramusculaire dans une zone anatomique la plus éloignée possible du point d'injection du vaccin. Elles doivent être injectées en même temps que la première dose de vaccin ou à défaut dès que possible, mais au plus tard sept jours après la première dose de vaccin.

Seuls les CAR, largement distribués sur le territoire français et pouvant être consultés aussi bien par les professionnels de santé que par la population générale, sont habilités à réaliser cette vaccination curative et détiennent les sérums et immunoglobulines (58).

IV.2.4.2. Protocole de traitement antirabique chez les sujets préalablement vaccinés contre la rage

Chez les sujets préalablement vaccinés contre la rage (vaccin préparé à partir d'embryon de canards ou produit sur culture de cellules), le traitement est simplifié selon un protocole et au moyen de vaccins validés par l'OMS. Il consiste en deux injections de vaccin produit sur culture de cellules, pratiquées à trois jours d'intervalle.

De plus, grâce à la pré-vaccination (faite chez les chiroptérologues), la réponse aux autres doses de vaccin est plus rapide et est observée une plus forte augmentation des anticorps, ce qui n'exclue ni la nécessité ni l'urgence à faire ce vaccin.

Les immunoglobulines antirabiques spécifiques ne sont pas indiquées chez ces patients (84, 87).

IV.3. LES RECOMMANDATIONS

Des cas de chauves-souris enragées sont régulièrement identifiés sur le territoire français. Les données géographiques d'isolement ne reflètent qu'un biais de sélection. La majorité des cas sont répertoriés dans les régions où les associations de surveillance sont les plus actives. La rage des chiroptères est donc très probablement largement distribuée sur tout le territoire français. Le risque de contamination par la rage des chiroptères doit donc être présent à l'esprit de la population générale et plus particulièrement de tous ceux qui sont impliqués dans la prophylaxie de la rage humaine (18).

En effet une liste de recommandation a été établie par le CSHPF qui est le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France :

- D'une part, le rappel, en direction de la population générale :
 - du statut d'espèces protégées des chauves-souris
 - et en conséquence de l'interdiction absolue de les manipuler, que ce soit à des fins de démonstration, d'« élevage » ou autre,

- que cette manipulation, qui n'est attribuée de toute façon qu'à des personnes dûment autorisées, ne se fasse pas sans utiliser des moyens de protection individuels.

▪ d'autre part, pour les personnes autorisées à manipuler les chauves-souris, ainsi que les Centres Antirabiques :

- la connaissance et l'utilisation des moyens de protection individuelle (notamment gants épais type gants de jardin) qui permettent de réduire les risques d'exposition au virus,

- une information adaptée, notamment à partir des sources suivantes :

- Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France (formule papier et disponible sur le site <http://www.pasteur.fr>),

- mises au point du bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) disponible sur le site www.invs.sante.fr/beh, et bulletin épidémiologique mensuel sur la rage animale en France (BEMRAF) publié par l'Afssa Nancy,

- Site de la Société française pour l'étude et la protection des mammifères (SFEPM) www.sfepm.org et ses deux bulletins que sont Mammifères sauvages et L'Envol des Chiros.

Le CSHPF émet en plus des recommandations concernant les traitements pré et post exposition aux *Lyssavirus* ainsi que la conduite à tenir en cas d'exposition au virus de la rage de chiroptères (détaillés dans le paragraphe IV.2).

IV.3.1. MOYENS D'INFORMATION SUR LA RAGE

De façon générale, la liste de recommandation établie par le CSHPF regroupe les principales sources d'information nécessaire aux différents organismes, associations et professionnels de santé pour se maintenir au courant des actualités concernant la rage en général. On peut citer :

- Le bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France (formule papier et disponible sur le site [<http://www.pasteur.fr>]),
- Le Bulletin épidémiologique mensuel sur la rage animale en France (BEMRAF) publié par l'Afssa Nancy. Destiné notamment aux coordonnateurs régionaux, il communique sur les

données récentes obtenues en matière d'épidémiologie et d'actualités sur la rage dans le cadre de l'animation du réseau national de surveillance. Il est systématiquement envoyé à tous les centres antirabiques,

- Les mises au point du Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) disponible sur le site [www.invs.sante.fr/beh],
- Le site de la Société française pour l'étude et la protection des mammifères (SFEPM) [www.sfepm.org] et ses deux bulletins que sont Mammifères sauvages et L'Envol des Chiros.

De plus une information large adaptée au grand public a été conduite par la Direction Générale de la Santé (DGS) par la distribution d'une plaquette d'information sur la rage des chiroptères en France. Les centres de traitement antirabique doivent être particulièrement au fait de ce risque, touchant principalement les populations de chiroptérologues amateurs réunies en associations actives pour la sauvegarde des chauves-souris (16).

De façon schématique, différents sites sont disponibles non seulement pour les personnes les plus concernées comme les chiroptérologues mais aussi pour la population générale qui a un libre accès à ces informations :

- l'Institut Pasteur [www.pasteur.fr] /recherche/rage et sante/centre antirabique,
- le Ministère de la Santé [www.sante.gouv.fr, rubrique Zoonose, puis rage],
- l'Institut de Veille Sanitaire [www.invs.sante.fr.],
- l'AFSSA [www.afssa.fr.],
- les différentes associations de protection des mammifères [www.sfepm.org] par exemple,
- l'OMS [http://www.who.int/health_topics/rabies/en/]
- Le CDC (Center for Disease Control and Prevention) [www.cdc.gov]

Ces quelques sites font partie d'une longue liste non exhaustive d'informations mises à disposition concernant la rage chez les chiroptères.

Enfin, la rage chez les voyageurs et les expatriés ne doit pas être oubliée. Différentes informations sont aussi disponibles concernant les renseignements sur la situation de la rage animale dans un pays donné en cas de voyage. Une information des voyageurs doit être renforcée surtout à l'égard des enfants qui sont les premières victimes de la rage. Le site de

l'OMS permet d'obtenir des données communiquées par chaque pays et d'autres informations sont obtenues dans les Services « Conseils aux voyageurs » des centres hospitaliers universitaires (CHU) ou des centres hospitaliers généraux (CHG), ou sur le site de l'Institut Pasteur (www.pasteur.fr, cliquer sur santé, puis centre antirabique, puis votre destination).

V. LE RESEAU DE SURVEILLANCE ET LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

V.1. MISE EN PLACE DU RESEAU DE SURVEILLANCE

Le réseau général de surveillance épidémiologique de la rage des animaux a été mis en place en France lorsque l'enzootie rabique a atteint plusieurs pays frontaliers. Le premier cas de rage sur renard diagnostiquée sur le territoire français date du 28 mars 1968.

V.1.1. ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU RESEAU DE SURVEILLANCE DE LA RAGE CHEZ LES CHIROPTERES EN FRANCE METROPOLITAINE

De nombreux acteurs dans les domaines vétérinaire et médical, que ce soit au niveau local ou au niveau central, participent au contrôle de la rage en France (Figure 16). Les circuits d'acheminement des prélèvements, d'orientation des patients et d'échange des informations sont pour la plupart formalisés et bien rodés. Les tâches et prérogatives de chaque participant au contrôle de la rage sont connues de tous.

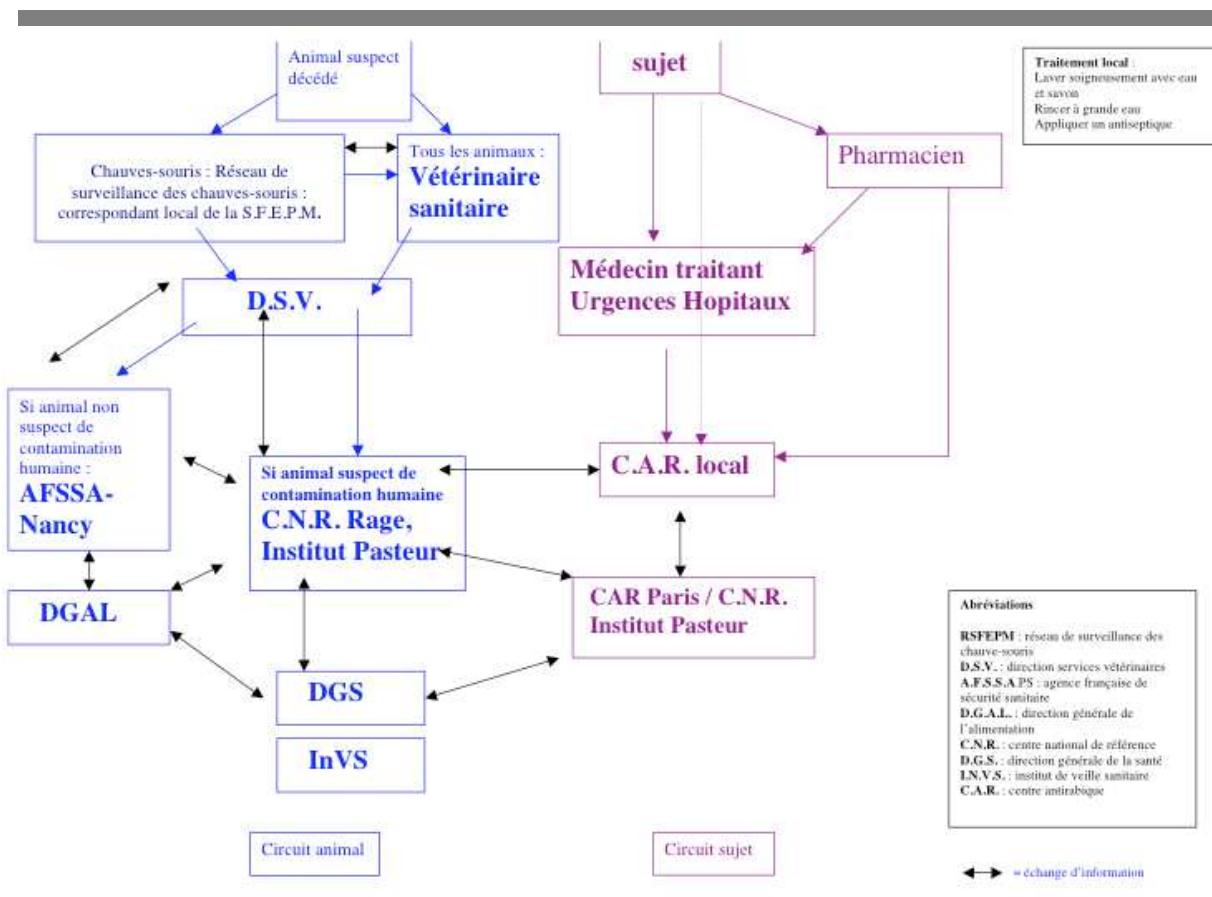


Figure 16: Description des circuits de surveillance de la Rage en France (69).

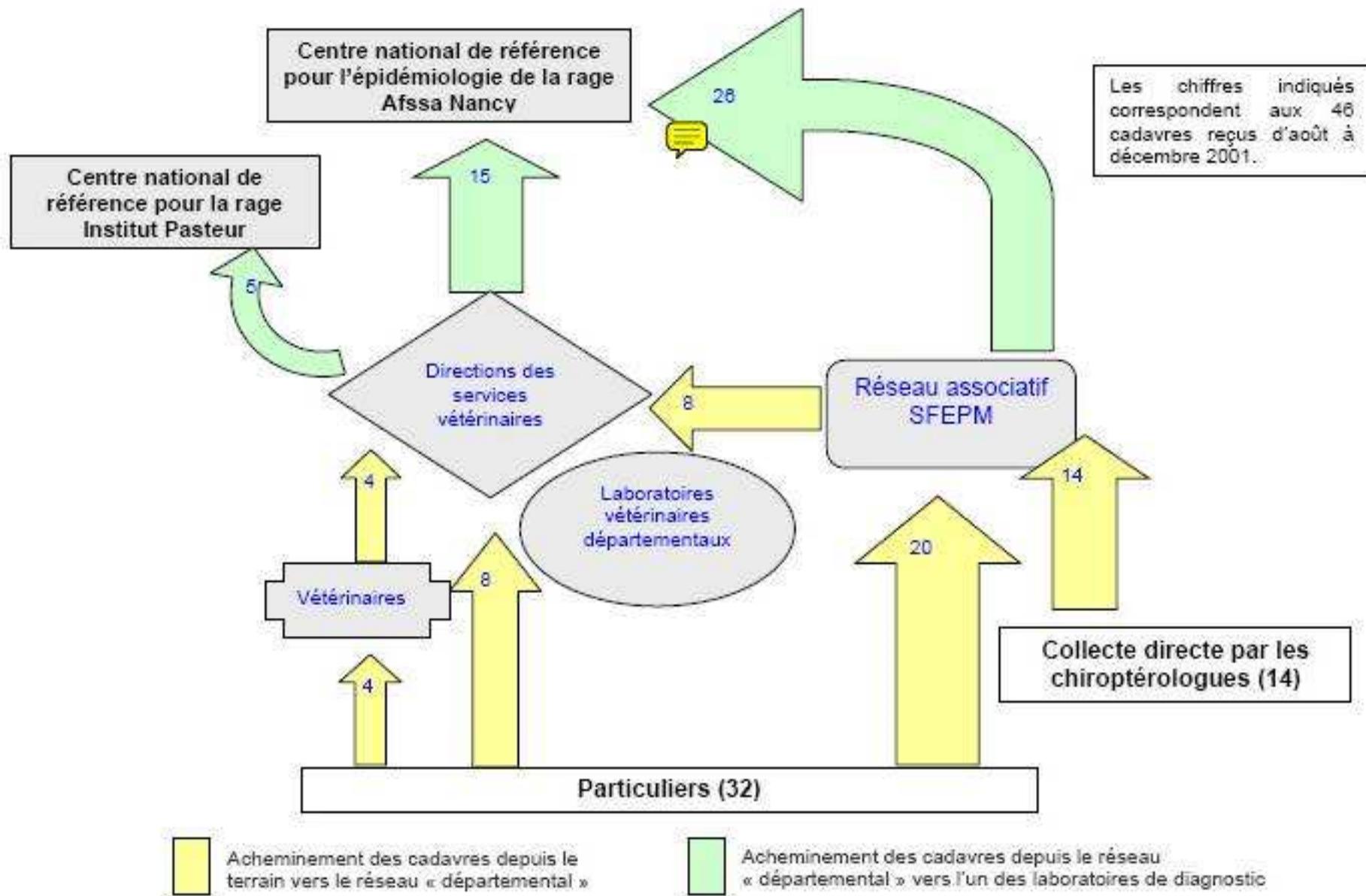
De plus, au niveau national, le ministère chargé de la santé et le ministère chargé de l'agriculture entrent dans cette organisation générale du réseau de surveillance épidémiologique de la rage animale en France et une entente interdépartementale permet de regrouper et analyser les informations.

Le réseau épidémiologique de la rage des chiroptères est une adaptation récente de cette organisation générale vue dans la figure 16. L'adaptation est originale et relativement récente car le premier cas de rage sur Chiroptère a été découvert en France en 1989, soit vingt ans après l'arrivée de la rage terrestre en France (9).

Il s'agit effectivement d'espèces protégées (AM du 17 avril 1981, JO du 19 mai 1981), les Chiroptères ne peuvent pas être tués. Leur manipulation et leur transport sont réglementés et sont réservés à des personnes mandatées par l'intermédiaire du ministre chargé de l'environnement. De ce fait, la collecte de cadavres de chauves-souris à des fins d'analyse de rage suit des modalités particulières et ne peut être, « par nature », exhaustive (9).

La figure 17 décrit le fonctionnement particulier du réseau de surveillance de la rage des Chiroptères. La collecte initiale des cadavres de chauves-souris repose essentiellement sur deux types de personnes : des particuliers, dans 69% des cas, et des spécialistes chiroptérologues dans 30 % des cas (9). Les particuliers font le plus souvent appel à des chiroptérologues (dans deux tiers des cas), ou apportent la chauve-souris chez un vétérinaire ou à la direction des services vétérinaires. Puis les cadavres sont adressés soit à l'Afssa Nancy, soit à l'Institut Pasteur. De plus, parmi les chauves-souris collectées seules certaines sont adressées pour diagnostic de la rage, et parmi les chauves-souris mortes, une partie seulement est découverte et parmi ces dernières une partie est adressée pour diagnostic.

Figure 17: collecte des cadavres de chauves-souris et expédition vers les laboratoires d'analyse (9)



V.1.2. LES OBJECTIFS DU RESEAU DE SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA RAGE DES CHIROPTERES EN FRANCE METROPOLITAINE

Les principaux objectifs du réseau de surveillance épidémiologique sont détaillés dans le rapport sur la rage des chiroptères en France métropolitaine et sont au nombre de trois (9) :

- Objectif 1 :

L'objectif prioritaire est de permettre un diagnostic rapide sur les chauves-souris suspectées enragées retrouvées proches de l'environnement de l'Homme.

Cet objectif est effectivement la protection de la santé publique. Il doit permettre un diagnostic rapide de la rage des Chiroptères trouvés dans un environnement proche de l'Homme, dès lors que ces Chiroptères sont susceptibles d'avoir contaminé des personnes.

D'après l'Afssa Nancy, cet objectif de protection de la santé publique devrait être affiché avec plus de clarté, de manière à éviter que certains acteurs ou utilisateurs des résultats du réseau n'en tirent des conclusions erronées quant à la prévalence de l'infection des chauves-souris françaises par des *Lyssavirus*.

Par ailleurs, il faut souligner que les manipulations effectuées dans le cadre du réseau n'ont pas augmenté le risque de rage pour les chiroptérologues, population déjà exposée par son activité.

Le premier tri des prélèvements, effectué par les chiroptérologues sur le terrain (vers la DSV si suspicion de contamination humaine et vers l'Afssa Nancy dans tous les autres cas) est bien cadré (note de service de la DGAI) et ne pose pas de problème particulier. En effet si un prélèvement était mal aiguillé, les relations régulières entre les deux laboratoires de diagnostic permettraient de rapidement rectifier les choses.

Par contre, le nombre de chauves-souris reçues par le laboratoire de diagnostic de l'Afssa Nancy est encore relativement faible et il ne correspond pas à la mortalité naturelle des espèces. Ceci pourrait conduire à s'interroger sur la qualité de l'échantillonnage concernant l'objectif 1. Néanmoins cette situation peut probablement s'expliquer par :

- la petite taille des chauves-souris qui conduit à ce que beaucoup de cadavres passent inaperçus et disparaissent très rapidement. Ces animaux ne présentent alors plus un risque pour la santé publique,

- le fait que toutes les découvertes de cadavres ou de chauves-souris blessées ne soient pas adressées par les chiroptérologues au réseau rage, (en particulier les cadavres trouvés dans des grottes).

- Objectif 2 :

L'objectif secondaire est d'aboutir à une estimation de la prévalence de la rage dans la sous-population que constituent les cadavres ou les animaux malades retrouvés dans la population de Chiroptères autochtones.

Il convient, alors, de tenter d'améliorer l'exhaustivité de la collecte des cadavres et des animaux malades. Pour cela, différents efforts ont été menés comme la réactivation du réseau, une autorisation pour les chiroptérologues d'envoyer eux-mêmes les chauves-souris mortes ou malades sans avoir contaminé une personne. Ces efforts ont, en effet, conduit à une sensible augmentation des prélèvements au cours du temps. Néanmoins, il est évident qu'un certain nombre de trouvailles ne sont pas envoyées au laboratoire de diagnostic en raison d'une éventuelle méconnaissance du réseau par les particuliers

- Objectif 3 :

Le troisième objectif est de fournir des échantillons biologiques, des prélèvements réalisés sur le terrain, à des fins de recherches sur la pathogénicité des *Lyssavirus*. Ce dernier objectif constitue un axe de recherche complémentaire et non pas un objectif d'épidémiosurveillance.

La figure 18 représente le nombre de chauves-souris sur lesquelles des tests de rage ont été réalisés de 2004 à 2007.

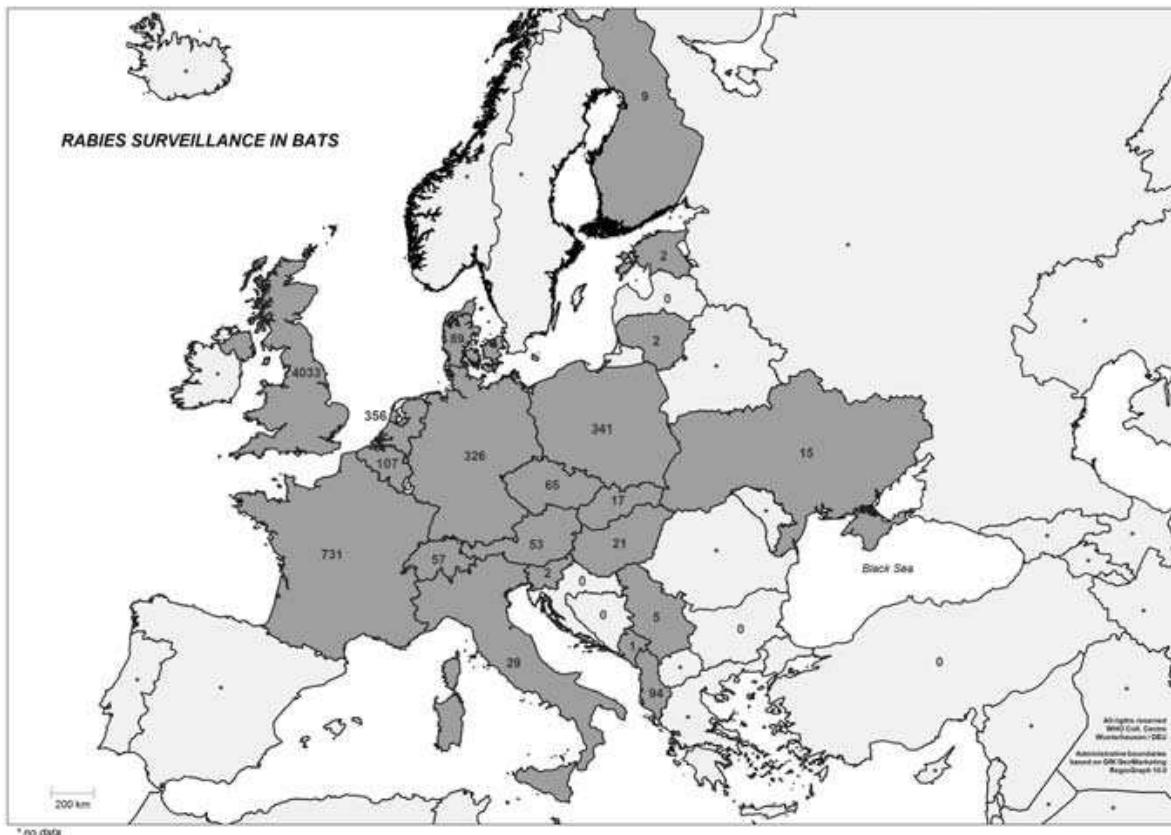


Figure 18: Rapport du nombres de chauves-souris testées pour la rage de 2004 à 2007 (63)

V.1.3. SENSIBILISATION DES ACTEURS DU RESEAU

La liste complète des acteurs nationaux et locaux du réseau de surveillance de est détaillée dans le rapport la rage chez les chiroptères en France métropolitaine de l’Afssa.

V.1.3.1. Les acteurs nationaux

Cinq acteurs nationaux interviennent plus particulièrement dans l’information et la sensibilisation soit des acteurs locaux, soit du grand public. Il s’agit de la Direction générale de l’alimentation (DGAI), de la Direction générale de la santé (DGS), de la SFEPM, de l’Institut Pasteur (IP) et de l’Afssa Nancy.

- La DGAI transmet régulièrement des informations aux directions des services vétérinaires qui elles-mêmes en avisent les vétérinaires sanitaires (notes de service DGAI du 09.08.2000 et du 02.08.2001). Elle transmet également des informations en partenariat avec l'Afssa Nancy à la presse vétérinaire spécialisée.
- La DGS est plus particulièrement chargée de coordonner l'information des médecins par l'intermédiaire des DDASS (Direction départementales des Affaires Sanitaires et Sociales) et, avec les autres partenaires, d'assurer la juste information du grand public, tel que le demande le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (avis du 8 juin 2001). La DGS et la DGAI ont ainsi élaboré en collaboration avec d'autres acteurs nationaux, une plaquette d'information sur la rage des Chiroptères diffusée à plusieurs centaines de milliers d'exemplaires depuis avril 2002 (cf annexe II).
- Le groupe Chiroptères SFEPM (Société Française pour l'étude et la protection des mammifères) dispose de six modes d'information en direction des chiroptérologues et du grand public :
 - les coordonnateurs régionaux diffusent les informations auprès des correspondants locaux ;
 - les revues spécialisées (*L'envol des chiros*, *le Rhinolophe*, *Plecotus*, *Arvicola*, *le Bulletin de liaison de la SFEPM*, le plan Natura 2000...), assurent l'information des chiroptérologues ;
 - les rencontres annuelles des coordonnateurs du groupe Chiroptères ;
 - les rencontres biennales nationales des chiroptérologues ;
 - les plaquettes d'information sur les Chiroptères, réalisées le plus souvent à partir d'initiatives régionales, informent le grand public ;
 - les campagnes de sensibilisation auprès du grand public, type « La nuit de la chauve-souris », qui sont animées par des chiroptérologues.

- Le Centre national de référence pour la rage (CNRR) situé à l'IP (Institut Pasteur)
Le CNRR se situe à l'interface de deux types de circuits : l'un lié aux suspicions de rage humaine et à la prophylaxie de la rage humaine (circuit humain), le deuxième relié aux cas animaux susceptibles d'avoir transmis la rage à l'homme (circuit animal) (cf figure 16) (70). Il est chargé entre autre :

- de contribuer à la surveillance épidémiologique, en liaison avec le centre national de référence pour l'épidémiologie de la rage (Afssa Nancy) et de collaborer avec les autres structures impliquées dans la surveillance et le contrôle de la rage animale (DGAI, DSV) ;
- de renforcer le rôle d'alerte en signalant à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), à la DGS, à la DGAI et à l'Afssa Nancy toute apparition d'un cas chez l'Homme ou chez un animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'Homme, et toute apparition d'un nouveau génotype ;
- de participer à la coordination des centres antirabiques en rassemblant leurs différentes données, et à l'évaluation de la politique vaccinale ;
- de participer en liaison avec l'InVS à toute évaluation des risques pour l'Homme compte tenu de l'évolution épidémiologique chez différentes espèces animales (chauves-souris notamment) ;
- de contribuer, en liaison avec l'InVS, à la surveillance européenne et internationale.

En pratique, à la demande de la DGS, un rapport établi à partir de ces données est la base du "Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France" édité chaque année. Il rassemble les données des CAR, leur analyse par le CNRR, ainsi que les recommandations issues de l'OMS. Ce bulletin est envoyé aux CAR, aux Directions des services vétérinaires, Ecoles Vétérinaires, etc. La synthèse des données est disponible sur le site Internet du CNRR (<http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/rage/rage-actualites.html>). Les données sont également accessibles sur le web pour les CAR (22). De plus, le CNR participe à l'échange d'informations à travers de nombreux supports : conférences, courrier électronique, site web, etc.

- L'Afssa Nancy coordonne le réseau d'épidémiosurveillance et apporte régulièrement des informations techniques générales à la DGAI, à l'IP et à la SFEPM, et des informations techniques spécialisées directement aux chiroptérologues et aux Directions des services vétérinaires. Cette sensibilisation consiste à :
 - transmettre des documents écrits sur l'évolution des connaissances en matière de rage des Chiroptères, qui sont relayés dans les revues spécialisées chiroptérologues et dans les revues spécialisées vétérinaires ;
 - transmettre le Bulletin épidémiologique mensuel de la rage animale en France (BEMRAF) à tous les chiroptérologues participant au réseau ;
 - transmettre des messages électroniques pratiquement quotidiens aux coordonnateurs régionaux voire à tous les correspondants du réseau SFEPM, concernant les conditions d'expédition des

prélèvements, l'évolution de l'échantillon reçu, la conduite à tenir face à une chauve-souris blessée ;

- communiquer directement avec les DSV pour toutes questions techniques relatives aux prélèvements, aux résultats de diagnostic ou à des éléments liés au système de surveillance ;
- transmettre périodiquement les résultats du système de surveillance à la DGAI et à tous les membres du réseau Chiroptères ;
- participer activement aux rencontres des chiroptérologues ;
- participer à des groupes de travail avec la SFEPM et son groupe Chiroptères sur l'eco-éthologie des espèces et les contacts potentiels avec l'Homme et les animaux.

V.1.3.2. Les acteurs locaux

Les acteurs locaux sont essentiellement les chiroptérologues, les Directions des services vétérinaires, les vétérinaires, les centres de traitement antirabique, les médecins, les pharmaciens, les DDASS et les Maires. Ils sont chargés d'informer le grand public, soit dans le cadre d'une campagne à titre « préventif », soit dans le cadre d'une demande de renseignement ou d'une consultation. Ces acteurs locaux sont permanents.

A l'inverse, les particuliers sont des acteurs occasionnels du système de surveillance de la rage des Chiroptères. Il est fréquent que ce soient eux, et parfois des enfants, qui découvrent une chauve-souris soit blessée, soit morte, dans une maison, dans un grenier, dans un parc... De même, dans l'enceinte des écoles, il arrive que des chauves-souris soient découvertes. Les chats, sans pouvoir être qualifiés d'acteurs, sont à mentionner car ils sont à l'origine de nombreuses découvertes de chauves-souris grièvement blessées voire mortes. Ils pourraient donc avoir un rôle indirect en termes de révélateur.

L'information du grand public est réalisée par l'ensemble des acteurs nationaux et locaux précédemment cités.

V.1.3.3. Sensibilisations des acteurs

Les acteurs nationaux précédemment cités sont bien sensibilisés. La DSV l'est par la DGAI sous forme de notes de service. D'après l'avis des experts, compte tenu de la sensibilisation antérieure de la rage vulpine, il est probable que le niveau de sensibilisation des DSV soit correct.

Concernant la sensibilisation des chiroptérologues, elle est assurée par le laboratoire de l'Afssa Nancy s'appuyant sur les coordonnateurs régionaux de la SFEPM. D'après la figure 16, un bon nombre de chiroptérologues ne sont pas correctement vaccinés alors qu'ils sont fortement exposés à des risques de contamination, car ils peuvent collecter des animaux vivants ou des cadavres de chauve-souris, les manipuler ou encore les envoyer aux acteurs nationaux, Afssa Nancy et CNRR. Un budget leur est pourtant réservé et tout particulièrement pour ceux participant au réseau d'épidémirosurveillance, financé par le Ministère chargé de l'agriculture, pour la vaccination antirabique préventive et les contrôles sérologiques.

Dans les propositions d'amélioration pour une meilleure participation des chiroptérologues au réseau, une fiche spécifique consacrée aux mesures de protection à prendre lors des manipulations des animaux ou de contamination, en collaboration avec la SFEPM, devrait être effectuée à leur intention.

De même, pour les médecins, les vétérinaires, les pharmaciens, les DDASS et les DSV, des stages de formation ciblés devraient être organisés dans le cadre de la formation continue pour améliorer leur sensibilisation.



La mise à disposition de plaquettes de sensibilisation (*cf* annexe II) avise le grand public au risque de rage provenant des chiroptères. Toutefois, il est plus aisé de passer par les relais que constituent les médecins, les vétérinaires praticiens ou encore les pharmaciens, sous réserve que ces professionnels de santé disposent eux-mêmes des informations scientifiques pertinentes et régulièrement mises à jour, ou alors par les chiroptérologues.

Des améliorations en ce qui concerne la sensibilisation de la population générale seraient de faire des plaquettes d'informations générale, des campagnes type « la nuit de la chauve-souris », animées par les chiroptérologues, ou encore des affichettes destinées à mettre dans les cabinets médicaux et vétérinaires ou dans les pharmacies, tout ceci dans le but de contribuer à la protection de la santé publique et d'inciter les particuliers à se mettre en contact avec des chiroptérologues locaux en cas de découverte d'un cadavre de chauve-souris. Toutes ces démarches d'information devraient faire l'objet d'une évaluation (9).

V.1.4. FINANCEMENT DU RESEAU

Le financement du réseau de surveillance épidémiologique de la rage des Chiroptères est partagé principalement entre le Ministère chargé de l'agriculture et le système associatif bénévole : la SFEPM et plus généralement les associations de chiroptérologues. Le Ministère chargé de la santé intervient pour le financement des analyses de rage sur animaux réalisées par l'Institut Pasteur. La part essentielle est donc apportée par le Ministère chargé de l'agriculture (par l'intermédiaire de la DGAI), qui finance la fourniture des équipements nécessaires au conditionnement des cadavres de chauve-souris ainsi que les enquêtes épidémiologiques réalisées par les chiroptérologues. La DGAI finance également par voie de convention des programmes de recherche sur la rage des Chiroptères (orientés en partie vers l'épidémiologie et la surveillance), conduits par l'Afssa Nancy, ainsi que la vaccination antirabique des chiroptérologues ; les organismes d'assurance maladie prennent en charge les traitements humains antirabiques après exposition.

Le financement du réseau de lutte contre la rage en France est réparti entre le ministère chargé de la Santé et par l'organisme d'assurance maladie et celui en charge de l'Agriculture. Ils

financent respectivement le volet diagnostic de l’Institut Pasteur et des traitements humains et d’autre part, le volet diagnostic de l’Afssa Nancy, la vaccination des chiroptérologues ainsi que leur suivi sérologique, les enquêtes épidémiologiques et le programme de recherche.

V.2. ROLE DU PHARMACIEN D’OFFICINE DANS LE RESEAU DE SURVEILLANCE

La pharmacie d’officine peut être considérée comme un lieu d’interface entre la population générale et les différents partenaires de santé. Le pharmacien a sa place dans un réseau de surveillance comme celui pour la rage chez les chiroptères en France. Il sera plutôt sollicité dans le circuit sujet (*cf figure 16*), mais cela n’exclue pas la possibilité pour celui-ci d’intervenir dans le circuit animal (animaux sauvages trouvés blessés rapportés au pharmacien).

▪ Interface patient/pharmacien

L’ensemble des pharmaciens a un rôle essentiel en matière de sécurité sanitaire : ils transmettent de précieux renseignements aux institutions de contrôle et mettent en place des actions de prévention en direction du grand public. Le pharmacien est aussi un des premiers professionnel de santé consulté pour répondre aux interrogations de la population en général.

Le pharmacien possède la lourde responsabilité d’être, à la fois en mesure de fournir des informations de qualité (compléter les connaissances du patient « acquises » sur internet par exemple), et d’autre part de donner ces informations dans un contexte de rapidité (client de passage,...).

▪ Interface pharmacien/autres partenaires du réseau

La figure 16 situe le pharmacien dans le "circuit sujet" en tant que première personne contactée avec les médecins de villes et médecins urgentistes, pour ensuite faire transiter l’information ou le sujet vers le centre antirabique le plus proche de sa localité. A ce niveau, le pharmacien transmet les renseignements concernant toute personne suspectée d’avoir été en contact direct avec une chauve-souris (morte ou vivante) aux institutions de contrôle que sont les centres antirabiques ou encore l’Institut Pasteur dans le cas du "circuit sujet".

V.2.1. CIRCUIT SUJET

Lorsqu'une personne est susceptible de consulter un pharmacien par rapport à une éventuelle exposition ; contact avec une chauve-souris, griffure ou encore morsure, ce dernier doit suivre des règles précises qui vont permettre au patient une prise en charge rapide et efficace. Il est important, à ce stade, pour le pharmacien d'officine de rebondir et de se rendre compte de l'urgence thérapeutique que présente une contamination de la rage par une chauve-souris. Le pharmacien aura alors le rôle de vérifier toute trace de morsure ou griffure (attention, les traces de morsures sont très petites et quasiment indétectables). Ce cheminement fait intervenir le centre antirabique le plus proche géographiquement du lieu où se trouve la personne. Il fait intervenir dans un second temps, l'Institut Pasteur, étant un des partenaires du réseau le plus important en ce qui concerne la collecte et l'analyse des cas de suspicion de rage transmise par les chiroptères à l'humain en France.

Les conseils que peut donner le pharmacien en premier lieu seront ceux précédemment recommandés par le CSHPF, nous les rappelons : nettoyage et brossage soigneux et complet de la plaie avec du savon de Marseille, rinçage abondant à l'eau, puis application d'un antiseptique iodé ou ammonium quaternaire, puis contacter le centre de traitement antirabique le plus proche.

En effet seuls les CAR sont habilités à faire les examens nécessaires pour le diagnostic de la rage (sérologie avec recherche d'anticorps, immunofluorescence ou ELISA sur liquides biologiques ou sur une biopsie de peau (nuque)) puis de mettre en place un traitement post exposition à la personne concernée, si nécessaire. Rappelons que dans les cas d'exposition à une chauve-souris, les immunoglobulines seront indiquées plus largement que lors de l'exposition à un carnivore terrestre du fait de la diversité antigénique des *Lyssaviruses* des chauves-souris.

V.2.2. CIRCUIT ANIMAL

Même si le pharmacien n'intervient que rarement voire pas du tout dans le circuit animal, on ne peut pas exclure cette éventualité. Le pharmacien, étant le "dernier maillon" de la chaîne des soins, il est sollicité pour toute sorte de renseignements. Les pharmacies d'officine sont nombreuses et facilement reconnaissables, c'est pourquoi une personne ne trouvant pas facilement un cabinet vétérinaire, va s'adresser au pharmacien dans le cas où il trouve un animal

blessé, ou ayant un comportement anormal, ou encore un cadavre. De même, si des personnes trouvent des colonies de chauves-souris dans leur habitation (greniers, charpentes,...), il ne faut pas exclure la possibilité qu'elles viennent voir leur pharmacien dans l'espoir d'informations pertinentes en ce qui concerne ces espèces de mammifère ainsi que leur statut d'espèces protégées dont bénéficient tous les Chiroptères en France, ou encore les maladies dont elles peuvent être vectrices.

V.2.3. ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE ET LA RAGE CHEZ LES CHAUVES-SOURIS

Des bases sur la maladie qu'est la rage sont enseignées aux étudiants en pharmacie. Il est néanmoins nécessaire de rappeler qu'en plus de la rage vulpine , officiellement éradiquée en France en 2001, il existe la rage chez certaines chauves-souris en Europe et aussi en France, et que le risque de contamination chez l'humain est existant, avec 4 cas recensés pour l'Europe et un dernier cas très récent d'une personne morte en Guyane en mai 2008 .

Le pharmacien se doit aussi de connaître les espèces dangereuses et contaminantes en France. En effet, parmi les 33 espèces recensées en France, la Sérotine commune apparaît comme la chauve-souris la plus dangereuse de part son comportement et du fait qu'elle représente (à 95% environ) la principale source de transmission d'EBLV. Il est important de souligner aussi que les lyssavirus européens (EBLV1 et EBLV2) sont différents des lyssavirus de génotype 1 sévissant principalement chez les mammifères terrestres en Europe et chez les chauves-souris hématophages sur le continent américain.

Il est aussi essentiel de connaître leur statut d'espèce protégée en France et il est important de rappeler à la population générale qu'il faut respecter les chauves-souris, qu'il est interdit de les manipuler, ni de les toucher (vivantes ou mortes) et non plus de les capturer.

Il est nécessaire de limiter l'exposition du public au virus de la rage par des actions de prévention ou d'information sur la maladie (épidémiologie, modes de contamination, traitements, diffusion de plaquettes de prévention...). La rapidité de la prise en charge qu'une contamination de la rage entraîne doit motiver le pharmacien à donner une information rapide, pratique et utile sur la rage des chiroptères en France, ceci dans le but de permettre :

- D'éviter tout contact direct avec les chauves-souris, notamment celles qui se laissent approcher, et de prendre des mesures de protection si ce contact est nécessaire

- Rappeler au patient que l'animal ou son cadavre doit être adressé à la Directions des Services Vétérinaires (DSV) du département pour diagnostic de la rage.

V.2.3.1. Le pharmacien et le risque de rage humaine

Il ne tient qu'au pharmacien lui-même de se responsabiliser et de se maintenir au courant d'actualités médicales ou environnementales par le biais de la formation continue ou d'informations diffusées dans différentes revues scientifiques.

Il est sollicité par la population générale et par les autres professionnels de santé lors de problèmes endémiques en relation avec des virus franchissant la barrière d'espèce en contaminant les humains.

A titre d'exemple, rappelons la réapparition de la grippe aviaire en 2003 en Asie, la propagation de l'épidémie sur le continent européen qui avait ravivé les craintes de voir le virus s'humaniser et provoquer une pandémie. Il s'en était suivi une forte sollicitation du pharmacien d'officine par la population et par les médecins pour se prémunir et se faire des réserves de l'antiviral qu'est le Tamiflu°.

Un tel épisode n'est pas à négliger pour la rage chez les chauves-souris, ne sachant pas comment ces lyssavirus peuvent évoluer et quels sont leurs capacités à contaminer les humains, et par conséquent la place du pharmacien d'officine pourrait être au premier rang pour informer la population générale.

CONCLUSION

Grâce à la participation de nombreux partenaires dans le réseau d'épidémiosurveillance de la rage chez les Chiroptères en France métropolitaine, le nombre de prélèvements sur les chauves-souris, et particulièrement sur la Sérotine commune, augmente chaque année. En effet, tandis que des associations bénévoles de Chiroptères comme la SFEPM se chargent de faire ces prélèvements pour avoir des données épidémiologiques les plus pertinentes possibles, de l'autre côté de ce réseau, se trouve le pharmacien d'officine face au grand public et à ses interrogations. Le pharmacien d'officine tient un rôle primordial dans la prévention et l'information, il sera facilement sollicité grâce à sa grande disponibilité et proximité de la population. En plus de ses connaissances sur la rage en général, il devra être en mesure de mener des actions d'information et de communication telles que ; faire passer un message prudent, sans exagération ni dramatisation du risque de transmission de la rage par les Chiroptères, de rappeler le risque potentiel lié au contact avec ces animaux, recommander de consulter rapidement un médecin ou un centre de traitement antirabique en cas de contact avec une chauve-souris.

ANNEXE I Liste de centres et antennes de traitement antirabique

Antenne Antirabique Centre Hospitalier de Fleyriat Service des Urgences 01012 BOURG EN BRESSE Tél. : 04 74 45 41 83 (ligne directe) Fax : 04 74 45 43 06	Antenne Antirabique Centre Hospitalier d'Angoulême Service de Médecine Interne 16470 SAINT -MICHEL Tél. : 05 45 24 40 91 / Fax : 05 45 24 60 98
Centre Antirabique Centre Hospitalier Service d'accueil des Urgences rue Marcellin Berthelot 02001 LAON Cedex Tél. : 03 23 24 34 97/ Fax : 03 23 24 32 97	Centre Antirabique Centre Hospitalier Jacques Cœur Service de Médecine Interne 145, Avenue F. Mitterrand B.P. 603 18016 BOURGES Cedex Tél. : 02 48 48 49 43 / Fax : 02 48 48 48 02
Centre Antirabique Centre Hospitalier Service d'Accueil et d'Urgence 1, avenue Michel de l'Hospital B.P. 608 02321 SAINT QUENTIN Cedex Tél. : 03 23 06 72 02 / Fax : 03 23 06 72 62	Antenne Antirabique Centre Hospitalier Régional Centre départemental de vaccination 18, boulevard Lantivy 20000 AJACCIO Tél. : 4 95 29 15 93 / Fax : 04 95 29 13 89
Centre Antirabique Centre Hospitalier 10, Avenue du Gal de Gaulle B.P. 609 03006 MOULINS Cedex Tél. : 04 70 35 77 79 (Secrétariat 04 70 35 76 72) Fax : 04 70 35 78 58	Centre Antirabique Service Communal d'Hygiène et de Santé (S. Centre Hospitalier) 2, boulevard du Général Giraud 20200 BASTIA Cedex Tél. : 04 95 32 91 76 Fax : 04 95 32 91 77
Centre Antirabique Hôpital de Cimiez 4, Avenue Reine Victoria B.P. 1179 06003 NICE Cedex 1 Tél. : 04 92 03 44 11 (Ligne directe) Fax : 04 92 03 42 71	Centre Antirabique Centre Hospitalier Universitaire Service des Maladies Infectieuses et Tropicales 10, boulevard Maréchal de Lattre-de-Tassigny B.P. 77908 21034 DIJON Cedex Tél. : 03 80 29 34 36 / Fax : 03 80 29 36 38
Centre Antirabique Hôpital Corvisart 28, rue d'Aubilly 08000 CHARLEVILLE MEZIERES Tél. : 03 24 58 78 14 / Fax : 03 24 58 78 11	Centre Antirabique Centre Hospitalier Générale La Beauchee Service de Médecine interne et maladies infectieuses B.P. 67 22023 SAINT BRIEUC Cedex Tél. : 02 96 01 70 66 / Fax : 02 96 01 73 43
Centre Antirabique Centre Hospitalier Service des Urgences 3, avenue du Général Marguerite 08200 SEDAN Tél. : 03 24 27 83 92 / Fax : 03 24 27 80 38	Centre Antirabique Centre Hospitalier Général Services des Urgences 39, Avenue de la Sénatorerie - B.P. 159 23011 GUERET Cedex Tél. : 05 55 51 70 30 Fax : 05 55 51 70 67
Centre Antirabique Centre Hospitalier Général Service des Urgences 101, avenue Anatole France B.P.718 10003 TROYES Tél. : 03 25 49 49 08 / Fax : 03 25 49 49 50	Centre Antirabique Hôpital Saint Jacques Service des Maladies Infectieuses et Tropicales 2, Place Saint-Jacques 25030 BESANCON Cedex Tél. : 03 81 21 82 09 / Fax : 03 81 21 87 72
Centre Antirabique Centre Hospitalier Régional Universitaire Hôpital Nord Service des Maladies Tropicales et Infectieuses Chemin des Bourrellys 13915 MARSEILLE Cedex 20 Tél. : 04 91 96 81 97 (de 9h à 12h répondeur 24/24) Fax : 04 91 96 89 38	Centre Antirabique Centre Hospitalier Urgences - SMUR 2 , Faubourg Saint-Étienne B.P. 329 25304 PONTARLIER Cedex Tél. : 03 81 38 53 60 / Fax : 03 81 38 53 41
Centre Antirabique Centre Hospitalier Régional Universitaire Côte De Nacre 16ème Etage, U 20 14033 CAEN Tél. : 02 31 06 47 12 / Fax : 02 31 06 49 96	Centre Antirabique Centre Hospitalier Général 17, rue Saint-Louis 27023 EVREUX Cedex Tél. : 02 32 33 80 97 Fax : 02 32 33 81 78
Centre Antirabique Centre Hospitalier Henri Mondor Département de Médecine d'Urgence Pavillon de Médecine d'Urgences 50, avenue de la République - B.P. 229 15002 AURILLAC Cedex Tél. : 04 71 46 56 28 / Fax : 04 71 46 46 30	Antenne Antirabique Centre Hospitalier Intercommunal de Cornouaille Service de Réanimation 14, Avenue Yves Thépot B.P. 1757 29107 QUIMPER Cedex Tél. : 02 98 52 34 95 / Fax : 02 98 52 62 67

<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Universitaire La Cavale</p> <p>Blanche Service Médecine Interne et de Maladies Infectieuses</p> <p>Boulevard Tanguy Prigent 29609 BREST Cedex</p> <p>Tél. : 02 98 34 72 04 / Fax : 02 98 34 71 93</p>	<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Hôpital Bellevue</p> <p>Pavillon 1 bis Boulevard Pasteur 42055 SAINT ETIENNE Cedex 2</p> <p>Tél. : 04 77 42 77 22 Fax : 04 77 42 78 24 - 04 77 42 77 89 (Consultations)</p>
<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales Centre Hospitalier Régional de Purpan</p> <p>Place du Dr. Baylac 31059 TOULOUSE Cedex</p> <p>Tél. : 05 61 77 21 62 / Fax : 05 61 77 21 38</p>	<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Service des Urgences</p> <p>28, rue de Charlieu BP 511 42328 ROANNE Cedex</p> <p>Tél. : 04 77 44 31 10 - Fax : 04 77 23 72 42</p>
<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Universitaire. - Groupe Pellegrin-Tripode</p> <p>Service Maladies Infectieuses & Médecine Interne</p> <p>Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX Cedex</p> <p>Tél. : 05 56 79 55 23 Fax : 05 56 79 61 73 - 05.56.79.55.78 (R.V. Consultations)</p>	<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Emile Roux</p> <p>Service d'Accueil et d'Urgences</p> <p>Boulevard du Dr Chantermesse 43012 LE PUY EN VELAY Cedex</p> <p>Tél. : 04 71 04 35 75 - Fax : 04 71 04 35 62</p>
<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Service des Maladies Infectieuses A</p> <p>Hôpital Gui de Chauliac</p> <p>80, Av. Augustin Fliche 34295 MONTPELLIER Cedex 5</p> <p>Tél. : 04 67 33 77 05 (consultations)/ Fax : 04 67 33 77 09</p>	<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Universitaire</p> <p>Place Alexis Ricordeau 44035 NANTES Cedex 01</p> <p>Tél. : 02 40 08 30 77 Fax : 02 40 08 30 79</p>
<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Régional Universitaire Pontchaillou Clinique des Maladies Infectieuses - Réanimation Médicale</p> <p>2, rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 9</p> <p>Tél. : 02 99 28 4287/4238 - Fax : 02 99 28 24 52</p>	<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Hôpital de la Source</p> <p>14, Avenue de l'Hôpital B.P.6709 45067 ORLEANS Cedex 2</p> <p>Tél. : 02 38 51 43 61 - Fax : 02 38 51 49 63/41 53</p>
<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Général</p> <p>Service de Médecine Interne D</p> <p>216, Avenue de Verdun B.P. 585 36019 CHATEAUROUX Cedex</p> <p>Tél. : 02 54 29 60 00 poste 6777 Secrétariat : 02 54 29 60 04 / Fax : 02 54 29 60 60</p>	<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Universitaire</p> <p>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales</p> <p>4, rue Larrey 49033 ANGERS Cedex 01</p> <p>Tél. : 02 41 35 36 57 - Fax : 02 41 35 46 20</p>
<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Universitaire Bretonneau Service des Maladies Infectieuses</p> <p>2 bis, Boulevard Ton nellé 37044 TOURS Cedex</p> <p>Tél. : 02 47 47 37 14 et 02 47 47 37 66 Fax : 02 47 47 37 31</p>	<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Hôpital Robert Debré</p> <p>Avenue du Général Koenig 51092 REIMS Cedex</p> <p>Tél. : 03 26 78 87.01 - Fax : 03 26 78 40 90</p>
<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Universitaire</p> <p>B.P. 217 38043 GRENOBLE Cedex 9</p> <p>Tél. : 04 76 76 54 45 Fax : 04 76 76 55 69</p>	<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Service de Médecine A</p> <p>2, rue Jeanne d'Arc B.P. 514 52014 CHAU MONT Cedex</p> <p>Tél. : 03 25 30 70 18 - Fax : 03 25 30 70 67</p>
<p><i>Antenne Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Pierre oudot</p> <p>Service des Urgences</p> <p>35, Avenue du Maréchal Leclerc 38317 BOURGOIN-JALLIEU Cedex</p> <p>Tél. : 04 74 27 30 82 - Fax : 04 74 27 30 96</p>	<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier</p> <p>Service de Médecine 7</p> <p>33, rue du Haut Rocher B.P. 1525 53015 LAVAL Cedex</p> <p>Tél. : 02 43 66 51 53 - Fax : 02 43 66 50 36</p>
<p><i>Antenne Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier</p> <p>Service de Médecine</p> <p>38480 PONT DE BEAUVOISIN</p> <p>Tél. : 04 76 32 64 63 - Fax : 04 76 32 64 66</p>	<p><i>Centre Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier Universitaire</p> <p>Hôpitaux de Brabois</p> <p>Service de Maladies Infectieuses et Tropicales</p> <p>Tour P.L. Drouet — rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE Cedex</p> <p>Tél. : 03 83 15 40 06 - Fax : 03 83 15 35 34</p>
<p><i>Antenne Antirabique</i></p> <p>C.H.G. - Service de Médecine 5</p> <p>110, rue Regard - B.P. 364 39016 LONS LE SAUNIER Cedex</p> <p>Tél. : 03 84 35 60 43 - Fax : 03 84 35 60 70</p>	<p><i>Antenne Antirabique</i></p> <p>Centre Hospitalier</p> <p>Boulevard d'Argonne - B.P. 510 55012 BAR LE DUC Cedex</p> <p>Tél. : 03 29 45 88 88 poste 7992- Fax : 03 29 45 15 76</p>

<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Général Hôpital ST NICOLAS Service des Urgences 2, rue d'Anthouard - B.P. 713 55107 VERDUN Cedex Tél. : 03 29 83 84 85 Poste : 8362 - Fax : 03 29 83 83 00	<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier 7, Quai de l'Hôpital - B.P. 120 71321 CHALON /SAONE Cedex Tél. : 03 85 44 65 84 (Ligne directe) - Fax : 03 85 44 67 20
<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Régional Hôpital Bon Secours 1, place Ph. de Vigneulles - B.P. 81065 57038 METZ Cedex 01 Tél. : 03 87 55 36 20 - Fax : 03 87 55 36 20	<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Service des Urgences Unité 53 194, Avenue Rubillard 72037 LE MANS Cedex Tél. : 02 43 43 27 99 - Fax : 02 43 43 24 39
<i>Antenne Antirabique</i> Centre Hospitalier ST-Nicolas Service de Médecine II 25, Avenue du Général de Gaulle 57402 SARREBOURG Cedex Tél. : 03 87 23 24 80/81 - Fax : 03 87 23 24 79	<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Service Maladies Infectieuses B.P. 1125 73011 CHAMBERY Cedex Tél. : 04 79 96 58 47 Fax : 04 79 96 51 71
<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Service de Médecine BI, BII, C et Hémodialyse 1, avenue Colbert - B.P. 809 58020 NEVERS Cedex Tél. : 03 86 68 30 61 - Fax : 03 86 68 37 63	<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier de la Région Annécienne Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses 1, avenue du Muséum - B.P. 2333 74011 ANNECY Cedex Tél. : 04 50 88 33 71 - Fax : 04 50 88 31 55
<i>Centre Antirabique</i> Institut Pasteur de Lille 1, rue du Pr. Calmette - B.P. 245 59019 LILLE Cedex Tél. : 03 20 87 79 80 - Fax : 032 877138	<i>Centre Antirabique</i> Institut Pasteur 209, rue de Vaugirard 75015 PARIS Tél. : 01 40 61 38 51 (le matin) Tél. : 01 45 68 87 55 (l'après-midi - Fax : 01 40 61 38 39 01.40.61.38.60 (secrétariat des consultations)
<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Unité d'Accueil et d'Urgences - Service Porte 8, Avenue Henri Adnot - ZAC de Mercières 60321 COMPIEGNE Cedex Tél. : 03 44 23 63 88 (Accueil)- Fax : 03 44 23 63 86	<i>Centre Antirabique</i> Hôpital Charles Nicolle 1, rue de Germont 76031 ROUEN Cedex Tél. : 02 32 88 66 80 - Fax : 02 32 88 81 28
<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Universitaire Hôtel-Dieu Pavillon Villemin-Pasteur Boulevard Léon Malfreyt - B.P. 69 63003 CLERMONT FERRAND Cedex 1 Tél. : 04 73 75 00 65 (consultations) Fax : 04 73 75 00 67	<i>Centre Antirabique</i> Hôpital J. MONOD Accueil Médico-Chirurgical Adulte B.P. 24 76083 LE HAVRE Cedex Tél. : 02 32 73 34 16- Fax : 02 32 73 31 12
<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier - Service de Médecine II 4, Boulevard Hauteville B.P. 1156 64011 PAU Université Cedex Tél. : 05 59 92 49 13 - Fax : 05 59 72 67 15	<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Marc Jacquet Service de Réanimation 77011 MELUN Cedex Tél. : 01 64 71 60 02 ou 01 64 71 60 26 Fax : 01 64 71 62 14
<i>Antenne Antirabique</i> Centre Hospitalier I. Centre Tarbes - Vic en Bigorre Bd de Lattre de Tassigny B.P. 1330 65013 TARBES Cedex Tél. : 05 62 51 48 85 Fax : 05 62 51 58 48	<i>Antenne Antirabique</i> Fédération Médecine Réa. Centre Hospitalier Unité d'Infectiologie 40, Avenue Charles de Gaulle 79021 NIORT Cedex Tél. : 05 49 78 30 88 - Fax : 05 49 78 35 63
<i>Centre Antirabique</i> Institut d'hygiène Faculté de Médecine 4, rue Kirschleger 67085 STRASBOURG Cedex Tél. : 03 90 24 38 13 - Fax : 03 90 24 38 53	<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Universitaire Service d'Accueil des Urgences Place Victor Pauchet 80054 AMIENS Cedex 1 Tél. : 03 22 66 83 85 - Fax : 03 22 66 83 89
<i>Antenne Antirabique</i> Centre Hospitalier Emile Muller Service Endoscopie 20, rue du Dr Laennec - B.P. 1370 68070 MULHOUSE Cedex Tél. : 03 89 64 70 35 - Fax : 03 89 64 70 10	<i>Centre Antirabique</i> H.I.A. Sainte Anne Boulevard Sainte Anne 83800 TOULON ARMEES Tél. : 04 94 09 92 06 - Fax : 04 94 09 96 37
<i>Centre Antirabique</i> I.S.B.A. Santé-Prévention 7, rue Jean-Marie Chavant 69007 LYON Tel. : 04 72 76 88 66 - Fax : 04 72 76 88 60	<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Régional Universitaire Service des Maladies Infectieuses Cité Hospitalière de la Milétrie,350, Avenue Jacques Cœur - B.P. 577 86021 POITIERS Cedex Tél. : 05 49 44 44 22 Fax : 05 49 44 43 83/ 05 49 44 44 22 (consultations)

<i>Centre Antirabique</i> Hôpital Universitaire Dupuytren Service des Maladies Infectieuses et Tropicales 2, Avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES Cedex Tél. : 05 55 05 66 61 Fax : 05 55 05 66 48	<i>Centre Antirabique</i> Institut Pasteur de Guyane B.P. 6010 97306 CAYENNE Cedex Tél. : 0594 29 26 00 / 17 - Fax : 0594 30 94 16 ou 0594 30 99 16
<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Jean Monnet Service de Médecine A 3, avenue R. Schuman 88021 EPINAL Cedex Tél. : 03 29 68 73 02 - Fax : 03 29 31 05 16	<i>Antenne Antirabique</i> Centre de Santé 97313 ST-GEORGES DE L'OYAPOCK Tél. : 0594 37 00 68
<i>Centre Antirabique</i> Hôpital Saint Charles 26, rue du Nouvel Hôpital 88107 SAINT-DIE Cedex Tél. : 03 29 52 83 99 - Fax : 03 29 52 83 91	<i>Antenne Antirabique</i> Centre de Santé 97317 APATOU Tél. : 0594 31 41 76
<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Service des Urgences 2, boulevard de Verdun 89011 AUXERRE Tél. : 03 86 48 48 48 poste 6955 - Fax : 03 86 48 48 00	<i>Antenne Antirabique</i> Centre de Santé Centre Hospitalier avenue du Général de Gaulle 97340 GRAND SANTI 97320 ST LAURENT DU MARONI
<i>Centre Antirabique</i> Centre Hospitalier Général Service Samu-Urgences-Accueil 14, rue de Mulhouse 90016 BELFORT Cedex Tél. : 03 84 57 40 01- Fax : 03 84 57 46 48	<i>Antenne Antirabique</i> Centre de Santé Centre Médico-Chirurgical Avenue Léopold-Héder LE BOURG 97370 MARIPASOULA 97310 KOUROU Tél. : 0594 37 20 49 / Tél. : 0594 32 15 55
<i>Centre Antirabique</i> Institut Pasteur de Guadeloupe Morne Jolivière B.P. 484 97165 POINTE A PITRE Tél. : 0590 82 97 30 - Fax : 0590 83 53 67	<i>Centre Antirabique</i> Service de Médecine Interne / UCSA Centre Hospitalier D. Félix Guyon Belle pierre 97405 SAINT DENIS Cedex LA REUNION Tél. : 0262 90 54 50 - Fax : 0262 90 77 88 / 0262 90 58 62

LES PRECAUTIONS A PRENDRE

EVITEZ LES CONTACTS, NE TOUCHEZ PAS AUX CHAUVES-SOURIS.

Les associations spécialisées peuvent vous aider à mettre en place des moyens simples permettant de cohabiter avec des chauves-souris si elles ont élu domicile dans vos greniers et garages, voire de leur en empêcher l'accès.

**Les services vétérinaires vous indiqueront
comment contacter ces associations.**

UN TRAITEMENT PRECOCE PERMET D'EVITER LA RAGE.

- En cas de léchage, de morsure ou de griffure, avant de consulter un médecin :
 - lavez soigneusement la plaie avec du savon de Marseille
 - rincez abondamment et appliquez un antiseptique.
- Si vous avez eu un contact direct avec une chauve-souris
 - consultez rapidement un médecin.

Le médecin vous orientera, si nécessaire, vers un centre de traitement antirabique.

En France, une cinquantaine de personnes par an reçoit un traitement après un contact avec une chauve-souris.

- LA VACCINATION est également possible à titre préventif.

Elle est recommandée pour certaines catégories de personnes soumises à un risque d'exposition.

POUR EN SAVOIR PLUS

Direction générale de l'alimentation
Mission communication et information
251, rue de Vaugirard
75 732 PARIS Cedex 15
Téléphone : 01 49 55 80 71

Sur Internet

www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/zoonose/index.htm
www.agriculture.gouv.fr
www.environnement.gouv.fr
www.pasteur.fr/recherche/rage/centrfr.html
 (centres de traitement antirabique)
www.afssa.fr
www.museum-bourges.net



Les chauves-souris et la rage en France et en Europe

LES CHAUVES-SOURIS

Les chauves-souris sont des mammifères volants.

En France, comme dans toute l'Europe, les chauves-souris sont très petites et pèsent entre 5 et 45 grammes.

Elles peuvent passer inaperçues.

- Il n'y a ni chauve-souris de grande taille, ni vampire en France.

- Les chauves-souris gîtent dans des greniers ou des charpentes, des fissures de mur, des arbres creux et des grottes.

- Elles chassent surtout la nuit, et ont un rôle écologique essentiel en nous débarrassant d'insectes parfois nuisibles.

Ces mammifères, utiles mais fragiles et peu prolifiques (en été, les femelles donnent naissance à un seul petit), **sont protégés en France et en Europe par la législation relative à la protection de la nature.**

IL EST STRICTEMENT INTERDIT :

- de les tuer
- de les capturer
- de les transporter
- de les commercialiser

Respectez les,
ne les touchez pas !



LES CHAUVES-SOURIS PEUVENT ETRE ATTEINTES PAR LA RAGE.

Il s'agit d'un virus différent de ceux connus chez le renard et le chien.

LA RAGE DES CHAUVES-SOURIS EST TRANSMISSIBLE A L'HOMME.

La maladie humaine est la même que celle déclenchée par tous les autres virus rabiques.

La contamination peut se faire par :

- morsure
- griffure
- léchage

Les traces de ces contacts sont minuscules et peuvent passer inaperçues.

Les chauves-souris enragées peuvent avoir un comportement modifié, se laisser approcher, avoir des difficultés à voler.

LA RAGE EST UNE MALADIE MORTELLE SI AUCUN TRAITEMENT N'EST ENTREPRIS RAPIDEMENT.



Protégez vous,
ne les touchez pas !

LA RAGE

LES MESURES DE SURVEILLANCE

Une chauve-souris blessée ou apeurée peut présenter les mêmes attitudes qu'une chauve-souris enragée. Seules **des personnes spécialisées** (chiroptérologues, vétérinaires) peuvent interpréter ces comportements.

En présence d'une chauve-souris blessée ou au comportement étrange, il faut se référer aux spécialistes.

Les chauves-souris mortes sont soumises à des examens de laboratoire afin de détecter si elles sont infectées par le virus.

Tout cadavre de chauve-souris doit être signalé à un vétérinaire.

Les directions départementales des services vétérinaires sont les seules habilitées à organiser la capture, la collecte et le transport des chauves-souris jusqu'au laboratoire.

ATTENTION !

Si une chauve-souris égarée ou éblouie, est prisonnière dans une pièce de votre habitation :

- ouvrez les fenêtres,
- éteignez la lumière,
- quittez la pièce

et la chauve-souris retrouvera son chemin grâce à son sonar.

N'essayez pas de capturer ou de tuer une chauve-souris malade et ne touchez pas à son cadavre

BIBLIOGRAPHIE

1. Aghomo H, Ako-nai A, Oduye O, Tomori O, Rupprecht C. 1990. Detection of rabies virus antibodies in fruit bats (*Eidolon helvum*) from Nigeria. *J. Wildl. Dis.* 26:258-261.
2. Aguilar-Setien A, Loza-Rubio E, Salas-rojas M, N Brisseau, Cliquet F, Pastoret P-P, Rojas-Dotor S, Tesoro E, Kretschmer R. 2005. Salivary excretion of rabies virus by healthy vampire bats. *Epidemiol. Infect.* 133:517-522.
3. Aguilar Setien A, Brochier B, Labrandero E, de Paz O, Bahoul C, Tordo N, Pastoret PPL. 1996. La rage des chauves-souris hématophages. *Cahiers d'Ethologie* 16:259-272.
4. Albertini A. 2006. Etude structurale de la nucléoprotéine du virus de la rage. Université Joseph Fourier, Grenoble.
5. Amengual B, Whitby JE, King A, Serra Cobo J, Bourhy H. 1997. Evolution of European bat lyssaviruses. *Journal of General Virology* 78:2319-2328.
6. Andre-Fontaine J, Artois M, Ganiere JP. 1985. La Rage: Epidémiologie générale Informations Techniques des Services Vétérinaires. "Pasteur et la Rage":293-302.
7. Anonyme. 1994. Deux cas de rage consécutifs à une greffe de cornée. *Relevé Epidémiologique Hebdomadaire de l'OMS*
8. Anonyme. 2000. Human Rabies California, Georgia, Minnesota, New York, and Wisconsin, 2000. *MMWR* 49:1111-5.
9. Anonyme. 2003. Rapport sur la rage des Chiroptères en France métropolitaine. AFSSA.
10. Arguin PM, Murray-Lillibridge K, Miranda MEG, Smith JS, Calaor AB, Rupprecht CE. 2002. Serologic Evidence of lyssavirus Infection among Bats, the Philippines. *Emerg. Infec. Dis.* 8:258-262.
11. Aubert M, Lemarignier O, Gibon C, Alvado-Brette MB, Brie P, Rosenthal F. 1999. Un cas de rage dans le Gard sur une Roussette d'Egypte considérée comme animal familier. *BEMRAF* 29:1-4.
12. Aubry P, Rotivel Y. 2001, 16p. Rage. *Encycl Méd Chir* (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses:8-065-C-10.
13. Badrane H, Tordo N. 2001. Host Switching in Lyssavirus History from the Chiroptera to the Carnivora Orders. *J. Virol* 75:8096-8104.
14. Barge A, Gaudin Y, Coulon P, Ruigrok RW. 1993. Vesicular stomatitis virus M protein may be inside the ribonucleocapsid coil. *J Virol* 67:7246-7253.
15. Bevilacqua S, Rabaud C, May T. 2004. Rage. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos:4-1260

16. Botvinkin A.D., Kuzmin I.V., Chernov S.M. 1992. Experimental infection of bats with lyssavirus serotypes 1 and 4. *Voprosi Virusologii* 4:215-218.
17. Bourhy H, Sureau P. 1990. méthodes de laboratoire pour le diagnostic de la rage, Paris.
18. Bourhy H, Kissi B, Lafon M, Sacramento D, Tordo N. 1992. Antigenic and Molecular Characterization of Bat Rabies Virus in Europe. *J Clin Microbiol* 30:2419-2426.
19. Bourhy H, Kissi B, Tordo N. 1993. Molecular Diversity of the Lyssavirus Genus. *virology* 194:70-81.
20. Bourhy H. 2001. Evolution de l'épidémiologie de la rage et nouveaux variants de lyssavirus. *Med Mal Infect* 31 188-192.
21. Bourhy H., Goudal M., Rotivel Y. 2001-2003. Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France, 2001-2003. Autres zoonoses et encéphalopathies subaiguës spongiformes, Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003:1-11.
22. Bourhy H, Bruyère-masson V, Mailles Alexandra, Moutou F. 2004. La lutte concertée contre la rage. *Epidémiol. et santé anim.* 46:44-55.
23. Bruyère-Masson V, Arthur L, Cliquet F. 2001. Les données actuellement disponibles sur les populations de chiroptères autochtones, leur situation épidémiologique au regard de la rage. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 39:191-192.
24. Bunschoten H, Klapmuts RJ, Claassen IJ, Reyneveld SD, Osterhaus AD, Uytdehaag FG. 1989. Rabies virus-specific human T cell clones provide help for an in vitro antibody response against neutralizing antibody-inducing determinants of the viral glycoprotein. *J Gen Virol* 70:1513-1521.
25. Celis E., Ou D., Dietzschold B., Koprowski H. 1988. Recognition of rabies-related viruses by T cells derived from human vaccine recipients. *J. Virol* 9:3128-3134.
26. Chantal J, Blancou J. 1985. Le virus rabique. *Informations Techniques des Services Vétérinaires - "Pasteur et la Rage"* -:281-292.
27. Cliquet F, Picard E, Bruyere V, Barrat J. 2002. Infirimation d'un diagnostic de rage sur Pipistrelle commune: Démarche expérimentale et résultats. *BEMRAF* 32:1-4.
28. Daoust P-Y, Wandeler AI, Casey GA. 1996. Cluster of rabies cases of probable bat origin among red foxes in Prince Edward Island, Canada. *J. Wildl. Dis.* 32:403-406.
29. Delbos V, Abgueguen P, Chennebault JM, Pichard E. 2006. Un nouveau cas de rage chez les chauves-souris en France. *La revue de médecine interne* 27:575-577.
30. Delpietro HA, Marchevsky N, Simonetti E. 1992. Relative population densities and predation of the common vampire bat (*Desmodus rotundus*) in natural and cattle-raising areas in north-east Argentina. *Prev. Vet. Med.* 14:13-20.

31. Dietzschold B., Wunner W.H., Wiktor T.J., Lopes A.D., Lafon M., Smith C.L., Koprowski H. 1983. Characterization of an antigenic determinant of the glycoprotein that correlates with pathogenicity of rabies virus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:70-74.
32. Favi M, de Mattos CA, Yung V, Chala E, Lopez LR, de Mattos CC. 2002. First Case of Human Rabies in Chile Caused by an Insectivorous Bat Virus Variant. Emerg. Infect. Dis. 8:79-81.
33. Fekadu M., S. J. H., Sanderlin D.W. et Smith J.S. 1988b. Efficacy of rabies vaccines against Duvenhage virus isolated from European house bats (*Eptesicus serotinus*), classic rabies and rabies-related viruses. Vaccine 6:533-539.
34. Fooks AR, Finnegan C, Johnson N , Mansfield K , McElhinney L 2002. Human case of EBL type 2 following exposure to bats in Angus. Scotland,Vet. Rec 151:679.
35. Fooks AR, Brookes SM, Johnson N, McElhinney LM, Hutson AM. 2003. European bat lyssaviruses: an emerging zoonosis. Epidemiol. Infect. 131:1029-1039.
36. Fooks AR, McElhinney LM, Pounder DJ, Finnegan CJ, Mansfield K, Johnson N, Brookes SM, Parsons G, White K, McIntyre PG, Nathwani D. 2003. Case Report: Isolation of a European Bat Lyssavirus Type 2a From a Fatal Human Case of Rabies Encephalitis. Journal of Medical Virology 71:281-289
37. Freuling C, Grossmann E, Conraths FJ, Schameitat A, Kliemt J, Auer E, Greiser-Wilke I, Müller T. 2008. First isolation of EBLV-2 in Germany. Veterinary Microbiology 131:26-34.
38. Gastka M., Horvath J., Lentz, T.L 1996. Rabies virus binding to the nicotinic acetylcholine receptor alpha subunit demonstrated by virus overlay protein binding assay. J Gen Virol 77 2437-2440.
39. Gibbons RV, Holman RC, Mosberg SR, Rupprecht CE. 2002. Knowledge of Bat Rabies and Human Exposure among United States Cavers. Emerging Infectious Diseases 8:532-534.
40. Hanna J, Carney I, Smith G, Tannenberg AEG, Deverill JE, Botha JA, IL Serafin, Harrower BJ,Fitzpatrick PF, Searle JW. 2000. Australian bat lyssavirus infection: a second human case, with a long incubation period. Med J Aust. 172:597-9.
41. Herzog M, Fritzell C, Lafage M, Montano Hirose JA, Scott-Algara D, Lafon M. 1991. T and B cell human responses to European bat lyssavirus after post-exposure rabies vaccination. Clin. exp. Immunol. 85:224-230.
42. Hooper PT, Lunt RA, Gould AR, Samaratunga H, Hyatt AD, Gleeson LJ, Rodwell BJ, Rupprecht CE, Smith JS, Murray PK. 1997. A new lyssavirus-the first endemic rabies-related virus recognized in Australia. Bull. Inst. Pasteur 95 209-218.
43. Houff SA, Burton RC, Wilson RW, Henson TE, London WT, Baer GM. 1979. 1. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. N Engl J Med 300:603-4.

44. Joussaud R, Strady C, Liénard M, Strady A. 2000. La rage en France: actualités. Rev Méd Interne (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) 21:679-683.
45. Kappeler A. 1989. Bat rabies surveillance in Europe. Rabies Bull. Europe 13:12-13.
46. Lafeuille H. 2005. Recommandations relatives à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine. Rapport du groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France:1-54.
47. Lafon M., B. H., Sureau P. 1988. Immunity against the European bat rabies (Duvenhage) virus induced by rabies vaccines : an experimental study in mice. Vaccine 6:362-368.
48. Lafon M., H. M., Sureau P. 1986. Human rabies vaccines induce neutralising antibodies against the European bat rabies virus (Duvenhage). Lancet ii 515.
49. Lumio J, Hilborn M, Roine R, Ketoken L, Haltia M, Valle MEN, Neuvonen E, Lahdewita J. 1986. Human rabies of bat origin in Europe. Lancet 8477:378.
50. Markotter W, Randles J, Rupprecht CH, Sabetta CT, Taylor PJ, Wandeler AI, Nel LH. 2006. Lagos Bat Virus, South Africa. Emerg. Infec. Dis. 12:504-506.
51. Mollegard S. 1985. Bat rabies in Denmark. Rabies Bull. Europe 9:8.
52. Montano-Hirose J.A., L. M., Weber P., Badrane H., Tordo N., Lafon M. 1993. Protective activity of a murine monoclonal antibody against European bat lyssavirus EBL1 infection in mice. Vaccine 11:1259-1266.
53. Moutou F, Barrat J, Bruyère V. 2000. Virus de Chauves-souris. Actualités Epidémiologiques en France et dans le Monde. Epidémiol. et santé anim. 38:99-107.
54. Müller WW. 1990. Review of reported rabies cases data in Europe to the WHO Collaborative Centre Tübingen from 1977 to 1990. Rabies Bull. Europe 14:10-12.
55. Oelofsen MJ, Smith MS. 1993. Rabies and bats in a rabies-endemic area of southern Africa : application of two commercial test kits for antigen and antibody detection, Onderstepoort. J. Vet. Res. 60:257-260.
56. Papot E, Meynard JB, Queuche F, Renner J, Dupuy f, Djossou F, Spiegel A. 2008. Traitement antirabique post-exposition en Guyane de 2001 à 2006. Médecine et Maladies infectieuses (Elsevier Masson SAS, Paris, tous droits réservés) 38:S134.
57. Paweska J, Blumberg L, Liebenberg C, Hewlett R, Grobbelaar A, Leman P, Croft J, Nel L, Nutt L, Swanepoel R. 2006. Fatal Human Infection with Rabies-related Duvenhage Virus, South Africa. Emerg. Infec. Dis. 12:1965-1967.
58. Peigue-Lafeuille H, Bourhy H, Abiteboul D, Astoul J, Cliquet F, Goudal M, Lerasle S, Mailles A, Montagne MC, Morer, I, Rotivel Y, Floret D. 2004. La rage humaine en France en 2004: état des lieux et prise en charge. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine et maladies infectieuses 34:551-560.

59. Pérez-Jorda JL, Ibanez C, Munoz-Cervera M, Téllez A. 1995. Lyssavirus in *Eptesicus serotinus* (Chiroptera: Vespertilionidae). Journal of Wildlife Disease 31:372-377.
60. Perrin P, Joffret ML, Zanetti C, Bourhy H, Gontier C, Fritzell C, Leclerc C, Sureau P. 1991. Rabies specific production of interleukin-2 by peripheral blood lymphocytes from human rabies vaccinees. Vaccine 9:549-558.
61. Picard-Meyer E, Barrat J, Wasniewski M, Wandeler A, Nadin-Davis S, Lowings JP, Fooks AR, McElhinney L, Bruyère V, Cliquet F. 2004. Epidemiology of rabid bats in France, 1989 to 2002. The Veterinary Record 155:774-777.
62. Rabies Bulletin Europe. 2001. 25(3):1-32.
63. Rabies Bulletin Europe. 2007. 31(3):1-23.
64. Rabies Bulletin Europe. 2008. 32(2):6-7.
65. Rønsholt L. 1998. Clinically silent rabies infection in (zoo) bats. Vet. Rec. 143 86-87.
66. Rønsholt L, Sorensen KJ, Bruschke CJM, Wellenberg GJ, van Oirschot JT, Johnstone P, Whitby JE, Bourhy H. 1998. Clinically silent rabies infection in (zoo) bats. Vet. Rec. 142:519-520.
67. Rotivel Y , Goudal M, Simons de Fanti A. 2001. Prophylaxie de la rage humaine en France. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Méd Mal Infect 31:193-201.
68. Rotivel Y, G. M., Bourhy H, Tsiang H. 2001. La rage des chiroptères en France. Actualités et importance en santé publique. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 39:189-190.
69. Rotivel Y, Bourhy H, Goudal M, Dacheux L, Martin E. 2007. Rapport d'activité du CNR Rage Institut Pasteur.
70. Rotivel Y, Bourhy H, Goudal M, Dacheux L, Martin E, Sevin E. 2007. Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France 2007. Bulletins sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France 26:1-16.
71. Rotivel Y, Goudal M. 2007. Rage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie/Maladies infectieuses:3-284-B-10.
72. Schaftenaar W. 1998. Clinically silent rabies infection in (zoo) bats. Vet. Rec. 143 86.
73. Schneider L.G. 1982. Antigenic variants of rabies virus. Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 5:101-107.
74. Selimov MA, T. A., Botvinkin AD, Klueva EV, Kulikova LG, Khismatullina NA. 1986. Rabies related Yuli virus : identification with a panel of monoclonal antibodies. Acta Virol 33:542.
75. Serra-Cobo J, Amengual B, Abellan C, Bourhy H. 2002. European Bat Lyssavirus infection in Spanish Bat Populations. Emerging Infectious Diseases 8:413-420.

76. Sheeler-Gordon LL, Smith JS. 2001. Survey of bat populations from Mexico and Paraguay for rabies. *J. Wildl. Dis.* 37:582-593.
77. Steece RS, Erickson TJ, Siem RA. 1982. Chiropteran rabies in Minnesota: 1976-1980. *J. Wildl. Dis.* 18:487-489.
78. Sureau P, Germain M, Herve JP, Geoffroy B, Cornet JP, Heme G, Robin Y. 1977. Isolement du virus Lagos-bat en Empire Centrafricain. *Bull. Soc. Path. Exot.* 70:467-470.
79. ThouLouze MI., Lafage M., Schachner M., Hartmann U., Cremer H. and Lafon M. . 1998. The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus. *J Virol* 72:7181-7190.
80. Tuffereau C., Leblois H., Bénéjean J., Coulon P., Lafay F., Flamand A. 1989. Arginine or lysine in position 333 or ERA and CVS glycoprotein is necessary for rabies virulence in adult mice. *Virology* 172:206-212.
81. Van Der Poel WHM, Van Der Heide R, Van Amerongen G, Van Keulen LJM., Wellenberg GJ, Bourhy H, Schaftenaar W, Groen J, Osterhaus ADME. 2000. Characterisation of a recently isolated lyssavirus in frugivorous zoo bats. *Ach. Virol.* 145:1919-1931.
82. Van der Poel H.M W, Van der Heide R, Verstraten R.A.M E, Takumi K, Lina H.C P, Kramps A.J. 2005. European Bat Lyssaviruses, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*-[www.cdc.gov/eid-](http://www.cdc.gov/eid/) 11:1854-1859.
83. Wellenberg GJ, Audry L, Ronsholt L, Van Der Poel WHM, Bruschke CJM, Bourhy H. 2002. Presence of European bat lyssavirus RNAs in apparently healthy *Rousettus aegyptiacus* bats. *Arch. Virol.* 147:349-361.
84. WHO. 1992. Expert Committee on Rabies, 8th Report. World Health Organization, Geneva. Technical Report Series n° 824.
85. WHO. Geneva 1996. recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies. WHO/EMC/ZOO.96.6:1-26.
86. WHO. 1999. La rage : techniques de laboratoire, 4ème édition. Edité par F.-X. Meslin, M.M. Kaplan et H. Koprowski, Genève.485p.
87. WHO. Who expert consultation on rabies. Technical report series 931.First Report, Geneva 2005. <http://www.who.int/rabies/931/en/index.html>.
88. Wiktor TJ, Gyorgy E, Schlumberger D, Sokol F, Koprowski H. 1973. Antigenic properties of rabies virus components. *J Immunol*:110: 269-276.
89. Wiktor TJ, Macfarlan RI, Reagan KJ, Dietzschold B, Curtis PJ, Wunner WH, Kieny MP, Lathe R, Lecocq JP, Mackett M 1984. Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing the rabies virus glycoprotein gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*:81: 7194-7198.
90. Wilde H. 1997. in lit. (Rabies, bats-Thailand, proMED-AHEAD promed@usa.healthnet.org).

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Vendredi 19 juin 2009

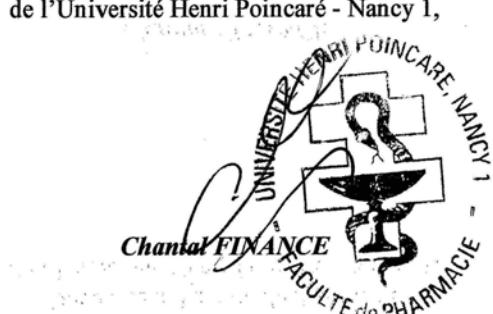
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Capucine CORA

Sujet : La rage chez les chiroptères en France métropolitaineJury :Président :
Christophe GANTZERJuges :
Jean-Marie BARADEL
Jacques BARRAT

Vu et approuvé,

Nancy, le 19 MAI 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Vu,

Nancy, le 14 Mai 2009.

Le Président du Jury

J. GANTZER.

Le Directeur de Thèse

J. BARADEL.

Vu,

Nancy, le 26.05.09

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE
C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3298