

RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE



"RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA VACCINATION ANTIRABIQUE PREVENTIVE, AU TRAITEMENT POST-EXPOSITION ET AU SUIVI SEROLOGIQUE DES PERSONNES REGULIEREMENT EXPOSEES AUX VIRUS DE LA RAGE DES CHAUVES-SOURIS EN FRANCE METROPOLITAINE"

Rapport présenté et adopté lors de la séance du CSHPF du 14 janvier 2005



cliché de l'Institut Pasteur

RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE

"RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA VACCINATION ANTIRABIQUE PREVENTIVE, AU TRAITEMENT POST-EXPOSITION ET AU SUIVI SEROLOGIQUE DES PERSONNES REGULIEREMENT EXPOSEES AUX VIRUS DE LA RAGE DES CHAUVES-SOURIS EN FRANCE METROPOLITAINE"

La rage des Chiroptères est documentée en France depuis 1989, et 20 chauves souris autochtones ont été trouvées porteuses d'un lyssavirus depuis cette date. Depuis 1977, quatre observations de rage humaine ont été rapportées en Europe, dues à un lyssavirus des chauves-souris, toutes chez des personnes n'ayant été ni préalablement vaccinées, ni traitées.

Dans son avis du 8 juin 2001 relatif aux "Recommandations pour limiter l'exposition du public aux virus de la rage des chauves-souris", le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France préconise un traitement "si nécessaire" et les immunoglobulines dans une indication "plus large" que lors d'une exposition à un carnivore terrestre.

Mais il n'existait pas de recommandation spécifique sur :

- la vaccination préventive chez les personnes régulièrement exposées à la rage des chauves-souris (périodicité des rappels, suivi sérologique),
- le traitement post-exposition dans le cadre de contacts répétés (traitement associé systématique? dose? suivi sérologique?)

C'est la raison pour laquelle un groupe de travail a été chargé d'élaborer des recommandations en terme de "Vaccination antirabique préventive, traitement post-exposition et suivi sérologique des personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine".

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL présidé par le Pr Hélène Lafeuille

Mr Julien Astoul, Direction générale de l'alimentation

Mr Hervé Bourhy, Centre national de référence de la rage, Institut Pasteur Paris

Mme Florence Cliquet, Laboratoire national de référence de la rage, AFSSA Nancy

Mme Barbara Dufour, Ecole nationale vétérinaire, Maisons Alfort

Mme Maryvonne Goudal, Centre national de référence de la rage, Institut Pasteur Paris

Mme Hélène Lafeuille, Service de virologie du CHU, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand

Mr Sylvain Lerasle, Direction générale de la santé

Mme Alexandra Mailles, Institut de veille sanitaire

Mme Isabelle Morer, AFSSaPS

Mr François Moutou, AFSSA Maisons Alfort

Mme Yolande Rotivel, Centre national de référence de la rage, Institut Pasteur Paris

Le travail du groupe a porté sur:

1. La synthèse des connaissances sur les lyssavirus des chauves-souris et leur pouvoir pathogène.
2. La synthèse des éléments connus sur la situation épidémiologique des lyssavirus en France et en Europe, et son évolution dans le temps.
3. Les modes de contamination, les populations à risque et leur degré d'exposition.
4. Le résumé des connaissances scientifiques sur les vaccins à usage humain disponibles, les immunoglobulines antirabiques et leur efficacité vis à vis des lyssavirus des chauves-souris.
5. Les recommandations.
6. Les souhaits de recherches à réaliser afin d'améliorer l'élaboration et l'évaluation ultérieure des recommandations.

Les réunions de travail ont eu lieu les 2 septembre, 14 octobre, 16 décembre 2003, 5 février, 26 mars, 18 mai, 24 juin, et 30 septembre 2004.

Le Groupe de Travail a largement bénéficié des données rassemblées dans le « Rapport sur la rage des Chiroptères en France métropolitaine » émis par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments en 2003, qui insistait dans ses recommandations sur le besoin d'élaborer une conduite à tenir spécifique pour les personnes exposées régulièrement au virus de la rage des Chiroptères. Par ailleurs la première initiative du Groupe de Travail a été d'assurer une plus large diffusion du rapport de l'AFSSA en direction des chefs des services de Pathologie Infectieuse et aux chefs de service de Microbiologie des Centres Hospitaliers et Universitaires.

Rédaction finalisée du rapport : Hélène Lafeuille, Sylvain Lerasle.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| 1-Synthèse des connaissances sur les lyssavirus des Chiroptères et leur pouvoir pathogène..... | 6 |
| 1.1- <i>Les lyssavirus des Chiroptères: (Anonyme, 2003).....</i> | 6 |
| 1.2- <i>Pouvoir pathogène des lyssavirus des Chiroptères chez l'homme.....</i> | 7 |
| 1.3- <i>Pouvoir pathogène des lyssavirus des Chiroptères chez l'animal:.....</i> | 11 |
| 1.3.1- <i>Pouvoir pathogène expérimental (Anonyme, 2003).....</i> | 11 |
| 1.3.2- <i>Contamination naturelle d'espèces domestiques ou sauvages.....</i> | 11 |
| 1.3.3- <i>Pouvoir pathogène pour les chauves-souris.....</i> | 11 |
| 1.4- <i>Ecologie et éthologie des Chiroptères en France (Anonyme, 2003).....</i> | 12 |
| 1.4.1- <i>Ecologie des Chiroptères en France.....</i> | 12 |
| 1.4.2- <i>Ethologie des Chiroptères en France.....</i> | 13 |
| 2- Synthèse des éléments connus sur la situation épidémiologique des lyssavirus en France et en Europe, et son évolution dans le temps..... | 13 |
| 2.1- <i>Généralités.....</i> | 13 |
| 2.2- <i>La rage des Chiroptères en Europe.....</i> | 14 |
| 2.2.1- <i>Distribution en Europe.....</i> | 14 |
| 2.2.2- <i>Situation épidémiologique en France.....</i> | 15 |
| 2.2.3- <i>Espèces atteintes.....</i> | 18 |
| 3- Les modes de contamination, les populations à risque et leur degré d'exposition..... | 19 |
| 3.1- <i>Exposition de la population générale.....</i> | 19 |
| 3.2- <i>Population à risque, activités à risque et degré d'exposition.....</i> | 19 |
| 3.2.1- <i>Définition des populations à risque.....</i> | 19 |
| 3.2.2- <i>Exposition au risque et perception du risque.....</i> | 20 |
| 4- Résumé des connaissances scientifiques sur les vaccins à usage humain disponibles, les immunoglobulines antirabiques, et leur efficacité vis à vis des lyssavirus des Chiroptères..... | 22 |
| 4.1- <i>Vaccins et immunoglobulines antirabiques.....</i> | 22 |
| 4.1.1- <i>Généralités.....</i> | 22 |
| 4.1.2- <i>Vaccins.....</i> | 23 |
| 4.1.3- <i>Les immunoglobulines antirabiques.....</i> | 24 |
| 4.2- <i>Tolérance.....</i> | 24 |
| 4.2.1- <i>Généralités.....</i> | 24 |
| 4.2.2- <i>Vaccins rabiques.....</i> | 25 |
| 4.2.3- <i>Immunoglobulines antirabiques.....</i> | 26 |
| 4.2.4- <i>Synthèse:.....</i> | 28 |
| 4.3- <i>Immuno-protection contre les lyssavirus européens de Chiroptères.....</i> | 28 |
| 4.3.1- <i>Protection conférée par les vaccins antirabiques.....</i> | 28 |
| 4.3.3- <i>Synthèse.....</i> | 30 |
| 5- Recommandations..... | 31 |
| 5.1- <i>La vaccination préventive contre les lyssavirus des Chiroptères.....</i> | 31 |
| 5.1.1- <i>Principes généraux.....</i> | 31 |
| 5.1.3- <i>Protocole de vaccination antirabique préventive ou avant exposition et surveillance.....</i> | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 5.2-Conduite à tenir en cas d'exposition aux virus des Chiroptères : | 34 |
| 5.2.1-Pour les personnes déjà vaccinées de façon préventive..... | 34 |
| 5.2.2-Pour les personnes non vaccinés préventivement..... | 34 |
| 5.3-L'information | 35 |
| 5.3.1-Généralités..... | 35 |
| 5.3.2 Personnes manipulant des chauves-souris | 35 |
| 5.3.3 Centres de traitement antirabique | 35 |
| 5.3.4 Sources d'information | 35 |
| 5.3.5 Bilan | 36 |
| 6-Propositions d'axes de recherche | 37 |
| 6.1-Mise au point d'un test spécifique de séroneutralisation à EBL..... | 37 |
| 6.2-Suivi des chiroptérologues | 37 |
| 6.3-Développement d'un vaccin adapté | 37 |
| 6.4-Développement d'immunoglobulines anti lyssavirus de Chiroptères | 38 |
| 6.5-Etude de la pathogénie des lyssavirus de Chiroptères..... | 38 |
| 6.6-Le réseau national d'épidémiosurveillance de la rage des Chiroptères en France..... | 38 |
| 6.7-Surveillance des colonies de chauves-souris susceptibles d'être porteuses de Lyssavirus..... | 38 |
| 6.8-Etude de la pathogénicité des virus EBLs..... | 39 |
| 6.9-Epidémiologie moléculaire des virus EBL1 et EBL2 en Europe..... | 39 |
| 7- Synthèse des travaux du groupe | 40 |
| 7.1-Epidémiologie des Lyssavirus des Chiroptères..... | 40 |
| 7.2-Exposition au risque | 40 |
| 7.3-Efficacité de la vaccination préventive et des traitements post-exposition..... | 41 |
| 7.4-Recommandations | 41 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 44 |
| <u>Annexe 1</u> :Information à l'usage des personnes à risque d'exposition aux lyssavirus des chauves souris..... | 49 |
| <u>Annexe 2</u> : Schéma de conduite pratique en cas de morsure ou de griffure par une chauve-souris..... | 50 |
| <u>Annexe 3</u>: Guide des Bonnes Pratiques pour l'Étude des Chiroptères | 51 |
| Sites Internet à consulter | 53 |
| Glossaire des abréviations | 54 |

1-Synthèse des connaissances sur les lyssavirus des Chiroptères et leur pouvoir pathogène.

1.1-Les lyssavirus des Chiroptères: (Anonyme, 2003)

Le genre *Lyssavirus* appartient à la famille des *Rhabdoviridae* (Murphy *et al.*, 1999). Sept génotypes différents peuvent être distingués (Bourhy, 2001 ; Rupprecht *et al.*, 2002). Un 8^{ème} génotype a été récemment proposé (Arai *et al.*, 2003) et est en cours de classification (Tableau 1). Les lyssavirus rencontrés chez les Chiroptères appartiennent à six des sept génotypes décrits (Botvinkin *et al.*, 1992).

Les génotypes de lyssavirus qui infectent les chauves-souris sont différents selon les pays ou les continents.

- Les lyssavirus de génotype 1 sont présents sur tous les continents sauf en Océanie. Cependant on ne les retrouve adaptés à des Chiroptères hématophages ou insectivores que sur le continent américain.
- Trois génotypes de lyssavirus strictement africains ont été distingués : le génotype 2 (virus Lagos bat), le génotype 3 (virus Mokola) et le génotype 4 (virus Duvenhage). Deux de ces génotypes (virus Lagos bat et Duvenhage) sont véhiculés par les chauves-souris. Il faut noter qu'un grand nombre d'espèces de Mammifères peut être atteint. Le virus Lagos bat n'a jamais été isolé chez l'homme.
- Les virus de génotype 7 ou virus ABL (Australian Bat lyssavirus ou ABLV) sont de caractérisation récente, en Australie. Le premier cas humain fut reconnu en 1996 chez un patient mordu par une chauve-souris. Un deuxième cas humain fut diagnostiqué en 1998 chez un patient également mordu par une chauve-souris frugivore du genre *Pteropus* (Hanna *et al.*, 2000).
- Les lyssavirus européens de chauves-souris appartiennent à deux génotypes différents: les lyssavirus européens de type 1 (EBLV1) et de type 2 (EBLV2) qui constituent respectivement les génotypes 5 et 6. EBLV1 est lui-même subdivisé en 2 lignées. EBLV1a a été mis en évidence des Pays-Bas à la Russie et EBLV1b du sud de l'Espagne aux Pays-Bas. L'origine supposée des virus EBLV1b serait l'Afrique du Nord; les foyers espagnols, français puis néerlandais dérivant ensuite successivement les uns des autres du sud au nord (Amengual *et al.*, 1997).

Comme le montre l'analyse phylogénétique (figure 1 et figure 2), il existe une parenté plus grande entre la séquence partielle de la glycoprotéine des virus de génotype 1 (virus de la rage classique dont certaines souches servent à la fabrication des vaccins) et le génotype 6 (EBLV2), qu'avec le génotype 5 (EBLV1) et surtout les génotypes africains 2 (Lagos bat) et 3 (Mokola).

Ces données ont une incidence sur l'efficacité vaccinale (cf *infra*). En première approche, l'efficacité des vaccins sera d'autant plus grande que la souche de virus contre laquelle il est dirigé est proche du génotype 1 (Badrane *et al.*, 2001).

Tableau 1 : classification des lyssavirus selon leur génotype, distribution géographique et espèces animales concernées (d'après Fooks *et al.*, 2003).

| Génotype | Nom du virus | Distribution et espèces d'origine | Autres hôtes sensibles connus |
|----------|-----------------------------------|---|---|
| 1 | Virus de la rage classique | Carnivores monde entier Chauves-souris en Amérique | Très nombreux mammifères (dont l'Homme) |
| 2 | Lagos bat | Chauves-souris frugivores en Afrique | Chiens et chats |
| 3 | Mokola | Afrique Non retrouvé chez les chauves-souris | Musaraignes, rongeurs, chiens, chats et hommes |
| 4 | Duvenhage | Chauves-souris insectivores Afrique du Sud | Homme |
| 5 | European bat lyssavirus 1 (EBLV1) | Chauves-souris insectivores (surtout <i>Eptesicus serotinus</i>) en Europe | Homme (Ukraine et Russie) mouton (Danemark) et fouine (Allemagne) |
| 6 | European bat lyssavirus 2 (EBLV2) | Chauves-souris insectivores (surtout genre <i>Myotis</i>) en Europe et Asie Centrale | Homme (Royaume-Uni et Finlande) |
| 7 | Australian bat lyssavirus (ABLV) | Chauves-souris insectivores et frugivores en Australie orientale | Homme (Australie) |
| En cours | Aravan et Khujand | Chauves-souris insectivores (genre <i>Myotis</i>) au Kirghizistan et Tadjikistan | Aucun connu à ce jour |

1.2-Pouvoir pathogène des lyssavirus des Chiroptères chez l'homme

De 1977 à 2002, quatre observations de rage humaine après morsure de chauves-souris ont été décrites en Europe (Anonyme, 2003 ; Amengual *et al.* 1997) :

- en 1977 chez une jeune fille de 15 ans en ex-URSS après morsure à un doigt (souche EBLV1),
- en 1985 chez une adolescente de 11 ans en ex-URSS (souche EBLV1),
- en 1985 chez un biologiste suisse de 30 ans spécialisé dans l'étude des chauves-souris, non vacciné, mordu régulièrement, en Malaisie, en Suisse et en Finlande 51 jours avant son hospitalisation à Helsinki, (souche EBLV2),
- en 2002 chez un Ecossais de 56 ans, naturaliste bénévole et artiste animalier, qui s'intéressait aux chauves-souris, non-vacciné (souche EBLV2).

Aucune de ces personnes n'avait été vaccinée avant la déclaration de la maladie.

La rage causée par les Chiroptères entraîne chez l'homme une maladie constamment mortelle, semblable dans son incubation, sa présentation et sa durée d'évolution à la maladie provoquée par la rage classique. Les deux dernières observations, les mieux documentées, font état d'une forme « furieuse » de la maladie.

D'une façon plus générale, les prodromes sont caractérisés par des paresthésies, des douleurs au niveau de la nuque et un prurit au niveau du siège de la morsure (d'un membre en général), puis le tableau classique se constitue, avec ses deux formes possibles : la forme paralytique ou la forme encéphalitique et leurs signes caractéristiques tels que convulsions et spasmes

respiratoires, agressivité, excitabilité, aérophobie et hydrophobie, évoluant vers les difficultés respiratoires et le coma. La mort survient inexorablement en quelques jours.

Ainsi, chez l'homme, rien ne distingue la maladie causée par les lyssavirus des chauves-souris de celle causée par le lyssavirus du chien ou du renard et la conduite à tenir chez l'homme doit être la même.

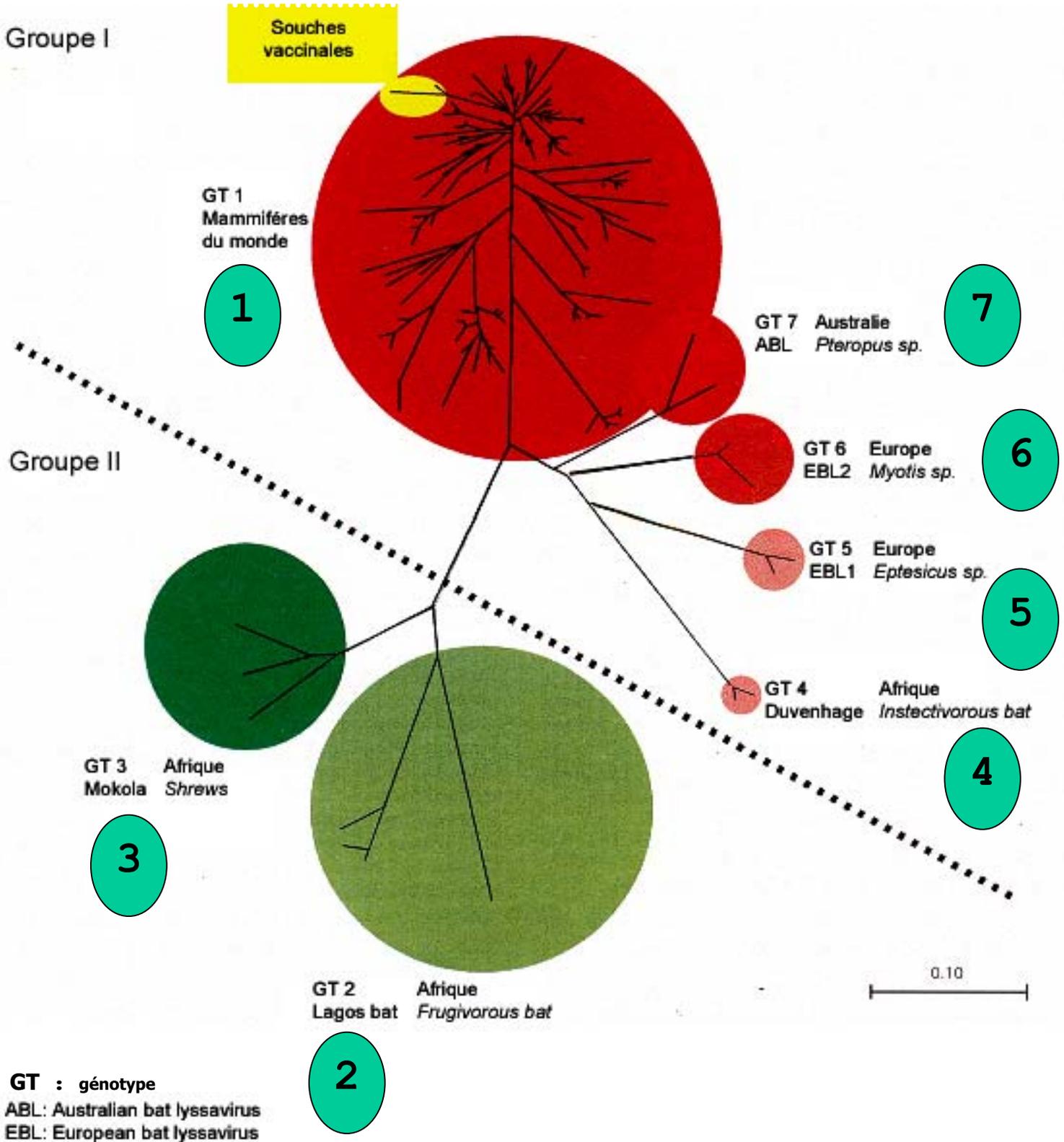


Figure 1: arbre phylogénétique des lyssavirus
 obtenu par comparaison des séquences partielles nucléotidiques de l'ectodomaine de la glycoprotéine.
 (d'après Badrane *et al.* J Virol 2001;75:3268-3276)

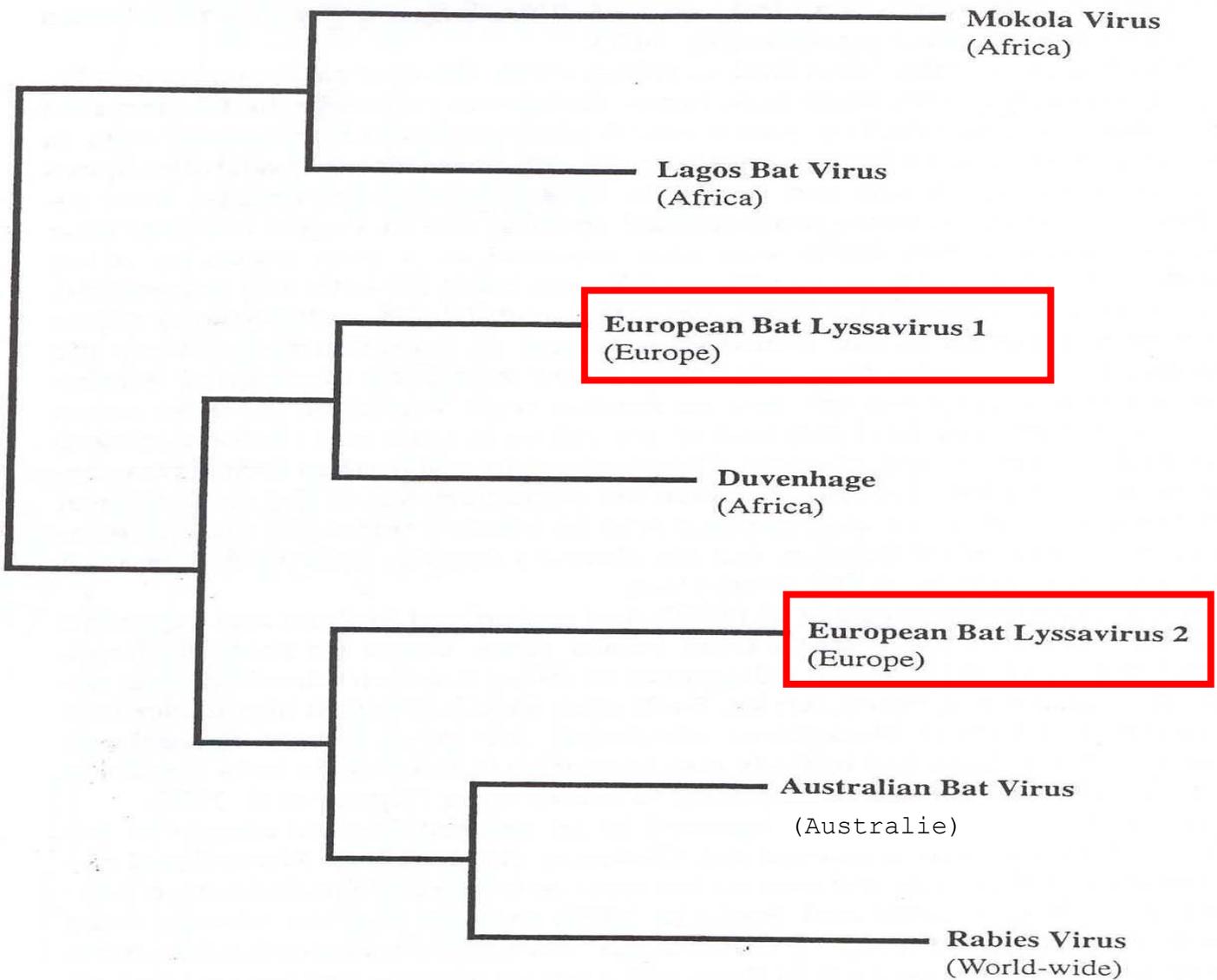


Figure 2 : place des lyssavirus européens dans l'arbre phylogénétique des lyssavirus
 (d'après: SL Messenger, CE Rupprecht, JS Smith (2003) Bats, *Emerging Virus Infections*, and the Rabies Paradigm, in T Kunz & MB Fenton, *Bat Ecology*, Chicago University Press, Chicago : 622-679.)

1.3-Pouvoir pathogène des lyssavirus des Chiroptères chez l'animal:

1.3.1-Pouvoir pathogène expérimental (Anonyme, 2003)

Des études expérimentales visant à préciser la pathogénicité des « Lyssavirus de chauves-souris européennes » ont été réalisées entre 1986 et 1988 sur la Souris, le Renard, le Chien, le Chat et le Mouton. Elles l'ont été avec une souche rabique issue d'une sérotine commune morte de rage naturelle au Danemark. Il s'agissait d'une souche de type EBLV1a. Ces essais indiquent que la pathogénicité et la période d'incubation dépendent de la voie d'inoculation, comme pour les autres lyssavirus. Cependant les résultats restent parfois contradictoires et des études complémentaires sont nécessaires.

Les essais sur le Mouton ont permis aux auteurs de conclure (Soria Balthazar *et al.*, 1988) : « le Mouton est une espèce très peu sensible au virus isolé de la Sérotine commune et ne l'a pas ré-excrété par les glandes salivaires. Ces résultats tendent à indiquer que le virus de la rage des sérotines a peu de chances de s'établir chez les ovins à la suite des contacts accidentels entre les deux espèces » et « le Renard présente une plus grande sensibilité que le Mouton au virus de la rage de la Sérotine commune ». « Le virus de la Sérotine commune pourrait contaminer plus facilement les renards, à condition que la salive des chauves-souris enragées contienne une quantité suffisante de virus. Mais même si une telle contamination se produisait à l'occasion d'une capture de chauve-souris par un renard ou d'une attaque délibérée de chauves-souris sur un renard, le virus contaminant aurait, semble-t-il, peu de chance d'être ré-excrété ».

1.3.2-Contamination naturelle d'espèces domestiques ou sauvages

A ce jour, trois cas d'une contamination naturelle probable d'espèces domestiques ou sauvages par des chauves-souris enragées sont répertoriés.

La preuve de la transmission naturelle de lyssavirus EBLV1 à des animaux domestiques ou sauvages semble donc établie, mais la fréquence d'une transmission naturelle reste très faible. Cette transmission naturelle à partir des chauves-souris européennes, si elle est plausible au plan viral, reste d'une probabilité très faible.

1.3.3-Pouvoir pathogène pour les chauves-souris

La situation est différente selon que l'on considère la maladie, l'infection sans traduction clinique ou la simple présence d'acides nucléiques, et l'espèce de chauve-souris.

En ce qui concerne les chauves-souris elles-mêmes, le pouvoir pathogène des lyssavirus a été démontré, se traduisant à la fois par des signes cliniques (cf 1.4.2) et l'isolement d'une souche de virus infectieux chez les chauves-souris malades ou mortes.

Un certain nombre d'individus pourraient cependant être contaminés sans manifester de signes cliniques et présenter un risque de contamination pour l'homme en cas de contact (Echevarria *et al.*, 2001 ; Serra-Cobo *et al.*, 2002).

Enfin, l'analyse de certaines espèces de chauves-souris permet parfois de montrer la présence de *génom viral* dans un large panel de tissus ou d'organes (glandes salivaires, poumons, utérus, testicules, rectum...). Toutefois, aucun isolement de virus n'a été rapporté à ce jour (Serra-Cobo *et al.*, 2002).

Ainsi, toutes les situations semblent pouvoir exister depuis la présence de virus infectieux dans des tissus présentant donc un réel pouvoir d'infectiosité, jusqu'à la présence d'acides nucléiques (par RT-PCR) sans isolement viral.

1.4-Ecologie et éthologie des Chiroptères en France (Anonyme, 2003)

1.4.1-Ecologie des Chiroptères en France

Le nombre d'espèces de Chiroptères présentes en France évolue car, si d'un côté, certaines sont en régression et ont peut-être déjà disparu, toutes ne sont pas encore connues. De nouvelles espèces sont encore décrites, sur la base de critères morphométriques, génétiques, comportementaux (émissions sonores en particulier) et écologiques. Le total actuel est de trente trois espèces. Toutes sont insectivores.

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. Les aménagements urbains, avec bassins, rangées d'arbres, parcs et jardins, attirent d'autres espèces. Les plans d'eau apportent l'eau et l'humidité dont elles ont besoin, et offrent une ressource importante en nourriture, lors de l'émergence de nombreux insectes dont les larves sont aquatiques. Parcs et jardins procurent des abris aux espèces arboricoles, mais aussi des terrains de chasse pour presque toutes les autres espèces (Arthur et Lemaire, 1999).

La diversité spécifique des Chiroptères correspond à une grande spécialisation alimentaire et un fort gradient de taille (leur masse varie de cinq à cinquante grammes en France).

Les Chiroptères peuvent s'installer dans les constructions humaines à deux moments très différents, en particulier en termes de risque de contact avec l'homme: en période estivale, avec des colonies de naissance très actives, en hiver, pour l'hibernation.

On peut ensuite distinguer les constructions humaines habitées ou utilisées quotidiennement par l'Homme, les bâtiments d'habitation, en les opposant à certains ouvrages non occupés, ou très irrégulièrement, comme les monuments historiques et religieux, les ouvrages militaires, les ruines, voire les bâtiments agricoles ou industriels (hangars, entrepôts) peu fréquentés.

Les espèces françaises de Chiroptères ont une espérance de vie assez longue. Certains individus bagués adultes ont été retrouvés vivants trente ans plus tard. Les petites chauves-souris peuvent vivre une dizaine d'années en moyenne et certaines autres espèces nettement plus.

Cette longévité exceptionnelle, pour des Mammifères de cette taille, peut être rapprochée d'un taux de natalité faible (un jeune par femelle et par an). De façon plus générale, il est certain que la plupart des espèces de Chiroptères sont actuellement menacées et que leurs populations diminuent. L'une des multiples causes de ce constat, à l'échelle européenne, a pour fondement la disparition de nombreux gîtes favorables. Le potentiel offert par l'habitat humain diminue lui aussi depuis plusieurs décennies, principalement du fait de la fermeture des accès pour la recherche d'une meilleure isolation thermique de l'habitat, l'aménagement de combles et de greniers en pièces d'habitation, la restauration de bâtiments anciens ou leur disparition.

Toutes les espèces sont protégées en France, au niveau national (Arrêté Ministériel du 17 avril 1981), et le ministère chargé de la protection de la nature a mis en place un plan de restauration des Chiroptères. Au niveau européen un nouvel accord relatif à la conservation des

chauves-souris en Europe a été adopté à Bristol le 26 juillet 2000 (décret n°2002-335 du 5 mars 2002 publié au Journal Officiel du 12 mars 2002).

1.4.2-Ethologie des Chiroptères en France

En ce qui concerne l'éthologie (comportement) des espèces françaises, les données connues sont encore moins nombreuses. 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 aussi 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, sans protection. Il faut rappeler que l'observation d'une chauve-souris en plein jour n'est pas un phénomène anormal.

2- Synthèse des éléments connus sur la situation épidémiologique des lyssavirus en France et en Europe, et son évolution dans le temps.

2.1-Généralités

La rage, historiquement décrite chez le chien, a disparu d'Europe au début du XX^{ième} siècle. Vers les années 1940, le premier foyer de rage vulpine a été détecté aux confins de la frontière russo-polonaise. La souche de virus rabique, qui appartient au génotype 1, s'est hautement adaptée au renard, qui représente en Europe le principal réservoir et vecteur de la maladie. La rage s'est rapidement étendue dans toutes les directions à partir du foyer initial et le premier cas de rage vulpine a été enregistré en France métropolitaine en mars 1968. Des mesures de lutte adaptées ont été développées à partir des années 1980 : la vaccination orale des renards contre la rage a permis d'éradiquer la rage dans plusieurs pays d'Europe. La France a enregistré le dernier cas de rage vulpine en décembre 1998, après 30 ans de lutte et environ 50 000 cas de rage animale diagnostiqués. Depuis 2001, la France est reconnue par l'Office International des Epizooties comme pays indemne de rage des animaux terrestres non volants. Toutefois, si la France n'a pas enregistré de cas autochtones de rage de Carnivores sauvages depuis 1998, le risque de rage animale (et donc le risque pour l'homme) n'est pas écarté, surtout du fait de l'importation illégale d'animaux, sauvages ou de compagnie, en particulier des chiens jusqu'à tout récemment en 2004.

La rage humaine est rare en France : 20 observations en 33 ans, de 1970 à 2003 (données du CNR), toutes dues au virus de la rage classique de génotype 1, alors qu'il y a environ 55 000 décès annuels dans le monde (Coleman *et al.*, 2004). Toutes ces infections ont été contractées lors de voyages ou de séjours en pays d'endémie. Dans 80% des cas, les pays visités étaient au Maghreb ou en Afrique noire. Les enfants sont les premières victimes (40 à 60% des cas). Les chiens sont à l'origine de la contamination dans plus de 90% des cas en France. L'information des futurs voyageurs, le respect des recommandations vaccinales, le renforcement de la

surveillance de l'importation des animaux domestiques et sauvages sont les principaux moyens de lutte.

2.2-La rage des Chiroptères en Europe

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 (figure 2).

En Amérique, la situation est différente car toutes les espèces animales touchées par la rage sont porteuses de virus rabiques appartenant au génotype 1, y compris les chauves-souris.

Note importante : les données épidémiologiques disponibles sur la distribution apparente dans le temps et l'espace des lyssavirus des chauves-souris en Europe doivent être analysées avec précaution, car l'échantillon analysé comporte plusieurs biais de sélection. En effet, ces données sont totalement dépendantes des envois effectués aux laboratoires de diagnostic. Ceux-ci peuvent varier en fonction du degré de vigilance (lui même susceptible de varier d'une région à une autre, et pour une même région au cours du temps), de la proportion de chaque espèce de chauves-souris et de leur rareté, de leur anthropophilie, de leur comportement, etc. Compte tenu du statut d'espèces protégées dont bénéficient tous les Chiroptères en France et dans de nombreux pays européens, la collecte suivie d'expédition des cadavres de chauves-souris intervient le plus souvent dans le cadre des réseaux de protection des Chiroptères, par les chiroptérologues amateurs et bénévoles.

2.2.1-Distribution en Europe

Depuis les deux premiers cas de rage découverts sur une chauve-souris en Yougoslavie et en Allemagne en 1954, plus de 700 cas ont depuis été répertoriés du nord au sud du continent. Après la Yougoslavie et l'Allemagne, les pays ayant identifié la présence de lyssavirus chez les chauves-souris ont été chronologiquement la Turquie, l'Ukraine, la Grèce puis la Pologne en 1972 (Kappeler, 1989 ; Müller, 1990 – 1998 ; Perez-Jorda et *al.*, 1995). Les premiers cas de rage des chauves-souris répertoriés au Danemark et aux Pays-Bas datent des années 1985-1987. Ces deux pays sont ceux ayant recensé le plus de cas. Toutefois, comme souligné précédemment, il n'est pas possible de tirer de conclusion précise à partir de ces statistiques qui reflètent le degré de vigilance plutôt que la situation réelle.

Les nombres de cas de rage enregistrés par pays d'Europe sur des chauves-souris de 1977 à 2003 sont indiqués dans le tableau 2.

Tableau 2 : Nombre de cas de rage des chauves-souris enregistrés par pays d'Europe de 1977 à 2003 (adapté de Rabies Bull. Europe, 2003), et jusqu'en septembre 2004 pour la France.

| Pays | Nombre de cas | Remarque |
|--------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Pays-Bas | 261 | 86 cas en 1987 |
| Danemark | 214 | 105 cas en 1986 |
| Allemagne | 153 | |
| Pologne | 42 | |
| Espagne | 18 | |
| France | 21* (dont 20 autochtones) | cas rapportés au 30 septembre 2004 |
| Ukraine | 6 | |
| République Tchèque | 3 | |
| Slovaquie | 2 | |
| Suisse | 3 | |
| Hongrie | 1 | |
| Royaume-Uni | 2 | |
| Russie | 2 | |
| Total | 728 | |

* dont un cas particulier : roussette importée (*Rousetus aegyptiacus*) diagnostiquée enragée le 11/05/99 – Gard – souche Lagos bat (genotype 2).

Des études portant non plus sur des chauves-souris soumises au laboratoire pour diagnostic de rage, notamment à cause d'exposition de personnes, mais sur des colonies vivant en liberté (Echevarria *et al.*, 2001 ; Serra-Cobo *et al.*, 2002) ou en parc zoologique (espèces exotiques) (Wellenberg *et al.*, 2002) ont révélé que peu de colonies exotiques étaient infectées, mais qu'on peut y trouver dans certaines colonies des pourcentages élevés d'animaux infectés de façon inapparente par un lyssavirus (mise en évidence du génome viral sans isolement ni manifestation clinique).

Les animaux soumis au laboratoire pour diagnostic de rage semblent donc bien ne représenter que la partie émergée de l'iceberg que constitue l'infection des chauves-souris en Europe.

2.2.2-Situation épidémiologique en France

Le premier cas de rage recensé sur des chauves-souris en France date de 1989 (Bourhy *et al.*, 1992).

Conformément à la note de service de la DGAL du 9 août 2000, le réseau français d'épidémiologie de la rage des Chiroptères, animé par l'AFSSA Nancy, est un réseau passif fondé sur la récupération d'animaux ou de cadavres par des personnes volontaires, en pratique des chiroptérologues amateurs et bénévoles, contactés parfois par des particuliers, ou des particuliers eux-mêmes qui amènent directement le cadavre à leur vétérinaire ou plus rarement à la DDSV. En cas de contamination humaine, ils acheminent les cadavres à la Direction des Services Vétérinaires pour l'enquête épidémiologique. Les deux laboratoires agréés pour le diagnostic de la rage en France sont l'Institut Pasteur de Paris en cas de suspicion de contamination humaine et le Laboratoire de l'AFSSA Nancy dans les autres cas (Anonyme, 2003).

Comme déjà signalé au niveau européen, il existe aussi en France les mêmes biais de sélection importants dans l'échantillonnage des chauves-souris adressées pour analyse, tenant au nombre et aux espèces d'animaux envoyés, à leur provenance (certaines régions adressant plus d'échantillons que d'autres), et à la nature du réseau lui-même (réseau passif de chiroptérologues bénévoles, en nombre plus ou moins important selon la région). Les chiffres présentés doivent donc être pris avec beaucoup de précaution.

L'incidence apparente annuelle de la rage des chauves-souris en France est indiquée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Incidence apparente annuelle de la rage des Chiroptères autochtones en France de 1989 à 2003.

| Année | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| Incidence* annuelle | 2/23 | 0/13 | 0/24 | 0/10 | 0/5 | 0/2 | 1/7 | 0/24 | 1/22 | 1/12 | 0/25 | 4/40 | 3/96 | 2/190 | 2/213 |

*Le numérateur indique le nombre de cas et le dénominateur le nombre de chauves-souris étudiées.

Le tableau 4 reprend les caractéristiques des 20 chauves-souris autochtones diagnostiquées enrégées en France de 1989 à septembre 2004, et la figure 3 montre leur répartition géographique.

Tableau 4 : Caractéristiques des 20 chauves-souris autochtones découvertes enrégées en France de 1989 à septembre 2004.

| Date d'isolement | Ville | Département | Espèce | Typage du virus |
|------------------|-----------------|---------------------|------------------|-----------------|
| 13.09.2004 | Vaux sur Mer | Charentes Maritimes | Sérotine commune | EBLV1a |
| 10.09.2004 | Bourges | Cher | Sérotine commune | EBLV1b |
| 10.08.2004 | Guénin | Morbihan | Sérotine commune | EBLV1b |
| 29.06.2004 | Guéret | Creuse | Sérotine commune | EBLV1a |
| 22.10.2003 | Carmaux | Tarn | Sérotine commune | EBLV1a |
| 30.01.2003 | Chemellier | Maine et Loire | Sérotine commune | EBLV1a |
| 05.09.2002 | Lurcy Levis | Allier | Sérotine commune | EBLV1b |
| 26.08.2002 | Guéret | Creuse | Sérotine commune | EBLV1a |
| 28.09.2001 | Vallon en Sully | Allier | Sérotine commune | EBLV1b |
| 28.09.2001 | Plouguin | Finistère | Sérotine commune | EBLV1b |
| 23.08.2001 | Waville | Meurthe-et-Moselle | Sérotine commune | EBLV1b |
| 13.12.2000 | Joinville | Haute Marne | Sérotine commune | EBLV1b |
| 25.09.2000 | Fouesnant | Finistère | Sérotine commune | EBLV1b |
| 28.03.2000 | Plouneour-Menez | Finistère | Sérotine commune | EBLV1b |
| 08.02.2000 | Prémilhat | Allier | Sérotine commune | EBLV1b |
| 18.03.1998 | Morlaix | Finistère | Sérotine commune | EBLV1b |
| 14.03.1997 | Champigneulles | Meurthe-et-Moselle | Sérotine commune | EBLV1b |
| 16.10.1995 | Bourges | Cher | Sérotine commune | EBLV1b |
| 04.10.1989 | Bainville/Madon | Meurthe-et-Moselle | Sérotine commune | EBLV1b |
| 13.09.1989 | Briey | Meurthe-et-Moselle | Sérotine commune | EBLV1b |

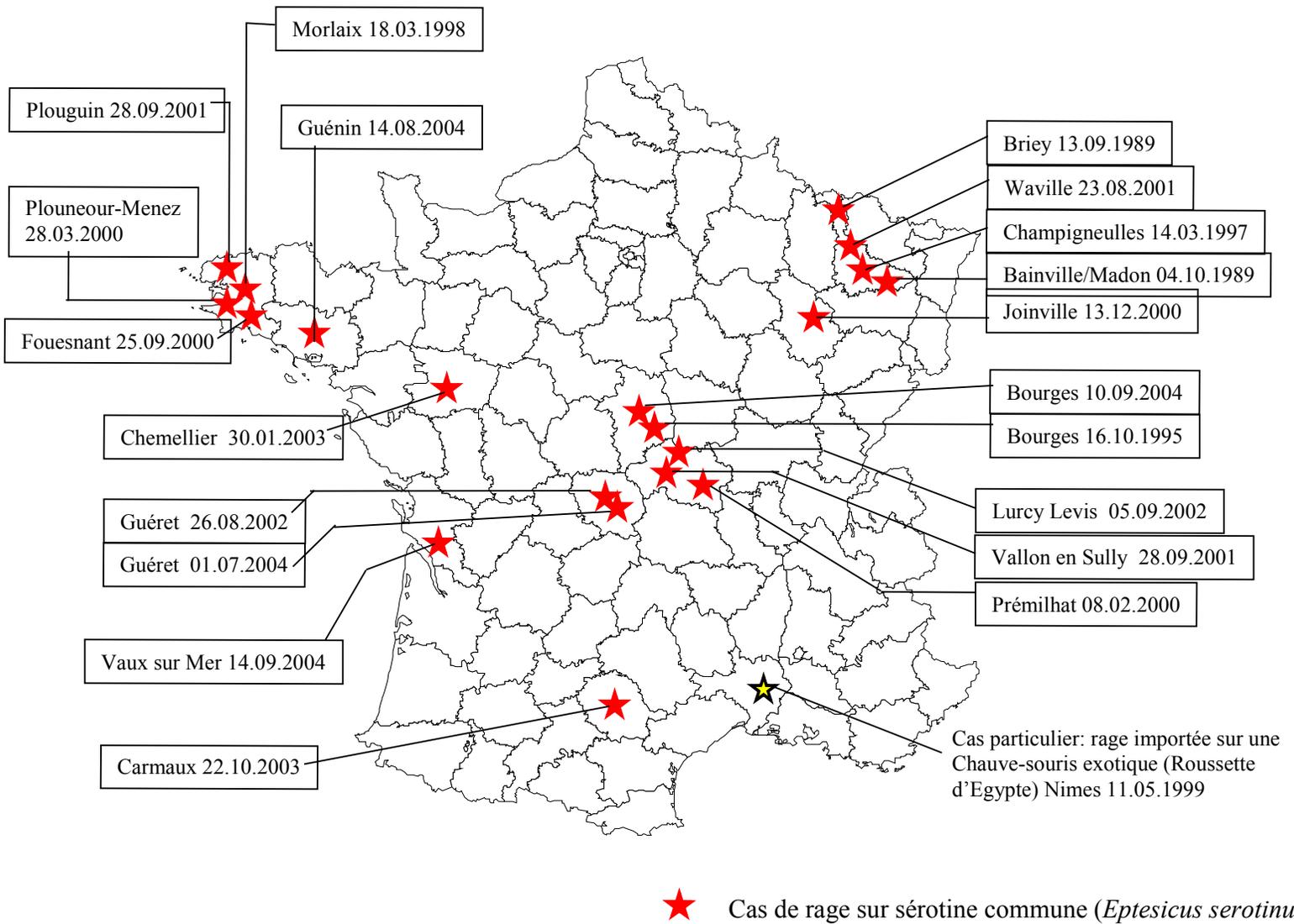


Figure 3 : Répartition des cas de rage sur chauves-souris découverts en France de 1989 au 25 septembre 2004.

Le tableau 4 ne contient pas le cas enregistré le 11/05/1999 sur une chauve-souris importée exotique (Roussette d’Egypte) porteuse d’un virus de génotype 2 (Lagos bat).

Comme précisé antérieurement, 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.

Il est à remarquer que parmi les chauves-souris analysées de septembre 2002 à décembre 2003, trois ont été trouvées porteuses de la souche EBLV1a; cette souche n’avait jamais été isolée auparavant en France.

Le virus EBLV1a a en effet été isolé pour la première fois en France en août 2002 à Guéret (23) chez une sérotine commune, ensuite en janvier 2003 à Chemellier (49), puis à Carmaux (81) (Picard *et al.*, 2003 ; Picard *et al.*, 2004).

Ce nouvel isolement du virus EBLV1a, largement distribué en Allemagne, Pays-Bas et Danemark suggère de nouveau que la répartition des lyssavirus européens est imparfaitement connue, probablement susceptible d’évoluer, et que le rôle des bénévoles qui contribuent à la surveillance de cette infection chez les chauves-souris - et donc de façon indirecte assure une mission de Santé Publique - mérite d’être encouragé et reconnu.

2.2.3-Espèces atteintes

Dans tous les pays d’Europe ayant organisé le recensement des cas de rage sur chauves-souris, l’espèce qui semble la plus touchée est la Sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) au vu des résultats du réseau de surveillance. Cette espèce est considérée par les chiroptérologues comme une espèce de Chiroptères européens plus agressive que d’autres, lors des captures.

D’autres espèces présentes en France ont été reconnues infectées dans d’autres pays européens : Murin des marais (*Myotis dasycneme*), Noctule (*Nyctalus sp*), Murin de Daubenton (*Myotis daubentoni*), Pipistrelle commune (*Pipistrellus pipistrellus*), Grand Murin (*Myotis myotis*), Pipistrelle de Nathusius (*Pipistrellus nathusii*), Sérotine bicolore (*Vespertilio murinus*), Grand Rhinolophe (*Rhinolophus ferrumequinum*).

Par ailleurs, l’infection a été identifiée chez trois autres espèces par mise en évidence du génome viral, d’antigènes ou des anticorps correspondants, sans toutefois qu’il ait pu être isolé de souche virale : *Myotis natterii*, *Miniopterus schreibersii* et *Tadarida teniotis* (Serra Cobo *et al.*, 2002).

3- Les modes de contamination, les populations à risque et leur degré d'exposition.

Les modes de contamination sont étroitement liés à l'écologie et au comportement des Chiroptères d'une part, au comportement de la population humaine d'autre part.

3.1-Exposition de la population générale

C'est principalement, si ce n'est essentiellement, lorsque les chauves-souris trouvent refuge dans les ouvrages humains que les observations et les risques de contacts peuvent avoir lieu avec la population, car ces espèces sont de mœurs discrètes.

La probabilité de contact, 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 espèces rencontrées en été dans les bâtiments appartiennent aux trois familles présentes en France: les Rhinolophidés, les Vespertilionidés et les Molossidés.

Les contacts directs sont rarement décrits, et il est fort probable que de nombreuses habitations humaines hébergent des Chiroptères sans que leurs habitants le sachent. Les Chiroptères peuvent habiter les joints de dilatation, les soupentes, les combles, les espaces vides des greniers, les espaces derrière les volets, sous les tuiles, les fissures des murs... Ceci prouve surtout la discrétion de ces animaux et le niveau global modeste des inconvénients de cette cohabitation dans la plupart des cas.

Les contacts directs pourraient donc survenir pour des personnes

- ramassant une chauve-souris à terre et souhaitant l'aider,
- découvrant des chauves-souris sous leur toit et décidant de les éliminer sans précaution.

3.2-Population à risque, activités à risque et degré d'exposition.

3.2.1-Définition des populations à risque

Les principales populations à risque d'exposition aux lyssavirus des chauves-souris dans le cadre de ce rapport sont les chiroptérologues et le personnel de soin pour la faune sauvage.

Les autres groupes listés ci-dessous sont mentionnés soit en tant que populations à informer du risque, soit, pour mémoire, à cause de leur activité devant *a priori* être prise en compte dans le cadre de la surveillance exercée par le service de Médecine du travail dont ils ressortent.

- Les 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, 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 préfetures, sans moyen de vérification nationale directe. C'est à la discrétion des préfetures. 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.

- Le personnel des centres de soin de la faune sauvage

Il existe 41 centres de soins de l'Union Nationale des Centres de Soins pour la faune sauvage (<http://www.chez.com/uncs>). Même si les Chiroptères n'y sont pas les espèces les plus fréquemment rencontrées, ces centres sont quand même amenés à leur donner des soins. De plus, certains centres se sont spécialisés dans les soins aux chauves-souris.

- Le personnel des Animaleries de vente

Ce personnel est concerné en supposant que des Chiroptères exotiques soient encore commercialisés.

- Les personnels des parcs zoologiques et animaliers ayant des Chiroptères

- Les vétérinaires praticiens (environ 10 000)

- Les scientifiques, universitaires, chercheurs

- Les personnels des laboratoires de référence de la rage (Paris, Nancy)

- Les spéléologues,

de par leurs possibles contacts avec des chauves souris.

3.2.2-Exposition au risque et perception du risque

La population humaine la plus exposée aux risques liés au contact avec les Chiroptères est celle des chiroptérologues manipulant ces espèces. 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 chaque année en France métropolitaine est faible.

Au cours des manipulations d'animaux, qui peuvent être hebdomadaires durant l'été, il arrive fréquemment que les chiroptérologues se fassent mordre ou griffer par les chauves-souris. La diversité des chauves-souris et de leur taille conduit à une profondeur plus ou moins importante de la plaie, qui peut même passer inaperçue lorsqu'elle est infligée par les animaux les plus petits.

La perception du risque est encore variable chez les chiroptérologues. Certes toutes les activités ne présentent pas le même degré de risque : observation simple, ou bien capture et manipulations... (*F Moutou, communication personnelle*). Ainsi, les deux dernières observations de rage humaine dues aux lyssavirus des chauves-souris concernaient-elles un biologiste suisse et un chiroptérologue écossais, personnes qui *a priori* auraient dû être les mieux informées...et qui cependant n'étaient pas vaccinées préventivement. Les autorités sanitaires du Royaume-Uni ont d'ailleurs saisi prétexte de ce cas écossais de rage humaine pour d'une part renforcer l'information des chiroptérologues, d'autre part étendre la gratuité de la vaccination préventive, au-delà des chiroptérologues professionnels, à tous ceux qui manipulent des chauves-souris. Même si la situation est différente, on retrouve cette même mauvaise perception du risque dans d'autres études, telle celle de Gibbons au USA (Gibbons *et al.*, 2002 ; Messenger *et al.*, 2003) pour les spéléologues (où seulement 20% sont vaccinés, et, pire, 15% considèrent qu'une morsure de chauve-souris ne présente pas de risques particulier).

Il faut noter que la classique notion de transmission de lyssavirus par aérosol, dans des grottes habitées par des Chiroptères par exemple, n'a jamais été bien documentée dans les conditions naturelles (Gibbons, 2002). L'observation des contaminations dans la grotte de Frio des années 60 représentait une situation extrême avec des dizaines de millions d'animaux volants et des contacts et collisions fréquents avec l'homme. Ces conditions ne sont pas observées en France et cette observation est restée exceptionnelle dans la littérature internationale.

Il en découle que **l'information de ces personnes et leur sensibilisation au risque est aussi importante que la vaccination elle-même et en est indissociable** (*cf infra*). Chaque « geste technique », que ce soit un vaccin ou un contrôle de l'immunité, devrait être l'occasion d'une sensibilisation et d'un renouvellement de l'information de la part des Centres antirabiques, qui eux-mêmes doivent être en mesure de fournir une information homogène et actualisée.

Les opérations de sauvetage et les interventions dans des centres de soins pour la faune sauvage blessée représentent les autres circonstances possibles de contact pour des personnes plus à risque que la moyenne.

Les personnels des laboratoires amenés à effectuer des expérimentations sur ces cadavres de chauves-souris ou des prélèvements issus de ces animaux sont également exposés à ces virus.

3.2.3-Bilan : degré d'exposition au risque

Les conclusions du rapport de l'AFSSA (Anonyme, 2003) concernant les risques suite à l'exposition à diverses espèces de Chiroptères et en utilisant les qualificatifs retenus par ce rapport pour qualifier le risque sont les suivantes :

- Pour l'essentiel de la population française, d'après les données, il semble que la probabilité liée à cette exposition puisse être qualifiée de « négligeable ».
- En ce qui concerne les chiroptérologues qui manipulent tous les ans des chauves-souris, environ 200 personnes en France, la probabilité d'exposition est manifestement « élevée ».
- En ce qui concerne les scientifiques en contact avec les lyssavirus des chiroptères, la probabilité d'exposition est manifestement « élevée ».
- Une quatrième catégorie intermédiaire est celle dans laquelle se trouvent les personnels des centres de soins pour animaux sauvages blessés. Ici la probabilité pourrait être qualifiée de « modérée ».
- Enfin, on pourrait citer les commerçants (licites ou non) d'animaux exotiques et leurs acheteurs. La probabilité d'exposition est réelle, avec des souches potentiellement autres qu'EBLV. Comme beaucoup de données sont inconnues à ce niveau (volumes des échanges, origines), il faudrait qualifier cette probabilité de « modérée ».

4-Résumé des connaissances scientifiques sur les vaccins à usage humain disponibles, les immunoglobulines antirabiques, et leur efficacité vis à vis des lyssavirus des Chiroptères.

4.1-Vaccins et immunoglobulines antirabiques

4.1.1-Généralités

La protection croisée entre 2 isolats dépend généralement de la distance antigénique qui les sépare (Badrane *et al.*, 2001). 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. En conséquence, et bien qu'aucun échec de traitement n'ait été à ce jour rapporté chez des personnes exposées et traitées conformément aux recommandations en vigueur, quelques études *ex vivo* ont

fait apparaître un risque d'inefficacité chez environ 20% d'une population tout venant. Les mêmes études mettaient également en évidence une immunité croisée d'autant plus importante que le taux d'anticorps induit était élevé (Herzog *et al.*, 1991, Bruyère-Masson *et al.*, 2001 ; Avis du CSHPF, 2001).

4.1.2-Vaccins

Ils sont fabriqués soit sur cellules de lignée continue Vero, soit sur cellules purifiées d'embryon de poulet. Tous sont inactivés.

- Les vaccins inactivés produits sur culture cellulaire de lignée continue Vero, utilisant la souche Wistar Pitman Moore 1503 3M sont les suivants :
 - Vaccin rabique Pasteur®/ Verorab ®(Aventis Pasteur)
 - Novirab® /Neorabis ®(Aventis Pasteur/ Aventis Pasteur MSD)

Si tous ont une autorisation de mise sur le marché, seul le vaccin rabique Pasteur® est commercialisé 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).

- Un vaccin inactivé produit sur cellules d'embryon de poulet utilisant la souche Flury LEP (Low Egg Passage) a récemment reçu l'AMM, il s'agit du vaccin Rabipur®(Chiron Behring).

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.

- Un vaccin inactivé produit sur cellules humaines (MRC5) utilisant la souche Wistar Pitman Moore 1503 3M (PM).
 - Vaccin rabique inactivé Mériex® pour traitement après exposition.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 seringue préremplie (1ml). Ce vaccin dispose d'une autorisation de mise sur le marché mais n'est plus commercialisé en France.

Le schéma vaccinal est adapté selon les circonstances de l'exposition et selon l'état de l'immunité antirabique de la personne (*cf* chapitre 5).

Ces vaccins sont administrés par voie intramusculaire dans le deltoïde (ou en sous-cutané si le patient est sous anticoagulants) ou dans la région antéro-latérale de la cuisse chez le petit enfant.

Il n'existe aucune contre indication au traitement post exposition. En cas de vaccination préventive, les vaccins ne doivent pas être administrés aux personnes ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin.

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.

4.1.3-Les immunoglobulines antirabiques

Les immunoglobulines antirabiques disposant d'une AMM en France sont les suivantes :

- Imogam Rage® (Aventis Pasteur)

C'est une immunoglobuline antirabique d'origine humaine, 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 1^{ère} dose de vaccin chez l'enfant et l'adulte.

- Favirab® (Pasteur Vaccins et Aventis Pasteur)

C'est une immunoglobuline antirabique d'origine équine, composée du fragment F(ab')₂ d'immunoglobuline équine et dosée à 200-400 UI par ml. 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.

L'usage des immunoglobulines est réservé aux Centres antirabiques.

4.2-Tolérance

4.2.1-Généralités

L'évaluation du profil de sécurité d'emploi repose sur l'analyse :

- des données de pharmacovigilance fournies par la firme dans les rapports périodiques de synthèse de pharmacovigilance (PSURs),
- des observations d'effet indésirable notifiées au réseau national des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et, enregistrées dans la base nationale des données de pharmacovigilance,
- des données de la littérature.

Tableau 5 : Données d'exposition dans le monde

| | Période d'analyse | Estimation nb doses vendues | Estimation nb patients traités |
|-------------------------|-----------------------------------|--|---|
| Vaccin rabique Pasteur® | 5 ans (mai 1998 - avril 2003) | 29,6 millions | 5,9 millions |
| Rabipur® | 8 ans (janv 1994 -sept2002) | 26 millions | |
| Imogam rage® | 5,5 ans (juil 1997- janv 2003) | Non renseignée | 232 000 |
| Favirab® | 1 an (juin 2002- mai 2003) | 95 800 | 15 900 |

4.2.2-Vaccins rabiques

- Vaccin rabique Pasteur®

Rapports périodiques de synthèse de pharmacovigilance (PSURs)

En 5 années de commercialisation dans le monde, un total de 66 cas (23 graves¹) correspondant à 159 effets indésirables (50 graves) ont été rapportés pour plus de 5,9 millions de patients traités, soit un taux de notifications de l'ordre de 1/ 37 100 patients traités (1 effet indésirable grave/118 000).

Sur la totalité des effets indésirables recensés (n=159) durant la période d'étude, les principales réactions observées sont les suivantes : fièvre (8,8%), rash (5,7%), asthénie (4,4%), malaise (4,4%), réaction au site d'injection (3,1%), myalgie (3,1%), arthralgie (2,5%), céphalée (1,9%), vertige (1,9%), prurit (1,9%) et urticaire (1,9%). Tous ces effets indésirables transitoires et d'intensité modérée sont attendus².

Les cas graves restants, ayant nécessité l'hospitalisation du patient, concernent principalement des réactions inattendues jugées non imputables au vaccin. Concernant la grossesse, aucun cas n'a été rapporté chez des femmes enceintes vaccinées durant la période d'analyse.

Base nationale des données de pharmacovigilance

Les chiffres de vente nationaux pour le vaccin durant la période d'analyse (1995 – novembre 2003) ne sont pas disponibles.

Vingt-neuf (29) cas pour 52 effets indésirables ont été rapportés au réseau national des CRPV dont une seule observation grave pour laquelle la responsabilité du vaccin ne peut être totalement exclue. Il s'agit d'un cas de myopéricardite survenue chez un homme de 47 ans sans

¹ Effet létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou anomalie ou malformation congénitale.

² Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspond pas aux informations mentionnées dans la section 4.8 « Effets indésirables » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) .

antécédent médical, une semaine après la 5^{ème} injection du vaccin rabique. Les examens paracliniques étaient normaux. L'évolution du patient n'a pas été renseignée.

Parmi la totalité des effets indésirables (n=52), prédominent des réactions attendues transitoires, d'intensité modérée et d'évolution favorable : réaction locale (34,6% / 18/52), asthénie (13,5%), myalgie (7,7%) et fièvre (3,8%).

- Rabipur®

Rapports périodiques de synthèse de pharmacovigilance (PSURs)

L'évaluation de la tolérance post-marketing de Rabipur® repose sur les données de pharmacovigilance fournies par la firme dans deux PSUR's couvrant une période de plus de 8 ans (1^{er} janvier 1994 – 30 septembre 2002).

Un total de 282 cas correspondant à 1 281 effets indésirables a été rapporté pour plus de 26 millions de doses vendues dans le monde.

Le nombre total de cas graves rapportés jusqu'au 30 septembre 2002 ne peut être estimé du fait que dans le 1^{er} PSUR (1^{er} janvier 1994- 31 décembre 1998), le nombre exact de cas graves recensés durant cette période n'est pas clairement précisé.

Sur la totalité des effets indésirables recensés (n=1 281) durant la période d'étude, les principales réactions observées, d'ordre transitoires et d'intensité modérée jugées, pour certaines d'entre elles, imputables au vaccin, concernent : des fièvres (6,6%), des céphalées (5,7%), des arthralgies (2,4%), des asthénies (2,3%), des vomissements (2,3%), des paresthésies (2,0%), des malaises (1,9%), des vertiges (1,9%) et des myalgies (1,8%).

Des antécédents d'allergie aux oeufs ou une réaction positive au test cutané de l'ovalbumine n'indiquent pas nécessairement que le sujet sera allergique à Rabipur®. Cependant, les sujets qui présentent des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave aux œufs ou à des produits dérivés ne doivent pas recevoir de vaccination pré-exposition. Dans le traitement post-exposition, le vaccin ne doit pas être administré aux sujets ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave aux œufs ou à des produits dérivés, sauf en l'absence d'un autre vaccin adapté, auquel cas toutes les injections seront administrées sous stricte surveillance médicale en s'assurant de disposer de l'équipement thérapeutique d'urgence.

Il faut noter que les cas de décès rapportés (Hemachudha *et al.*, 1999 ; Gacouin *et al.*, 1999 ; Shill *et al.*, 1987 ; Arya *et al.*, 1999, Scimgeour *et al.*, 2001) survenus des suites d'une rage spastique ou d'une rage paralytique sont liés à une mauvaise observance du traitement « post-exposition » recommandé par le *Comité OMS d'experts de la rage* (Anonymous, 1999).

4.2.3-Immunoglobulines antirabiques

- Imogam Rage®

Rapports périodiques de synthèse de pharmacovigilance (PSURs)

En 5,5 années de commercialisation dans le monde, un total de 38 cas (7 graves) correspondant à 106 effets indésirables (23 graves) ont été rapportés pour plus de 232 000 patients traités, soit un taux de notifications de l'ordre de 1/ 2 190 patients traités (1 effet indésirable grave/10 080).

Sur la totalité des effets indésirables recensés (n=106) durant la période d'étude, les principales réactions observées, sont les suivantes : fièvre (5,7%), myalgie (5,7%), céphalée (4,7%), diarrhée (4,7%), urticaire (4,7%), nausée (3,8%), rash (3,8%), vomissement (3,8%), arthralgie (2,8%), douleurs abdominale (2,8%), malaise (2,8%) et vertige (2,8%). Toutes ces réactions, d'intensité modérée en général, ont présentées un caractère transitoire. Les effets indésirables tels que myalgie, céphalée, diarrhée, arthralgie, douleur abdominale, malaise et vertige ne sont pas mentionnés dans la section 4.8 du RCP du produit.

Les cas graves restants, ayant nécessité l'hospitalisation du patient, concernent principalement des effets indésirables inattendus (maladie sérique, céphalée, myalgie, convulsions et vomissements) pour lesquels la responsabilité du vaccin ne peut être totalement exclue.

Les cas marquants sont les suivants :

- diagnostic d'une **maladie sérique** chez une femme de 60 ans, environ dix jours après l'administration d'Imogam Rage® et d'un vaccin rabique. L'évolution n'est pas renseignée.
- survenue de **convulsions** associées à des **vomissements** chez un garçon de 13 ans. Evolution favorable après oxygénation du patient. Le délai de survenue après administration d'Imogam Rage® n'est pas renseigné.
- enfin, un cas d'**avortement** au 2^{ème} mois de grossesse a été rapporté chez une femme de 37 ans ayant subi un schéma de vaccination post-exposition antérieur à son début de grossesse.

Base nationale des données de pharmacovigilance

Les chiffres de vente nationaux pour les immunoglobulines antirabiques durant la période d'analyse (1995 – novembre 2003) ne sont pas disponibles.

Un seul cas non grave inattendu a été rapporté au réseau national des CRPV pour lequel la responsabilité du vaccin ne peut être totalement exclue :

- Importante alopécie chez une femme de 37 ans survenue 12 jours après une deuxième injection d'Imogam rage®. L'évolution n'est pas renseignée.

- Favirab®

Rapports périodiques de synthèse de pharmacovigilance (PSURs)

Aucun cas d'effet indésirable n'a été rapporté dans le monde durant la période d'analyse. Rappelons cependant que ces immunoglobulines ont été peu utilisées.

4.2.4-Synthèse:

L'ensemble de ces données de pharmacovigilance associées à celles de la littérature (Jaiaroensup *et al.*, 1998 ; Klietman *et al.*, 1988 ; Lang, Attanath *et al.*, 1998 ; Jones *et al.*, 2001 ; Anonymous, 1999 ; Lang, Cetre *et al.*, 1998 ; Wang *et al.*, 2000) permet de confirmer la bonne tolérance du vaccin rabique Pasteur (taux de notification : 0,003%) et des immunoglobulines antirabiques, Imogam rage® (0,04%) (et Favirab®).

Au vu du recul suffisant en terme d'utilisation du Rabipur® (soit plus de 8 années de commercialisation dans le monde) sans détection du moindre signal, la tolérance de ce vaccin est, à ce jour, jugée satisfaisante avec un taux de notification d'effets indésirable de 1/ 20 300 doses.

4.3-Immuno-protection contre les lyssavirus européens de Chiroptères.

4.3.1-Protection conférée par les vaccins antirabiques

- Méthodologies d'évaluation de la protection

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 (WHO, 1999).

L'immunité anti-lyssavirus est corrélée avec le taux d'anticorps neutralisants dirigés contre la glycoprotéine et présents dans le sérum (Wiktor *et al.*, 1973 ; Wiktor *et al.*, 1984). Ce taux d'anticorps neutralisants peut être apprécié par dosage après vaccination ou traitement post-exposition (WHO, 1999).

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) (WHO, 1999). 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) visés 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 *in vitro* 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 *in vitro*. Ces lymphocytes mis en culture avec certains antigènes viraux libèrent aussi des lymphokines qui peuvent être quantifiées. Ainsi, le dosage de

l'interleukine 2 (IL-2) dans le surnageant de culture de lymphocytes de donneurs vaccinés permet de tester la réactivité des lymphocytes.

- Données expérimentales 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. En résumé, les travaux menés chez la Souris sont contradictoires : certains faisant état de protection croisée d'autres non (Schneider *et al.*, 1982 ; Dietzschold *et al.*, 1987 ; Lafon *et al.*, 1988 ; Fekadu *et al.*, 1988 ; Montano-Hirose *et al.*, 1993 ; Jallet *et al.*, 1999). Ces résultats indiquent une protection croisée réduite dont la valeur dépend de la souche vaccinale utilisée : la souche PM présente une activité réduite par rapport à la souche PV. Chez le Chien vacciné, les essais de protection vis-à-vis des virus EBLV1 et EBLV2 ont été concluants. L'efficacité des souches vaccinales Evelyn-Rokitnicki-Abelseth (ERA) ou Pasteur virus (PV) s'est montrée supérieure à celle des souches PM et LEP (Fekadu *et al.*, 1988). Après vaccination contre la glycoprotéine du virus PV, le taux d'anticorps neutralisants obtenu est plus élevé envers EBLV2 qu'envers EBLV1 (Perrin *et al.*, 2000).

- Données obtenues chez l'homme

-Données concernant les anticorps neutralisants :

Les vaccins produits avec les souches PM et LEP utilisés pour le traitement post-exposition selon le protocole réduit à 4 doses (2xJ0, J7 et J21) génèrent un taux significatif d'anticorps neutralisant EBLV1 un mois après le début du traitement chez 70 à 100% des patients (Lafon *et al.*, 1986 ; Celis *et al.*, 1988 ; Herzog *et al.*, 1991 ; Perrin *et al.*, 1991). En comparaison, ces mêmes vaccins génèrent dans 100% des cas une séroconversion significative vis-à-vis de CVS (Challenge Virus Strain ou souche d'épreuve fixe de génotype 1).

Dans une situation de primovaccination avec la souche PM, deux individus sur 5 ne présentaient pas un titre significatif d'anticorps neutralisant EBLV1 (Celis *et al.*, 1988).

- 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 (Bunschoten *et al.*, 1989 ; Herzog *et al.*, 1991). Cependant certains clones cellulaires pris individuellement reconnaissent le virus EBLV1 (Celis *et al.*, 1988).

La proportion de donneurs dont les lymphocytes libèrent de l'IL-2 de manière significative après stimulation baisse en cas d'exposition au virus EBLV1 par rapport à une exposition au virus de génotype 1 (Perrin *et al.*, 1991). Ces résultats corroborent donc ceux obtenus par les tests de prolifération.

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 (Celis *et al.*, 1988 ; Bunschoten *et al.*, 1989 ; Perrin *et al.*, 1991 ; Herzog *et al.*, 1991).

4.3.2 Efficacité des immunoglobulines antirabiques

Les immunoglobulines antirabiques d'origine humaines sont faiblement actives sur les EBLV1. On observe une baisse de l'activité neutralisante envers EBLV1 comparée à CVS (souche d'épreuve de génotype 1) variant de 22 à 41 % de l'activité selon les lots (Lafon *et al.*, 1986). Une autre étude publiée par la même équipe en 1991 montre une réduction plus importante (moyenne = 88%, valeurs extrêmes de 35 à 98 %) de l'activité de 11 lots différents (Herzog *et al.*, 1991). Ceci est confirmé par une étude récente (Hanlon *et al.*, 2001). En revanche, la neutralisation croisée est légèrement plus efficace en ce qui concerne EBLV2 (Hanlon *et al.*, 2001 ; Herzog *et al.*, 1991). Dans ce cas et parmi les 11 lots testés, la réduction de l'activité neutralisante est en moyenne de 76% (valeurs extrêmes : 17 à 95%) (Herzog *et al.*, 1991).

Comparativement aux immunoglobulines humaines, les immunoglobulines d'origine équine présentent une meilleure activité neutralisante croisée : 59% de réduction d'activité envers EBLV1 et 35% envers EBLV2 par rapport à CVS. Cette étude n'a malheureusement portée que sur un lot (Herzog *et al.*, 1991). Les immunoglobulines équines sont aussi légèrement plus efficaces que les immunoglobulines d'origine humaine pour protéger des souris inoculées avec EBLV1 (Montano-Hirose *et al.*, 1993).

L'activité neutralisante croisée supérieure envers EBLV2 par rapport à EBLV1 est expliquée par une similitude supérieure des séquences de l'ectodomaine de la glycoprotéine par rapport à celle de la souche de génotype 1, PV (Badrane *et al.*, 2001).

4.3.3-Synthèse

La souche vaccinale conditionne l'efficacité de la protection contre les virus EBLV. De ce point de vue, les souches PM et LEP, les seules utilisées pour la production des vaccins commercialisés en France, ne confèrent pas la meilleure protection envers les virus EBLV. Le niveau de protection envers EBLV2 est systématiquement plus important qu'envers EBLV1. Il serait plus intéressant d'utiliser d'autres souches vaccinales : PV et ERA par exemple.

Les immunoglobulines d'origine équine semblent plus actives que celles d'origine humaine envers les virus EBLV. Ceci doit cependant être confirmée par l'étude d'un plus grand nombre de lots.

La plupart des méthodologies d'exploration de la réponse immunitaire ne prennent pas en compte tous les mécanismes de défense. Seule l'épreuve par voie intramusculaire reproduit les conditions de l'exposition naturelle. De ce point de vue la protection obtenue chez le Chien après vaccination est rassurante.

En l'absence de vaccination anti-EBLV spécifique, c'est le suivi du taux des anticorps neutralisants chez les personnes présentant des risques d'exposition aux EBLV qui est nécessaire. Il doit permettre d'identifier les personnes qui n'auraient pas développé une immunité humorale suffisante et de leur proposer un renforcement de cette immunité par un rappel vaccinal.

Enfin, il convient de rappeler qu'aucun cas de rage humaine liée à des Chiroptères n'a jamais été observé en Europe chez des personnes régulièrement exposées aux lyssavirus des chauves-souris mais correctement vaccinées de façon préventive avec les vaccins traditionnels et recevant des rappels en cas d'exposition, conformément au protocole en vigueur. Alors qu'à l'inverse, des cas de rage ont été rapportés chez des personnes vaccinées préventivement et n'ayant pas reçu de rappel lors de contaminations ultérieures par les lyssavirus de génotype 1. Il n'y a pas de données disponibles concernant les autres génotypes.

5 - Recommandations

Compte tenu des données parcellaires disponibles à ce jour sur cette zoonose et de sa rareté, compte tenu également du caractère toujours mortel de la rage déclarée chez l'homme, mais des moyens préventifs efficaces dont on dispose, les recommandations suivantes sont des avis d'experts, fondées sur l'expérience, l'analyse de la littérature et les pratiques des autres pays européens qui sont confrontés à la même problématique.

5.1-La vaccination préventive contre les lyssavirus des Chiroptères

5.1.1-Principes généraux

- ❖ L'exposition (morsure, griffure ou toute autre situation) doit toujours être laissée à l'appréciation des Centres antirabiques en fonction des données de l'interrogatoire.
- ❖ La vaccination antirabique avant exposition ou préventive est fortement recommandée pour toutes les personnes manipulant des Chiroptères.
- ❖ Plus précisément, compte tenu des pratiques des chiroptérologues amateurs, décrites au paragraphe 2.2.2 (exposition au risque), seules doivent être habilitées à manipuler des Chiroptères les personnes correctement vaccinées contre la rage et ayant fait la preuve d'une séroconversion.
- ❖ Ces personnes doivent en outre connaître et utiliser les moyens de protection (gants, etc) qui permettent de réduire les risques d'exposition au virus (cf: Guide à l'usage des chiroptérologues)
- ❖ Chaque chiroptérologue doit être suivi par un Centre antirabique.
- ❖ De par leur activité, et de façon bénévole, les chiroptérologues ont une implication forte dans la surveillance de cette zoonose, dont ils sont de plus les principaux acteurs. Le Groupe de Travail recommande, comme dans d'autres pays européens (Royaume-Uni par exemple), la gratuité de la vaccination préventive et des contrôles sérologiques pour les personnes qui manipulent des chauves-souris dans le cadre d'un protocole reconnu. De plus, les résultats des dosages des anticorps neutralisants antirabiques dans cette population particulière seront utiles à l'amélioration des connaissances au bénéfice de la collectivité toute entière.

5.1.2-Intérêt de la vaccination antirabique avant exposition aux chauves-souris

La vaccination antirabique préventive ou avant exposition permet :

- de sensibiliser et d'informer une première fois la personne vaccinée sur ce sujet.
- d'obtenir un taux d'anticorps neutralisants signifiant une séroconversion .
- en cas de rappel ultérieur, un taux d'anticorps antirabiques considéré comme élevé¹ est obtenu rapidement², conférant ainsi une protection rapide à la personne vaccinée : aucun cas d'échec de traitement n'a été signalé chez des personnes vaccinées préventivement et ayant reçu des injections de rappel conformément aux recommandations en vigueur (WHO, 1992).

En conséquence, en cas de contaminations itératives, seuls des rappels, sans sérothérapie, sont nécessaires. Les immunoglobulines sont alors contre-indiquées car elles neutralisent la montée des anticorps vaccinaux.

5.1.3-Protocole de vaccination antirabique préventive ou avant exposition et surveillance

- La vaccination

Les injections doivent être pratiquées dans le deltoïde, par voie intramusculaire. Le protocole de vaccination préventive comprend 3 injections selon le schéma suivant, le jour 0 étant le jour de la première injection :

J0, J7 et J28 (ou 21).

Un rappel est prévu 1 an après.

Les rappels ultérieurs sont à pratiquer en tenant compte d'une part du degré d'exposition de la personne, d'autre part de sa réponse sérologique. Les mesures limitant les risques de morsures, griffures... sont capitales pour limiter le risque d'exposition au virus (cf. guide du chiroptérologue).

- La surveillance sérologique

La mesure de la réponse sérologique chez l'homme doit être faite par une méthode de séro neutralisation (épreuve rapide de réduction des foyers de fluorescence ou RFFIT), méthode de référence pour la détection des anticorps antirabiques neutralisants, les seuls anticorps protecteurs (WHO, 1999).

Cette technique, de réalisation plus lourde que les techniques immunoenzymatiques de type ELISA, a l'intérêt de doser une activité biologique. Le RFFIT est pratiquée en routine seulement par le Centre national de référence de la rage³.

En pratique quotidienne, les autres laboratoires dosent le taux d'anticorps par des techniques ELISA, automatisables, de grande praticabilité et donnant un résultat rapide, mais ne fournissant aucune indication sur le taux d'anticorps neutralisants et protecteurs réellement

¹ Le taux protecteur n'est pas connu, en particulier dans l'espèce humaine.

² Du fait de la réaction anamnesticque

³Centre National de Référence pour la Rage, Institut Pasteur, Paris.

présents dans le sérum. Elles ne sont donc pas à ce jour recommandées pour le suivi vaccinal dans ce cadre.

Les sérologies de contrôle doivent être réalisées 15 jours minimum après la troisième injection de la primo vaccination et 15 jours minimum après le rappel de 1 an.

Les résultats sont à interpréter en fonction du temps écoulé depuis la dernière injection.

- Pour les personnes travaillant dans les laboratoires, une surveillance sérologique tous les 6 mois est recommandée.
- **Pour les personnes manipulant des Chiroptères : une surveillance sérologique tous les ans avant la saison de capture (printemps) est fortement recommandée.**
- Conduite à tenir en fonction du résultat sérologique
 - **Taux d'anticorps antirabiques (Acar) < 1 UI/ml :
rappel et contrôle sérologique minimum 15 jours plus tard ;**
 - **Acar > ou = 1 UI/ml
contrôle sérologique l'année suivante.**

D'un point de vue général, un titre supérieur ou égal à 0,5 UI/ml est communément admis comme le taux d'anticorps indiquant une séroconversion correcte (taux dit « protecteur ») dans le cadre de la protection vis à vis des isolats de lyssavirus de génotype 1. Il s'agit d'une valeur empirique, validée seulement par l'observation, et donc d'avis d'experts. Il n'existe pas de validation scientifique de la valeur protectrice de ces titres en cas d'exposition aux virus EBLV. Nous préconisons donc un titre plus élevé (1 UI/ml) comme seuil de séroconversion correcte en raison des éléments décrits plus haut sur l'absence de protection croisée complète. Il s'agit ici d'avis d'experts.

- Cas particuliers des sujets répondant peu ou pas aux rappels itératifs

Il peut arriver que certaines personnes, ayant présenté une séroconversion précédemment, aient des taux d'anticorps antirabiques faibles et surtout qui ne s'élèvent pas même après des rappels. Dans ce cas, dans la mesure où les anticorps neutralisants sont les seuls éléments mesurables qui permettent d'évaluer la protection, même de façon incomplète, l'exposition aux virus des Chiroptères devrait être limitée, et **arrêtée dès que le taux d'anticorps est inférieur à 1 UI/ml.**

5.2-Conduite à tenir en cas d'exposition aux virus des Chiroptères :

5.2.1-Pour les personnes déjà vaccinées de façon préventive

Il est impérativement recommandé de pratiquer un rappel immédiat et 2 modalités peuvent se présenter :

- on dispose d'un résultat sérologique antérieur datant de moins d'un an supérieur ou égal à 1 UI/ml : une dose de vaccin sera administrée à J0, et un contrôle sérologique effectué après J15.
- on ne dispose pas de ce résultat sérologique ou le résultat est inférieur à 1 UI/ml : deux doses de vaccin seront administrées, l'une à J0, l'autre à J3 et une prise de sang sera pratiquée à J7 pour contrôler les anticorps antirabiques et évaluer la suite de la prise en charge thérapeutique (poursuite ou non du protocole post-exposition).

En cas de résultat sérologique insuffisant (inférieur à 1 UI/ml), le protocole vaccinal post-exposition sera poursuivi [voir annexe 2] et un contrôle sérologique effectué au minimum 15 jours après la fin du traitement.

Dans le cas particulier de personnes exposées fréquemment (c'est à dire de chiroptérologues mordus de manière récurrente, du fait de la pratique de cette activité de loisirs qui peut être hebdomadaire), il paraît illusoire voire contre productif de proposer un rappel à chaque exposition (surtout hebdomadaire), d'autant plus que les conséquences d'injections itératives pour la santé de ces personnes ne sont pas connues. Ces personnes se contaminant régulièrement devraient être fortement sensibilisées aux moyens de se protéger voire être dissuadées de manipuler des chauves-souris. Il est néanmoins indispensable que ces personnes soient suivies par un CAR. Ces situations constituent des cas particuliers pour lesquels aucune donnée ou étude ne permet de proposer une conduite à tenir générale à appliquer dans tous les cas de figure. Une attitude thérapeutique doit être décidée au cas par cas par le CAR en relation avec le CNR en attendant la disponibilité de données scientifiques sur l'évolution du titre en anticorps chez ces personnes et particulièrement de la correspondance entre les titres obtenus envers les souches de géotype 1 (CVS) et les titres envers les isolats de type EBLV.

5.2.2-Pour les personnes non vaccinés préventivement

Ce cas de figure ne devrait en principe plus se rencontrer... **Il ne faut pas manipuler de chauves-souris si l'on n'est pas vacciné contre la rage.**

Sinon, il est impérativement recommandé de pratiquer une vaccination associée à une sérothérapie (Imogam® 20 UI/Kg en infiltration locale ou IM avant le 7^e jour de traitement).

5.3-L'information

5.3.1-Généralités

L'idéal dans ce schéma de conduite à tenir en cas de morsure de chauve-souris serait bien sûr de n'avoir jamais de morsure de chauves-souris à traiter. Cet objectif sera impossible à atteindre complètement mais on peut supposer qu'une bonne information, bien rédigée, bien ciblée et bien adaptées aux cibles identifiées et aux schémas déjà anticipés, devrait permettre de les réduire à leur portion congrue. Les deux cibles essentielles sont les chiroptérologues, tout particulièrement ceux participant au réseau d'épidémiosurveillance de la rage des Chiroptères et les centres de traitement antirabique. Les messages ne seront pas les mêmes car d'un côté les chiroptérologues s'exposent aux morsures et de l'autre les responsables des CAR reçoivent les personnes mordues.

5.3.2 Personnes manipulant des chauves-souris

La particularité du réseau d'épidémiosurveillance de la rage des Chiroptères en France est lié au fait qu'il repose sur un réseau de bénévoles, réseau préexistant, initialement destiné uniquement à l'étude et à la protection des chauves-souris. Ce réseau s'est organisé au début des années 1980. Sa première réunion formelle date de janvier 1983, avec ensuite des réunions bisannuelles, la 10^{ème} en mars 2004. La rage y est régulièrement évoquée. Bien sûr, le public s'est en partie renouvelé durant ces années mais l'information existe pour les chiroptérologues intéressés. L'expérience prouve cependant que les messages devraient être encore plus incitatifs, tout particulièrement pour les personnes conduites à manipuler des Chiroptères et celles associées directement au réseau. Le guide des bonnes pratiques des chiroptérologues (voir annexe 3) correspond à l'engagement minimum auquel on est en droit de s'attendre dans ce contexte.

5.3.3 Centres de traitement antirabique

Au niveau des CAR, le besoin correspond plutôt à un ensemble de fiches techniques sur les conduites à tenir en fonction des schémas d'exposition. Comme les connaissances et les protocoles de vaccination et de traitement peuvent se modifier selon l'évolution des données scientifiques, il faut aussi leur assurer un accès facile à une source qui permettra la mise à jour automatique de ces fiches.

5.3.4 Sources d'information

Plusieurs sources d'information existent déjà. Si les deux catégories d'acteurs précédentes peuvent recevoir des bulletins d'information et des périodiques spécialisés, il semble aussi essentiel qu'ils aillent aussi eux-mêmes visiter des sites dédiés à ces questions.

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>)

- les mises au point du Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) disponible sur le site www.invs.sante.fr/beh
- 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.
- 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 Chiro.

5.3.5 Bilan

Un des paradoxes à éviter serait que trop d’information circule mais sans échange entre les divers acteurs. Les divers sites et bulletins correspondent chacun à un public particulier. Il est légitime que chacun continue à travailler avec ses propres outils. Inversement, il est aussi nécessaire que tous se connaissent et croisent leurs réseaux. Une bonne façon serait de créer des réunions communes, qu’il s’agisse de la rencontre annuelle des CAR ou des rencontres bisannuelles Chiroptères de la SFEPM. Des stages de sensibilisation, comme celui organisé en juin 2003 par l’Afssa Nancy, en est un exemple possible. Ce stage, destiné d’abord aux agents des services vétérinaires, avait aussi réuni des chiroptérologues et le médecin du CAR de Nancy, pour le plus grand bénéfice de tous.

6-Propositions d'axes de recherche

6.1-Mise au point d'un test spécifique de séroneutralisation à EBL

Un tel test basé sur une adaptation du test RFFIT est actuellement utilisé en routine au CNR de la rage pour les enquêtes épidémiologiques chez les chauves-souris. Il permet de doser spécifiquement les anticorps neutralisants anti EBLV1 et anti EBLV2 dans le sérum.

Dans le cadre d'une utilisation chez l'homme, certains aspects devront être développés afin de s'assurer de la comparabilité des résultats au niveau international (ex : élaboration de sérums de référence EBLV1 et EBLV2, échanges interlaboratoires).

6.2-Suivi des chiroptérologues

L'analyse périodique par le CNR de la rage des anticorps anti EBLV1 et EBLV2 après vaccination et lors de contamination des chiroptérologues permettra d'obtenir des informations concernant le taux d'anticorps neutralisants de manière croisée les virus de génotype 1 et ceux de génotype 5 et 6 sur une cohorte de plus de 100 personnes, avec leur consentement éclairé selon la réglementation en vigueur. Une étude ciblée sur la vitesse de décroissance des titres en anticorps anti-EBLV1 et EBLV2 devrait aussi être envisagée. La constitution d'une telle banque de données serait un pas décisif vers la définition d'une grille de décision et de normes de titre basées spécifiquement sur les titres envers EBLV1 et/ou EBLV2.

6.3-Développement d'un vaccin adapté

Nous avons déjà vu que le vaccin actuel protégeait mais avec une efficacité moindre. Nous ne sommes donc pas totalement dépourvus de produits thérapeutiques.

La production d'un vaccin adapté à la rage des chiroptères est un thème récurrent. Plusieurs publications et brevets ont montré la faisabilité de vaccins spécifiques. Il n'existe donc pas de difficulté technique. Il existe d'ailleurs dans nos laboratoires des souches de virus EBLV1 et EBLV2 parfaitement adaptées à la culture cellulaire et qui pourraient présenter un intérêt pour une production vaccinale classique. Cependant, on se heurte à un problème de taille de marché qui rend un tel produit inintéressant pour les producteurs. La possibilité de bénéficier du soutien aux médicaments orphelins devrait être explorée.

6.4-Développement d'immunoglobulines anti lyssavirus de Chiroptères

Ce type de production est techniquement envisageable. Une fois de plus la taille du marché semble être un obstacle au développement d'un tel produit. L'obtention de la désignation de **médicament orphelin** devrait être recherchée. Elle procurerait au produit un avantage commercial.

6.5-Etude de la pathogénie des lyssavirus de Chiroptères

Il apparaît au travers de l'analyse rétrospective des données épidémiologiques que les lyssavirus de chiroptères soient moins pathogènes pour les mammifères terrestres non volants que les lyssavirus de carnivores. Des études pratiquées sur des modèles animaux (ex : souris) ou *in vitro* ont documenté plus avant cet aspect. Certains mécanismes, en particulier le déclenchement d'une apoptose (mort cellulaire programmée) précoce des neurones infectés limitant la progression du virus de la périphérie vers le système nerveux central a été mis en évidence. La recherche de la susceptibilité à l'infection des animaux domestiques (ex : chats, moutons, chiens) et des animaux sauvages (carnivores sauvages) devrait être systématiquement entreprise.

6.6-Le réseau national d'épidémiosurveillance de la rage des Chiroptères en France

Ce réseau est fondé sur la collecte des cadavres de chauves-souris trouvés dans l'environnement humain, ainsi que sur les animaux entrés en contact avec l'Homme (avec un effectif de 190 chauves-souris étudiées en 2002 et 213 en 2003). L'échantillonnage des cadavres de chauves-souris qui reste faible comparé à la population de chauves-souris en France qui compte des dizaines de millions d'individus, suggère qu'il conviendrait d'améliorer la sensibilisation des acteurs de terrain qui collectent les chauves-souris et qui fonctionnent en volontariat et sur leur temps libre, développer les collaborations et améliorer l'aspect relationnel entre la population générale, les directions départementales des services vétérinaires et les chiroptérologues, informer les différents acteurs du réseau journalièrement, en maîtrisant la communication des cas. Pour parvenir à une meilleure connaissance de la prévalence des infections à Lyssavirus dans la population de chauves-souris française, il conviendrait de pérenniser le réseau d'épidémiosurveillance.

6.7-Surveillance des colonies de chauves-souris susceptibles d'être porteuses de Lyssavirus

Une meilleure connaissance du mode de transmission des Lyssavirus au sein des colonies de chauves-souris vectrices des virus EBL1 et EBL2 nécessiterait la surveillance sanitaire de sérotines communes au sein d'une colonie de chauves-souris où un diagnostic positif de rage a

été posé, cette surveillance étant effectuée en étroite collaboration entre la direction départementale des services vétérinaires, les chiroptérologues locaux valablement vaccinés contre la rage et le laboratoire chargé de l'étude.

Au cours de la période de surveillance sanitaire, les cadavres de chauves-souris trouvés à proximité de la colonie seront analysés à l'aide des techniques de diagnostic de rage référencées par l'OMS (culture cellulaire et test d'immunofluorescence). Des micro prélèvements de salive et sang réalisés sur les chauves-souris vivantes capturées puis relâchées par la suite, permettront de rechercher des traces de virus rabique dans la salive par culture cellulaire, l'ARN viral par RT-PCR et les anticorps par test FAVN adapté aux virus EBLs.

6.8-Etude de la pathogénicité des virus EBLs

Afin d'apprécier le risque de transmission des virus EBL1 et EBL2 isolés en Europe sur chauves-souris à l'Homme à partir d'espèces animales autres que les chauves-souris, des études expérimentales visant à préciser la capacité des virus EBL1 et EBL2 à infecter un modèle animal expérimental (carnivores sauvages et domestiques) seront étudiés à l'aide d'un stock de virus produit sur souris à partir des virus EBL1 et EBL2 respectivement isolés à partir de chauves-souris diagnostiquées positives en France et au Royaume Uni.

6.9-Epidémiologie moléculaire des virus EBL1 et EBL2 en Europe

Afin de mieux connaître la transmission et la distribution géographique des espèces vectrices des virus EBL1 et EBL2 au sein des chauves-souris en Europe et d'appréhender le mode de circulation des différents virus, un réseau européen de recueil des séquences génomiques des virus EBLs sera constitué. Une partie du génome codant la nucléoprotéine (N) et la glycoprotéine (G) des Lyssavirus isolés en Europe sera séquencée. L'analyse phylogénétique des séquences N et G contre des séquences nucléotidiques regroupant les 7 génotypes, extraites d'une base de données internationale GenBank, sera réalisée et sera accessible dans une base de donnée européenne.

7- Synthèse des travaux du groupe

7.1-Epidémiologie des Lyssavirus des Chiroptères

En fonction des espèces, les chauves-souris peuvent être infectées par différents virus du genre *Lyssavirus* et la situation est variable selon les continents. Les virus du génotype 1 (rage classique et donc souches servant à fabriquer le vaccin), ne sont retrouvés que chez les Chiroptères du continent américain. Les virus des génotypes 2 et 4 sont retrouvés chez les Chiroptères africains et le génotype 7 en Australie.

En Europe, les génotypes 5 (EBLV1) et 6 (EBLV2) sont les seuls virus retrouvés chez les chauves-souris autochtones, qui sont toutes insectivores. L'espèce qui semble la plus touchée parmi les 33 recensées est la Sérotine commune. Toutes les espèces sont protégées en France.

L'infection chez l'animal peut être asymptomatique, avec mise en évidence des antigènes et du génome viral sans isolement de virus infectieux, situation probablement loin d'être anecdotique, ou bien donner une maladie sans signes pathognomoniques, avec des troubles du comportement.

Toutefois la situation réelle est difficile à apprécier. En effet la plupart des observations reposent sur les seules analyses des chauves-souris envoyées au laboratoire pour diagnostic, dans le cadre d'un réseau de surveillance passif dont les chiroptérologues amateurs et bénévoles représentent le facteur essentiel et déterminant, même si ce n'est pas leur mission première. Il est donc important que la Collectivité reconnaisse cette mission d'intérêt public qu'ils assurent.

De 1989 au 30 septembre 2004, 20 chauves-souris autochtones ont été diagnostiquées enragées en France par un virus EBLV1 de sous-type b et de sous-type a depuis 2002. La situation est donc évolutive en fonction du temps. Ces statistiques reflètent le degré de vigilance plutôt que la situation réelle.

7.2-Exposition au risque

De 1977 à 2004, quatre observations de rage humaine après morsure de chauves-souris ont été décrites en Europe chez des personnes non vaccinées préventivement et non traitées après exposition. L'expression clinique était en tout point identique à la rage classique induite par les Carnivores non volants, maladie toujours mortelle quand elle est déclarée, mais dont la longue incubation permet d'instaurer un traitement post-exposition efficace.

L'exposition de la population générale, considérée comme négligeable dans la vie courante, est liée aux contacts directs avec les chauves-souris, essentiellement pour des personnes ramassant une chauve-souris à terre et souhaitant l'aider, ou découvrant des chauves-souris sous leur toit et décidant de les éliminer sans précaution et dans l'ignorance de leur statut d'animal protégé.

En fait, les principales populations à risque d'exposition aux lyssavirus des chauves-souris sont les chiroptérologues (300 à 400 personnes), et parmi eux surtout ceux qui manipulent ces animaux (environ la moitié), et le personnel de soin pour la faune sauvage. Les autorisations de capture sont annuelles et délivrées par la Préfecture.

Les morsures sont fréquentes lors de cette activité. Elles sont souvent de petite taille, et peuvent être négligées. La perception du risque est assez faible dans ces populations à risque, d'où l'absolue nécessité d'accompagner les mesures de vaccination préventive et de surveillance de mesures d'informations ciblées sur les chiroptérologues.

7.3-Efficacité de la vaccination préventive et des traitements post-exposition

Les vaccins antirabiques sont fabriqués à partir de souches de virus de génotype 1 (souches de la rage classique donc éloignées des virus européens de chauves-souris appartenant aux génotypes 5 (EBLV1) et 6 (EBLV2), et sont produits soit sur cellules de lignée continue Vero, soit sur cellules purifiées d'embryon de poulet, soit sur cellule diploïde humaine. Tous sont inactivés. Les immunoglobulines antirabiques sont soit d'origine humaine, soit d'origine équine.

La tolérance tant des vaccins que des immunoglobulines est excellente au vu de l'ensemble des données de la littérature et des données de pharmacovigilance au niveau mondial.

Les études d'efficacité *in vitro* ou chez l'animal montrent un niveau de protection conféré par les vaccins systématiquement plus important pour EBLV2 que pour EBLV1. Par ailleurs l'efficacité des immunoglobulines d'origine équine semble supérieure à celle des immunoglobulines d'origine humaine.

Cependant, aucun cas de rage humaine due aux lyssavirus des chauves-souris n'a été rapporté chez les personnes régulièrement exposées, mais correctement vaccinées de façon préventive et ayant reçu un traitement post exposition conformément au protocole en vigueur validé.

7.4-Recommandations

- ◆ **En conséquence, non seulement la vaccination préventive est fortement recommandée pour toutes les personnes manipulant des Chiroptères, mais seules les personnes vaccinées contre la rage et ayant fait la preuve d'une séroconversion devraient être habilitées à les manipuler.**

Ces personnes devraient également être informées des moyens de protection permettant de réduire les risques d'exposition au virus et être suivies par un centre antirabique.

- ◆ De par leur activité, et de façon bénévole, les chiroptérologues ont une implication forte dans la surveillance de cette zoonose, dont ils sont de plus les principaux acteurs. Le Groupe de Travail recommande donc la **gratuité** de la vaccination préventive et

des contrôles sérologiques. **Ces contrôles devront être centralisés dans un premier temps au CNR.** Ainsi, les résultats des dosages des anticorps neutralisants antirabiques dans cette population particulière seront utiles à l'amélioration des connaissances au bénéfice de la collectivité toute entière.

- ◆ Le protocole de vaccination préventive recommandé comprend 3 injections (J0, J7 et J28 ou 21) et un rappel un an après.

La surveillance sérologique comprend le dosage des anticorps par une technique de neutralisation pratiquée au CNR de la rage. Les sérologies de contrôle doivent être réalisées au minimum 15 jours après la 3^{ème} injection de la primo vaccination ou 15 jours après le rappel.

- ◆ Une surveillance sérologique annuelle (avant la saison de capture des chauves-souris) est recommandée chez les chiroptérologues et détermine, en fonction du taux d'anticorps, la fréquence des rappels, voire même la recommandation de cesser toute exposition aux Chiroptères si le taux d'anticorps est inférieur à 1 UI/ml.

- ◆ **En cas d'exposition, pour les personnes déjà vaccinées préventivement, il sera recommandé un rappel immédiat et 2 modalités peuvent se présenter:**

- on dispose d'un résultat sérologique antérieur datant de moins d'un an supérieur ou égal à 1 UI/ml : une dose de vaccin sera administrée à J0, et un contrôle sérologique effectué après J15.

- on ne dispose pas de ce résultat sérologique ou le résultat est inférieur à 1 UI/ml : deux doses de vaccin seront administrées, l'une à J0, l'autre à J3 et une prise de sang sera pratiquée à J7 pour contrôler les anticorps antirabiques et évaluer la suite de la prise en charge thérapeutique (poursuite ou non du protocole post-exposition).

En cas de résultat sérologique insuffisant (inférieur à 1 UI/ml), le protocole vaccinal post-exposition sera poursuivi [voir annexe 2] et un contrôle sérologique effectué au minimum 15 jours après la fin du traitement.

- ◆ Dans le **cas particulier** des chiroptérologues mordus de manière récurrente, **ces personnes devraient** être fortement sensibilisées aux moyens de se protéger voire être dissuadées de manipuler des chauves souris. **Il est néanmoins indispensable que ces personnes soient suivies par un CAR. Ces situations constituent des cas particuliers pour lesquels aucune donnée ou étude ne permet de proposer une conduite à tenir générale. Une attitude thérapeutique doit être décidée au cas par cas par le CAR en relation avec le CNR en attendant la disponibilité de données scientifiques sur l'évolution du titre en anticorps chez ces personnes et particulièrement de la correspondance entre les titres obtenus envers les souches de génotype 1 (CVS) et les titres envers les isolats de type EBLV.**

- ◆ Pour les personnes non vaccinées préventivement, cas de figure qui ne devrait plus en principe être rencontré chez les chiroptérologues manipulant des animaux, le traitement post exposition associé à une sérothérapie sera prescrit.

- ◆ Une information spécifique doit être menée d'une part en direction des chiroptérologues, d'autre part en direction des CAR qui les suivent. Elle repose sur la rédaction d'un guide des bonnes pratiques et de fiches de CAT en cas d'exposition. Elle doit être doublée par une diffusion des informations spécifiques aux lyssavirus des chauves-souris sur les sites des CAR et les différents sites de protection des mammifères et associations.

BIBLIOGRAPHIE

Amengual B, Whitby JE, King A, Cobo JS, Bourhy H. Evolution of European bat lyssaviruses. *J Gen Virol.* 1997; 78: 2319-2328.

Anonymous. Human rabies-Kenya, *MMWR*, 1983; 32: 494-495.

Anonymous. Human rabies prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 1999; 48: 1-21.

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

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

Arthur L, Lemaire M, Les chauves-souris maîtresses de la nuit. Delachaux et Niestlé, Lausanne, Paris, 1999.

Arya SC. Therapeutic failures with rabies vaccine and rabies immunoglobulin. *Clin Infect Dis.* 1999 ; 29: 1605.

Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France du 8 juin 2001 concernant les recommandations pour limiter l'exposition du public aux virus de la rage des chauves-souris, *BEH.* 2001 ; 39 : 193.

Badrane H, Bahloul C, Perrin P, Tordo N. Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J Virol.* 2001; 75: 3268-3276

Botvinkin AD, Kuz'min IV, Chernov SM. The experimental infection of bats with lyssavirus serotypes 1 and 4. *Vopr Virusol.* 1992; 37: 215-218.

Bourhy H, Kissi B, Lafon M, Sacramento D, Tordo N. Antigenic and molecular characterization of bat rabies virus in Europe. *J Clin Microbiol.* 1992; 30: 2419-2426.

Bourhy H, Kissi B, Tordo N. Molecular diversity of the Lyssavirus genus. *Virology.* 1993; 194: 70-81.

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

Bruyère-Masson V, Arthur L, Barrat J, Cliquet F. Les données actuellement disponibles sur les populations de Chiroptères autochtones, leur situation épidémiologique au regard de la rage, *BEH.* 2001 ; 39 : 191-192.

Bunschoten H, Klapmuts RJ, Claassen IJ, Reyneveld SD, Osterhaus AD, Uytdehaag FG. 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.* 1989; 70: 1513-1521.

Celis E, Ou D, Dietzschold B, Koprowski H. Recognition of rabies and rabies-related viruses by T cells derived from human vaccine recipients. *J Virol.* 1988; 62: 3128-3134.

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

Comité OMS d'Experts de la rage, Huitième rapport, OMS, Série de rapports techniques. 1992 ; 824 : 1-91.

Conomy JP, Leibowitz A, McCombs W, Stinson J. Airborne rabies encephalitis : demonstration of rabies virus in the human central nervous system. *Neurology* 1977; 27: 67-69.

Dietzschold B, Tollis M, Rupprecht CE, Celis E, Koprowski H. Antigenic variation in rabies and rabies-related viruses: cross-protection independent of glycoprotein-mediated virus-neutralizing antibody. *J Infect Dis.* 1987 ; 156 : 815-822.

Echevarria JE, Avellon A, Juste J, Vera M, Ibanez C. Screening of active lyssavirus infection in wild bat populations by viral RNA detection on oropharyngeal swabs. *J Clin Microbiol.* 2001 ; 39 : 3678-3683.

Fekadu M, Shaddock JH, Sanderlin DW, Smith JS. Efficacy of rabies vaccines against Duvenhage virus isolated from European house bats (*Eptesicus serotinus*), classic rabies and rabies-related viruses. *Vaccine.* 1988; 6: 533-9.

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

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

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

Gibbons RV, Holman RC, Mosberg SR, Rupprecht CE. Knowledge of bat rabies and human exposure among United States cavers. *Emerg Infect Dis.* 2002 ; 8: 532-534.

Hanlon CA, DeMattos CA, DeMattos CC, Niezgoda M, Hooper DC, Koprowski H, Notkins A, Rupprecht CE. Experimental utility of rabies virus-neutralizing human monoclonal antibodies in post-exposure prophylaxis. *Vaccine.* 2001; 19: 3834-3842.

Hanna JN, Carney IK, Smith GA, Tannenberg AE, Deverill JE, Botha JA, Serafin IL, Harrower BJ, Fitzpatrick PF, Searle JW. Australian bat lyssavirus infection: a second human case, with a long incubation period, *Med J Aust.* 2000; 172: 597-599.

Hemachudha T, Mitrabhakdi E, Wilde H, Vejabhuti A, Siripataravanit S, Kingnate D. Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. *Clin Infect Dis.* 1999; 28: 143-144.

Herzog M, Fritzell C, Lafage M, Montano Hirose JA, Scott-Algara D, Lafon M. T and B cell human responses to European bat lyssavirus after post-exposure rabies vaccination. *Clin Exp Immunol.* 1991; 85: 224-230.

Jaiaroensup W, Lang J, Thipkong P, Wimalaratne O, Samranwataya P, Saikasem A, Chareonwai S, Yenmuang W, Prakongsri S, Sitprijia V, Wilde H. Safety and efficacy of purified Vero cell rabies vaccine given intramuscularly and intradermally (results of a prospective randomized trial). *Vaccine.* 1998; 16: 1559-1562.

Jallet C, Jacob Y, Bahloul C, Drings A, Desmezieres E, Tordo N, Perrin P. Chimeric lyssavirus glycoproteins with increased immunological potential. *J Virol.* 1999 ; 73 : 225-233.

Jones RL, Froeschle JE, Atmar RL, Matthews JS, Sanders R, Pardalos J, Moeller L, Chin JE, Famula M, Briggs DJ, Lang J. Immunogenicity, safety and lot consistency in adults of a chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine : a randomized, double-blind trial with human diploid cell rabies vaccine. *Vaccine.* 2001;19: 4635-4643.

Kappeler A. Bat rabies surveillance in Europe. *Rabies Bull Europe.* 1989 ; 13 : 12-13.

Klietmann W, Klietmann B, Cox J, Charbonnier C. Effectiveness and tolerance of pre- and post exposure treatment with purified inactivated rabies vaccine prepared on Vero cell line. *Vaccine.* 1988; 6: 39-43.

Lafon M, Herzog M, Sureau P. Human rabies vaccines induce neutralising antibodies against the European bat rabies virus (Duvenhage). *Lancet.* 1986; 2: 515.

Lafon M, Bourhy H, Sureau P. Immunity against the European bat rabies (Duvenhage) virus induced by rabies vaccines: an experimental study in mice. *Vaccine.* 1988; 6: 362-368.

Lang J, Attanath P, Quimbao B, Singhasivanon V, Chanthavanich P, Montalban C, Lutsch C, Pepin-Covatta S, Le Mener V, Miranda M, Sabchareon A. Evaluation of the safety, immunogenicity and pharmacokinetic profile of a new highly purified, heat-treated equine rabies immunoglobulin, administered either alone or in association with a purified Vero-cell rabies vaccine. *Acta Trop.* 1998 ; 70: 317-333.

Lang J, Cetre JC, Picot N, Lanta M, Briantais P, Vital S, Le Mener V, Lutsch C, Rotivel Y. Immunogenicity and safety in adults of a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV) : a randomized, double-blind trial with purified Vero-cell rabies vaccine (PVRV). *Biologicals.* 1998; 26: 299-308.

Messenger SL, Rupprecht CE, Smith JS. Bats, Emerging Virus Infections, and the Rabies Paradigm, in T Kunz & MB Fenton, *Bat Ecology*, Chicago University Press, Chicago. 2003: pp 622-679.

Montano-Hirose JA, Lafage M, Weber P, Badrane H, Tordo N, Lafon M. Protective activity of a murine monoclonal antibody against European bat lyssavirus 1 (EBLV1) infection in mice. *Vaccine*. 1993; 11: 1259-1266.

Müller WW. Review of reported rabies case data in Europe to the WHO Collaborative Centre Tübingen from 1977 to 1990. *Rabies Bull Europe*. 1990; 14: 10-12.

Müller WW. Review of reported rabies case data in Europe to the WHO Collaborative Centre Tübingen from 1977 to 1998. *Rabies Bull Europe*. 1998; 22: 12-19.

Müller WW. Review of reported rabies case data in Europe to the WHO Collaborative Centre Tübingen from 1977 to 2000. *Rabies Bull Europe*. 2000; 24: 11-19.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ. *Veterinary Virology*, third edition, Academic Press, London, 1999.

Pérez-Jordà JL, Ibanez C, Munoz-Cervera M, Téllez A. Lyssavirus in *Eptesicus serotinus* (Chiroptera : Vespertilionidae). *J Wild Dis*. 1995; 31: 372-377.

Perrin P, Joffret ML, Zanetti C, Bourhy H, Gontier C, Fritzell C, Leclerc C, Sureau P. Rabies-specific production of interleukin-2 by peripheral blood lymphocytes from human rabies vaccinees. *Vaccine*. 1991; 9: 549-558.

Perrin P, Jacob Y, Aguilar-Sétien A, Loza-Rubio E, Jallet C, Desmézieres E, Aubert M, Cliquet F, Tordo N. Immunization of dogs with a DNA vaccine induces protection against rabies virus. *Vaccine*. 2000 ; 18 : 479-486.

Picard E, Berrat J, Tissot E, Barrat MJ, Bruyère V, Cliquet F. Genetic analysis of European Bat Lyssavirus Type 1 isolates from France. *Vet Record*. 2004 ; 154 : 589-595.

Picard E, Berrat J, Famose C, Cliquet F. découverte d'une sérotine commune enragée, dans le tarn en octobre 2003. BEMRAF 4/2003

Rabies Bulletin Europe. 4/2003

Rotivel Y, Goudal M, Bourhy H, Tsiang H. La rage des Chiroptères en France. Actualités et importance en santé publique. 2001. *BEH* ; 39 : 189-190.

Rupprecht C, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet Infect Dis*. 2002 ; 2: 327-343.

Schneider LG. Antigenic variants of rabies virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1982; 5: 101-107.

Scrimgeour EM, Mehta FR. Rabies in Oman : failed postexposure vaccination in a lactating woman bitten by a fox. *Int J Infect Dis.* 2001; 5: 160-162.

Serra-Cobo J, Amengual B, Abellan C, Bourhy H. European bat lyssavirus infection in spanish bat populations. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8: 413-420.

Shill M, Baynes RD, Miller SD. Fatal rabies encephalitis despite appropriate post-exposure prophylaxis. A case report. *N Engl J Med.* 1987; **316**: 1257-1258.

Soria Balthazar R, Blancou J, Artois M. Etude du virus de la rage isolé d'une chauve-souris européenne (*Eptesicus serotinus*): pouvoir pathogène pour les ovins et le renard roux. *Rev Méd Vét.* 1988 ; 139 : 615-621.

Wang XJ, Lang J, Tao XR, Shu JD, Le mener V, Wood SC, Huang JT, Zhao SL. Immunogenicity and safety of purified Vero-cell rabies vaccine in severely rabies-exposed patients in China. *Southeast Asian J trop Med Public Health.* 2000; 31: 287-294.

Wellenberg GJ, Audry L, Ronsholt L, Van der Poel WHM, Brusckke CJM, Bourhy H. Presence of European bat lyssavirus RNAs in apparently healthy *Rousettus aegyptiacus* bats. *Arch Virol.* 2002 ; 147 : 349-361.

WHO. La rage : techniques de laboratoire, 4^{ème} édition. Edité par F.-X. Meslin, M.M. Kaplan et H. Koprowski, Genève, 1999, pp 485.

WHO, 1992. Expert Committee on Rabies, 8th Report. World Health Organization, Geneva. Technical Report Series n° 824.

WHO recommandations on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies, WHO/EMC/ZOO.96.6, Geneva 1996, 1-26.

Wiktor TJ, Macfarlan RI, Reagan KJ, Dietzschold B, Curtis PJ, Wunner WH, Kiény MP, Lathe R, Lecocq JP, Mackett M, et al. Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing the rabies virus glycoprotein gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984; 81: 7194-7198.

Wiktor TJ, Gyorgy E, Schlumberger D, Sokol F, Koprowski H. Antigenic properties of rabies virus components. *J Immunol.* 1973 ; 110: 269-276.

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

Annexe 1 :Information à l'usage des personnes à risque d'exposition aux lyssavirus des chauves souris

SI VOUS AVEZ ETE MORDU OU GRIFFE PAR UNE CHAUVE-SOURIS :

Les **premiers soins** consistent à laver la plaie à grande eau et avec du savon, puis à appliquer un antiseptique. De plus, il est recommandé de vérifier si votre vaccination contre le **tétanos** est à jour (=1 dose de vaccin tous les 10 ans).

Un **contact avec le centre antirabique (liste consultable sur le site www.pasteur.fr)** dont vous dépendez géographiquement vous permettra de discuter de la nécessité ou non d'être vacciné contre la rage.

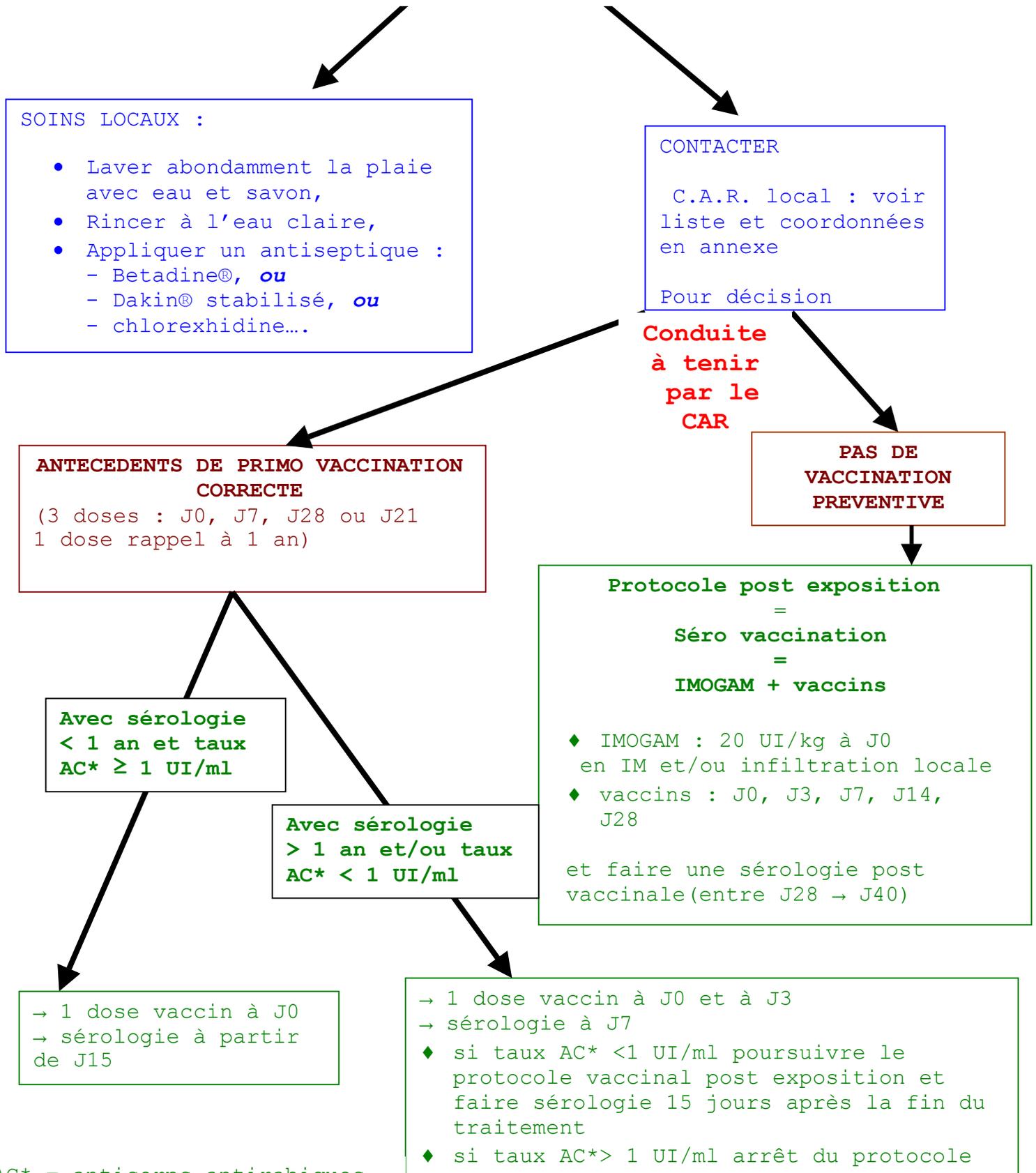
Selon les circonstances du contact avec les animaux il existe plusieurs possibilités de prise en charge (cf. tableau joint).

Remarque :

L'existence de cas particuliers peut parfois conduire le médecin du Centre antirabique à modifier les décisions de traitement.

Annexe 2 : Schéma de conduite pratique en cas de morsure ou de griffure par une chauve-souris

Conduite à tenir par le chiroptérologue



Annexe 3: Guide des Bonnes Pratiques pour l'Étude des Chiroptères

Le but de l'étude et de la protection des Chiroptères est d'augmenter les connaissances à leur sujet avec l'objectif d'améliorer leur image, de renforcer leur protection et de favoriser tout ce qui assure le maintien et le développement de leurs peuplements. Il renvoie au code de déontologie publié par la Société Française pour l'Etude et la Protection des Mammifères en 1988.

Le Guide des Bonnes Pratiques (GBP) pour l'Etude des Chiroptères s'articule en quatre points.

I – Respect de la réglementation

I – 1 - Toutes les espèces françaises et européennes sont protégées. Il est donc nécessaire de demander et d'obtenir une autorisation préalable et adaptée pour toute capture, manipulation, détention même provisoire et pour tout prélèvement de matériel biologique.

I – 2 - Les programmes d'études doivent être évalués de façon indépendante, au moins avant leur mise en œuvre puis après leur réalisation. Ceux nécessitant des autorisations administratives nationales sont évalués par le Conseil National de Protection de la Nature.

I – 3 - L'accès aux colonies et aux animaux doit respecter toutes les propriétés concernées, avec l'autorisation formelle des propriétaires, des responsables ou des gestionnaires des sites, et respect de leurs biens.

II – Protection des chiroptérologues

II– 1 – D'une manière générale, les chiroptérologues doivent se protéger de manière adaptée à leur travail.

II– 2 - Si des captures sont prévues, la vaccination préventive contre la rage est indispensable ; le port de gants, de type gants de jardin pour la contention des animaux et deux gants en latex l'un sur l'autre pour la manipulation des animaux, est souhaitable.

II – 3 - En cas de morsure, en premier lieu, la plaie doit être lavée à l'eau et au savon, abondamment rincée à l'eau puis désinfectée à la bétadine ou aux ammoniums quaternaires ; en deuxième lieu, il faut consulter un centre de traitement antirabique.

II – 4 - En cas de travail sous terre, les chiroptérologues doivent porter des équipements de protection adaptés (par exemple, casque, lampes, chaussures renforcées, cordes, matériel de secours, matériel de communication).

II – 5 - En cas de travail dans des endroits difficiles d'accès ou dangereux, ils doivent toujours être plusieurs et prévenir un tiers de leurs projets.

III-Protection des Chiroptères

III- 1 - Les résultats des programmes d'études doivent pouvoir être accessibles pour la communauté scientifique, en respectant si nécessaire une certaine discrétion sur des colonies sensibles ou des sites particuliers.

III – 2 - En cas d'intervention sur les animaux, le choix de la saison et du moment (colonie reproductrice, site d'hibernation, identification des individus, prise de prélèvements biologiques), doit être fait de manière à réduire les effets négatifs au minimum. Lors de capture au filet, le rythme de surveillance et la durée des sessions de capture doivent être choisis de manière à diminuer au maximum les risques pour les chauves souris.

III- 3 – Les Chiroptères étant des espèces fragiles, en cas de doute, leur protection doit toujours être prise en compte avant l'intérêt de l'étude. Chaque fois que possible, la manipulation des animaux doit être évitée .

IV – Remarques générales

IV – 1 - Les chiroptérologues peuvent mettre leurs compétences au service de la communauté. Des conventions ou des protocoles adaptés encadrent ces actions.

IV –2 - La communauté des chiroptérologues devrait être consultée sur les programmes de recherche envisagés, notamment sur l'opportunité et le choix des colonies, sur la pertinence des études par rapport à aux apports de connaissance,...

IV – 3 - Les communications en direction du grand public sur les risques de transmission de maladies par les chauves-souris devraient être effectuées en concertation avec la communauté des chiroptérologues. Ainsi, ces derniers doivent être à même de s'informer régulièrement afin d'être, à leur tour, à même de fournir une information claire, objective et actualisée.

Sites Internet à consulter

www.who.int/en/ (site de l'OMS)

www.oie.int/ (site de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale)

www.invs.sante.fr

www.afssa.fr le « Rapport sur la rage des chiroptères en France métropolitaine » est accessible en cliquant sur « publications », puis « éditions ».

www.agriculture.gouv.fr

Erreur! Signet non défini. site de l'Union Nationale des centres de soins pour la faune sauvage

www.sante.gouv.fr (cliquer sur « accès simplifié par thème », puis « maladies », puis « zoonoses »)

www.pasteur.fr (cliquer sur « informations maladies infectieuses » puis « rage »)

La liste des centres de traitement antirabiques est accessible sur ces deux derniers sites, aux rubriques « traitement après exposition » pour le premier, et « Centre de traitement antirabique » pour le second.

www.sfepm.org site de la Société française pour l'étude et la protection des mammifères

Glossaire des abréviations

ABL : Australian Bat Lyssavirus

ABLV : Australian Bat Lyssavirus

ACAR : Anticorps Antirabiques

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CAR : Centre Anti-Rabique

CNR : Centre National de Référence

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

CVS : Challenge Virus Strain

DDSV : Direction Départementale des Services Vétérinaires

DGAI : Direction Générale de l'Alimentation

EBL : European Bat Lyssavirus

EBLV : European Bat Lyssavirus

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ERA : Evelyn- Rockitnicki Abelseth

FAVN: Fluorescent Antibody Virus Neutralisation (test)

IL : Inter Leukine

LEP : Low Egg Passage

NIH : National Institut of Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PM : Wistar Pitman Moore 1503 3M

PSUR : rapport périodique de synthèse de pharmacovigilance

PV : Pasteur Virus

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RFFIT : Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test

RT-PCR : Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction

SFEPM : Société Française pour l'Etude et la Protection des Mammifères

UI : Unités Internationales