
RÉALISATION D'UNE ENQUÊTE EN VUE DE DÉTERMINER L'ÉTAT DES LIEUX DE LA VACCINATION ANTIRABIQUE DES VÉTÉRINAIRES FRANÇAIS ET RÉALISATION D'UN SITE INTERNET

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2006
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Ghislain, Antoine BOURDELOUX
Né, le 21 septembre 1979 à BRIVE LA GAILLARDE (Corrèze)

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Stéphane BERTAGNOLI

JURY

PRESIDENT :
M. Christophe PASQUIER

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Stéphane BERTAGNOLI
M. Romain VOLMER

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Christophe PASQUIER

Professeur des universités,
Praticien hospitalier de l'Hôpital Purpan, Toulouse
Service de virologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommages respectueux.

A notre jury de thèse

Monsieur le Docteur Stéphane BERTAGNOLI

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Service de pathologies infectieuses

Qui nous a encouragé dans la réalisation de ce travail
Et offert une écoute, une disponibilité et une aide de premier ordre.
Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

Monsieur le Docteur Romain VOLNER

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Service de pathologies infectieuses

Qui a bien voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse.
Remerciements.

A la mémoire de Madame le Professeur Frédérique MESSUD-PETIT

Qui a cru en ce projet et nous a donné les moyens de le réaliser.

A mes parents, pour votre amour inconditionnel, votre soutien indéfectible, durant ces très (trop ?) nombreuses années. Que vous puissiez trouver en ce travail le témoignage de ma gratitude et de mon amour pour vous.

A ma petite (grande ?) sœur Sarah. Nos multiples disputes n'ont pas eu raison de la fierté que j'ai de t'avoir eu pour modèle. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Que tout le monde sache que sans toi, je n'aurais pas trouvé la confiance en moi aux moments-clefs de doute.

A mes grands-parents. Manie, si je m'occupe de chiens et de chats, c'est bien grâce à toi. Pépé et Mémé, merci pour cet attachement aux racines, à la terre et pour les notions de respect qui en découlent.

A Françoise et Jean-Pierre pour m'avoir accueilli comme un fils.

A ma famille qui s'élargit.

A Pierre, Pierrot. Tu n'es pas au titre de la famille, pourtant toi, le cousin, l'ami de toujours, le frère, tu mérites bien une place à part. Sans toi, ce travail n'aurait pas vu le jour. Merci pour ton aide, ton soutien, et le reste qui se passe de mots.

A Olivier. Toi aussi, vieux frère, merci pour tous ces souvenirs et tout ce qui reste à écrire.

A Emilie, Condor, Julien, Manu. Comment aurais-je survécu à Paris sans vous ?

A Nico. Tu es le grand absent aujourd'hui, mais tu es dans mon cœur. Pensées, Mr Moal.

A Seb, pour m'avoir fait découvrir la Corse, la générosité de ses habitants et chez Tonton.

A Flunch, pour ta bonne humeur, ta cuisine et la spécialité de Pépé

A Mélanie, pour ta gentillesse et ton sourire si toulousains.

A JR, pour m'avoir prouvé que les valeurs qui m'ont été inculquées (comme la confiance...) pouvaient toujours être d'actualité. Merci samouraï.

A Jean-Yves, pour avoir été plus qu'un D2, un pote.

A Petra (et Damien), pour tant et tant de choses. Amis encore longtemps, malgré les frontières s'il le faut.

A Hélène et Vincent pour ces moments magiques de cinquième année (on est un couple normal finalement). Soyez heureux.

A Cédric, poète Erasmus. Que le succès couronne tes entreprises.

A mes Doc' : Dougy, Fabien, Pat', Baldach', Max, Titi, Tony

A Franck. Même si le temps nous éloigne de l'école communale, il n'en efface toujours pas les souvenirs. Et tu vois, même les thèses ont une fin.

A Hélène et Laure. Merci mesdames, votre gentillesse n'a d'égal que votre efficacité.

A Laurette, Becquie, Johnny, Mishka et Nouc hka.

A Bibi et Sécotine.

A ceux qui viendront.

A ceux qui ne sont pas cités ici mais que je porte dans mon cœur.

Aux autres....

« Vous êtes belles, mais vous êtes vides, leur dit-il encore. On ne peut pas mourir pour vous. Bien sûr, ma rose à moi, un passant ordinaire croirait qu'elle vous ressemble. Mais à elle seule elle est plus importante que vous toutes, puisque c'est elle que j'ai arrosée. Puisque c'est elle que j'ai mise sous globe. Puisque c'est elle que j'ai abritée avec un paravent. Puisque c'est elle dont j'ai tué les chenilles (sauf les deux ou trois pour les papillons). Puisque c'est elle que j'aie écoutée se plaindre, ou se vanter, ou même quelquefois se taire. Puisque c'est ma rose.

[...]

Voici mon secret. Il est très simple : on ne voit bien qu'avec le cœur. L'essentiel est invisible pour les yeux ».

Antoine de St-Exupéry.

Le Petit Prince

A ma rose, mon amour, ma vie.

A Diane.

TABLE DES MATIERES

I-	Historique de la vaccination antirabique :	7
A-	La rage avant le XIXème siècle:	7
B-	Galtier et Pasteur, inventeurs du vaccin antirabique:	13
C-	Le XXème siècle, la technologie au service de la vaccination :	17
1.	Du vaccin pastorien au vaccin moderne :	17
2.	Perspectives d'évolution :	19
II-	Le risque rabique en France :	24
A-	Un risque en constante diminution au cours des années :	24
1.	La rage des rues : un risque majeur devenu mineur :	24
2.	La rage vulpine : une menace jugulée :	26
a)	Epidémiologie synthétique :	26
b)	Les acteurs de la surveillance épidémiologique et de la lutte :	27
c)	Les actions sur les animaux domestiques :	29
d)	Les actions sur les animaux sauvages :	31
e)	De 1968 à 2001 : de l'apparition à l'éradication.	34
B-	Mais un risque toujours d'actualité :	37
1.	La rage citadine : la menace des importations	37
2.	La rage vulpine : la menace aux frontières.	41
3.	La rage des chauves-souris : une zoonose émergente, un risque limité.	44
a)	Epidémiologie synthétique :	44
b)	Evaluation du risque en France :	46
C-	Les catégories socio-professionnelles les plus exposées au risque et les moyens de s'en protéger :	50
1.	Exposition en fonction du risque :	50
a)	La rage canine :	50
b)	La rage vulpine :	50
c)	La rage des chiroptères :	51
2.	Les mesures de prévention et de traitement :	51
a)	Les mesures de prévention :	51
b)	Les mesures de traitement :	52
III-	Réalisation d'une enquête en vue de déterminer l'état des lieux de la vaccination antirabique des vétérinaires français et réalisation d'un site Internet :	54
A-	Présentation de l'enquête :	54
1.	Définition des objectifs :	54
2.	Définition des éléments statistiques :	54
B-	Matériel et méthode :	55
1.	Elaboration du questionnaire et du site Internet :	55
2.	Les questionnaires :	55
C-	Résultats de l'enquête :	57
1.	Etat des lieux de la vaccination antirabique des vétérinaires français en activité :	57
a)	Taille de l'échantillon et analyse statistique :	57
b)	Etude de l'influence du sexe sur le statut vaccinal :	57
c)	Influence de l'origine géographique sur le statut vaccinal des vétérinaires français :	58
d)	Influence du secteur d'activité sur le statut vaccinal des vétérinaires français :	59
e)	Influence de l'âge sur le statut vaccinal des vétérinaires français :	59
f)	Etat des lieux de la vaccination antirabique des vétérinaires français :	60

2. Etat des lieux de la vaccination antirabique des étudiants vétérinaires	
français :	64
a) Taille de l'échantillon et analyse statistique :	64
b) Etude de l'influence du sexe sur le statut vaccinal :	64
c) Influence de l'école d'origine sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires français :	65
d) Influence du secteur d'activité et de la situation géographique envisagés sur le statut vaccinal des étudiants:	66
e) Influence de la promotion sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires français :	67
f) Etat des lieux de la vaccination antirabique des étudiants vétérinaires français :	68
D- Discussion :	71
1. Facteurs limitants :	71
2. Les biais :	72
3. Les résultats :	73
a) Les résultats des vétérinaires « en activité » :	73
b) Les résultats des étudiants vétérinaires :	75

Introduction

Les Français entretiennent une étrange relation avec la rage. Cette maladie, redoutée car toujours mortelle dès lors que les signes cliniques sont apparus, semble être passée du statut de « risque quasi-quotidien » à celui de « maladie du passé ». Dans l'imagerie populaire, Louis Pasteur l'a vaincue (St-Georges pourfendeur du virus-dragon) à l'aube du XXème siècle. Pourtant, en 2004, un cas de rage animale a entraîné une véritable crise médiatique sur notre territoire, rappelant que le risque est toujours présent.

Etudiant vétérinaire à cette période, nous nous sommes alors demandés pourquoi nous n'avions pas entrepris de protocole de vaccination. La réponse était un mélange de raison financière (prix élevé des doses) et d'un sentiment de n'être pas concerné par le risque. En questionnant notre entourage, nous avons découvert que nous n'étions pas les seuls dans cette situation.

Dès lors, nous avons voulu savoir quel était le statut vaccinal des étudiants vétérinaires français, et si celui des vétérinaires en activité était équivalent. De plus, il nous a semblé opportun de chercher à connaître la situation de la France face à cette zoonose.

Ainsi, cette thèse de doctorat vétérinaire s'articule autour de trois points. En premier lieu, nous nous sommes attachés à décrire l'historique du vaccin antirabique. Quand la rage est-elle apparue ? Comment s'en préservait-on ? Comment le premier vaccin a-t-il été mis au point ? Les vaccins disponibles actuellement sont-ils les mêmes que le vaccin pastorien ? En deuxième lieu, nous avons dressé un bilan du risque rabique en France. Comment a-t-il évolué ? Quelles formes revêt-il à l'heure actuelle ? Quelles sont les professions les plus exposées ? Enfin, la dernière partie présente l'enquête épidémiologique que nous avons effectuée afin de déterminer le statut vaccinal antirabique des vétérinaires français, ainsi que le site Internet que nous avons créé à cette occasion. Les étudiants vétérinaires sont-ils vaccinés ? Pourquoi ? Existe-t-il une différence entre le statut des vétérinaires en activité et celui des étudiants ? Y-a-t-il des comportements spécifiques en fonction du type d'activité ? Les vétérinaires ont-ils été, à l'instar de la population française, sensibilisés par l'électrochoc médiatique du cas de 2004 ?

I- Historique de la vaccination antirabique :

A- La rage avant le XIXème siècle:

La rage semble connue depuis la plus haute Antiquité. En effet, des auteurs tels qu'Homère ou Aristote la mentionnent sans en avoir été témoins (31).

Elle est encore mystérieuse, décrite comme un phénomène surnaturel, capable d'expliquer la fureur qui s'empare des êtres, surtout lors des changements importants de température. Un exemple de l'assimilation de la maladie à une folie guerrière nous est donné par Homère lorsqu'il nous parle de «cet enragé d'Hector ». Ce premier symptôme explique qu'encore aujourd'hui rage et fureur ont un sens proche dans le langage courant. Le rapport à la guerre a alors donné lieu à l'association au dieu Arès (ou Mars), divinité de la guerre et de la brutalité, dont l'influence était réputée maximale au début du printemps.

Néanmoins, l'origine divine de ce mal est réfutée par Hippocrate qui déclare : « la nature et la source [de ce mal] en sont les mêmes que pour les autres maladies ».

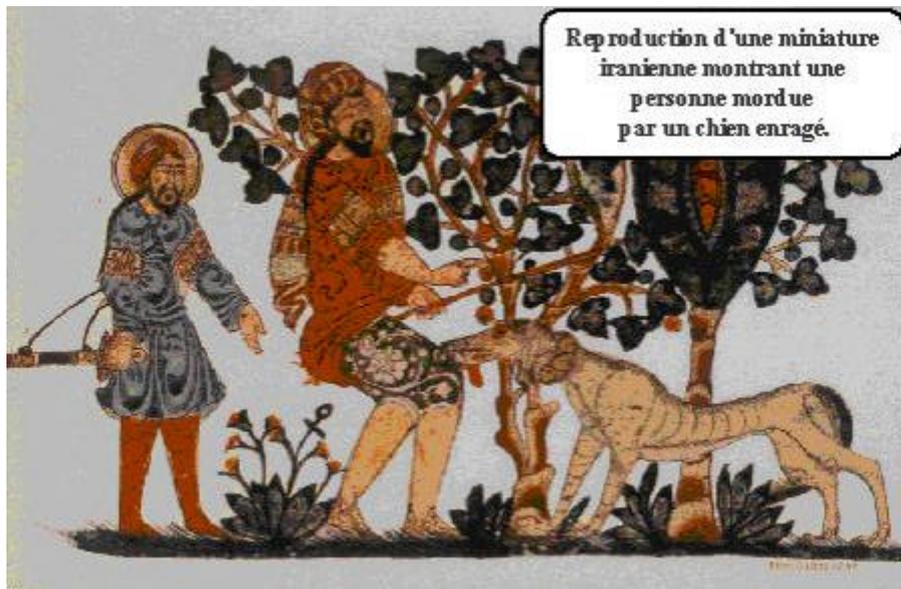


Figure 1 Miniature iranienne attestant de la présence de la rage dans l'Antiquité

(source : www.pasteur.fr)

A l'époque romaine, nombreux sont les textes qui attestent de sa fréquence. L'essor qu'ont connu les sciences, la médecine en tête, au cours de cette période a permis une approche plus pragmatique des maladies et de leurs symptômes, ainsi qu'une meilleure retranscription des travaux effectués à leur sujet.

Un autre aspect de la maladie est alors décrit : l'appréhension que ressentent les malades pour l'eau, nommée hydrophobie par Polybe. Celle-ci est si forte que la simple vue d'un liquide parvient à déclencher des crises de convulsions tétaniformes.

En outre, si Galien reconnaît, comme Aristote, que la rage est une maladie principalement canine, il remarque qu'elle peut atteindre l'homme. L'issue presque toujours mortelle de la maladie est rapportée. Dioscoride, très attaché à la description des symptômes, note la perte d'appétit, la bave abondante, la gueule ouverte et la tendance à l'agression des chiens enragés.

Ces progrès sont à modérer par les lacunes ou les erreurs d'alors. La principale difficulté est d'abord de découvrir avec certitude l'origine du mal, la longueur et la variabilité de la période d'incubation masquant bien souvent le lien entre la cause de la maladie et la maladie elle-même. Cela explique le fait que de nombreux médecins continuent alors à croire en une possible apparition spontanée de la maladie.

Ensuite, l'hydrophobie reste non seulement considérée comme le signe essentiel de la rage, mais aussi comme un symptôme commun à toutes les espèces. Ces croyances persisteront jusqu'au XIX^{ème} siècle.

Enfin, la prophylaxie, qui plus est la thérapeutique, de la maladie sont quasiment inexistantes. Pline l'Ancien nous rapporte deux approches de la prophylaxie de la rage canine, toutes deux se rapportant à un prétendu ver *-Lyssa-* responsable, selon eux, de la maladie. Columelle le localise préférentiellement à la base de la queue et préconise de retirer « la dernière articulation avec le nerf de l'épine y attaché » des petits chiens avant qu'ils n'atteignent l'âge de quarante jours. Un de ses confrères le situe plutôt près du frein de la langue. L'ablation de ce ver est à la base de la pratique « d'éverration », restée en vogue jusqu'à l'ère moderne. Notons au passage que si l'hypothèse de l'origine parasitaire de la maladie appartient désormais au passé, le terme *lyssa*, issu du grec « lud » signifiant primitivement la frénésie, est à l'origine du nom du genre des *Lyssavirus*.

La « chirurgie » n'est pas la seule voie prophylactique. L'administration de fiente de poules dans l'alimentation du mâtin prévient l'apparition des symptômes, et si l'on arrive à l'empêcher d'accéder à des aliments corrompus tels les cadavres ou les menstrues humaines, le risque décroît de manière importante.

Certains proposent une liste pléthorique de remèdes, à base de différents mélanges de plantes (gentiane, sauge, romarin, armoise... et beaucoup d'ail) et de diverses parties de crustacés, à ne réaliser qu'à des périodes extrêmement précises. En cas de morsure, il convient

d'enduire les zones atteintes de différents éléments dont le seul point commun est le caractère septique ; les plus avancés conseillent la cautérisation des plaies.

Un médecin, Caelius Aurelianus, se distingue néanmoins, de par ses théories (il pressent qu'une toute petite partie de rage va, en se multipliant, donner la maladie, sans s'exprimer auparavant) et ses «traitements ». Il était d'usage, pour soigner l'hydrophobie, d'infliger des bains forcés au malade, de lui maintenir la tête sous l'eau, et de lui prescrire des régimes tous aussi appétissants (composés de fiente de poule...) qu'efficaces !!! C. Aurelianus conseille plutôt d'éviter les situations désagréables à ses patients (frustrations, fortes émotions), tente des réhydratations par des lavements à base d'excipients huileux, ce qui, à défaut de guérir ces malheureux, évite de provoquer chez eux des souffrances inutiles.

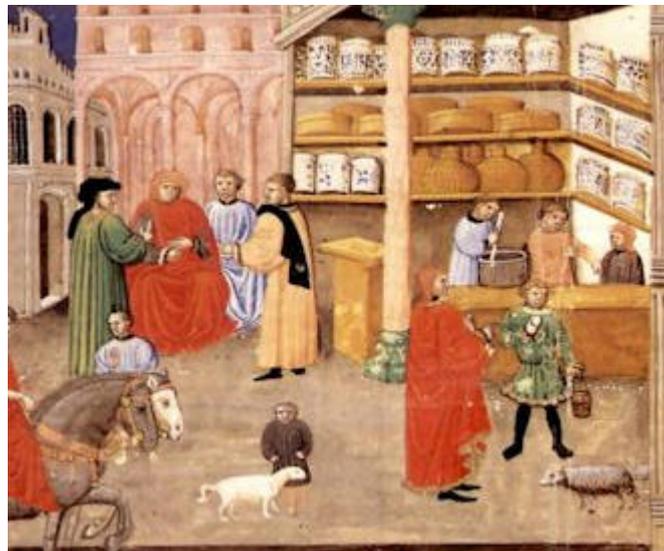


Figure 2 Médecins et apothicaires au Moyen-Age

(source : <http://pedagogie.ac-toulouse.fr>)

Au Moyen Age, l'obscurantisme règne en maître, et si certains restent convaincus du bien fondé des écrits de l'Antiquité, la majorité des français (les médecins tout autant que le peuple) verse dans la magie plutôt que dans la science (39).

La mode est alors aux poudres, dont les méthodes de préparation sont révélées aux profanes, en ville par les médecins, ailleurs, par l'intermédiaire des personnes capables de lire les innombrables ouvrages de vulgarisation « scientifique » disponibles. On retrouve alors quelques préparations que nous avons évoquées, « améliorées » par l'expérience des années, et de nombreuses autres. Désormais, la conduite à tenir est soumise aux conditions de contamination (blessure plus ou moins profonde, à la tête ou sur une autre partie du corps).

Cela semble louable puisque ces caractéristiques sont effectivement liées à la probabilité de transmission de la maladie et à la rapidité d'évolution, conditionnées par la neuroprobasie (cf. *infra*). Malheureusement, mis à part le changement des plantes à utiliser, ces observations n'amènent aucune solution thérapeutique. Ces traitements restent chers et il est d'usage dans les campagnes de mettre en place des moyens plus économiques. Pour savoir si la plaie est contaminée, on peut appliquer directement le cloaque d'une poule sur la plaie. Si elle survit, il n'y a aucun risque, si elle meure, on a déjà mis en place le traitement... On peut également utiliser le ver (*lyssa*, cf. *supra*) retiré des chiots, porté trois fois autour du feu, afin de guérir les individus mordus par un animal enragé.

La magie présente également l'avantage de se tenir hors de la portée des animaux enragés. Si un homme porte sur soi un cœur de chien, ses congénères le fuient.

Un autre moyen de se protéger, comme de se soigner, de la rage est de faire confiance aux « envoyés de Dieu ». Les prières, les offrandes et les colifichets à l'adresse des saints sont en vogue, surtout dans les campagnes où les divinités païennes survivent au travers de saints locaux. Le plus connu est Saint-Hubert, ancien chasseur repent, à qui aurait été confiée la divine mission de protéger les hommes de ce fléau. Pour cela, il peut donner à d'autres personnes la capacité d'octroyer aux malades un « répit », période pendant laquelle la maladie ne se manifesterait pas, permettant au souffrant de se déplacer, et il dispose de son étole « miraculeuse », dont il faut disposer un fil à l'intérieur d'une incision réalisée sur le front – la « taille de Saint-Hubert » – pour obtenir le salut. Les images le représentant ainsi que les croix et les clefs de Saint-Hubert écartent une partie du danger mais ne peuvent apporter le salut. Ce sont néanmoins les seuls recours pour les enfants qui n'ont pas atteint l'âge de la première communion.



Figure 3 Clef de St-Hubert (objet de protection contre le rage) (source : www.fabrice-muller.be)

Aller à la basilique de Saint-Hubert peut également avoir un rôle diagnostique puisqu'il suffit de se pencher au dessus de l'onde de la fontaine. Si l'on y voit son reflet, tout va bien, par contre, si l'on y aperçoit l'animal responsable de la morsure, la fin est proche.

Si ces poudres et croyances n'arrivent pas à cacher la misère scientifique de l'époque, elles ont un avantage, celui de conserver un espoir pour les personnes mordues. En effet, la maladie ayant des aspects impressionnants pour l'entourage des malades, il est devenu fréquent «d'abréger les souffrances des malades ». Certaines personnes ont pour occupation majeure (ne disons pas profession) de se déplacer au chevet des malades pour les étouffer entre deux matelas, d'autres conseillent de couper les doigts de pieds des malheureux avant de les plonger dans un bain d'eau tiède. On rejoint ici les médecins qui procèdent à de nombreuses et abondantes saignées, jusqu'à disparition des symptômes. On comprend alors que le sort des animaux suspects ne pose aucune question, et l'euthanasie sous quelle que forme qu'elle soit pratiquée ne heurte personne. Cette pratique reste longtemps en vigueur, devenue pratique commune, et Molière la dénonce en nous apprenant qu'à son époque, il n'y avait pas de moyen plus simple de se débarrasser de son animal que de le déclarer enragé.



Figure 4 "Thérapie" de la rage par la saignée au Moyen-Age

(source : <http://pedagogie.ac-toulouse.fr>)

La période de la Renaissance n'apporte rien de particulier. Les principaux traités sur le sujet, comme celui d'Ambroise Paré, ne sont que des compilations des Anciens, et la théorie de l'apparition spontanée s'impose à la communauté « scientifique ». Seuls deux auteurs apportent à cette époque une avancée. Au début du XVIème siècle, Du Fouilloux émet ses doutes sur l'origine parasitaire de la rage et Fracastor établit une théorie selon laquelle chaque maladie serait due à un type différent de « corps » et de « semences » qui peuvent se multiplier très rapidement et être transférés de l'infectant à l'infecté par différentes voies. Selon lui, la nature de la « semence rabique » devait être épaisse, lui empêchant le passage sans effraction cutanée et lui imposant une durée d'incubation très longue. Mais ces voix se perdent dans l'ignorance générale, « l'événement » étant encore discutée à l'Académie des Sciences de Paris en 1885, et la théorie de la génération spontanée persistant jusqu'à la même époque.

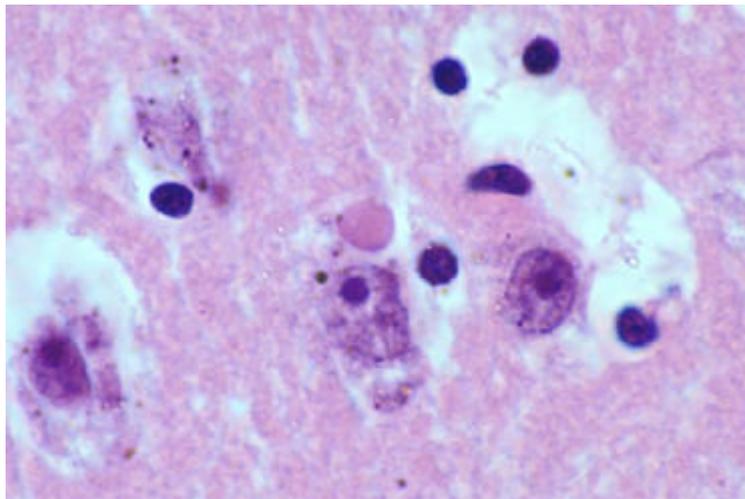


Figure 5 Inclusions cytoplasmiques: les corps de Negri

(source : <http://www.yamagiku.co.jp/pathology>)

La théorie parasitaire retrouvera même un nouveau souffle paradoxal avec A. Negri (1876-1912). En découvrant les inclusions qui portent désormais son nom dans les corps cellulaires des neurones infectés, il pensera avoir trouvé la cause de la rage : des parasites intracellulaires ! (4)

On serait en droit d'attendre du « Siècle des Lumières » des avancées, sinon dans les connaissances, du moins dans la façon de traiter les malades, mais rien n'est entrepris dans ce sens, et à l'aube du XIXème siècle, la rage circule dans les campagnes et dans les villes.

B- Galtier et Pasteur, inventeurs du vaccin antirabique :

Dans l'imagerie populaire, un nom résume à lui seul les avancées en matière de connaissances rabiques et leur conséquence, la mise au point d'un vaccin : Louis Pasteur. L'histoire semble avoir oublié ses principaux précurseurs.

Citons tout d'abord E. Jenner (1749-1823), médecin anglais, qui, le premier, a pensé à utiliser une souche bénigne de la maladie elle-même pour induire une protection aux individus. Ses travaux ont permis de protéger l'homme contre la variole par l'inoculation de cow-pox, ultérieurement devenue de la *vaccine*. Pour être exacts, notons que cette première vaccination ne fait pas intervenir un germe atténué mais un virus différent. Néanmoins, cette découverte n'est intervenue que plus tard et l'idée de la vaccination était lancée (41).

Mais un autre homme, vétérinaire de profession, n'a été que rarement associé à la réussite du projet de Pasteur : Pierre Victor Galtier (1842-1908). Après avoir brillamment terminé ses études à l'Ecole Vétérinaire de Lyon et exercé un temps à Arles, il entre dans l'enseignement vétérinaire dans la chaire de pathologie des maladies infectieuses. Là, à 33 ans, il commence ses travaux sur la rage. En avril 1879, il inocule le virus à différents animaux et remarque les avantages de la rage des lapins. Il les expose dans une communication faite à l'Académie des Sciences le 25 août 1879 :

« 1/ la rage de chien est transmissible au lapin... (et permet)...de déterminer l'état de virulence ou de non-virulence des différents produits provenant d'animaux enrégés.

2/ la rage du lapin est transmissible aux animaux de son espèce

3/ les symptômes... (sont) ... la paralysie et les convulsions

4/ le lapin peut vivre de quelques heures à un, deux et même quatre jours après que la maladie s'est manifestement déclarée

5/ ...il est constant que la période d'incubation est plus courte chez lui que chez les autres espèces...

6/ ...j'ai entrepris des expériences en vue de rechercher un agent capable de neutraliser le virus rabique... j'ai pensé que la découverte d'un moyen préventif efficace équivaldrait presque à la découverte d'un traitement curatif, surtout si son action était réellement efficace, un jour ou deux après la morsure, après l'inoculation du virus...

7/ la salive du chien enragé, recueillie sur l'animal vivant et conservée dans l'eau est encore virulente...vingt-quatre heures après... »

En 1880, Pasteur commence à s'intéresser à la rage, comme l'atteste une de ses communications. Il prend connaissance des travaux de Galtier, qu'il considère avec un certain dédain, pensant que ces expériences « ne permettent pas de rapprocher, encore moins d'identifier la maladie [...] avec la rage ». L'année suivante, Galtier remarque que « l'inoculation intra-veineuse est inefficace. [Mais] une immunité fait suite, chez le mouton, à cette inoculation » et remarque l'absence de virus dans les centres nerveux. Ce dernier point attire l'attention de Pasteur qui y voit un défaut de sensibilité du à la technique d'inoculation sous-cutanée. Il met au point, avec son élève Roux, une inoculation intra-crânienne par trépanation du chien. Ainsi, il arrive à isoler du virus dans les centres nerveux et pressent la notion de neuroprobasie (les neurones sont les cellules de l'organisme les plus sensibles au virus de la rage. En conséquence, le virus va s'y développer préférentiellement, occasionnant une diffusion du virus par les voies nerveuses du point d'inoculation périphérique vers le cerveau). La troisième communication de Galtier en août 1881 sera la dernière (41).



Figure 6 Louis Pasteur tenant une suspension de moelle rabique dans son laboratoire
(tableau d'Edelfelt-Musée Pasteur-Paris)

Dès lors, les bases étant posées, seul le travail de Pasteur et de ses collaborateurs va permettre le développement du vaccin. En effet, ils vont s'évertuer à trouver un moyen fiable de diminuer la virulence d'une souche, ce qu'ils avaient déjà réussi pour des maladies comme le charbon, mais avec une difficulté supplémentaire : celle-ci ne peut être cultivée *in vitro* ni observée au microscope (36, 41). Grâce à la technique des passages en série sur lapins, ils isolent une souche dont les propriétés ne se modifient pas : un pouvoir pathogène constant, un délai d'incubation toujours identique. Ils la nomment « virus fixe ». Elle est prélevée sur de la moelle épinière de lapin en phase paralytique. Elle est alors atténuée par dessiccation à l'air et à la potasse caustique déposée au fond du flacon, à 22°C, à l'obscurité. Entre 9 à 14 jours, toute virulence pour les chiens avait disparu, mais entre 2 à 9 jours, la virulence décroissait progressivement. L'injection d'extraits de virulence progressivement croissante finit par déclencher une immunité. En 1885, le vaccin antirabique à usage canin est obtenu.

Le passage à la vaccination humaine n'est pas à l'ordre du jour, et cela pour plusieurs raisons. Tout d'abord, Pasteur n'est pas médecin et le recul dont il dispose par rapport aux vaccinations animales est très faible. D'autre part, la vaccination elle-même est mal perçue par une grande partie de la communauté scientifique, certains s'étant même regroupés sous le nom de « ligue » des antivaccinateurs. Ceux-ci, en effet, voient d'un mauvais œil les travaux de Pasteur, prétextant que E. Jenner a non seulement échoué dans sa protection contre la variole, mais a même favorisé son développement et celui de nombreuses maladies par le même biais !!!

Néanmoins, lorsque le 6 juillet 1885, J. Meister est présenté à Pasteur par ses parents, celui-ci demande l'avis de deux éminents médecins parisiens qui le confortent dans sa conviction : si rien n'est tenté, ce jeune garçon de 9 ans, sévèrement mordu à de multiples endroits par un chien dans une région fortement exposée à la rage, mourra certainement. Le soir même, les injections quotidiennes sont commencées et poursuivies pendant dix jours. L'enfant survit, et, fort de ce premier succès de vaccination antirabique à titre curatif, Pasteur réussit à imposer ses convictions à la communauté scientifique. Au 1^{er} Mars 1886, 350 personnes ont reçues une vaccination, une seule d'entre elles est décédée. L'Académie des Sciences décide alors la création de l'Institut Pasteur, qui ouvre ses portes en 1888.



Figure 7 Joseph Meister, premier homme vacciné contre la rage

(Coll. Musée Pasteur- Paris)

Il reste à signaler un aspect intéressant pressenti par Pasteur en 1883 : certains virus rabiques seraient non mortels. Andral et Sérié ont pu observer cette forme sur des chiens en Ethiopie, dont certains ont même guéri au cours de l'étude, mais il convient de souligner qu'elle n'a toujours pas été observée en Europe.

C- Le XX^{ème} siècle, la technologie au service de la vaccination :

1. Du vaccin pastorien au vaccin moderne :

Si, comme nous venons de le voir, la première application humaine de la vaccination antirabique a été un succès total, la nature même du vaccin, une «soupe», laissait entrevoir ses faiblesses. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle la vaccination restait thérapeutique et non préventive (5, 40).

En effet, le premier problème était celui de la disponibilité du vaccin. Du fait de la nécessité de passer par des «moelles atténuées», le souci du temps de préparation se voyait majoré par les difficultés de conservation. Roux proposa de les stocker dans de la glycérine à température de glacière. Cette méthode sera utilisée à l'Institut Pasteur de Paris de 1912 à 1952. L'obstacle de la température fut levé par le développement de la lyophilisation (technique de déshydratation par sublimation de l'eau sous vide).

D'autre part, le principe de l'atténuation traduit bien le risque inhérent à son utilisation : la persistance d'un pouvoir pathogène.



Figure 8 Atténuation du virus rabique par dessiccation à l'air et à la potasse caustique

(source : <http://membres.lycos.fr/microbio/virologie/monographies/Rage/rage.html>)

On se tourna d'abord vers la physique pour améliorer l'atténuation. A. Högyes diluait la suspension originelle, Puscariu utilisait la chaleur en faisant des passages de dix minutes à des températures décroissant de 80 à 30°C. Babès, enfin, restait à 58°C mais exposait la suspension pendant des périodes de plus en plus courtes.

C'est ensuite la chimie qui vint au secours des préparateurs. Fermi fut le premier à penser au phénol comme agent d'atténuation constante. Sa méthode a ensuite été améliorée, lui permettant d'obtenir une inactivation totale. D'autres, comme P.Lépine dans les années 1960, ont essayé avec succès d'autres agents (la bêta-propionolactone par exemple).

Une fois l'inactivation obtenue, subsistait la question des réactions vaccinales. Celles-ci pouvaient être très violentes, voire mortelles. Le protocole d'utilisation, injection de 5mL de préparation quotidiennement pendant deux à trois semaines, accroissant encore le risque. Le principal constituant responsable de lésions chez les sujets était la myéline contenue dans le broyat de cerveau. Celle-ci induisait parfois la destruction de celle de la personne vaccinée, entraînant dans certains cas des accidents neuro-paralytiques.

La première solution fut de se servir de rongeurs nouveaux-nés. Le système nerveux de ceux-ci, encore immature, n'est que faiblement myélinisé. L'utilisation de ces vaccins, dont la technique a été proposée par E. Fuenzalida et R. Palacios, a également un autre avantage. La teneur en virus chez les nouveaux-nés est très supérieure à celle obtenue chez l'adulte. La teneur antigénique du vaccin s'en trouve ainsi augmentée, permettant une réduction du volume (2mL) et du nombre des injections, sans perdre les propriétés protectrices.

La deuxième solution était d'axer la recherche vers un moyen de produire le virus *in vitro*. Pour cela, il était indispensable de l'adapter, comme cela avait été le cas dans les années 50 avec le virus grippal, à la culture sur œufs embryonnés de poule (3). Le virus produit possédait néanmoins un défaut majeur : son immunogénicité était faible. De plus, la présence de protéines de l'œuf pouvait induire de nouvelles réactions vaccinales. En 1983, R. Glück a amélioré ce procédé par une technique de purification et de concentration, obtenant un vaccin plus immunogène et débarrassé de toute protéine de l'œuf.

L'étape suivante était de s'affranchir du passage par un organisme. Dans les années 1960, les travaux sur des cultures cellulaires ont ainsi permis de mettre au point les vaccins dits de «deuxième génération». Le premier fut élaboré par P. Fenje au Canada, à partir de cellules de rein de hamster. Le virus obtenu était ensuite inactivé au formol. D'autres

recherches ont permis, sur le même principe, de produire des vaccins à partir d'autres types cellulaires (embryons d'oiseaux en Asie...). Le frein à cette technique est son faible rendement, nécessitant une centrifugation à grande vitesse. En 1978, A.N. Van Wezel eut l'idée de fixer les cellules sur des micro-supports et de les cultiver en bio-fermenteurs. La concentration était obtenue par ultrafiltration. Le coût de revient s'en voyait diminué.

Pour éviter les aléas liés à la reproduction à chaque cycle, il fallait réussir à adapter le virus aux lignées « continues ». Celles-ci sont obtenues à partir de la mise en culture de tissus embryonnaires humains (6), et leurs propriétés sont inchangées lors des phases de multiplication. H. Koprowski y parvint en 1964. Cette technique est toujours utilisée, par exemple pour la conception du vaccin Rabipur® de Chiron Behring. Mais les rendements de production restent très faibles avec cette technique, imposant des coûts élevés.

2. Perspectives d'évolution :

La dernière innovation à avoir été utilisée à des fins commerciales est le recours à de nouvelles lignées diploïdes, issues de cellules de rein de singe *Cercopithecus aethiops*, dites lignées Vero® (30). Leur rendement est, en effet, bien plus élevé, autant en terme de multiplication que de production virale. C'est cette technique qui est utilisée lors de la production du vaccin Verorab®, vaccin antirabique Pasteur, commercialisé par le laboratoire Sanofi Aventis®.

Mais la liste des pistes de recherche n'en est pas close pour autant. La mise à disposition de quantités virales beaucoup plus importantes va offrir la possibilité de mieux étudier la structure de la forme virulente, ou virion, plus particulièrement (53).

Il s'avère que ce rhabdovirus ressemble à un obus de 70-80 nanomètres de diamètre et de 180 nanomètres de long. L'ARN négatif simple brin qu'il contient est associé à une nucléoprotéine (N) de poids moléculaire égal à 62.000. Cette dernière est un antigène majeur, mais interne, qui entraîne la formation d'anticorps révélables par précipitation, fixation du complément, immunofluorescence et, plus faiblement, par le recours aux anticorps neutralisants. Elle est, en outre, commune à toutes les souches de rage et à d'autres rhabdovirus, justifiant leur regroupement au sein du genre des *Lyssavirus*.

Ce complexe est entouré d'une double membrane phospholipidique associée à une protéine de membrane (M) et à une glycoprotéine (G) transmembranaire. De poids moléculaire égal à 80.000, elle est responsable de la synthèse d'anticorps neutralisants. En effet, les spicules visibles au microscope électronique correspondent à sa partie extérieure. Là encore, on retrouve une spécificité antigénique au sein des virus rabiques, mais la réaction de neutralisation appliquée aux autres espèces de Lyssavirus permet de distinguer quatre sérotypes différents.

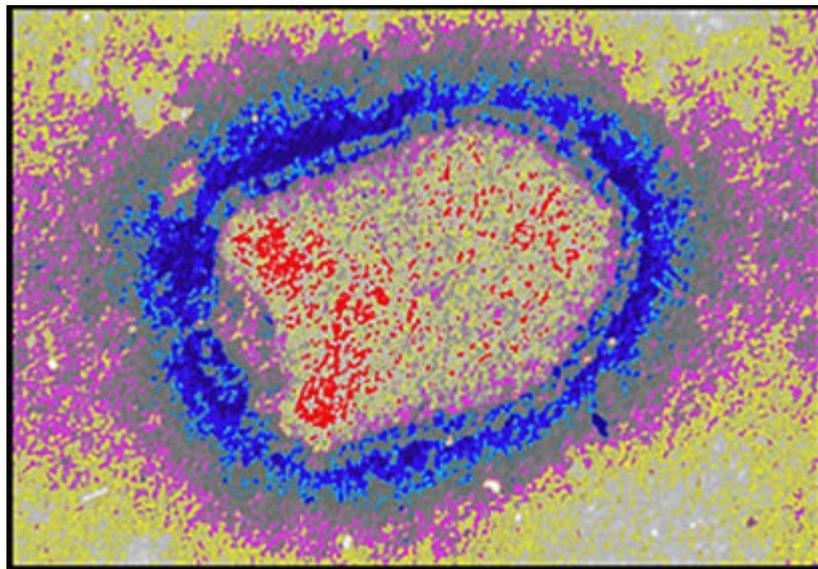


Figure 9 Le virus rabique vu en Microscopie électronique

(source : <http://membres.lycos.fr/microbio/virologie/monographies/Rage/rage.html>)

En conséquence, la glycoprotéine d'enveloppe apparaît, de par l'unicité antigénique du virus rabique et son rôle immunogénique majeur, comme pouvant être, à elle-seule, inductrice d'une protection. En effet, des expériences ont montré que la teneur en glycoprotéine d'un vaccin est, *in vitro*, proportionnelle à son pouvoir immunisant. Celle-ci peut être extraite et purifiée à l'aide de détergents. La forme monomère obtenue est inactive, mais le retrait des détergents induit une recombinaison en rosettes dont le pouvoir vaccinant est supérieur. Malheureusement, ce dernier reste très en deçà de celui obtenu à l'aide de virions intacts. P.Perrin et son équipe supposent que cela pourrait être du à l'agencement en spicules des glycoprotéines sur le virion. Ils mirent au point des « immunosomes », liposomes dans lesquelles la glycoprotéine a été fixée. En 1984, les premiers « immunosomes-rage » sont

obtenus. Ceux-ci procurent, expérimentalement, une vaccination préventive et un traitement post-exposition. Le pouvoir protecteur reste néanmoins moitié moins efficace que celui obtenu avec le virus, mais offre l'avantage d'être dépourvu de matériel génétique.

Par la suite, les recherches menées par M. Lafon sur la cartographie de la protéine G sont complétées par B. Dietzschold. En effectuant des fragmentations par digestion peptidique contrôlée, puis en repérant avec exactitude les peptides responsables de l'antigénicité, il est possible d'induire une réponse immunitaire de type cellulaire. Ces mêmes peptides ont pu être synthétisés et leur utilisation déclenche la même protection.

L'expression de la protéine G en E.Coli est obtenue en 1983 par un ensemble de scientifiques dont ceux de la société Transgène en France, mais elle n'induit pas d'immunité protectrice. Le problème semble venir d'un défaut de glycosylation. T.J. Wiktor et M.F. Kieny se proposent de le résoudre en insérant la copie ADNc de la glycoprotéine dans le virus de la vaccine. Les résultats sont probants, et l'inactivation par la bêta-propionolactone ne diminue pas son potentiel immunogène.

Une autre approche des techniques vaccinales est apparue parallèlement au développement de ces recherches. Elle repose sur le concept des anticorps anti-idiotypes. Rappelons-le brièvement. Les anticorps sont des protéines qui vont se fixer sur des zones complémentaires au niveau stérique de leur propre conformation. En utilisant ces anticorps comme des antigènes, c'est-à-dire qu'ils vont être reconnus comme du non-soi par un autre organisme auquel ils vont être injectés, celui-ci va produire des anticorps qui vont correspondre au site antigénique du virus initial (cf. fig.10). Ainsi, en 1983, K.J.Reagan a immunisé des lapins au moyen d'anticorps monoclonaux de souris et a utilisé les anticorps anti-idiotypiques obtenus sur un autre lot de souris. Ces dernières ont alors produit des anticorps neutralisant la glycoprotéine rabique. Aucun essai en médecine humaine n'a été entrepris.

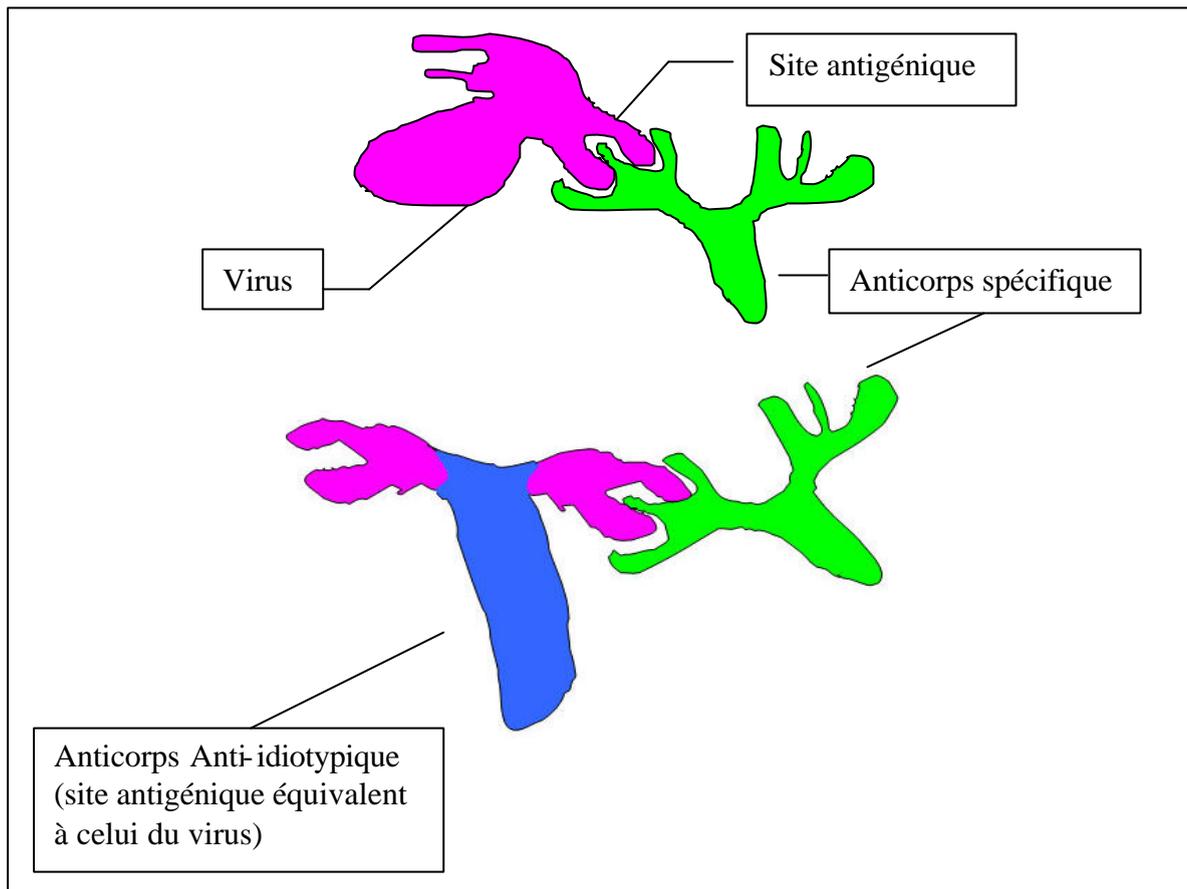


Figure 10 Elaboration schématisée d'un vaccin à Anticorps anti-idiotypiques

Enfin, l'équipe du professeur Lodmell a ouvert une dernière voie de recherche (26). Il s'agit d'utiliser directement l'ADNc du virus pour induire une réaction protectrice. L'originalité est donc de se passer de vecteurs et d'injecter le matériel génétique viral par voie intra-musculaire. Les premiers essais ont été menés sur des chiens, et leur ont conféré une immunité leur permettant de survivre à une épreuve virulente ultérieure. Par la suite, cette technique a été reprise par plusieurs équipes dans le monde, dont celle du professeur Tordo en France, qui tente d'utiliser les *Lyssavirus* identifiés sur les chiroptères pour développer des vaccins contre ces nouveaux variants.

Mais à encore, aucun essai en médecine humaine n'a été entrepris. En fait, l'industrie de production des vaccins en est restée au stade des cellules diploïdes. Nous l'avons vu, un des *credo* de la recherche était la diminution des effets secondaires délétères de la vaccination. Or, avec des vaccins comme le vaccin rabique Pasteur®, ces effets semblent assez proches de

ceux induits par n'importe quelle vaccination. D'après les données des Centres de traitement AntiRabique, sur les patients ayant reçu un traitement en 2004, 76% n'ont rapporté aucune réaction, 0,2% ont rapporté une réaction locale et 0,2% une réaction générale. Mais l'autre intérêt de ces travaux était de pouvoir diminuer le coût de production. En effet, à la vente en France, la dose de vaccin est proposée aux alentours de 45€ Ces prix sont prohibitifs pour certaines personnes dans notre pays, car non remboursés, mais s'avèrent surtout un obstacle insurmontable pour les habitants des pays du tiers-monde où la rage fait des ravages. Dès lors, les progrès que pourraient entraîner la poursuite des recherches et les essais de nouveaux protocoles de vaccination chez l'homme sont mis en balance avec les intérêts économiques des laboratoires pharmaceutiques.

II- Le risque rabique en France :

A- Un risque en constante diminution au cours des années :

Nous avons vu précédemment que la rage était « assez répandue ». Les données épidémiologiques précises concernant la France ont commencé à apparaître dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle. Néanmoins, nous allons pouvoir distinguer deux sous-unités épidémiologiques : la rage des rues et la rage vulpine. La rage d'autres animaux sauvages, tels que le renard polaire, le loup ou la mouffette n'ayant pas eu d'incidence épidémiologique en France, ne sera pas abordée dans cette étude.

1. La rage des rues : un risque majeur devenu mineur :

(8,19,52)

La rage citadine se caractérise sur le plan épidémiologique par une allure enzootique, avec une densité des cas faible, le plus souvent. Au niveau moléculaire, un seul variant est décrit. Elle est soumise à des fluctuations saisonnières, mensuelles. Elle varie de manière irrégulière sur plusieurs années. L'espèce animale la plus souvent atteinte est le chien, particulièrement le chien errant, mais le chat et d'autres espèces domestiques peuvent, plus rarement, être infectés.

La rage canine est présente sur l'ensemble du continent européen à la fin du XIX^{ème} siècle. C'est bien dans ce contexte épizootique que les recherches pastoriennes prennent toute leur ampleur. On estime que le nombre de chiens enragés à Paris en 1880 est compris entre 200 et 600 (Bourrel écrit même à Pasteur qu'il a reçu en 1881 jusqu'à un chien enragé par jour dans sa clinique parisienne !). Ceux-ci sont responsables de 4 à 20 décès humains par an. Au rang de ces victimes, on dénombre plusieurs vétérinaires.

Or, si la découverte de Pasteur va permettre de sauver des vies, elle n'a par contre aucun effet sur la pression d'infection. Pourtant, sans que des mesures particulières n'aient été mises en œuvre, l'enzootie commence à disparaître au début du XX^{ème} siècle, et le dernier cas autochtone de rage citadine humaine à avoir été décrit en France date de 1924. Les raisons de ce recul semblent encore obscures, la vaccination des animaux n'étant pas encore effective. Son éradication totale, en revanche, est corrélée à la surveillance opérée par les autorités sanitaires.

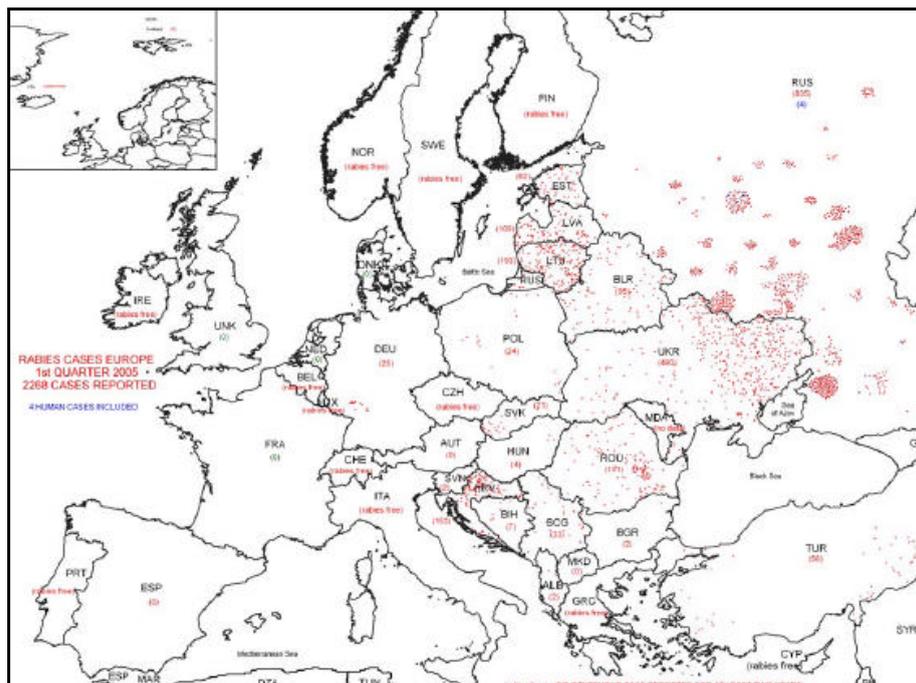


Figure 11 Nombre de cas de rage durant le 1er trimestre 2005

(source : who)

La situation épidémiologique de cette forme de rage est stable dans notre pays, mais ce n'est malheureusement pas le cas dans de nombreuses autres régions du monde. Ainsi, en Afrique (particulièrement en Afrique du Nord) et en Asie (cf. fig.12), elle est la forme épidémiologique essentielle. Loin d'y être en régression, elle y est même en recrudescence. Les premières victimes y sont alors les enfants. Les conditions d'habitation (densité humaine élevée), sanitaires (insalubrité, proximité des décharges...), et la densité canine sont les principaux facteurs de risque touchant ces régions.



Figure 12 Nombre de décès humains de rage en Asie en 2001

(source : <http://www.who.int/rabies>)

2. La rage vulpine : une menace jugulée :

a) **Epidémiologie synthétique :**

La rage sylvatique qui touche l'Europe est caractérisée par l'existence de vagues d'enzootie (21,52). Un seul variant moléculaire est décrit, dérivé vraisemblablement de la souche canine (adaptation par mutation du gène codant pour la glycoprotéine virale dans les années 1935-1940). Le renard (*vulpes vulpes*), très bien adapté à de nombreux biotopes, possède une densité de population très forte. Il est, de plus, extrêmement sensible au virus vulpin, et représente 80 pour cent des cas de rage animale. Parmi les animaux domestiques, les plus atteints sont, par ordre décroissant, les bovins (8 pour cent), les petits ruminants, les chats puis les chiens. Les fluctuations spatio-temporelles de cette forme de rage sont par conséquent directement liées à celles des renards et aux facteurs qui influent leur comportement, les contaminations d'autres animaux n'ayant qu'une valeur d'épiphénomène sur le plan épidémiologique (il n'en va pas de même de l'impact sur la santé humaine, près de 95 pour cent des contaminations humaines étant reliées à un animal domestique).

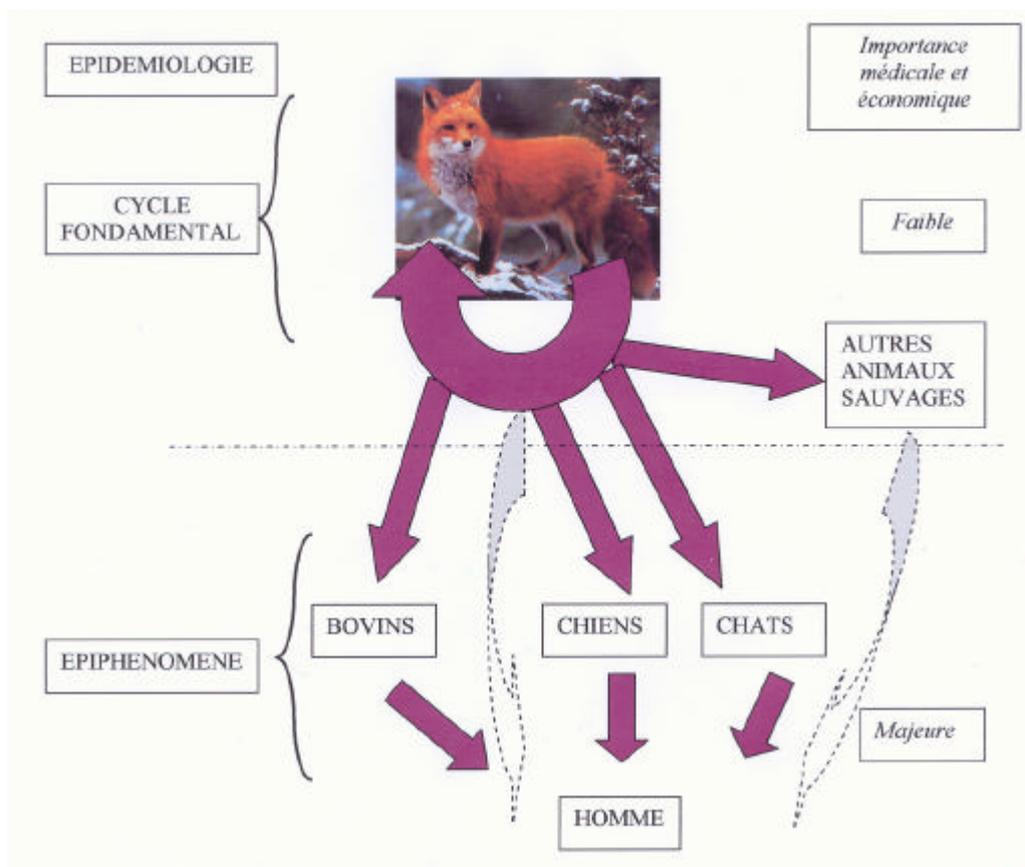


Figure 13 Représentation schématique du cycle épidémiologique de la rage vulpine

(source : D'après La Rage-ENV)

Ainsi, on observe des fluctuations saisonnières, caractérisées par deux périodes favorables au contact entre renards : le rut, entre décembre et février, où les morsures entre mâles et les contacts inter-sexuels sont augmentés, et l'automne, où les renardeaux quittent le nid et cherchent un territoire pour s'installer. Ces deux moments correspondent aux pics d'incidence. Dans une moindre mesure, les bovins sont plus susceptibles d'être contaminés lors des périodes à l'herbe (35).

Les fluctuations pluriannuelles sont liées aux conséquences de la contamination. En effet, lors d'enzootie, jusqu'à 50 à 75 pour cent de la population vulpine est contaminée. La densité diminue fortement, provoquant la chute de l'incidence de rage, parfois sa disparition, la densité rabique étant proportionnelle à la densité de population vulpine. Les animaux non infectés vont reconstituer la population en l'espace de 4 ans environ (en 2 ou 3 si la réduction initiale était moins importante). Les conditions sont alors réunies pour observer une nouvelle vague d'enzootie.

Sur le plan spatial, la progression des enzooties est liée à l'aspect principalement sédentaire des renards. Ceux-ci disposent généralement d'un territoire de 400 ha, qui inclue des zones communes à plusieurs domaines vitaux. Après sa contamination, un renard continue à vivre « normalement » pendant 2-3 semaines, avant d'excréter du virus et de présenter les symptômes de la maladie. Pendant un faible nombre de jours, il est donc en mesure de contaminer des individus de territoires voisins, sur un rayon de 2 à 4 kilomètres. Le virus progresse donc de la même distance chaque mois, d'où une progression annuelle comprise entre 25 et 50 kilomètres.

b) Les acteurs de la surveillance épidémiologique et de la lutte :

La surveillance épidémiologique de cette enzootie ainsi que les mesures de lutte ont été confiés à différents intervenants (22,48).

Les études françaises sur la rage (au sens large) étaient historiquement menées par l'Institut Pasteur, créé en 1887. Celui-ci héberge désormais le Centre National de Référence (CNR), qui a pour mission d'établir le diagnostic de la rage pour tout cas humain suspecté et pour tout animal suspecté d'avoir transmis le virus à l'homme. Il contribue à la surveillance épidémiologique en liaison avec le laboratoire de référence de la rage animale et en

collaboration avec les autres structures impliquées dans la surveillance et le contrôle de la rage animale (DGAL, AFSSA-Nancy, etc.). Il alerte l'Institut de Veille Sanitaire (Invs) et la Direction Générale de la Santé en cas d'identification d'un cas chez l'homme ou chez un animal et réalise le typage de l'isolat. A ce titre, le CNR a effectué 1850 analyses de prélèvements humains ou animaux en 2004 (les techniques actuelles permettent un diagnostic de certitude dans un délai de moins de 5 jours suivant la réception du prélèvement). Il participe à la coordination des centres anti-rabiques (et à la formation des médecins responsables de ces centres) et à l'évaluation de la politique vaccinale. Il publie chaque année le bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France.

Lors de l'apparition de l'enzootie, parmi les départements de l'Est les plus soumis au risque, certains décidèrent, à l'appel du Dr Andral, directeur du LERRPAS –aujourd'hui AFSSA Nancy-, de créer l'Entente Interdépartementale de Lutte Contre la Rage, le 1er Septembre 1973. Celle-ci a pour rôle la mise en place sur le terrain des mesures de prophylaxie contre la rage. Ses actions se diversifient par la suite, comprenant par exemple l'information du public, la formation d'équipes de personnel spécialisé ou des études écologiques et épidémiologiques sur les vecteurs de la rage. Elle prend alors le nom d'ERZ (Entente Rage Zoonose). Lorsque l'Organisation Mondiale de la Santé confère le titre de centre collaborateur au Centre d'Etude de la Rage, associé à l'Entente, ces deux structures acquièrent une reconnaissance nationale. Dès lors, elles bénéficient du soutien logistique de différents secteurs :

- les Directions Départementales des Services Vétérinaires occupent des rôles de relais (entre l'Entente et le ministère) et de coordination des actions de l'ERZ

- l'armée, qui autorise les actions sur ses sites, l'O.N.F. et les fédérations de chasseurs fournissent des données sur le terrain et participent aux actions entreprises.

- l'Etat, au sens large. La rage est inscrite sur la liste des M.L.R.C. chez toutes les espèces animales (code rural, article 224), ce qui conduit à une législation importante, permettant la mise en place de mesures sanitaires à caractère obligatoire.

c) Les actions sur les animaux domestiques :

(21,48)

Les vagues d'enzooties qui touchent l'Europe au cours du XXème siècle semblent provenir d'un front apparu en Pologne dans les années 1940. Le premier cas français est décrit en 1968 en Moselle. La situation devient rapidement très préoccupante. Entre 1968 et 1973, 4000 personnes reçoivent un traitement antirabique, dont 78 pour cent contaminées par des bovins. L'Etat privilégie d'abord la vaccination associée fièvre aphteuse-rage en zone contaminée pour ces animaux (1971-1972). Cette vaccination n'a pas d'influence sur la pression épidémiologique (cf. 2.a), mais réduit les risques de contamination humaine. Une étude datant de 1985 démontre les avantages de la vaccination, si elle concerne plus de 70 pour cent du cheptel. Or, les éleveurs délaissent progressivement la vaccination préventive, son coût étant supérieur au prix de l'assurance mortalité rage. L'Etat décide alors de ne plus prendre en charge le remboursement des pertes sur les bovins s'ils ne sont pas vaccinés.

Parallèlement, des mesures sont prises, concernant les animaux domestiques de compagnie et de loisir. La vaccination devient obligatoire pour tous les équidés en 1977 (arrêté ministériel) et pour tous les carnivores domestiques (arrêté du 15 Février 1979) dont la divagation devient interdite. Ces derniers devront être tatoués, s'ils vivent en zone contaminée ou doivent être l'objet d'une garde ou d'un transfert de propriété (1989). Les certificats de vaccination sont contrôlés par les vétérinaires lors de tout rassemblement (arrêté du 20 Janvier 1986). L'importation n'est possible que pour les animaux correctement vaccinés (arrêté ministériel du 22.01.1985). Les autres dispositions dépendent du statut (indemne ou atteint) du département (cf. tableau 1).

Les animaux en divagation sont recherchés. Il appartient aux maires de désigner des locaux à usage de fourrière. Les animaux sont capturés, ou s'ils ne sont pas abordables, abattus.

Catégorie de l'animal	Définition		Devenir
	Zone indemne	Zone atteinte	
Enragé	Animal pour lequel un diagnostic de rage a été établi par un organisme ou un laboratoire agréé par M.A. ou M.S.		Déclaration obligatoire Abattage immédiat A.P.P.D.I.
Suspect	<p>. Animal sensible qui présente des symptômes évoquant la rage et non susceptibles d'être rattachés de façon certaine à une autre maladie.</p> <p>. Animal sensible qui a mordu ou griffé une personne ou un animal, sans raison apparente et contrairement à son comportement habituel</p>		Déclaration obligatoire Mise sous surveillance par arrêté préfectoral
Mordeur ou griffeur	<p>. Animal sensible qui a</p> <p>-quel que soit le lieu mordu ou griffé une personne</p> <p>-mordu ou griffé un animal sauvage, en captivité ou domestique, et provient <1 an d'un département Infecté ou d'un pays atteint</p>	<p>-mordu ou griffé un animal sauvage, ou domestique</p>	Mise sous surveillance d'un vétérinaire sanitaire pendant 15-30 jours
Contaminé	<p>Animal sensible qui a été mordu ou griffé par un animal reconnu enragé (au cours d'une période définie par A.M.)</p> <p>Carnivore qui a été en contact (vrai ou supposé) avec un animal reconnu enragé (au cours d'une période définie par A.M.)</p>		<p>Déclaration obligatoire</p> <p>Non vaccinés : abattage (herbivores, porcins, en vue de consommation entre 48h et 8j)</p> <p>Valablement vaccinés : dérogation à l'abattage possible pour herbivores, porcins, carnivores</p>
Event. contaminé	<p>Animal sensible qui a été mordu ou griffé par un animal suspect (au cours d'une période définie par A.M.)</p> <p>Carnivore qui a été en contact (vrai ou supposé) avec un animal suspect (au cours d'une période définie par A.M.)</p> <p>Tout animal sensible non carnivore qui a été en contact avec un animal reconnu enragé (au cours d'une période définie par A.M.)</p>		<p>Mêmes mesures de surveillance que pour l'animal suspect à l'origine de l'éventuelle contamination.</p> <p>Mesures décidées par DSV, si animal : -à l'origine de la contamination inconnu ou en fuite -éventuellement contaminé : non carnivore</p>

Tableau 1 Mesures prises à l'égard des animaux sensibles à la rage (d'après ENV-La Rage)

d) Les actions sur les animaux sauvages :

(10,48)

L'Etat finance en totalité les opérations de contrôle des populations de renards. Elles comprennent les primes à la queue (somme que touche une personne qui rapporte une queue de renard), l'achat de chloropicrine (afin de gazer les terriers), le piégeage, les tirs de nuit, les opérations charniers... Elles représentent un montant total équivalent à 1 127 520 F en 1970, et 1 260 317 F en 1971. Outre ce coût important et les risques résiduels pour la santé humaine, ces mesures sont limitées par la reconstitution rapide de la population vulpine.

Une nouvelle technique révolutionnaire est évoquée en France dès 1973 : la vaccination orale. Pour le Dr Cayotte, « un renard vivant vacciné est plus utile dans la lutte contre la rage qu'un renard mort. ». Mais le principe de précaution prévalant, l'Etat préfère attendre de disposer de données sur le terrain. Les recherches débutées au début des années 1960 aboutissent aux premiers essais à grande échelle en Suisse en 1978, à l'aide du vaccin S.A.D.. Il est obtenu à partir d'une souche canine atténuée par passages en série sur cellules de hamster. Les résultats sont prometteurs, le pouvoir immunogène se révélant bon pour un prix de revient faible. Il se pose néanmoins le problème de l'innocuité, ces vaccins possédant une virulence résiduelle capable de s'exprimer pour certaines espèces en principe non sensibles.



Figure 14 Principaux appâts utilisés pour la vaccination orale des renards

(source : <http://www.ententeragezooses.com>)

La manipulation des appâts (cf. fig.14) par l'homme est soumise à quelques précautions : ne pas le manipuler à mains nues, ni le mettre en contact avec une muqueuse, et être correctement vacciné contre la rage (rq.: en cas de contamination accidentelle, le vaccin utilisé pour le traitement humain offre une bonne efficacité). Une nouvelle expérience est tentée en Allemagne de l'Ouest en 1983. Elle confirme l'efficacité de cette méthode, à condition de recommencer les opérations de vaccination tous les ans. La descendance des renards vaccinés est également immunisée, et le gibier peut consommer ces appâts sans conséquence (ni protection vaccinale...). Cette méthode ne peut cependant pas remplacer la prophylaxie sanitaire. Il convient de contrôler la densité de la population de renards.

En 1986, le Ministère de l'Agriculture décide d'autoriser la mise en place d'une expérimentation relative à la vaccination orale des renards contre la rage, en association avec les autorités vétérinaires de la Suisse, du Luxembourg et de la République Fédérale d'Allemagne. Des prévisions, établies en 1988 et affinées en 1993, estimaient les coûts annuels de la destruction des renards et de la vaccination orale. Ils étaient similaires sur quatre ans puis en faveur de la vaccination. En 1992, la vaccination par voie orale est officialisée par un décret, renforcé le 27 Juin 1996. En parallèle, la « prime à la queue » est abandonnée et remplacée par une « prime au prélèvement », permettant un suivi de l'efficacité de la campagne de vaccination (cf. fig.15), ainsi qu'un contrôle des populations de renard.



Figure 15 Technique de prélèvement sanguin sur un renard en vue d'un titrage sérologique

(source : <http://www.ententeragezoonoses.com>)

Les recherches sont poursuivies dans les laboratoires afin de diminuer la virulence résiduelle. D'autres souches ont ainsi été mises au point dont les caractéristiques sont reproduites dans le tableau suivant (cf tableau 2).

	Innocuité spécifique	Innocuité non-spécifique	Efficacité	Stabilité thermique
Souches SAD	+/-	+++	+	+/-
Souche SAG 1	+	+++	+	+
Souche SAG 2	++	+++	+	+
Souche VRG*	+++	+ (virus de la vaccine)	+	++

Tableau 2 Innocuité, efficacité et stabilité thermique des différents vaccins

*VRG : vaccin Vaccine-Rage obtenu par génie génétique. Il subsiste un problème potentiel d'innocuité pour le microorganisme vecteur (concernant les individus immunodéprimés)

(source : Thevenot C.)

En France, à partir de 1992, seuls les appâts Raboral de Rhône Mérieux (Vaccine-rage) et Virbac (vecteur du virus rabique souche SAG 2) sont utilisés sur le terrain. Les vaccins sont systématiquement titrés avant, pendant et après la campagne, afin de contrôler en permanence l'efficacité des vaccinations.

Les appâts, constitués de substances appétentes (farines de poisson, viande de bœuf...), comprennent une capsule dans laquelle est incorporé le vaccin sous forme liquide ainsi que de la tétracycline, qui servira de marqueur. Ils sont distribués de deux manières complémentaires :

-à pied : cette méthode permet un ciblage intéressant, en disposant les appâts près des terriers par exemple, mais est soumise à de nombreuses imprécisions (notamment au niveau de la densité).

-en hélicoptère : les appareils sont équipés de GPS (Global Positioning System) et permettent de distribuer avec exactitude 20 appâts par Km² en repérant leur emplacement.

L'inconvénient reste le prix, les frais liés à cette technique représentent 30 pour cent des frais totaux.

Ces deux techniques peuvent être combinées. Dans ce cas, après la campagne à pied, un nouveau largage est effectué par hélicoptère. Les études ont montré que 80% des animaux présents sur le terrain pendant les campagnes de distribution des appâts mangent au moins un appât. Au printemps, les adultes sont bien protégés, tandis que les jeunes qui vivent encore trop près du terrier sont moins bien vaccinés. C'est la raison pour laquelle il faut systématiquement renouveler la vaccination à l'automne.

e) De 1968 à 2001 : de l'apparition à l'éradication.

On distingue deux périodes : celle qui précède la vaccination orale des renards (1968-1986) et celle au cours de laquelle elle est mise en place (42, 48, 52).

L'évolution de la situation en France entre 1968 et 1976 correspond pleinement à l'épidémiologie synthétique de l'enzootie (cf. 2.a). On observe une progression régulière du front, accompagnée d'une augmentation constante du nombre de bovins contaminés (excepté lors de l'année 1972, où il semble que le contrôle de la population vulpine, associé à la vaccination des bovins, ait réussi à endiguer temporairement le développement de la maladie). Dès 1974, on assiste à la recontamination des zones situées en arrière du front.

Année	Renards	Chiens	Chats	Bovins
1979	587	23	14	21
1980	657	23	16	25
1981	593	12	21	27

Tableau 3 Nombre de cas de rage chez différentes espèces animales entre 1979 et 1981

(source : Thevenot C.)

Pendant cette période, on enregistre deux pics distincts de cas chez les animaux sauvages, un premier entre 1973 et 1976, puis un second entre 1981 et 1984. Chez les animaux domestiques, le nombre de cas est assez constant jusqu'en 1981 (cf. tableau 3). Par la suite, le nombre de contaminations augmente brutalement, particulièrement en 1982, année

durant laquelle la population vulpine a subi une véritable explosion démographique. En 1984, le front ne progresse presque pas (cf. fig.16) mais la recontamination des zones en arrière induit une augmentation du nombre de cas, particulièrement chez les animaux domestiques. Ainsi, il apparaît que les mesures françaises ont permis de stopper l'avancée de la rage mais ne permettront pas son éradication.



 Le Front de rage au 31 décembre 1984

 Extension maximale de la rage depuis 1968

Figure 16 Situation du front de la rage en 1984

(source : <http://www.ententeragezooses.com>)

Les premières campagnes menées à partir de 1986 semblent porter leurs fruits puisque l'on n'enregistre aucun cas de rage dans les zones vaccinées en 1988. Ces résultats sont prometteurs mais ne doivent pas occulter les problèmes dans les autres zones et ne dispensent pas d'une vigilance constante. En effet, en 1989, on atteint l'acmé de la rage, essentiellement chez les animaux sauvages, parmi lesquels on recense près de 1100 cas au cours des trois premiers mois. Les années suivantes, on assiste à une chute du nombre de cas (-29 % en 1990 et -27% en 1991) sur l'ensemble du territoire. Mais ces données cachent une disparité. Dans les zones vaccinées, en effet, les chiffres sont encore plus probants, avec une baisse de 80% du nombre de cas entre 1990 et 1991. Dans les autres, par contre, on observe une augmentation supérieure à 20 % (voire proche de 70% chez les animaux domestiques).

Les efforts se poursuivent, et, si pendant quelques années encore, la surface contaminée diminue faiblement, la densité des cas de rage, elle, est en forte baisse.

Entre 1989 et 1995, le nombre de cas de rage a diminué de 99%, et la surface contaminée a reculé de 88%. En Décembre 1998, la France connaît son dernier cas de rage vulpine, et les nombreuses coopérations internationales ont permis un net recul du front de rage. Le 30 Avril 2001, la France rejoint la liste des pays déclarés officiellement indemnes de rage vulpine. De plus, elle reste le seul pays à disposer en permanence d'un stock d'appâts (composé pour moitié de l'appât Raboral de Rhône Mérieux et pour l'autre de l'appât Virbac) suffisant pour traiter à tout moment et simultanément 2 foyers de 3 000 Km², ainsi que d'hélicoptères mobilisables en 48 heures.

B- Mais un risque toujours d'actualité :

1. La rage citadine : la menace des importations

Les carnivores vivant sur le territoire français ne sont plus soumis à la vaccination antirabique systématique, conformément aux recommandations de l'AFSSA datées du 11 Septembre 2002 (1). Cela ne signifie pas que toutes les mesures de précaution (y compris vaccinales) ont été abrogées.

D'une part, la vaccination antirabique demeure obligatoire (19) pour :

- les chiens et chats introduits en Corse ou dans un département d'Outre-mer, en provenance de France continentale (arrêté ministériel paru au J.O. du 10/12/1991)
- les lévriers engagés dans des courses publiques (A.M. du 22/01/1985)
- les chiens et chats introduits dans un camping ou un centre de vacances sur tout le territoire national (A.M. du 25/01/1985)
- les chiens dangereux (1^{ère} et 2^{ème} catégories) (loi du 6/01/1999).

D'autre part, la France, dans le cadre de l'Union Européenne (8,12), a mis en place des contrôles pour l'importation des carnivores domestiques sur son territoire. En effet, à partir du 1^{er} Octobre 2004, ces derniers doivent :

- être identifiés (par tatouage ou micropuce implantée sous la peau)
- être correctement vaccinés contre la rage (primo-vaccination et rappels effectués convenablement)
- avoir subi un titrage des anticorps antirabiques dans un laboratoire agréé par l'U.E., dont le résultat doit être $\geq 0,5$ UI/ml, effectué au moins 3 mois avant l'importation (certains pays en sont dispensés, cf. liste disponible sur le site de l'ambassade de France)
- être accompagnés d'un certificat sanitaire établi par un vétérinaire officiel du pays tiers d'origine.

Néanmoins, certaines personnes, sans doute plus ignorantes que mal intentionnées, introduisent des animaux de manière frauduleuse sur le territoire. Entre 1968 et 2004, 22 cas de rage canine ont ainsi été importés (13,14). Lors de l'été 2004, les médias ont relayé les avis

de recherche des personnes ayant été en contact avec un de ces cas, provoquant une vague d'interrogation nationale.

Rappelons brièvement les faits. Un chiot, non vacciné et non identifié, avait été recueilli en région d'Agadir, Maroc (non indemne de rage) et introduit en France en voiture le 11 Juillet via l'Espagne. Devenu agressif le 17 Août, son état s'était rapidement dégradé jusqu'à sa mort le 21 Août. Le 26, les analyses révélaient la présence du virus dans les prélèvements effectués. Or, durant la période d'excrétion salivaire, l'animal et le propriétaire s'étaient rendus dans différents festivals (cf. fig.17), occasionnant un grand nombre de contact avec des personnes ou des animaux.

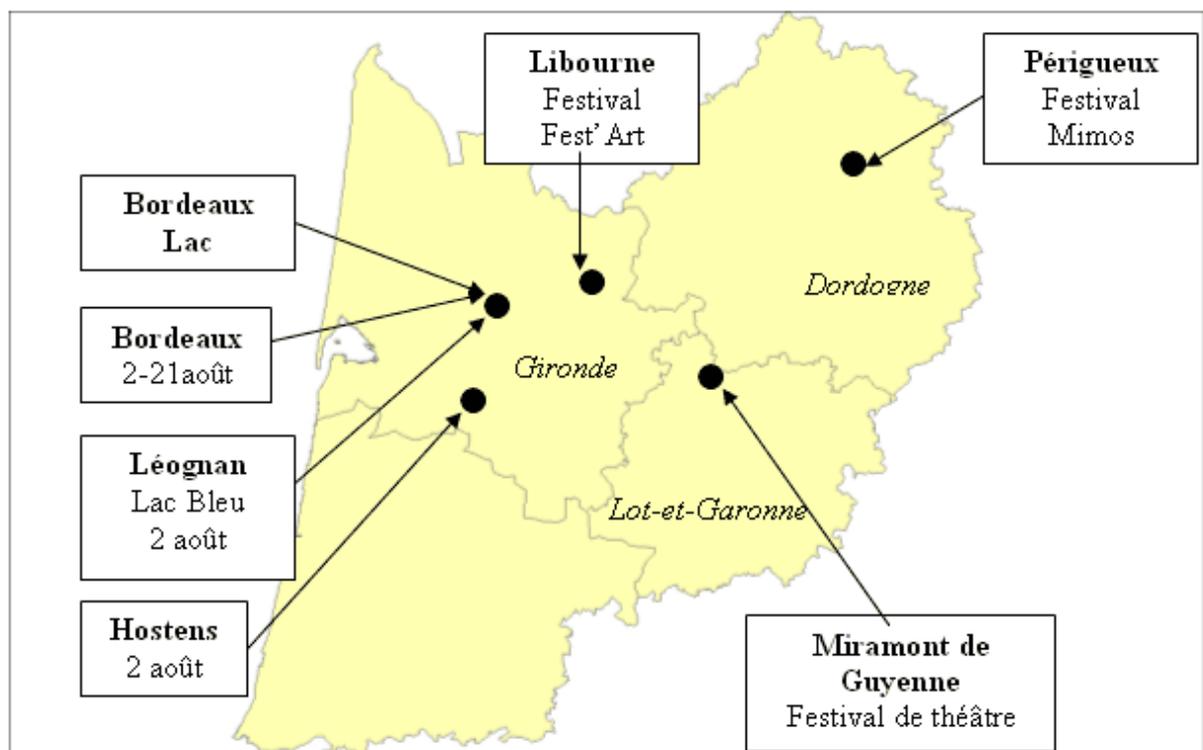


Figure 17 Déplacements du chien enragé et de son propriétaire durant la période d'excrétion (Août 2004)

(source : AFSSA)

Les autorités sanitaires ont instauré un plan d'urgence, permettant de retrouver les individus susceptibles d'être contaminés. L'AFSSA a alors nommé un conseil d'experts, lui demandant des avis concernant les mesures préventives à mettre en place (16). Il en a résulté que l'abattage des animaux suspects non vaccinés contre la rage ne serait pas soumis à dérogation, et que par la suite, la vaccination préventive des chiens deviendrait obligatoire pour circuler. Ainsi, l'arrêté du 3 septembre 2004 stipulait que : « seuls les chiens identifiés et

valablement vaccinés contre la rage peuvent circuler librement, à condition d'être placés sous la surveillance directe de leur maître » pendant une période de 6 mois, dans les 3 départements directement menacés (Dordogne, Gironde, Tarn et Garonne) (23). Les propriétaires les plus concernés étaient donc majoritairement des chasseurs. Mais si la vaccination obligatoire et systématique au niveau national n'a pas été conseillée, aucune contre indication à une décision individuelle et volontaire de vaccination n'a été formulée.

Près de 250 chiens et chats ont été euthanasiés, et la campagne de vaccination qui a suivi, tant animale qu'humaine, a provoqué des pénuries de vaccins. Les laboratoires Chiron ont ainsi pu importer leur vaccin humain pour faire face à la demande. Aucune victime humaine n'est à déplorer. Le propriétaire du chien a été condamné en justice à des travaux d'intérêt général et six mois de prison avec sursis (28).

Cet épisode, dont les conséquences sur la santé publique ont été jugulées, a permis de mettre en lumière l'efficacité du système français de détection et d'identification des cas de rage chez les animaux domestiques. Celui-ci a été qualifié par le comité d'experts « d'une très grande efficacité [...] démontrée par la détection de plusieurs cas de rage d'importation au cours des dernières années ». Néanmoins, une réserve a été émise : « le nombre de cas d'importation recensés au cours des dix dernières années est trop faible (7 importations de chiens) pour que [les experts puissent] conclure avec une assurance suffisante qu'il fonctionnera toujours suffisamment correctement pour que tous les cas de rage importés et les cas dérivés de ceux ci soient détectés ». En effet, le comportement des propriétaires de chiens enragés est parfois une entrave au bon fonctionnement du système. Ainsi, certains dissimulent volontairement le cas, afin d'éviter de subir une quelconque responsabilité, d'autres refusent d'admettre la réalité des faits.

La menace représentée par la rage canine n'est donc pas autochtone mais c'est, comme le dit H. Bourhy, « une maladie d'importation ». Conscient de cette réalité, l'Etat, en collaboration avec les vétérinaires via le SNVEL, a lancé une campagne d'information à l'attention du grand public. Celle-ci vise à faire prendre conscience aux voyageurs des risques liés à l'importation (cf.fig.18).



Figure 18 Campagne gouvernementale de prévention contre la rage (Eté 2005)

Enfin, la contamination lors de greffes d'organes n'a jamais eu lieu en France, mais 7 personnes sont décédées de cette manière en Allemagne et aux Etats-Unis. De nouvelles méthodes de contrôle doivent être instaurées concernant ce problème (17,52).

2. La rage vulpine : la menace aux frontières.

L'Europe occidentale est majoritairement indemne de rage (8). Les campagnes de vaccination orale entreprises ont, en effet, permis l'éradication de la maladie dans différents pays (Suisse, Belgique, Luxembourg, France et Allemagne). Le dernier pic de rage, enregistré en 2003, semble avoir été maîtrisé, avec un nombre de cas recensés divisé par 2 en 2004. Cette diminution intéresse particulièrement les états de l'Est de l'Europe, qu'ils aient mis en œuvre la vaccination des renards (Pologne, Biélorussie, Slovaquie) ou non (Estonie, Lettonie, Lituanie) (10,35).

L'Allemagne, où l'ensemble du territoire a pu être traité après la réunification en 1990 constitue le second pays européen à avoir démarré les programmes de vaccination orale des renards contre la rage en 1983, peu après les suisses, en 1978 ; ces derniers furent les pionniers en matière de définition et d'élaboration de stratégies de vaccination, qui ont montré ensuite leur efficacité et qui ont été suivies, outre en Suisse, dans la plupart des pays européens indemnes de rage (en particulier la Belgique, le Luxembourg et la France).

Pourtant, quelques foyers de rage persistent dans certains länder, occasionnant parfois la réinfection de zones indemnes. L'impossibilité de réguler, *a fortiori* d'éradiquer, la maladie a incité les autorités allemandes à effectuer des campagnes de vaccination toutes les 6 semaines.

Land	Année 1997	Année 1998	Année 1999	Année 2000	Année 2001	Année 2002	Année 2003
Nord Westphalie	30	55	30	35	11	0	0
Hesse	14	26	9	93	24	34	25
Rhénanie Palatinat	9	2	0	0	0	0	0
Bavière	2	1	8 (1 cas importé)	57	3	1(importé)	0
Sarre	27	11	0	1	0	0	0
Saxe	1	9	0	6	9	0	0
TOTAL	83	104	47	192	47	35	25

Tableau 4 Nombre de cas de rage d'origine terrestre en Allemagne de 1997 à fin 2003

(source : AFSSA)

La France avait mené sa dernière campagne pendant l'automne 2003 et n'y avait pas eu recours en 2004. Parallèlement, les relevés de l'ERZ au niveau des départements frontaliers de l'Allemagne (Meurthe-et-Moselle, Moselle et Bas-Rhin) montrent une augmentation très importante de l'Indice Kilométrique d'Abondance (IKA : nombre d'animaux vus sur un parcours moyen de 10 Km par les agents). Cet indice est passé de 0,7 renards vus sur 10 Km en 1985 à 3,36 en 2002. Cette évolution traduit la prolifération de la population vulpine dans ces régions. En outre, les renards se rapprochent de plus en plus des zones urbaines. De plus, les analyses effectuées en 2004 sur les renards prélevés dans la zone vaccinée en 2003 révèlent une chute de la protection vaccinale des adultes (45% en 2004 contre 79% en 2003).

Il en résulte que la réapparition de la rage dans cette zone conduirait à «une flambée très rapide de l'infection à proximité de l'homme », comme le soulignent F.Cliquet et B.Combes (11).

Des foyers permanents de rage étant présents à moins de 100 Km de nos frontières, il a été décidé par la DGAL, en concertation avec l'AFSSA et l'ERZ:

-d'accroître la pression de surveillance épidémiologique tout le long de la frontière luxembourgeoise et allemande sur une distance de 30 Km à l'intérieur des terres, en effectuant des prélèvements sur les renards (cf. fig.19).

-de reprendre les campagnes de vaccination orale en urgence. Une première a été entreprise à pied fin Mars-début Avril 2005, reprise par une vaccination par hélicoptère. La zone a été retraitée de la même façon fin Septembre.

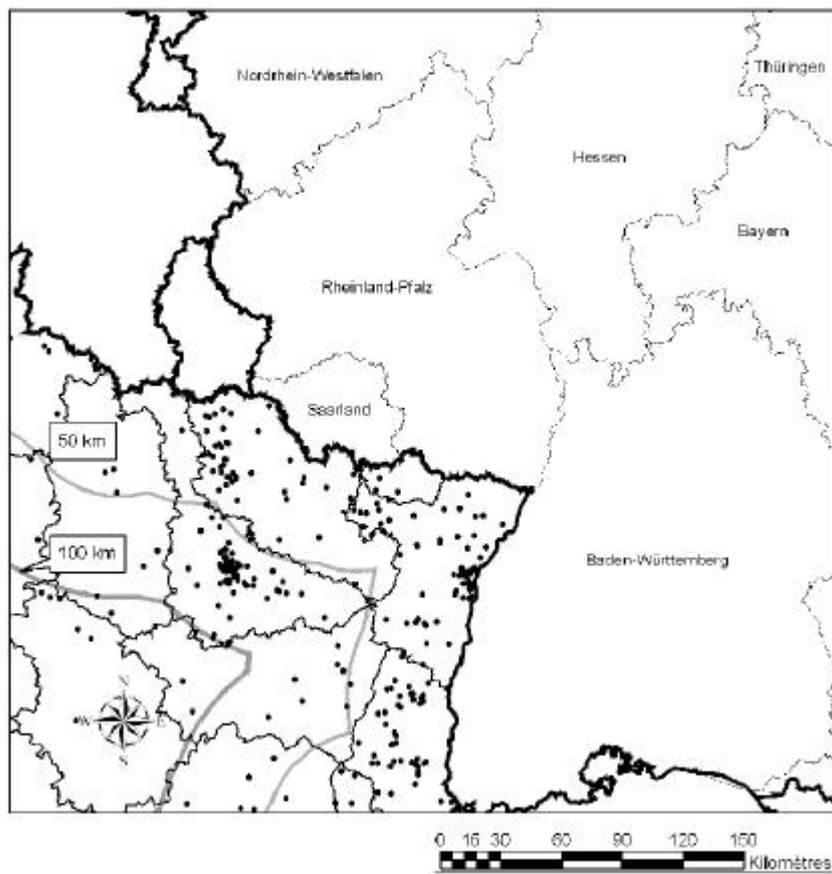


Figure 19 Surveillance de la rage terrestre (animaux suspects) dans le Nord-Est de la France en 2004

(source : AFSSA)

La rage vulpine n'est donc pas complètement éradiquée en Europe occidentale, mais la France a les moyens de mettre en place des mesures prophylactiques en urgence et l'a prouvé en 2005.

3. **La rage des chauves-souris : une zoonose émergente, un risque limité.**
(7,8,9,13,15,18,20,32,33,37,38,52,54)

a) **Epidémiologie synthétique :**

Contrairement aux rages canine et vulpine, la rage des chiroptères n'est pas constituée par un seul variant moléculaire (cf. tableau 5). Elle regroupe, en effet, plusieurs génotypes (6 sur les 7 qui composent le genre des *Lyssavirus*). On ne rencontre le génotype 1 (virus rabique à proprement parler) qu'en Amérique, sur des chiroptères, qu'ils soient ou non hémato-phages. En Europe, on n'a pour l'instant identifié que le génotype 5, appelé EBL1 (European Bat Lyssavirus), et le génotype 6, EBL2.

Génotype	Distribution	Espèces atteintes
1. Virus de la rage	Monde entier sauf Océanie, Japon, Antarctique, Europe occidentale	Homme, carnivores domestiques, chauves-souris hémato-phages et insectivores
2. Virus Lagos bat	Nigeria, Rép.Centrafricaine, Afrique du Sud, Egypte, Zimbabwe, Guinée, Sénégal, Ethiopie	Chauves-souris frugivores, chat, chien
3. Virus Mokola	Nigeria, Rép.Centrafricaine, Zimbabwe, Cameroun, Ethiopie	Homme, chien, chat, musaraignes, rongeurs
4. Virus Duvenhage	Afrique du Sud, Zimbabwe	Homme, chauves-souris insectivores
5. Lyssavirus européen de chauves-souris de type 1 (EBL1)	Europe	Homme, chauves-souris insectivores, mouton, fouine
6. Lyssavirus européen de chauves-souris de type 2 (EBL2)	Suisse, Pays-bas et Royaume-Uni	Homme, chauves-souris insectivores
7. Lyssavirus australien de chauves-souris (ABL)	Australie	Homme, chauves-souris insectivores et frugivores

Tableau 5 Les génotypes du genre *Lyssavirus*, leur distribution et les espèces qu'ils infectent

Les virus EBL1 sont subdivisés en deux lignées, ayant chacune une répartition géographique plus spécifique (cf. fig.20) : EBL 1a, des Pays-bas à la Russie, et EBL 1b, du sud de l'Espagne aux Pays-bas. Cette dernière est supposée être originaire d'Afrique du Nord.

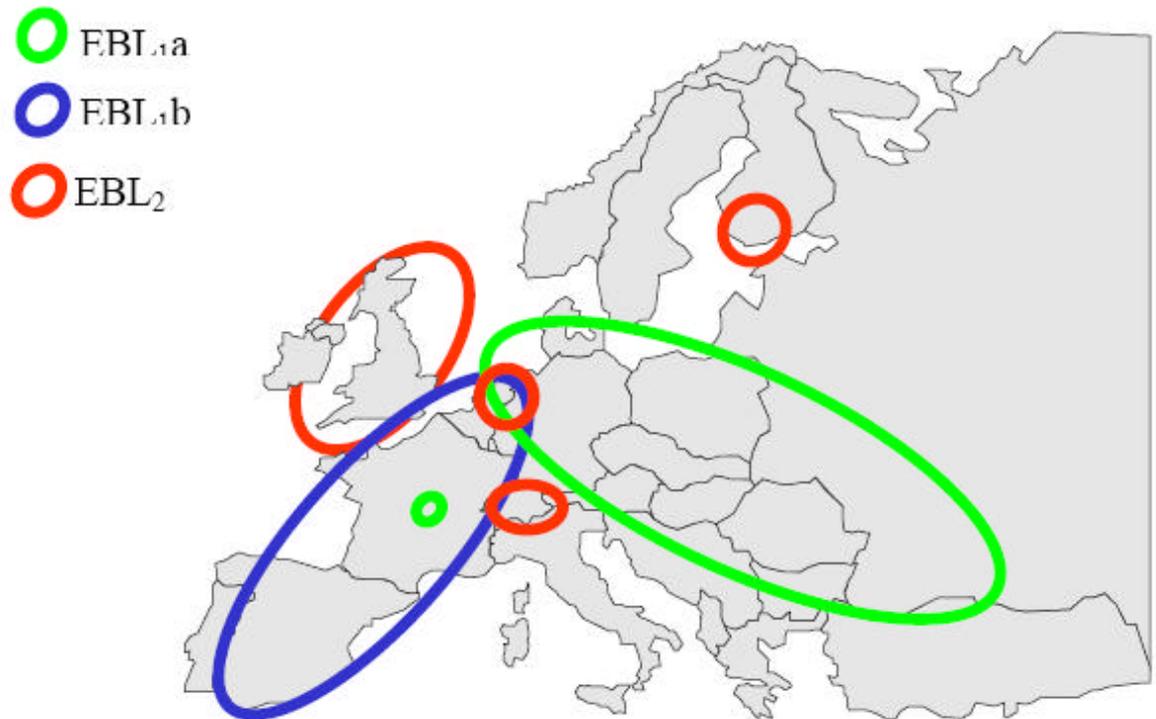


Figure 20 Répartition connue des souches de EBL1 et EBL2 chez les chauves-souris en Europe

(source : AFSSA)

En Europe, le premier isolement de *Lyssavirus* de chauves-souris date de 1954. Depuis, on a retrouvé des cas de cette enzootie rabique dans la plupart des pays européens, ce qui permet de supposer que l'ensemble du continent est touché. Les virus isolés appartiennent aux génotypes 5 (EBL1) et 6 (EBL2). En outre, en France, seules des souches d'EBL1 ont été isolées : quatorze entre 1989 et 2002, toutes sur des Sérotines communes (*Eptesicus serotinus*), l'une des trente-trois espèces de chauves-souris connues dans le pays.

Il est important de comprendre que le cycle de cette rage est complètement indépendant du cycle de la rage des carnivores. Il n'y a donc aucune corrélation entre son

évolution et celle de la rage terrestre. C'est pourquoi un cas de rage sur chiroptère peut être découvert sans faire perdre au département (*a fortiori* au pays) son statut « indemne de rage ».

La biologie des chauves-souris permet de comprendre l'apparition de cas disséminés et rares. En France, tous ces mammifères volants sont insectivores. La Pipistrelle commune (*Pipistrellus pipistrellus*) est l'espèce la plus répandue avec plusieurs millions d'individus. Elle vit proche de l'Homme, dans les combles, les greniers, les fissures des murs... mais évitent le contact avec lui. Ayant des mœurs nocturnes, on ne la rencontre que très rarement en plein jour. Certaines espèces (comme la Sérotine commune) affectionnent les mêmes types de gîte alors que d'autres se cantonnent aux habitats naturels (forêts, grottes). Leur rôle majeur dans la régulation des populations d'insectes en fait des animaux « utiles ». Elles ne connaissent aucun prédateur naturel, mais l'Homme, en détruisant leurs habitats (naturels ou artificiels) a entraîné une chute de leurs effectifs au cours du XX^{ème} siècle. C'est pourquoi ces animaux sont protégés par la loi (A.M. 17 Avril 1981). Leur capture, transport, vente, achat ou destruction sont interdits. Leur mode de vie est sédentaire (Sérotine et Pipistrelle commune) ou migrateur (*Pipistrellus nathusii*), ce qui pourrait, théoriquement, provoquer l'apparition d'un cas du à EBL2.

On retrouve le virus rabique dans la salive d'un chiroptère enragé, permettant une transmission par morsure. La transmission par formation d'aérosols en provenance de fientes et d'urine (comme il est arrivé, semble-t-il, une fois aux Etats-Unis) est d'une probabilité extrêmement réduite.

Une particularité de la rage des chiroptères est de ne pas présenter systématiquement des signes cliniques caractéristiques. On a évoqué le vol en plein jour, mais celui-ci n'est pas pathognomonique. Les signes les plus courants sont la prostration, la difficulté à voler voire la paralysie. De plus, il semblerait possible que les chauves-souris puissent survivre à une infection par un virus EBL1 ou EBL2, sans que l'on sache, pour l'instant s'il y a des variations interspécifiques.

b) Evaluation du risque en France :

Le nombre de cas de rage humaine survenus en Europe (sur des individus non-vaccinés n'ayant pas reçu à temps de traitement post-exposition) semble indiquer que l'Homme peut déclarer une encéphalite mortelle par contamination, mais que ce cas ne

survient que rarement. Cependant, devant la gravité de l'évolution, le risque a été analysé par des comités d'expert, à la demande des autorités gouvernementales.

Depuis l'arrêté déclarant la France indemne de rage, onze Sérotines communes autochtones ont été diagnostiquées positives (cf. tableau 6).

Date	Ville	Département	Espèce	Virus
13/09/89	Briey	Meurthe-et-Moselle	Sérotine	EBL1 b
04/10/89	Bainville/Madon	Meurthe-et-Moselle	Sérotine	EBL1 b
16/10/95	Bourges	Cher	Sérotine	EBL1 b
14/03/97	Champigneulles	Meurthe-et-Moselle	Sérotine	EBL1 b
18/03/98	Morlaix	Finistère	Sérotine	EBL1 b
08/02/2000	Premilhat	Allier	Sérotine	EBL1 b
28/03/2000	Plouneour Menez	Finistère	Sérotine	EBL1 b
25/09/2000	Fouesnant	Finistère	Sérotine	EBL1 b
13/12/2000	Joinville	Haute-Marne	Sérotine	EBL1 b
23 /08/2001	Waville	Meurthe et Moselle	Sérotine	EBL1 b
28 /09/2001	Plouguin	Finistère	Sérotine	EBL1 b
10/10/2001	Vallon en Sully	Allier	Sérotine	EBL1 b
26/08/2002	Guéret	Creuse	Sérotine	EBL1 a
19/09/2002	Lurcy-Lévis	Allier	Sérotine	EBL1 b
30/01/2003	Chemellier	Maine et Loire	Sérotine	EBL1 a
22/10/2003	Carmaux	Tarn	Sérotine	EBL1 a
29/06/2004	Guéret	Creuse	Sérotine	EBL1a
19/08/2004	Guénin	Morbihan	Sérotine	EBL1 b
10/09/2004	Bourges	Cher	Sérotine	EBL1b
13/09/2004	Vaux sur Mer	Charente Maritime	Sérotine	EBL1a

Tableau 6 Cas de rage sur des chauves-souris autochtones en France entre 1989 et 2004

(source : AFSSA)

D'après certaines études, un pic d'incidence serait intervenu quelques années plus tôt (1986) au niveau européen. Néanmoins, l'incidence de la rage des chauves-souris est délicate à estimer. En effet, selon Peter Lina, elle ne serait que le reflet de l'intensité de l'épidémiosurveillance (cf. fig.21).

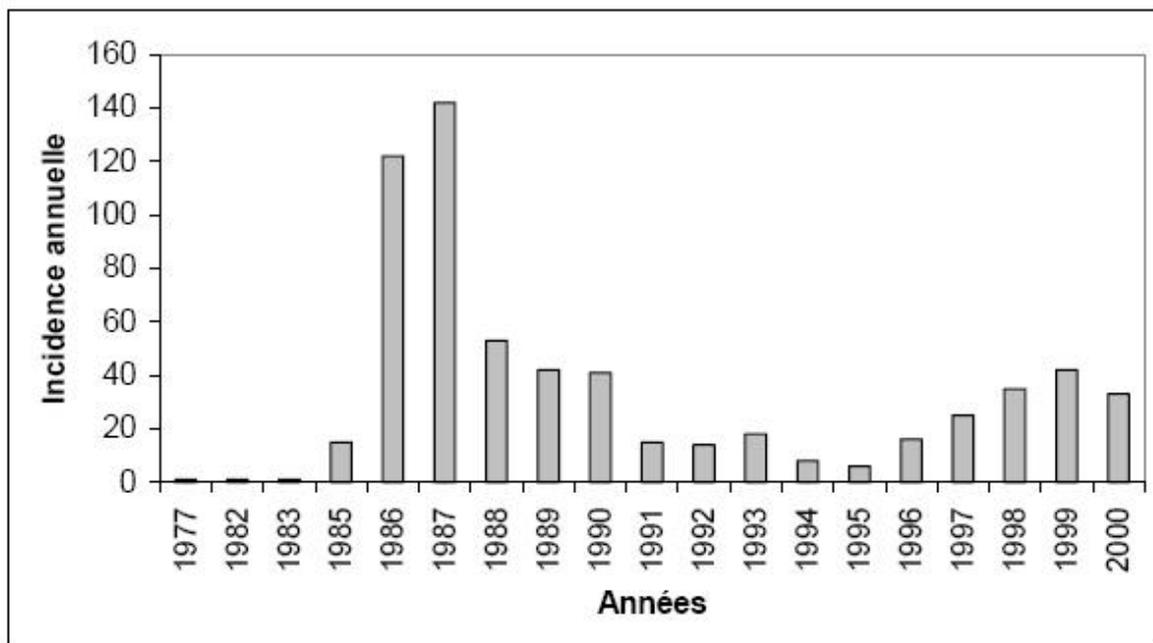


Figure 21 Evolution de l'incidence annuelle apparente de la rage des chiroptères en Europe entre 1977 et 2000

(source : AFSSA)

Il faut donc interpréter les données disponibles avec précaution. Lorsque cette pression d'épidémiosurveillance n'est pas sciemment réduite, il reste de nombreux biais, au niveau de l'échantillonnage des chauves-souris adressées notamment. Ainsi, selon Bruyère-Masson : « la proportion de 3 à 4% de chauves-souris porteuses de lyssavirus parmi celles analysées ne constitue en aucun cas la prévalence réelle de la rage dans les populations de Chiroptères en France ».

La solution à ce problème est l'intensification de l'épidémiosurveillance. C'est pour cela que l'AFSSA a recommandé une meilleure participation des chiroptérologues amateurs, à qui revient, entre autres, la charge de collecter les cadavres pour analyses et celle d'informer le public au cours de soirées thématiques. Ces recherches devant s'opérer sans déclencher de crises de panique dans l'opinion, afin d'éviter des réactions de rejet des chauves-souris. Dans ce but, les vétérinaires praticiens et les médecins généralistes auront à leur disposition des plaquettes informatives (réalisées avec l'aide de la SFEPM-Société Française d'Etude et de Protection des Mammifères), destinées à expliquer la situation actuelle de la France face à cette menace, sans la dramatiser.

L'information du public concernant les risques a malgré tout suscité une augmentation du nombre de consultations des Centres de traitement après une exposition à un chiroptère (cf. fig. 22).

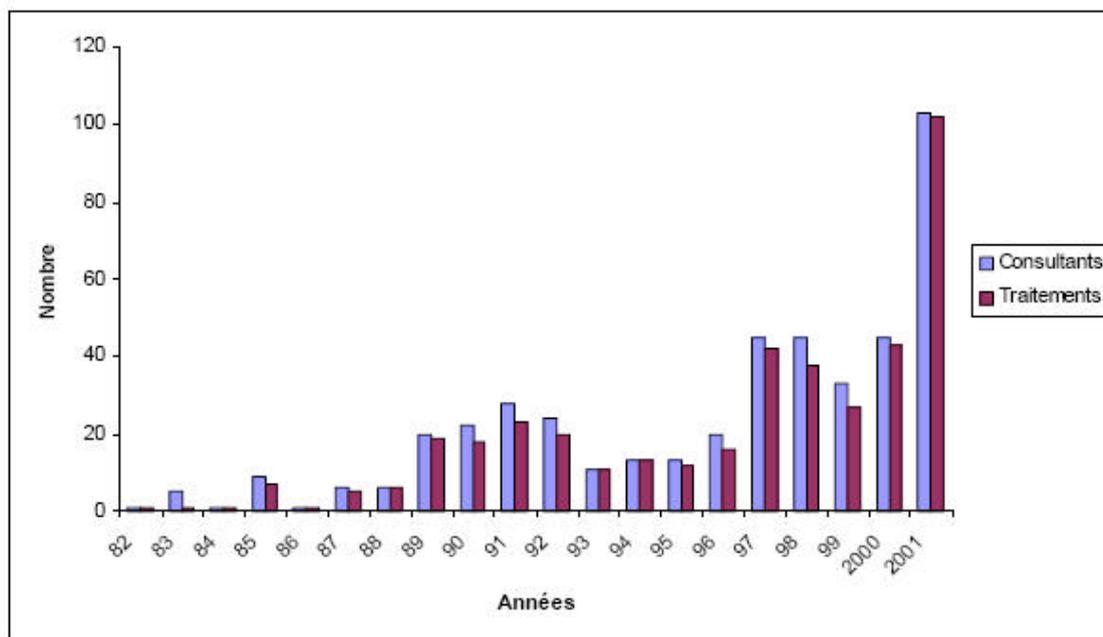


Figure 22 Nombre de consultants et de traitements effectués en France entre 1982 et 2001 dans les centres de traitement antirabique à la suite d'une exposition à une chauve-souris européenne
(source : AFSSA)

Les contacts avec les chauves-souris ont représenté 2,6% des situations de traitements effectués en 2004 dans les Centres de traitement antirabique. Ce chiffre est le même qu'en 2003. Il était de 1% en 2002, 2,2% en 2001 et 0,8% en 2000. Le nombre d'expositions à des chauves-souris a doublé entre 2000 et 2004.

Or, la protection conférée par la vaccination (ciblée contre le génotype 1) est inefficace expérimentalement contre les virus Lagos bat, Duvenhage et Mokola, non présents en France. Elle n'est que partielle contre EBL1, mais semble efficace contre les génotypes 6 (EBL2) et 7 (ABL). [Remarque : selon certaines études, des chiens immunisés avec le vaccin Rabisin®, préparé avec la souche PM, seraient protégés lors d'une épreuve avec EBL1 ou 2]. Les immunoglobulines utilisées en traitement semblent suivre la même tendance. En outre, d'après H. Bourhy, la barrière d'espèce n'est pas stricte pour les *Lyssavirus*, ce qui indique que les souches EBL pourraient s'adapter à l'Homme, comme la souche du Chien se serait adaptée au Renard.

Le risque est donc majeur, mais sa probabilité diffère en fonction des activités. La population française, dans sa grande majorité, est soumise à une probabilité d'exposition « négligeable » selon l'AFSSA.

C- Les catégories socio-professionnelles les plus exposées au risque et les moyens de s'en protéger :

(8,13,14,16,18,20,21,24,27,29,35,37,42,46,47,53,54)

1. Exposition en fonction du risque :

a) La rage canine :

La majorité des Français n'est soumise à ce risque qu'avec une très faible probabilité, en restant sur le territoire. Parmi les professions les plus exposées, on retrouve en première ligne les vétérinaires, qui sont consultés, soit lors du retour en France de propriétaires ayant adopté un animal non vacciné et non-identifié en région non indemne de rage, soit lorsque leur animal présente les premiers symptômes de la maladie. On peut, dès lors, estimer que la sous-population des vétérinaires « canins », exerçant en milieu urbain, ainsi que les personnes travaillant au diagnostic de la maladie en laboratoire ont une plus grande probabilité d'être confrontées à ce risque.

En 2005, l'Institut de Veille Sanitaire, à travers le calendrier vaccinal publié dans le BEH, n'effectue aucune recommandation spécifique à l'encontre de cette forme de rage.

b) La rage vulpine :

Le risque auquel est exposé la population française est aussi très faible. Nous l'avons vu, à la différence de la rage canine, si une nouvelle vague d'enzootie venait à apparaître, son origine géographique se situerait dans une zone où elle serait attendue, c'est-à-dire près de la frontière franco-allemande. Parmi les professions les plus exposées, plus particulièrement dans cette région, on retrouve les gardes forestiers et les gardes-chasse, les taxidermistes, les personnes travaillant au diagnostic de la maladie en laboratoire, le personnel des fourrières et celui des abattoirs. Enfin, en cas de réapparition de la maladie, les vétérinaires « ruraux » seraient plus exposés, puisque, comme nous l'avons vu, la majorité des cas de rage sur les animaux domestiques apparaît sur les herbivores (bovins puis petits ruminants).

Toutefois, l'Institut de Veille Sanitaire n'effectue aucune recommandation spécifique à l'encontre de cette forme de rage.

c) La rage des chiroptères :

Une nouvelle fois, la probabilité d'exposition des personnes dépend de leur activité. Selon l'AFSSA, concernant les chiroptères autochtones, elle est « négligeable » pour la population générale et « modérée ou élevée » pour les personnes qui manipulent les chiroptères et risquent de se faire mordre (personnel des centres de sauvegarde pour la faune sauvage blessée et chiroptérologues).

Concernant les chiroptères exotiques, la probabilité de contamination est « faible à modérée » pour le personnel des circuits commerciaux et les acheteurs.

2. Les mesures de prévention et de traitement :

a) Les mesures de prévention :

La première mesure de prévention concerne la vaccination humaine antirabique préventive. Pour les deux vaccins antirabiques disponibles en France (le vaccin Pasteur, préparé sur cellules Vero® et distribué par Sanofi Aventis, et le vaccin Rabipur®, préparé sur fibroblastes d'embryons de poulet, distribué par Chiron Behring), seuls les protocoles de vaccination utilisant la voie intramusculaire (deltoïde chez l'adulte et quadriceps chez l'enfant) sont utilisés. La vaccination préventive nécessite trois injections, à J0 (jour de la première injection), J7, J21 ou 28. La dose reconstituée est de 2,5 UI, administrée avec 1 mL de solvant, quel que soit l'âge du patient.

Jour	J0	J7	J21 ou J28
Injection	X	X	X

Tableau 7 Injections intramusculaires à pratiquer en vaccination préventive de la rage humaine

Un contrôle sérologique 15 jours après la troisième injection permet de déterminer le taux d'anticorps antirabiques neutralisants (Acar). Celui-ci doit être = 1 UI/ml. Par la suite, on réalise un rappel l'année suivante. L'injection de doses de rappel est, par la suite, sujette à deux conditions. Le degré d'exposition au risque et le suivi sérologique. Avant tout rappel, il convient donc de doser à nouveau les Acar. Le seuil de 1 UI/ml correspond aux

recommandations du comité d'experts du CSHPF concernant la protection des personnes travaillant avec les chiroptères. Le seuil de 0,5 UI/ml, « empirique », leur semble nécessiter une marge de sécurité plus grande.

Il est à noter que cette vaccination est uniquement prise en charge pour toutes les personnes habilitées à manipuler des chiroptères morts ou vivants. Ces personnes sont par ailleurs invitées à réaliser une sérologie chaque printemps.

Les autres mesures de précaution seront plus spécifiques à la rage des chiroptères. Pour le grand public, il s'agit simplement d'éviter tout contact direct avec une chauve-souris et de prendre contact avec la DSV en cas de découverte d'une chauve-souris malade ou morte. Pour les chiroptérologues et le personnel des centres de soins pour animaux sauvages blessés, il est impératif de se protéger au maximum des morsures et griffures, et de ne pas les négliger, si petites soient-elles. Pour cela, il leur est recommandé de porter des 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 », et, en cas de morsure, de laver correctement la peau à l'eau savonneuse puis de désinfecter la zone à la bétadine.

b) Les mesures de traitement :

En cas de suspicion de contamination, outre les mesures d'hygiène précédemment citées, il convient de consulter rapidement un médecin ou directement le Centre Anti-Rabique le plus proche (liste disponible sur le site de l'Institut Pasteur). La mise en place d'un traitement est fonction de la catégorie de la contamination (localisation et nombre des lésions, statut de l'animal incriminé...).

Pour le traitement, les vaccins utilisés sont les mêmes que pour la prévention. De même, seuls les protocoles de vaccination utilisant la voie intramusculaire (deltoïde chez l'adulte et quadriceps chez l'enfant) sont utilisés. Deux protocoles existent (cf. tableau 8):

Protocole	J0	J3	J7	J14	J21	J28
De Essen	X	X	X	X		X
2-1-1	X X		X		X	

X : Injection

Tableau 8 Injections intramusculaires à pratiquer en traitement de la rage en fonction du protocole utilisé

Les immunoglobulines peuvent être associées au vaccin. Celles-ci sont d'origine équine ou humaine. Les immunoglobulines humaines (Imogam® d'Aventis Pasteur) n'ont pas les effets indésirables allergiques des immunoglobulines équines, mais sont plus rares et donc plus coûteuses. Elles sont infiltrées localement au niveau de la morsure pour l'essentiel de la dose, le reste étant injecté de façon contro-latérale par voie intramusculaire profonde, avant le 7^e jour de traitement. La posologie est de 20 UI/KG pour les immunoglobulines humaines et de 40 UI/KG pour les immunoglobulines équines. En 2004, 4,5% des patients traités ont reçu à la fois le vaccin et une sérothérapie.

Dans le cas où la personne est préalablement vaccinée, la prise en charge débute systématiquement par une injection de rappel. Ensuite, si la personne dispose d'un résultat sérologique datant de moins d'un an = 1 UI/ml, une dose de vaccin lui sera administrée et un contrôle sérologique effectué après J15. Dans le cas contraire, deux doses de vaccin lui 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 et un contrôle sérologique effectué au minimum 15 jours après la fin du traitement.

III- Réalisation d'une enquête en vue de déterminer l'état des lieux de la vaccination antirabique des vétérinaires français et réalisation d'un site Internet :

A- Présentation de l'enquête :

1. Définition des objectifs :

Le risque rabique existe en France et les vétérinaires constituent une profession qui y est exposée.

Informés des conséquences d'une contamination au cours de leurs études, utilisent-ils les moyens de prévention à leur disposition (vaccination préventive) ? Si oui, les rappels de cette vaccination sont-ils convenablement effectués ? Y a-t-il eu une évolution de l'opinion vétérinaire au cours du temps ? Les différents secteurs d'activité regroupés par la profession sont-ils vaccinés dans des proportions équivalentes ? La « crise » médiatique de 2004 a-t-elle modifié leur comportement ? Les étudiants se sentent-ils concernés ? Sont-ils protégés ?

L'objectif principal est donc de réaliser une « photographie » du statut vaccinal des vétérinaires français ainsi que celui des étudiants vétérinaires.

2. Définition des éléments statistiques :

Afin de déterminer l'état des lieux de la vaccination antirabique des vétérinaires français, nous avons opté pour un questionnaire.

La population cible est l'ensemble de la population vétérinaire française, tous secteurs d'activité et étudiants compris.

La population source est celle qui a eu accès au questionnaire. C'est donc la partie de la population cible disposant d'une adresse e-mail valide. Cette population source est de nature professionnelle (les vétérinaires) et nationale (français).

L'échantillon est constitué par les vétérinaires ayant répondu au questionnaire.

L'unité statistique est l'individu. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont dérivés de la définition de la population cible.

B- Matériel et méthode :

1. Elaboration du questionnaire et du site Internet :

Le questionnaire a été incorporé à un site Internet programmé en php. Les vétérinaires ont reçu chacun un e-mail expliquant brièvement les objectifs de l'enquête et comprenant un lien vers le site (<http://la.rage.free.fr>). L'envoi des mails était personnalisé, afin d'être plus incitatif qu'un mailing groupé.

A l'arrivée sur la page d'accueil, il suffisait de cliquer sur « le questionnaire » puis de choisir la catégorie vétérinaire ou étudiant pour voir apparaître les questions. Les données étaient directement exportées sur une base de données. Celle-ci a, par la suite, été convertie en tableau au format Excel®Microsoft®.

Pour faciliter l'utilisation du questionnaire et diminuer le risque d'erreur, la réponse à certaines questions autorisait ou interdisait l'accès à d'autres items.

Un lien permettait de nous envoyer un e-mail de questions ou de commentaires. Cela a permis d'apporter des informations complémentaires aux vétérinaires, et ainsi, d'augmenter le taux de réponses.

Le site, qui reste consultable, présente nos recherches bibliographiques et leur exploitation sous l'intitulé « Mon travail sur la rage ». Cette partie se veut une source d'informations aisément consultable sur le virus rabique, son épidémiologie et la vaccination antirabique. L'accès aux informations est facilité par un index interactif.

Enfin, une partie « A propos de ce site » permet d'exposer plus en détail les motivations qui nous ont poussés à entreprendre ce travail.

2. Les questionnaires :

Afin de cibler plus facilement les enquêtés et faciliter leur lecture, le questionnaire a été divisé en deux. L'un était destiné aux étudiants, l'autre aux vétérinaires ayant terminé leur formation.

Le questionnaire « vétérinaire en activité » était subdivisé en trois parties. La première permettait de déterminer le sexe, l'âge, la région et le type d'activité, à l'aide de menus

déroulants. La deuxième, intitulée « vous et la rage », concernait le statut vaccinal à proprement parler et comportait une question sur les autres vaccinations, afin de déterminer si les personnes interrogées étaient respectueuses des calendriers vaccinaux en général. La troisième partie, « votre opinion », élargissait un peu le thème, et demandait aux enquêtés si la vaccination antirabique avait, à leur sens, un intérêt dans leur activité, si la crise médiatique de 2004 avait modifié leur perception et s'ils exigeaient de leurs ASV d'être vaccinés(es). Un dernier astérisque permettait d'insérer son e-mail pour être informé des résultats de l'enquête.

Le questionnaire «étudiant » suivait le même schéma de présentation. La première partie, consacrée au profil du répondant permettait d'inscrire le sexe, l'année d'étude et l'école vétérinaire fréquentée. La deuxième était identique à celle des vétérinaires diplômés, exceptée une question permettant d'expliquer le choix de non-vaccination : motif financier, de désintérêt ou autre. La troisième concernait l'activité future envisagée et sa situation (France Métropolitaine ou non). Le dernier astérisque était le même que celui de l'autre questionnaire.

C- Résultats de l'enquête :

1. Etat des lieux de la vaccination antirabique des vétérinaires français en activité :

a) Taille de l'échantillon et analyse statistique :

Le nombre de réponses final est de 742. La population vétérinaire étant de 12544, cette base de données correspond à près de 6 pour cent de la population source.

Les résultats ont été convertis en pourcentages, et comparés au moyen du test de Chideux. Un test de « Chideux » inversé, prenant en compte la valeur trouvée précédemment et le nombre de degrés de liberté permet de définir la probabilité « p ». Si cette dernière est supérieure à 0,001, alors on peut conclure qu'il n'y a pas d'influence statistiquement significative du paramètre étudié.

Afin d'améliorer la lisibilité des résultats, les vétérinaires ayant reçu une primo-vaccination et ayant effectué leurs rappels (correspondants à la réponse « à jour » dans l'enquête) seront considérés comme « Vaccinés ». De même, les « Non vaccinés » regrouperont les vétérinaires n'ayant jamais été primovaccinés et ceux qui ne sont pas à jour dans leurs rappels vaccinaux antirabiques.

b) Etude de l'influence du sexe sur le statut vaccinal :

Le premier facteur susceptible d'influer sur l'état vaccinal était le sexe des personnes sondées (cf. fig.23).

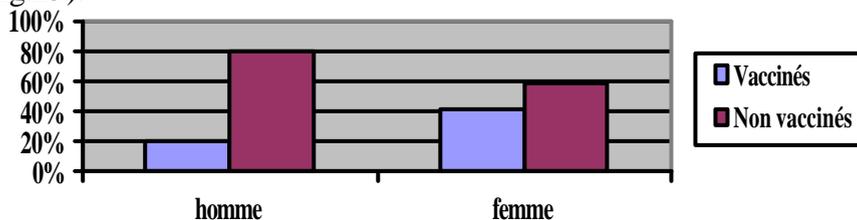


Figure 23 Influence du sexe sur le statut vaccinal des vétérinaires français

Le sexe est apparu comme un élément influençant la vaccination antirabique. En effet, dans la population féminine, 41,9% des vétérinaires sont vaccinées, contre 20% dans la population masculine. Cette différence est statistiquement significative, avec un $p < 0,001$. Néanmoins, la population vétérinaire, en mutation ces dernières années, présente une féminisation de plus en plus importante. Ainsi, la différence observée pourrait être liée au caractère plus jeune de la sous population féminine (cf. *infra*)

c) Influence de l'origine géographique sur le statut vaccinal des vétérinaires français :

Au vu de la répartition géographique très disparate en France des cas de rage vulpine notamment, il était légitime de vérifier l'influence de la provenance des personnes interrogées sur leur statut vaccinal (cf. fig.24).

Pour faciliter la lecture, les données ont été regroupées. Le Nord-Est (NE) comprend : l'Alsace, la Bourgogne, la Champagne, la Franche-Comté, la Lorraine, le Nord-Pas-de-Calais et la Picardie ; le Nord-Ouest (NO) : la Basse-Normandie, la Bretagne, le Centre, la Haute-Normandie, les Pays-de-la-Loire et le Poitou-Charentes ; le Sud-Est (SE) : l'Auvergne, la Corse, le Languedoc-Roussillon, la région PACA et Rhône-Alpes ; enfin, le Sud-Ouest (SO) : l'Aquitaine, le Limousin, la région Midi-Pyrénées. Null représente les vétérinaires n'ayant pas exprimé leur origine géographique.

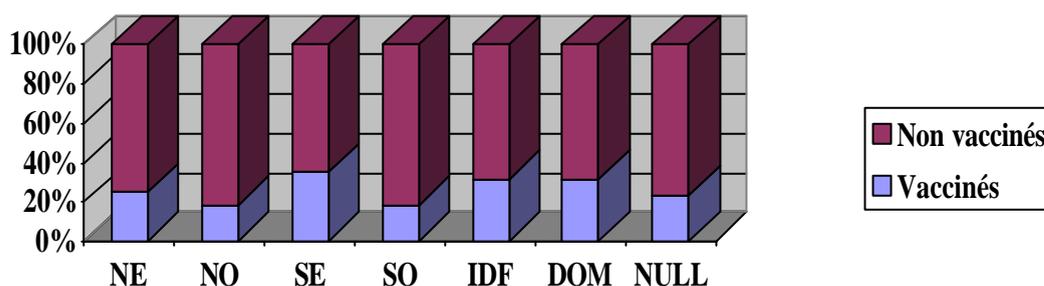


Figure 24 Influence de l'origine géographique sur le statut vaccinal des vétérinaires français.

La situation géographique s'est donc révélée ne pas être un élément qui modifie la proportion de vétérinaires vaccinés (p élevé). La raison peut être une certaine harmonie conférée par l'enseignement commun reçu au cours des études. Cette absence d'influence est donc à mettre en relation avec les résultats recueillis auprès des étudiants.

d) Influence du secteur d'activité sur le statut vaccinal des vétérinaires français :

Les études vétérinaires permettent d'accéder à des profils professionnels radicalement différents. Les vétérinaires officiant dans des bureaux semblent, *a priori*, moins susceptibles d'être exposés au virus rabique que, par exemple, ceux travaillant en contact étroit avec la faune sauvage (cf.fig.25).

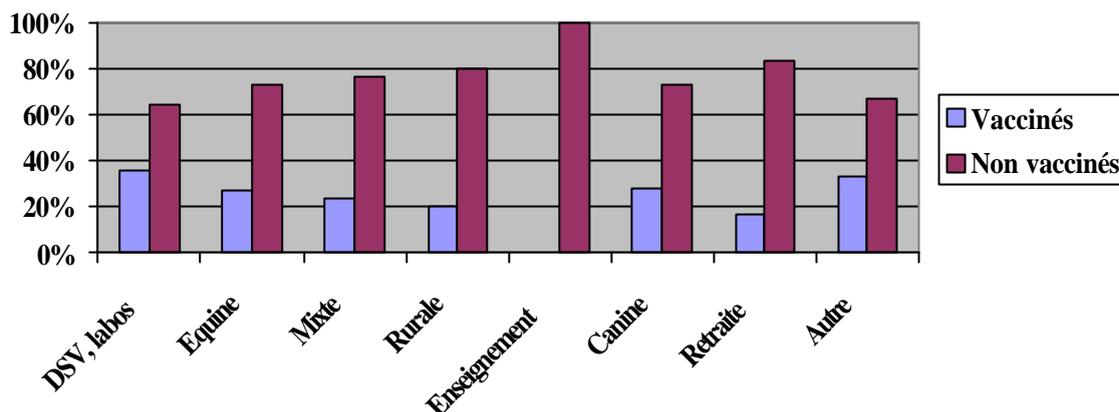


Figure 25 Influence du secteur d'activités sur le statut vaccinal des vétérinaires français

Les résultats révèlent donc une absence de relation entre le secteur d'activité et le statut vaccinal des vétérinaires. La proportion vaccinés/non vaccinés est sensiblement la même pour les différentes activités, excepté dans le secteur de l'enseignement.

Les analyses statistiques confirment cette impression avec un $p = 0,35$. On retrouve la tendance observée lors de l'étude de l'influence de l'origine géographique. Les hypothèses les expliquant sont similaires.

e) Influence de l'âge sur le statut vaccinal des vétérinaires français :

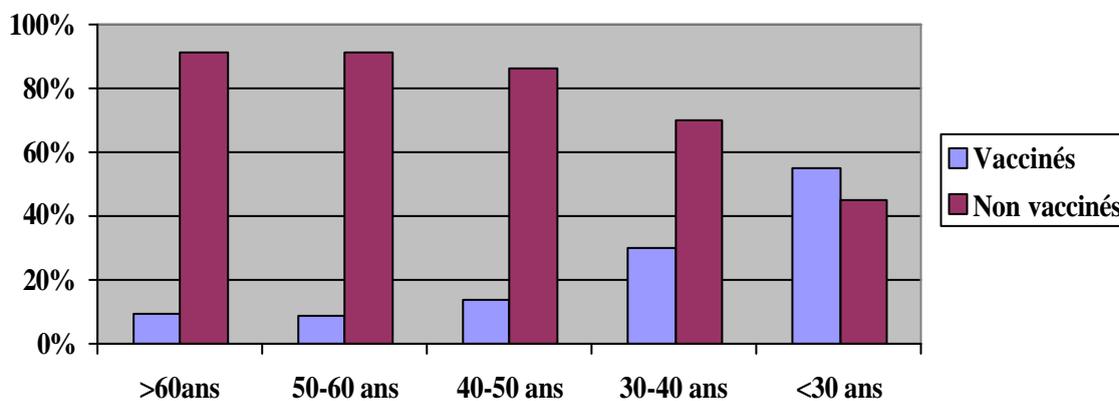


Figure 26 Influence de l'âge sur le statut vaccinal des vétérinaires français

L'âge des répondants pourrait être un facteur influençant (cf. fig.26). L'enquête a montré que seule la catégorie des moins de trente ans montrait une inversion de la tendance générale, avec une majorité de vaccinés, avec 55% des sondés correctement vaccinés. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les étudiants issus de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon sont vaccinés contre le virus rabique dès leur entrée à l'école depuis de nombreuses années. La protection conférée couvre les premières années d'exercice.

Au niveau de l'interprétation statistique, si l'on compare la protection vaccinale des plus de 40 ans à celle du reste de la population, la différence est statistiquement significative ($p < 0,001$).

f) Etat des lieux de la vaccination antirabique des vétérinaires français :

Nous allons tout d'abord déterminer quelle est la proportion de vétérinaires correctement vaccinés en France (cf. fig.27).

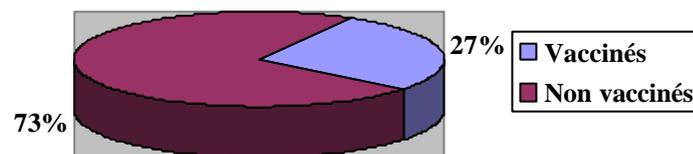


Figure 27 Statut vaccinal contre le virus rabique des vétérinaires français en activité

Une très large majorité de la population vétérinaire en activité n'est donc pas vaccinée contre le virus rabique. Près des trois quarts des vétérinaires n'ont ainsi, soit pas reçu de primo-vaccination, soit pas procédé aux rappels vaccinaux. Lorsque l'on demande à ces personnes si elles envisagent une vaccination future, la majorité est indécise (57,4%). Une faible minorité prévoit de débiter (ou de reprendre) un protocole vaccinal (7,4%).

Les items suivants du questionnaire visaient à trouver des éléments explicatifs pour la tendance observée.

La première raison pourrait être un manque d'attention porté aux rappels vaccinaux dans leur globalité. Les vétérinaires ont ainsi été sondés afin de déterminer s'ils étaient à jour dans leurs rappels vaccinaux contre les autres maladies (cf. fig.28).

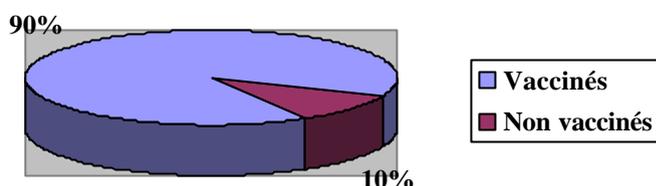


Figure 28 Statut vaccinal contre les maladies autres que la rage des vétérinaires français en activité

La très grande majorité des vétérinaires interrogés (90%) est donc attentive aux rappels vaccinaux lorsque ceux-ci concernent d'autres maladies que la rage. Ainsi, les personnes primo vaccinées contre le virus rabique n'effectuant pas leurs rappels (ou de sérologie), n'agissent pas selon un schéma de « laxisme » face aux protocoles vaccinaux dans leur ensemble, mais on bien un comportement spécifique vis-à-vis du protocole antirabique.

Dès lors, une autre explication semble s'imposer : celle du désintérêt. Afin de déterminer le degré d'attention porté à la vaccination, nous avons demandé aux vétérinaires s'ils estimaient que la vaccination antirabique avait un intérêt dans le cadre de leur activité (cf. fig.29).

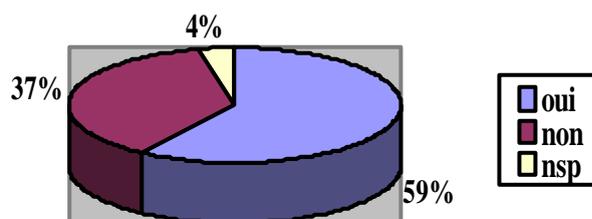


Figure 29 Intérêt suscité par la vaccination antirabique au sein de la profession vétérinaire

Les vétérinaires français en activité jugent donc, pour 59 % d'entre eux, que la vaccination antirabique a un intérêt dans le cadre de leur activité. Le manque d'intérêt chez 37% de la population a été par la suite expliqué par des e-mails accompagnant la réponse, arguant la disparition du risque, ou le faible nombre de contacts directs avec la faune sauvage, sans se préoccuper des rapports avec des animaux domestiques non-vaccinés ou d'origine indéterminée.

Il subsistait néanmoins une question à élucider. Cet état des lieux, décrivant la tendance 2005-2006, aurait-il été différent deux ans auparavant, avant la crise médiatique de l'été 2004 ?

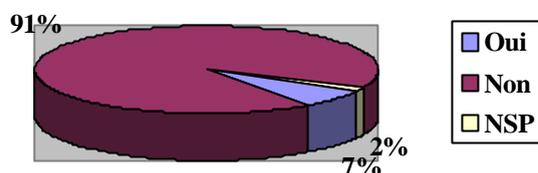


Figure 30 Influence de la crise médiatique de 2004 sur l'intérêt suscité par la vaccination antirabique chez les vétérinaires français

Les résultats sont éloquentes (cf. fig.30). La déferlante médiatique et la campagne gouvernementale qui l'ont accompagnée ont entraîné une très nette augmentation de l'intérêt porté par la population nationale pour la vaccination antirabique des animaux domestiques. En revanche, elles n'ont pas, à plus de 90%, modifié l'intérêt que portent les vétérinaires français en activité pour la vaccination antirabique humaine. De plus, la différence d'opinion entre les vétérinaires vaccinés et non vaccinés est non significative ($p=0,5$).

Concernant la façon dont les vétérinaires vaccinés effectuent leurs rappels, il leur a été demandé s'ils se soumettaient à des sérologies afin de déterminer leur titre en anticorps.

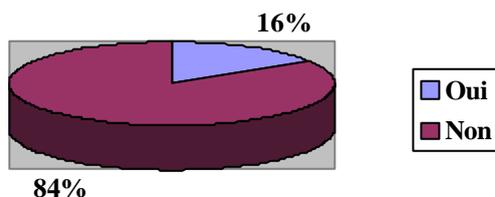


Figure 31 Répartition des vétérinaires vaccinés en fonction du recours à la sérologie lors des rappels

Une fois encore, la tendance est très nette (cf. fig.31). 84% des vétérinaires vaccinés ne recourent pas à la sérologie avant de pratiquer leurs rappels vaccinaux antirabiques. D'après les commentaires, il s'agirait plutôt d'un manque de renseignements. Les médecins généralistes, et même la plupart du personnel de la médecine du travail, ne disposent pas des informations, et ne soumettent donc pas cette possibilité aux vétérinaires qui les consultent dans le cadre de leurs vaccinations. Or, il semble que la sérologie, évitant les injections inutiles, et donc les risques de réactions de type allergique soit une opportunité intéressante, voire incitative, pour les vétérinaires.

Enfin, le dernier item du questionnaire avait trait à l'obligation de vaccination du personnel, en particulier des ASV (cf. fig.32).

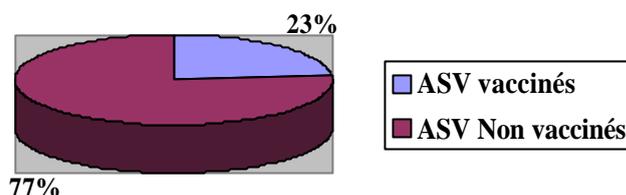


Figure 32 Répartition des vétérinaires français en fonction de l'obligation de vaccination antirabique de leurs ASV ou non

Ainsi, les vétérinaires français, pour plus des trois quarts d'entre eux, n'imposent pas la vaccination antirabique à leur personnel. Par contre, si l'on s'intéresse à l'interprétation de la même question pondérée par la vaccination des vétérinaires, on trouve effectivement une influence statistiquement significative ($p < 0,001$). De cette manière, on s'aperçoit que les vétérinaires qui sont les plus rigoureux envers leur propre vaccination (primo-vaccination puis rappels à jour) sont ceux qui sont le plus à même d'exiger une vaccination de la part de leurs ASV. Il est, par ailleurs, intéressant de s'apercevoir, à la lecture des réactions, que cette enquête a soulevé de nombreuses questions au sein des cliniques. Là encore, les vétérinaires employeurs sont, dans l'ensemble, hésitants quant à l'attitude à adopter. Mais le fait d'avoir abordé le sujet a semblé, pour plusieurs d'entre eux, le point de départ à une réflexion plus large sur les conditions de protection et de droit du travail des employés vétérinaires.

2. Etat des lieux de la vaccination antirabique des étudiants vétérinaires français :

a) Taille de l'échantillon et analyse statistique :

Le nombre de réponses final est de 368 étudiants. Une approximation de la population source donne un peu moins de 2500 étudiants (années supplémentaires incluses). L'échantillon représente donc environ 15% de la population initiale.

Les analyses statistiques utilisées correspondent à celles qui ont servi au modèle des praticiens.

Les termes vaccinés/non vaccinés correspondent aux mêmes regroupements que ceux opérés pour l'enquête précédente (cf. III.C.1.a).

b) Etude de l'influence du sexe sur le statut vaccinal :

L'étude de l'influence du sexe sur le statut vaccinal des étudiants allait permettre de répondre à deux questions : Y-a-t-il effectivement un effet, et, en fonction de cette réponse, peut-on expliquer la différence observée chez les praticiens ?

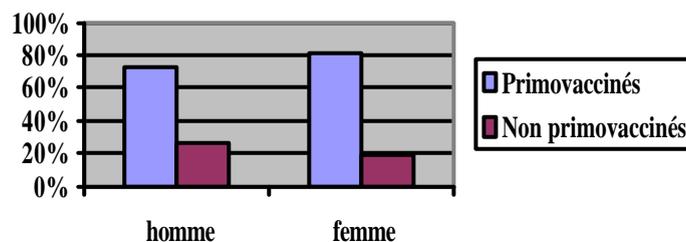


Figure 33 Influence du sexe sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires français.

Il s'est ainsi avéré qu'au sein des écoles, la différence de vaccination entre les sexes observée chez les praticiens est loin d'être aussi marquée (cf. fig.33). Ainsi, l'hypothèse selon laquelle la plus forte vaccination de la tranche la plus jeune de la population était due à la plus forte proportion de vétérinaires de sexe féminin s'avère non vérifiée. (cf. III.C.1.b)

L'analyse statistique confirme cette impression. Le sexe n'a pas d'effet significatif ($p=0,089$) mais présente une tendance.

c) Influence de l'école d'origine sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires français :

Pour la plupart des étudiants vétérinaires, l'école fréquentée correspond à celle parmi les quatre qui est géographiquement la plus proche du domicile parental. A cela se rajoute la proximité ou non de zones d'enzootie de rage vulpine. Ainsi, *a priori*, les étudiants vétérinaires lyonnais sont plus à même de rencontrer un cas de rage qu'un étudiant toulousain. Ces éléments ont-ils un impact sur la vaccination antirabique des étudiants ?

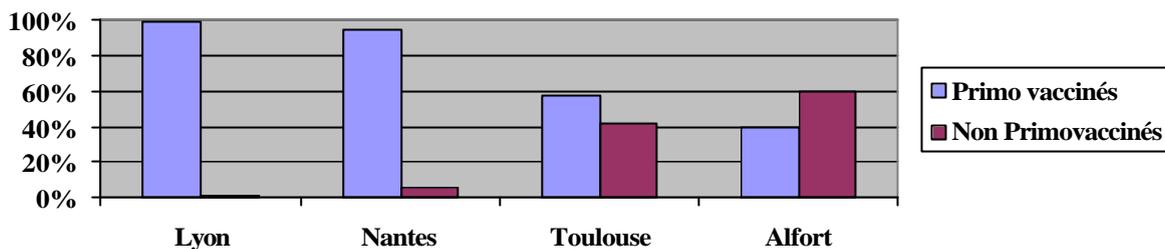


Figure 34 Influence de l'école fréquentée sur le statut vaccinal des vétérinaires français

Les résultats montrent plus qu'une disparité au sein des écoles nationales vétérinaires françaises (cf. fig.34). En effet, moins d'1% des étudiants lyonnais ne sont pas vaccinés contre la rage, ainsi que moins de 5% des étudiants nantais. En revanche, à Toulouse, ils sont plus de 40% et représentent la majorité des étudiants alfortiens.

Nos recherches ont permis d'expliquer ce phénomène. Lyon se démarque des autres écoles par la recommandation (insistante) de vaccination antirabique à l'entrée de l'école. Celle-ci est de plus proposée par le médecin qui se déplace à l'intérieur du campus plusieurs fois par semaine, et des campagnes de vaccination (ou de rappel) sont organisées au sein de l'école. Cette façon de procéder, nous a expliqué un des membres du Comité Hygiène et Sécurité de l'établissement, date de l'époque où la rage vulpine était aux portes de Lyon, et a été reconduite par la suite.

A Nantes et Alfort, un médecin se déplace également jusque dans l'enceinte des écoles, mais la pression d'encouragement à la vaccination est moins forte. A Toulouse, aucun médecin n'effectue de présence, et aucune remarque n'est faite au sujet de la vaccination antirabique lors de la visite médicale en première année, réalisée dans une université toulousaine. Pourtant, il y a quelques années, la recommandation, voire la quasi-obligation, étaient de règle, et il y a encore peu, des campagnes de vaccination avaient été lancées avec l'aide de l'hôpital Purpan.

Un changement amorcé par la DGER est pourtant engagé. Depuis trois ans, l'école de Nantes demande la vaccination antirabique ou une décharge manuscrite en faveur de l'établissement. Cette mesure est devenue obligatoire à l'entrée de toutes les ENV en Septembre 2005, et ces éléments sont vérifiés par le personnel administratif lors de l'inscription.

Ainsi, les résultats obtenus sont, peut-être, uniquement la photographie d'une situation en pleine évolution.

Dès lors, une question se pose au niveau de l'analyse statistique : fallait-il inclure les étudiants lyonnais dans l'exploitation générale, ou bien les considérer comme une catégorie capable de fausser les résultats ? L'analyse du facteur « école » révèle, comme nous nous y attendions, un effet nettement significatif ($p < 0,001$). Nous avons alors réalisé différentes modélisations. Que les étudiants lyonnais soient inclus ou exclus, nous n'avons pas observé de changement dans la significativité (ou non) des différents facteurs étudiés.

Ainsi, afin de ne pas diminuer la puissance des tests, nous avons décidé de ne pas exclure ces données de notre enquête.

d) Influence du secteur d'activité et de la situation géographique envisagés sur le statut vaccinal des étudiants:

Les vétérinaires en activité, nous l'avons vu, sont soumis à différentes pressions de contamination rabique en fonction du secteur dans lequel ils exercent leur profession. Les étudiants vétérinaires, conscients de cette réalité, ont-ils un comportement différent face à la vaccination antirabique en fonction de la branche professionnelle qu'ils projettent d'emprunter ?

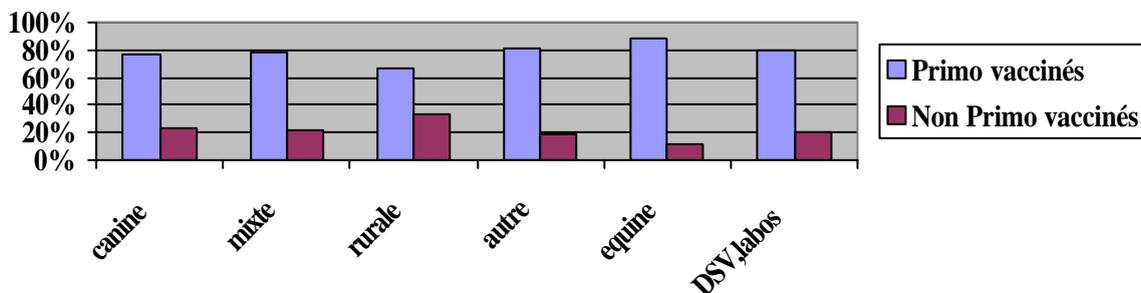


Figure 35 Influence de l'activité professionnelle envisagée sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires

Les résultats sont cohérents avec ceux que nous avons reçus de la part des vétérinaires en activité (cf. fig.35). La répartition des étudiants vaccinés et non vaccinés est semblable entre les différents facteurs.

La prévalence de vaccination semble supérieure dans le cadre d'une activité équine, mais cela peut n'être que l'effet d'une proportion importante d'étudiants nantais dans cette catégorie, sous-population dont le taux de vaccination est supérieur (cf. III.2.c).

Un facteur inhérent à la population estudiantine et qui ne concerne pas celle des vétérinaires en activité est la situation géographique de l'activité professionnelle. On peut supposer qu'un étudiant désireux de travailler à l'étranger, *a fortiori* dans des zones où la rage sévit de manière endémique, ait plus tendance à être vacciné. Qu'en est-il réellement ?

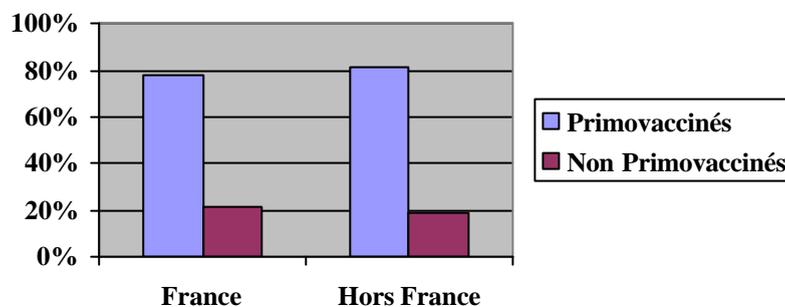


Figure 36 Influence de la situation géographique envisagée sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires

L'enquête n'a révélé aucune influence significative de ce facteur (cf. fig.36). Entre les étudiants souhaitant exercer en France ou en dehors (primo vaccinés respectivement à hauteur de 79% et 81%), il ne semble pas y avoir de différence de comportement vis-à-vis de la protection vaccinale antirabique. L'analyse statistique confirme cette impression, avec un $p=0,6$.

e) Influence de la promotion sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires français :

La rage, comme les autres maladies virales, est étudiée au cours du deuxième cycle du cursus. Nous nous sommes intéressés à l'influence que pouvait avoir l'année d'études sur le statut vaccinal des étudiants français.

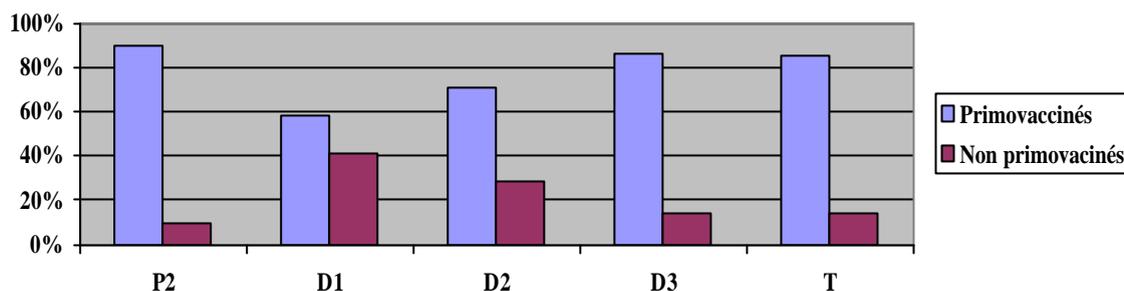


Figure 37 Influence de l'année d'études sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires français

Les résultats semblent en désaccord avec l'hypothèse émise (cf. fig.37). En effet, si la proportion d'étudiants non-vaccinés semble décroître au cours du deuxième cycle, c'est parmi les étudiants en première année que l'on trouve le plus fort pourcentage d'étudiants vaccinés (90%).

Ce résultat est, en revanche, en accord avec les mesures prises par la DGER. L'incitation, et non l'obligation de vaccination, est en effet perçue comme fortement incitative, selon les témoignages recueillis au cours de l'enquête.

f) Etat des lieux de la vaccination antirabique des étudiants vétérinaires français :

Ayant analysé les différents facteurs susceptibles d'influer sur le statut vaccinal antirabique des étudiants vétérinaires français, nous allons pouvoir en dresser l'état des lieux (cf. fig.38).

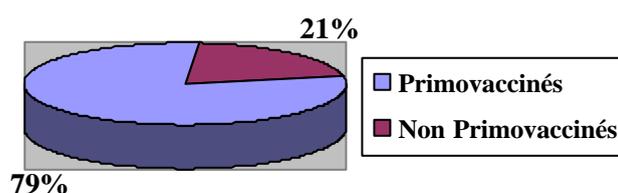


Figure 38 Répartition des étudiants vétérinaires français en fonction de leur statut vaccinal antirabique

Ainsi, la proportion d'étudiants vétérinaires primo-vaccinés représente la majorité de cette population. Cette observation ne doit pas faire oublier la disparité qui se cache derrière ces chiffres (cf. *supra*), même si, comme nous l'avons déjà suggéré, cette enquête n'est peut-être que la photographie d'une situation en pleine mutation.

Nous allons désormais nous attacher à analyser plus en détails la façon dont les rappels sont effectués et les raisons pouvant expliquer la non-vaccination d'une partie de la population estudiantine.

Nous avons vu les avantages que procurait la sérologie (et le titrage des anticorps antirabiques) dans le cadre des rappels vaccinaux. Si celle-ci est peu employée par les vétérinaires (nous l'avons vu, plus par ignorance que par refus de recours à cette technique), qu'en est-il pour la population étudiante ?

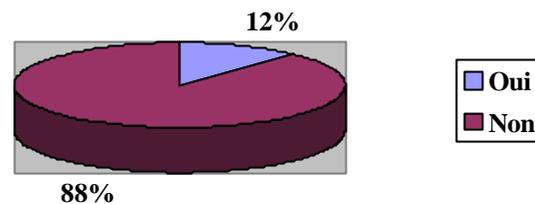


Figure 39 Répartition des étudiants vétérinaires en fonction du recours à la sérologie

Les résultats concordent avec ceux obtenus auprès des vétérinaires en activité (cf. fig.39). Près de 9 étudiants sur 10 ne recourent pas à cette sérologie. Il faut, néanmoins, relativiser l'interprétation de ces résultats. Le questionnaire ne nous permet pas, en effet, de déterminer avec précision où en sont les étudiants dans le cadre de leur vaccination antirabique. Ainsi, certains ont pu répondre par la négative, alors même qu'ils n'ont encore reçu que les injections composant le protocole de primo-vaccination. Or, ceux-là peuvent, alors, ignorer la possibilité qu'ils auront de recourir au titrage avant de pratiquer une injection de rappel.

Enfin, un des buts de cette enquête était de déterminer quels étaient les motifs qui pouvaient expliquer la non-vaccination d'une partie de la population estudiantine. Trois propositions leur étaient faites : financière, désintéret ou autre (cf. fig.40).

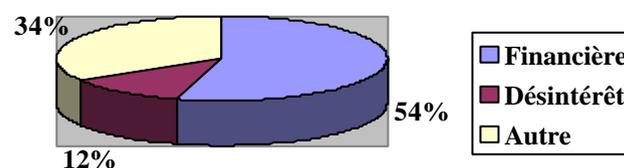


Figure 40 Répartition des étudiants non-primovaccinés en fonction du motif invoqué

Le désintéret arrive en dernière position dans le cadre des raisons de non-primovaccination. Seuls 12% des étudiants vétérinaires non-vaccinés expliquent leur comportement par un « sentiment de ne pas être concernés » par le risque rabique. La majorité d'entre eux, au contraire se sent concernée par le risque rabique et prête à

entreprendre une vaccination, mais ne le fait pas pour des raisons financières. Le prix de la dose leur paraît «prohibitif » et «inadapté ». Parmi les étudiants qui ont choisi la réponse « autre », certains (parmi les étudiants toulousains) ne savent pas où s'adresser, ou se sont trouvés face à des médecins généralistes leur ayant déclaré n'être pas habilités à pratiquer ce genre de vaccination...

Il en résulte deux choses. La première est que l'augmentation de la proportion d'étudiants vétérinaires primo vaccinés dans les nouvelles promotions est cohérente avec le motif le plus invoqué par les étudiants non-vaccinés. Les recommandations incitatives, en effet, semblent suffire à lever l'obstacle financier. La deuxième est que la présence d'un médecin sur le site de l'école apparaît comme un élément important, pour le rôle de conseiller qu'il peut avoir, conscient des risques spécifiques à la profession.

D- Discussion :

1. Facteurs limitants :

Le premier facteur limitant, inhérent à tout échantillonnage, est la taille des échantillons. Un nombre supérieur d'interrogés, et donc d'éventuels répondants, aurait permis l'obtention d'un plus grand nombre de réponses. Cela aurait permis d'affiner la précision de l'enquête en calculant des intervalles de confiance plus restreints.

Néanmoins, la taille du mailing initial, restitué intégralement, ainsi que le choix d'un envoi personnalisé des e-mails, ont permis de recueillir une quantité importante de réponses.

Le deuxième facteur amplifie le premier. Il s'agit de la catégorisation de l'échantillon. Chaque élément, retenu comme pouvant être à l'origine de répercussions statistiquement significatives sur la réponse, divise encore plus la taille de l'échantillon initial.

Afin de diminuer son effet, la répartition en catégories a été faite sur des critères les plus ciblés possibles. Ainsi, pour les étudiants, l'âge des répondants n'est pas demandé, car regroupé dans la question «année d'études». Les autres catégories identifiées (sexe, école, type d'activité future, en/hors France Métropolitaine) restent cependant suffisamment indépendantes pour justifier le choix de diminuer la puissance de l'enquête sur chaque « sous-échantillon ».

Les non-réponses constituent également un facteur limitant. Elles diminuent la base de données initiale.

Le taux de non-réponse a été maintenu le plus faible possible grâce à plusieurs éléments.

Tout d'abord, le choix du mail personnalisé, volontairement plus ciblé qu'une bannière sur un site, un mailing groupé ou bien un envoi papier. La facilité de réponse ainsi que la brièveté du questionnaire ont été perçues comme des facteurs incitatifs.

Le texte d'invitation, envoyé par e-mail, a été compris par certains comme traitant de vaccination animale. La possibilité de contact (véritable outil interactif) a ainsi permis d'augmenter le pourcentage de réponses.

De plus, l'intérêt suscité chez certains enquêtés les a incités à faire suivre le message auprès de confrères (consoeurs) qui n'auraient pas pu le recevoir.

Enfin, auprès des étudiants, la création du site a été relayée par les Bureaux Des Elèves de chaque école.

Les fausses réponses participent également à la perte de puissance de l'enquête.

Le faible nombre de questions semble avoir diminué le risque d'envoi de questionnaires incomplets.

Les problèmes liés à la mémoire des interrogés ont été évités par une invitation à ne pas répondre en cas de doute.

Les « doublons », c'est-à-dire le cas du questionnaire rempli deux fois, représentent une forme particulière de non-réponse. Le fait d'avoir envoyé un courrier électronique, sans effectuer de relance, permet de diminuer ce risque. De plus, une fois le questionnaire rempli, une icône « merci pour votre participation » assure le répondant que son questionnaire a bien été pris en compte. Enfin, un contrôle peut être opéré en regardant les opérations effectuées sur une journée. La probabilité d'une participation volontairement frauduleuse semble équivalente à celle que nous aurions obtenue avec un envoi papier.

2. Les biais :

Un biais correspond à « une erreur ou une distorsion systématique qui est produite lors d'une enquête ou d'une expérimentation ». Il s'agit d'un facteur d'erreur qui n'est pas dû au hasard et qui peut se répéter de manière systématique. La puissance de notre enquête est donc diminuée par l'existence de ces biais.

Le premier biais que l'on peut identifier est un biais de sélection.

C'est la méthode utilisée pour le questionnaire qui en est responsable. Le choix d'un questionnaire réalisé sur Internet sélectionne, par définition, les vétérinaires et les étudiants ayant accès à une connexion Internet et disposant d'un e-mail valide. Ce biais tend à sélectionner, *a priori*, les tranches d'âge plus jeunes. Or, à la lecture des résultats, on s'aperçoit que l'erreur induite par ce biais est inférieure à celle qui était attendue. La population vétérinaire internaute semble désormais bien répartie au sein de la population générale de la profession.

Un autre biais de sélection intervient. Il semblait cohérent, en effet, de penser que les vétérinaires eux-mêmes vaccinés contre le virus rabique se sentiraient plus concernés par cette

enquête. Or, la sollicitation par courrier individuel, puis les discussions entre confrères semblent avoir diminué l'influence de ce biais.

Le deuxième biais identifiable est un biais de classement.

Le choix de diviser l'échantillon initial en fonction du type d'activité génère ce biais. Pour des raisons de clarté et d'efficacité, la liste des activités pour les vétérinaires n'était pas exhaustive. Ainsi, si l'on s'intéresse au secteur libéral, il s'avère qu'en fonction des pourcentages des parts d'activités dans sa clientèle, c'est le praticien qui choisit lui-même la catégorie dans laquelle il se classe, celle-ci n'étant pas forcément celle qui lui correspond le mieux.

3. Les résultats :

a) Les résultats des vétérinaires « en activité » :

Au sein de la population des vétérinaires en activité, aucun des facteurs basiques d'échantillonnage n'a permis, au cours de notre enquête, d'expliquer de manière pertinente les résultats enregistrés. Il est apparu, en effet, que malgré l'intérêt porté par une majorité de la population à la vaccination antirabique (60% des personnes interrogées), le taux de vaccination reste faible (27%).

Nous n'avons pas prévu de parties explicatives pour cette population. Les raisons qui nous ont été rapportées au travers des e-mails accompagnant les réponses au questionnaire sont principalement d'ordre pratique. Les vétérinaires n'ont, dans l'ensemble, pas d'interlocuteur privilégié avec qui aborder le sujet de la vaccination antirabique. La plupart des médecins généralistes, et certains personnels des services de médecine du travail, sont peu ou mal informés à ce sujet. Il en résulte des réponses telles que « seuls les Centres Anti-Rabiques sont autorisés à faire ce genre de vaccination » ou « il n'est pas possible de se procurer des doses de vaccin », quand il ne s'agit pas d'un simple « cette vaccination n'est pas justifiée dans le cadre de votre activité ». Cette méconnaissance générale se traduit également par de mauvaises utilisations des vaccins (mauvais protocoles, sites d'injection inappropriés, prescription de sérologie après injection...).

Nous retrouvons les mêmes motifs invoqués lorsqu'il s'agit d'expliquer la faible part de vétérinaires correctement vaccinés ayant recours à la sérologie avant de recevoir une

injection de rappel. Parmi les personnes interrogées ne les effectuant pas, certaines nous ont questionné afin de savoir de quoi il s'agissait, cette possibilité ne leur ayant jamais été proposée. Encore une fois, les médecins ne signalent que rarement l'existence de ce titrage d'anticorps. Pourtant, nous l'avons vu, sa généralisation ne pourrait avoir que des conséquences bénéfiques, puisqu'elle diminuerait la probabilité d'une réaction allergique à l'injection vaccinale.

D'autre part, il semble intéressant de s'interroger sur la part de responsabilité des administrations dans cet état de fait. Si, comme nous l'avons vu, les chiroptérologues (professionnels ou amateurs) ont le droit d'être vaccinés à titre gracieux, afin de leur assurer une protection dans le cadre de leur activité, pourquoi les vétérinaires n'ont-ils pas ce privilège ? Pourquoi aucune mesure incitative n'est envisagée afin de sensibiliser davantage notre profession, et l'inciter à plus de prudence ? Nous n'avons malheureusement pas de réponses à ces questions. Le seul élément est représenté par les recommandations de l'AFSSA, qui considère que probabilité d'exposition au risque rabique est identique pour les vétérinaires et le grand-public.

Enfin, si cette enquête ne se veut qu'une photographie de la situation actuelle en France, elle aura également eu le mérite d'être le point de départ à une réflexion plus large sur le sujet rabique au sein des structures vétérinaires. Parmi les vétérinaires interrogés, plusieurs admettent que ce questionnaire a amorcé la question de la protection des vétérinaires, mais aussi du personnel des cliniques, face à cette zoonose et plus globalement face aux risques professionnels.

En outre, un autre objectif de notre travail semble avoir été atteint. Le site Internet (<http://la.rage.free.fr>) a été jugé « clair », « pratique » et suffisamment « complet » par la plupart des vétérinaires. Plusieurs y ont vu un moyen de trouver rapidement des informations facilement exploitables sur le sujet. Il aura permis de valoriser le recours à la sérologie avant d'effectuer un rappel vaccinal et offert un espace regroupant « les adresses spécialisées où s'adresser en cas de doute ».

b) Les résultats des étudiants vétérinaires :

L'étude de la population vétérinaire estudiantine dans sa globalité n'est pas pertinente. Nous avons observé, en effet, une très grande disparité dans le statut vaccinal des étudiants français, sans que ces différences ne soient imputables au sexe, à l'exercice ou à la zone géographique futures. Le facteur qui influence le plus l'état de vaccination reste, pour l'instant, l'école fréquentée.

Nous l'avons plusieurs fois souligné, cette enquête semble intervenir dans une période de changements. Néanmoins, il apparaît nettement que, si la vaccination antirabique est quasiment la règle à l'école de Lyon, il en va autrement dans les autres ENV. La raison en est clairement indiquée par les étudiants lyonnais interrogés. Ceux-ci sont, en effet, fortement incités à la vaccination et ce dès leur entrée à l'école. Le médecin qui se déplace sur le campus insiste sur l'intérêt de cette protection vaccinale, conforté par le personnel de la médecine du travail qui intervient sur l'ENVL. L'administration encourage également cette pratique depuis de nombreuses années, « depuis la période où la rage était aux portes de l'école » selon les mots d'un représentant du Comité Hygiène et Sécurité de l'établissement. Ces incitations portent leurs fruits puisque notre étude n'a recensé qu'un individu lyonnais non vacciné.

La situation est différente au sein des autres écoles. A Nantes, notre enquête a montré que la réclamation d'un certificat de vaccination antirabique ou d'une décharge manuscrite en faveur de l'établissement lors de l'intégration avait été suivie d'une hausse du taux d'étudiants vaccinés. Cette incitation qui, à l'initiative de la DGER, a été instaurée dans l'ensemble des quatre écoles, n'est pas la seule explication à la disparité inter-écoles. Interrogés sur les raisons de non-vaccination, les étudiants répondent majoritairement qu'il s'agit d'un motif financier (54%). Le protocole vaccinal exige trois injections de primovaccination, responsables d'un coût moyen de près de 150€. A celui-ci s'ajoute, pour les étudiants toulousains, les frais de consultation médicale, l'école ne disposant pas d'un médecin officiant sur le campus comme dans les autres écoles.

D'autre part, il est étonnant de s'apercevoir que la décision de la DGER de demander un certificat vaccinal ou une décharge n'est nullement influencée par le désir de voir progresser la protection vaccinale des étudiants, mais uniquement par un souci d'auto-protection. Les personnes interrogées au ministère et au service des concours et des admissions n'étaient pas même au courant de l'origine exacte de cette décision, et ont

seulement noté son apparition, comme le personnel administratif, sur les listes de documents à produire lors de l'intégration d'une école pour la rentrée universitaire 2005.

Dès lors, nous sommes en droit de nous interroger sur l'évolution future du statut vaccinal des étudiants. Le taux de vaccinés va-t-il, comme à Nantes, s'accroître avec cette « incitation » ? Ne faudrait-il pas organiser, comme c'est le cas à Lyon et comme cela s'était produit il y a plusieurs années à Toulouse, des campagnes de vaccination ? Celles-ci auraient, outre leur caractère incitatif, la possibilité de faire diminuer les coûts, en permettant des achats groupés de doses vaccinales.

Pour finir, rappelons que les écoles ne sont pas autorisées par la loi à exiger une vaccination de la part des élèves, mais que cela ne les empêche pas de communiquer sur le sujet, ni de favoriser l'accès aux moyens de protection à ceux qui le désirent. A ce titre, il semble, par exemple, que la présence d'un interlocuteur privilégié, comme un médecin au fait des impératifs de la profession et des risques auxquels elle est exposée, soit un atout.

Conclusion

La rage est une maladie toujours d'actualité en France. Bien qu'officiellement indemne depuis plusieurs années, notre pays est victime d'une «rage d'importation» et n'est toujours pas à l'abri de la réapparition de cas à ses frontières. En outre, la découverte de nouveaux variants, notamment hébergés par des chiroptères, impose un accroissement de l'attention portée à l'épidémiologie de cette maladie. Parmi les catégories socio-professionnelles les plus à-même d'y être confrontées, les vétérinaires représentent une population peu vaccinée, semble-t-il plus faute de moyens pratiques à leur disposition que par désintérêt. Cet état des lieux du statut vaccinal des vétérinaires français révèle également le principal obstacle à la vaccination des étudiants : son coût. Il apparaît que la demande, qui est désormais faite lors de toute inscription en Ecole Nationale Vétérinaire, de présenter un certificat de vaccination ou une décharge manuscrite en faveur de l'établissement soit perçue comme une mesure incitative à la vaccination. Mais elle ne se substitue ni à la mise en place de campagnes vaccinales qui permettraient de diminuer les prix des doses vaccinales, ni aux avantages qu'apportent la présence d'un interlocuteur privilégié, comme un médecin, attaché à l'établissement, au fait des risques encourus par les étudiants ainsi que des manières de s'en protéger.

Ce travail se veut un point de départ à une véritable réflexion sur le sujet, notamment au niveau des écoles. Il paraît important que les étudiants puissent s'exprimer et, avec l'aide des acteurs administratifs, mettre en œuvre des mesures susceptibles d'accroître leur sécurité.

Enfin, le site Internet (<http://la.rage.free.fr>) associé à cette thèse restera en ligne afin de pouvoir servir de base à de futures recherches sur le sujet, et pourquoi pas à un nouvel état des lieux dans quelques années, en vue de déterminer si des modifications sont apparues dans l'état vaccinal des vétérinaires français.

Table des références bibliographiques

1. AMBASSADE DE FRANCE: Importation d'animaux dans l'Union Européenne, [en ligne]. Adresse URL:http://www.ambafrance-my.org/article.php3?id_article=181
2. AUBERT M.F.A.: La question des réservoirs. Informations Techniques des Services Vétérinaires- « Pasteur et la rage », 1985, 97_S-108_S
3. BARTH R., FRANKE V.: Purified chick-embryo cell vaccine for humans, [en ligne]. Adresse URL:
http://www.who.int/entity/rabies/vaccines/en/Laboratory_techniques_in_rabies_chapter27.pdf
4. BENTIVOGLIO M.: Intraneuronal inclusion bodies: from Negri bodies to proteasomal dysfunction. Rend. Fis. Acc. Lincei, 2002, s.9, v. 14 :263-279
5. BLANCOU J., AUBERT M.F.A. : Fabrication et contrôle des vaccins et sérums de la rage. Informations Techniques des Services Vétérinaires- « Pasteur et la rage », 1985, 283_S-291_S
6. BRANCHE R.: Vaccine for humans prepared in human diploid cells, [en ligne]. Adresse URL:http://www.who.int/entity/rabies/vaccines/en/Laboratory_techniques_in_rabies_chapter25.pdf
7. BRUYERE-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. [en ligne]. Adresse URL:
http://www.pasteur.fr/recherche/rage/39_2001.html#par2
8. CARSTEN J PÖTZSCH: Rabies bulletin Europe, 1st Quarter 2005, [en ligne]. Adresse URL:http://www.who-rabies-bulletin.org/q1_2005/startq1_05.html
9. CENTERS FOR DISEASE CONTROL, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: Bats and rabies: A public health guide, [en ligne]. Adresse URL:
http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/bats_&_rabies/bats_and_rabies.pdf
10. CLIQUET F., AUBERT M.: Elimination of terrestrial rabies in Western European countries. Dev. Biol. (Base 1). 2004; 119: 185-204
11. CLIQUET F., COMBES B., BARRAT J.: Reprise des campagnes de vaccination orale des renards contre la rage. Rapport interne.
12. CLIQUET F., PICARD-MEYER E.: Rabies and rabies-related viruses : a modern perspective on an ancient disease. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 2004,23 (2), 625-642

13. CNRR ROTIVEL Y., BOURHY H., DACHEUX L. *et al.* : Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France 2004. Institut Pasteur, 2004, vol.23, 10p
14. CNRR ROTIVEL Y., GOUDAL M., BOURHY H., TSIANG H. : Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France 2000, Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000, Département des maladies infectieuses, InVS, Novembre 2002, 342p, p 211-213
15. CNRR ROTIVEL Y., GOUDAL M., BOURHY H., TSIANG H. : La Rage des chiroptères en France. Actualités et importance en santé publique, [en ligne]. Adresse URL: http://www.pasteur.fr/recherche/rage/39_2001.html#par1
16. COMITE D'EXPERTS PRESIDE PAR TOMA B.:Avis de l'AFSSA sur les mesures de prévention contre la rage, Saisine n° 2004-SA-0332, [en ligne]. Adresse URL: <http://www.afssa.fr/ftp/afssa/Avis%20rage%2017%20sept%202004.pdf>
17. COMMISSION DES COMPTES DE LA SECURITE SOCIALE : Zoonose. Rage, [en ligne]. Adresse URL: <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/zoonose/7z.htm>
18. CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE France (SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES) : Vaccination antirabique préventive, traitement post-exposition, suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine, Séance du 14 Janvier 2005, 2005, BEH, n°29-30, p. 1451-152
19. DOC. OIE : Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE 2003. 2003, Chap. 2.2.5., 196-198
20. DUPHOT V.: Epidémiologie de la rage en Europe: incidence en baisse en 2004. Dépêche Vétérinaire (La), 22 Octobre 2005, n°870, p 8,10
21. ENV-CHAIRE DES MALADIES CONTAGIEUSES : La rage. Lyon: Merial, 2002, 66p
22. EUROPEAN COMMISSION HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL: The oral vaccination of foxes against rabies. Report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare, Adopted on 23 October 2002, [en ligne]. Adresse URL: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scah/out80_en.pdf
23. HIRSCH M.:Avis de l'AFSSA sur un projet d'arrêté modifiant l'arrêté du 03 septembre 2004 modifié, relatif à des mesures particulières de lutte contre la rage applicables dans les départements de la Dordogne, de la Gironde, et du Lot-et-Garonne,Saisine n° 2004-SA-0357, [en ligne]. Adresse URL:
24. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE. Maladies à déclaration obligatoire. Rage, [en ligne]. Adresse URL: <http://www.invs.sante.fr/surveillance/rage/index.htm>

25. KAGAWA K.J., CHOMEL B.B., LERY L.: Rabies and brucellosis immunization status and adverse reactions to rabies vaccines in veterinary students. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, Avril 1992, 15 (2), 79-87
26. LODMELL DL.: Rabies DNA vaccines for protection and therapeutic treatment. *Expert Opin. Investig. Drugs*. Février 1999 ; 8 (2):115-22.
27. MARTIN R.J., SCHNURRENBERGER P.R., WALKER J.F.: Exposure to Rabies-An M
28. MINISTERE DE L'AGRICULTURE, DE L'ALIMENTATION, DE LA PECHE ET DES AFFAIRES RURALES ; DGAL (Page consultée le 25 Juillet 2005). Question réponse sur la rage, [en ligne]. Adresse URL:
http://www.agriculture.gouv.fr/spip/actualites_a3821.html
29. MINISTERE DE LA SANTE: Guide des vaccinations 2003, [en ligne]. Adresse URL:
<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/vaccins2003/11vaccin16.htm>
30. MONTAGNON B., FANGET B.: Purified Vero cell vaccine for humans, [en ligne]. Adresse URL:
http://www.who.int/entity/rabies/vaccines/en/Laboratory_techniques_in_rabies_chapter26.pdf
31. MOREAU R. : La rage de l'Antiquité au siècle des lumières. *Informations Techniques des Services Vétérinaires- « Pasteur et la rage »*, 1985, 19-28
32. MOUTOU F., DUFOUR B., HATTENBERGER A.-M.: Rapport sur la rage des chiroptères en France métropolitaine. Rapport de l'AFSSA, [en ligne]. Adresse URL:
<http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/RAGE280703.pdf>
33. NEL L.H.: Vaccines for lyssaviruses other than rabies. *Expert Rev Vaccines*. 2005 Aug; 4(4):533-40.
34. OIE (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE ANIMALE): Code sanitaire pour les animaux terrestres 2005. Chapitre 2.2.5 Rage, [en ligne]. Adresse URL:
[URL:http://www.oie.int/fr/normes/mcode/fr_chapitre_2.2.5.htm](http://www.oie.int/fr/normes/mcode/fr_chapitre_2.2.5.htm)
35. OIE (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE ANIMALE): France/rage. Situation zoonositaire pluriannuelle, [en ligne]. Adresse URL:
<http://www.oie.int/hs2/report.asp>
36. PASTEUR L.: *Maladies virulentes, virus- vaccins et prophylaxie de la rage* - Louis Pasteur ; réunies par Pasteur Vallery-Radot. - Paris : Masson, 1933. - XII-550 p.
37. PEIGUE-LAFEUILLE H, BOURHY H, ABITEBOULD *et al.*: Human rabies in France in 2004: update and management. *Med. Mal. Infect.* 2004 Dec.; 34(12):551-60.
38. PERRET B., GANIERE J.P. ; RUVOEN-CLOUET N. : Les chauves-souris et la rage en Europe. *Th. :Med.vet.* : 2003,136p

39. PONCELET A.-L. : La rage : croyances, superstitions, médecines jusqu'au XIXème siècle. Th. :Med.vet. : Nantes, ENVN, 1996, 98p.
40. PRECAUSTA P., SOULEBOT J.P. : Les vaccins antirabiques. Fabrication-Contrôles-Emploi. Informations Techniques des Services Vétérinaires- « Pasteur et la rage », 1985, 187_S-205_S
41. ROSSET R. : Les premières vaccinations. Informations Techniques des Services Vétérinaires- « Pasteur et la rage », 1985, p57
42. ROTIVEL.Y., FRITZELL C., BOURHY H., TSIANG H.: Actualités sur la rage, 2005, BEH, n° 47/1996
43. SCHNEIDER L.G. : Vaccination des animaux sauvages contre la rage par voie orale. Informations Techniques des Services Vétérinaires- « Pasteur et la rage », 1985, 229_S-233_S
44. SERVAS V., MAILLES A., NEAU D. et al. : Importation d'un cas de rage canine en Aquitaine : recherche et prise en charge des contacts à risque, août 2004- mars 2005, BEH, 2005, n°36, p.179-180
45. SOCIETE DE BIOPATHOLOGIE COMPAREE : Deux zoonoses majeures : La rage et la brucellose. Collection fondation Marcel Mérieux, 1985, 21-59
46. SUREAU P. : Prévention de la rage humaine avant et après contamination. Moyens thérapeutiques actuels. Informations Techniques des Services Vétérinaires- « Pasteur et la rage », 1985, 235_S-239_S
47. SUREAU P.: La vaccination contre la rage. Recherche (La), Juillet-Août 1985, 168,874-881.
48. THEVENOT C. : L'entente interdépartementale de lutte contre la rage et les autres zoonoses : son histoire, ses actions. Th.:Med.vet. : 2003,147p
49. TOMA B. : Rage des chiroptères : le risque reste limité. Dépêche Vétérinaire (La), 13 Septembre 2003, n°778, p2
50. VERRAES B. : De la prophylaxie de la rage en France (1977-1980). Th.:Med.vet. : 1982, 85p
51. WARRILOW D.: Australian bat lyssavirus: a recently discovered new rhabdovirus.Dev Biol (Basel). 2004; 119: 185-204
52. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Rabies Epidemiology, [en ligne]. Adresse URL: <http://www.who.int/rabies/epidemiology/en/>
53. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Vaccines and immunization, [en ligne]. Adresse URL: <http://www.who.int/rabies/vaccines/en/>

54. WORLD HEALTH ORGANIZATION:WHO expert consultation on rabies, first report, WHO Technical Report Series 931, [en ligne]. Adresse URL:

http://www.who.int/rabies/trs931_2006_05.pdf

55. YAHIAOUI LETELLIER N. : Effets secondaires de la vaccination antirabique chez l'homme. Th. :Med.vet. : 1993,99p

Table des illustrations

Figures

Figure 1 Miniature iranienne attestant de la présence de la rage dans l'Antiquité.....	7
Figure 2 Médecins et apothicaires au Moyen-Age	9
Figure 3 Clef de St-Hubert (objet de protection contre le rage) (source : www.fabrice-muller.be).....	10
Figure 4 "Thérapie" de la rage par la saignée au Moyen-Age	11
Figure 5 Inclusions cytoplasmiques: les corps de Negri	12
Figure 6 Louis Pasteur tenant une suspension de moelle rabique dans son laboratoire	14
Figure 7 Joseph Meister, premier homme vacciné contre la rage	16
Figure 8 Atténuation du virus rabique par dessiccation à l'air et à la potasse caustique	17
Figure 9 Le virus rabique vu en Microscopie électronique	20
Figure 10 Elaboration schématisée d'un vaccin à Anticorps anti-idiotypiques	22
Figure 11 Nombre de cas de rage durant le 1er trimestre 2005.....	25
Figure 12 Nombre de décès humains de rage en Asie en 2001	25
Figure 13 Représentation schématique du cycle épidémiologique de la rage vulpine	26
Figure 14 Principaux appâts utilisés pour la vaccination orale des renards.....	31
Figure 15 Technique de prélèvement sanguin sur un renard en vue d'un titrage sérologique ..	32
Figure 16 Situation du front de la rage en 1984	35
Figure 17 Déplacements du chien enragé et de son propriétaire durant la période d'excrétion (Août 2004)	38
Figure 18 Campagne gouvernementale de prévention contre la rage (Eté 2005)	40
Figure 19 Surveillance de la rage terrestre (animaux suspects) dans le Nord-Est de la France en 2004	43
Figure 20 Répartition connue des souches de EBL1 et EBL2 chez les chauves-souris en Europe.....	45
Figure 21 Evolution de l'incidence annuelle apparente de la rage des chiroptères en Europe entre 1977 et 2000	48
Figure 22 Nombre de consultants et de traitements effectués en France entre 1982 et 2001 dans les centres de traitement antirabique à la suite d'une exposition à une chauve-souris européenne	49
Figure 23 Influence du sexe sur le statut vaccinal des vétérinaires français	57
Figure 24 Influence de l'origine géographique sur le statut vaccinal des vétérinaires français	58
Figure 25 Influence du secteur d'activités sur le statut vaccinal des vétérinaires français.....	59
Figure 26 Influence de l'âge sur le statut vaccinal des vétérinaires français	59
Figure 27 Statut vaccinal contre le virus rabique des vétérinaires français en activité.....	60
Figure 28 Statut vaccinal contre les maladies autres que la rage des vétérinaires français en activité	61
Figure 29 Intérêt suscité par la vaccination antirabique au sein de la profession vétérinaire ..	61
Figure 30 Influence de la crise médiatique de 2004 sur l'intérêt suscité par la vaccination antirabique chez les vétérinaires français	62
Figure 31 Répartition des vétérinaires vaccinés en fonction du recours à la sérologie lors des rappels.....	62
Figure 32 Répartition des vétérinaires français en fonction de l'obligation de vaccination antirabique de leurs ASV ou non.....	63
Figure 33 Influence du sexe sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires français	64
Figure 34 Influence de l'école fréquentée sur le statut vaccinal des vétérinaires français	65

Figure 35 Influence de l'activité professionnelle envisagée sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires	66
Figure 36 Influence de la situation géographique envisagée sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires	67
Figure 37 Influence de l'année d'études sur le statut vaccinal des étudiants vétérinaires français	68
Figure 38 Répartition des étudiants vétérinaires français en fonction de leur statut vaccinal antirabique	68
Figure 39 Répartition des étudiants vétérinaires en fonction du recours à la sérologie	69
Figure 40 Répartition des étudiants non-primovaccinés en fonction du motif invoqué	69

Tableaux

Tableau 1 Mesures prises à l'égard des animaux sensibles à la rage (d'après ENV-La Rage) 30	
Tableau 2 Innocuité, efficacité et stabilité thermique des différents vaccins	33
Tableau 3 Nombre de cas de rage chez différentes espèces animales entre 1979 et 1981	34
Tableau 4 Nombre de cas de rage d'origine terrestre en Allemagne de 1997 à fin 2003	41
Tableau 5 Les génotypes du genre <i>Lyssavirus</i> , leur distribution et les espèces qu'ils infectent	44
Tableau 6 Cas de rage sur des chauves-souris autochtones en France entre 1989 et 2004	47
Tableau 7 Injections intramusculaires à pratiquer en vaccination préventive de la rage humaine	51
Tableau 8 Injections intramusculaires à pratiquer en traitement de la rage en fonction du protocole utilisé	52

Toulouse, 2006

NOM : BOURDELOUX

Prénom : Ghislain

TITRE : Etat des lieux de la vaccination antirabique des vétérinaires français.

RESUME :

La rage est une maladie toujours d'actualité. La France est victime d'une « rage d'importation » et reste sous la menace de la réapparition de cas à ses frontières. Les vétérinaires y représentent, *a priori*, une profession particulièrement exposée. Ce travail comprend une première partie dédiée à l'histoire de la vaccination antirabique. La deuxième partie est consacrée à l'évolution du risque en France, de son apparition à la situation actuelle. Un bilan des risques pour les différentes catégories professionnelles françaises y est dressé, suivi d'un point sur les mesures de prévention et de traitement de la rage. La dernière partie présente l'enquête épidémiologique qui a permis de dresser l'état des lieux du statut vaccinal des vétérinaires français. Elle révèle la faible proportion de vétérinaires vaccinés, vraisemblablement plus par manque de moyens pratiques à leur disposition que par désintérêt. Elle met également en exergue les principaux obstacles à la vaccination des étudiants: son coût et l'absence d'interlocuteur privilégié (médecin) sur le site d'études. Enfin, le site Internet (<http://la.rage.free.fr>) associé restera en ligne afin de pouvoir servir de base de données sur le sujet.

MOTS-CLES : Vaccination, rage, vétérinaires, France, épidémiologie

ENGLISH TITLE : Epidemiological study of the french veterinarians' anti-rabies vaccination

ABSTRACT :

Rabies is still relevant today. France is victim of « rabies from abroad » and remains under the threat of the reappearance of cases at the frontiers. Veterinarians represent, *a priori*, a particularly exposed occupation. The first part is dedicated to the anti-rabies vaccination's history. The second part is devoted to the risk's evolution in France, from its outbreak to the current situation. A stock of the risk that different professional categories are ran to is drawn up, followed by a focus on the measures of prevention and of cure for rabies. The last part presents the epidemiological study of the french veterinarians' anti-rabies vaccination. It reveals the weak rate of vaccinated veterinarians. It also highlights the principal impediments to the students' vaccination : its cost and the fact that somebody like a doctor misses on the campus. Finally, the website (<http://la.rage.free.fr>) linked to this work will still exist, in order to be a data base on this subject.

KEYWORDS : Vaccine, rabies, veterinarians, France, epidemiology