

Rage et chauve-souris, la situation en France et en Europe

Hervé Bourhy

Unité lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie

Centre national de référence de la rage

Centre collaborateur de référence et de recherche sur la rage

Institut Pasteur

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : BOURHY Hervé

Titre : Rage et chauves-souris, la situation en France et en Europe

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

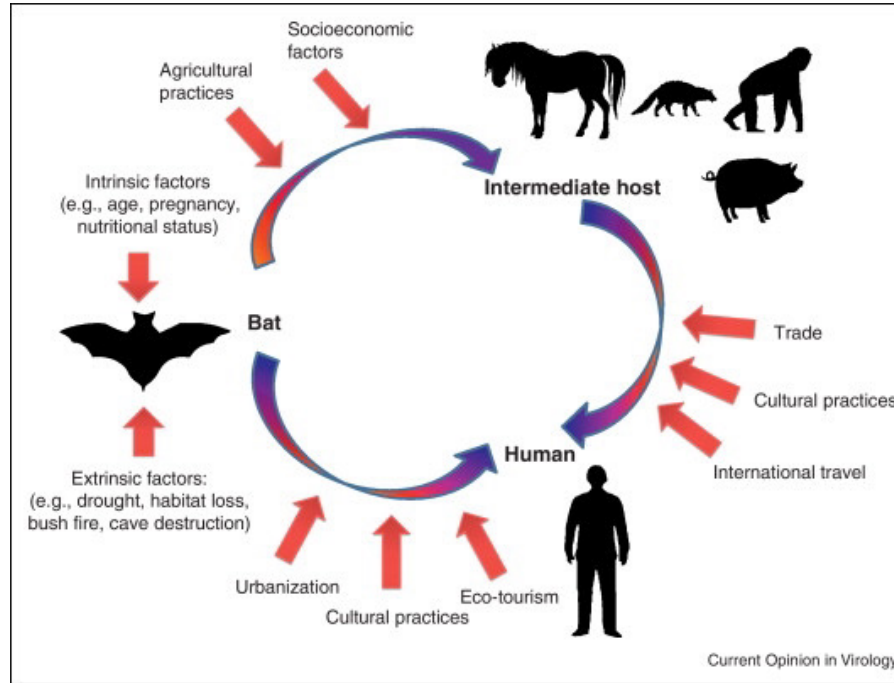
OUI NON

OUI NON

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- **Intérêts financiers : Néant**
- **Liens durables ou permanents : SPF, OMS, Institut Pasteur**
- **Interventions ponctuelles : Néant**
- **Intérêts indirects :**
 - Bourhy et al., PCT/EP2014/003076;18/11/2014 “Antibodies that potentially neutralize rabies virus and other lyssaviruses and uses thereof”, Humabs BioMed SA.
 - Bourhy et al. - demande internationale PCT/EP2019/078439 déposée le 18 octobre 2019. Antibodies and methods for treatment of lyssavirus infection HUMABS/VIR Biotech

Facteurs responsables de la dissémination des virus de chauves-souris et des expositions humains

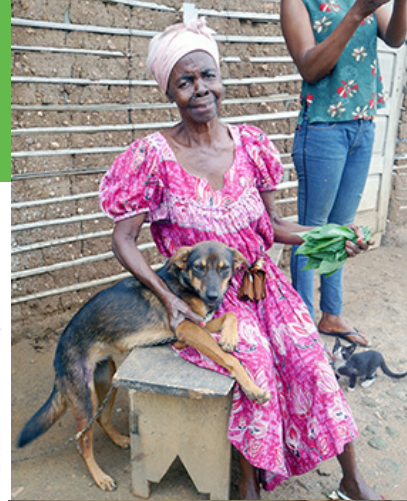
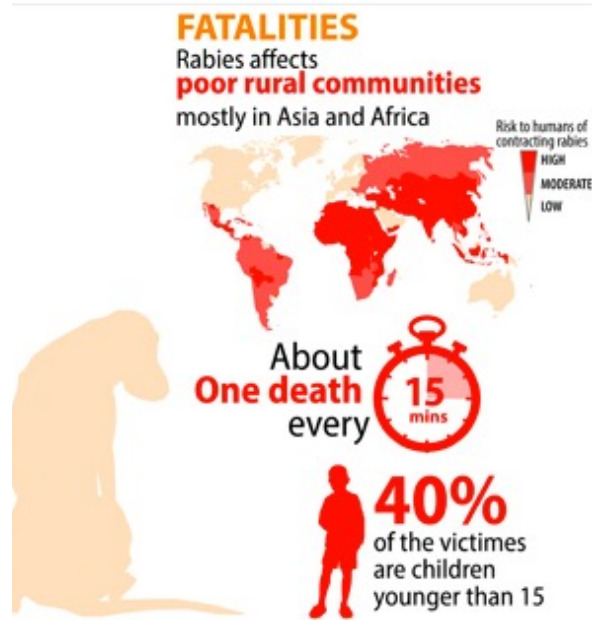


Et la rage?

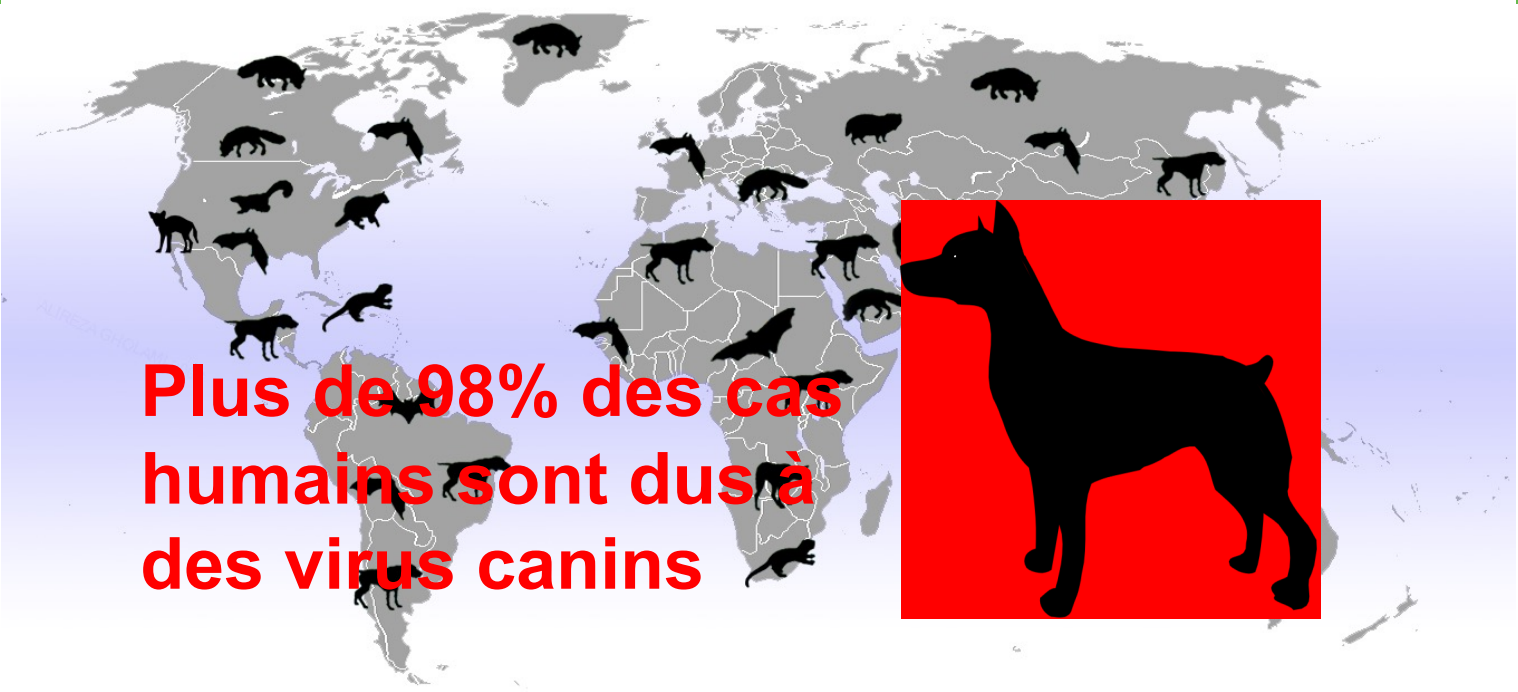
(Smith and Wang, Curr. Opin. Viro. 2013)

La rage : une infection zoonotique tropicale négligée

- Zoonose due à l'infection par un lyssavirus (virus neurotrope)
- Encephalite léthale
- Maladie à prévention vaccinale (prophylaxie pre- (PreP) et post-exposition (PPE))
- 15-29 millions de PPE
- Incidence : 59000 décès chez l'homme/an (3.7 10⁶ DALYs)
 - Systèmes de santé publique déficients (surveillance, prophylaxie...)
 - Déficit d'information des professionnels de santé et des populations



De nombreuses espèces d' animaux sauvages agissent en tant que réservoirs



Plus de 98% des cas humains sont dus à des virus canins



- chien 
- renard 
- loup 

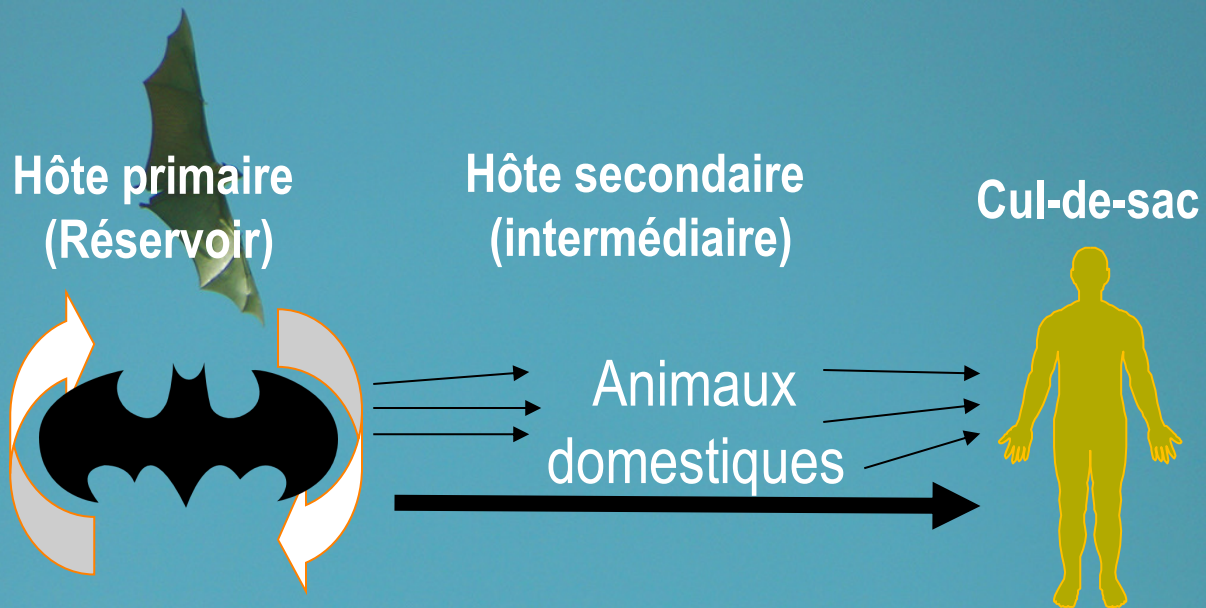
- chauve-souris frugivore 
- chauve-souris insectivore 
- chauve-souris hématoophage 

- renard arctique 
- chien viverrin 
- chacal 

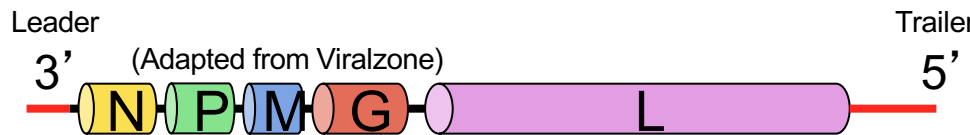
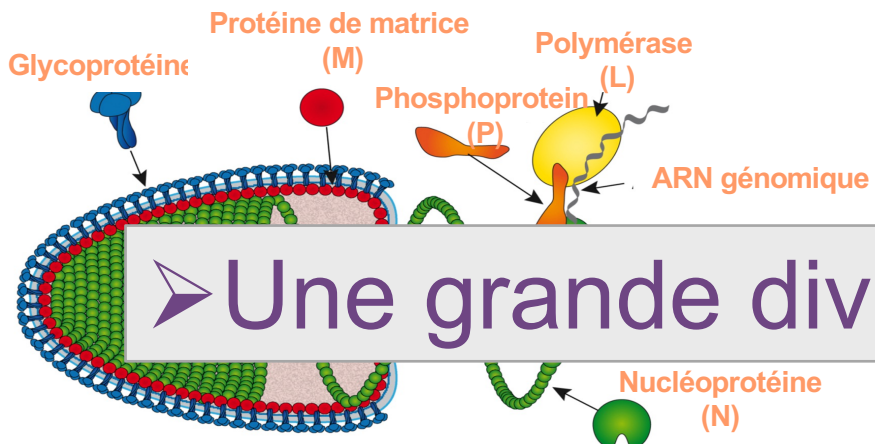
- coyote 
- raton laveur 
- mangouste 

- mouffette 

La rage des chauves-souris

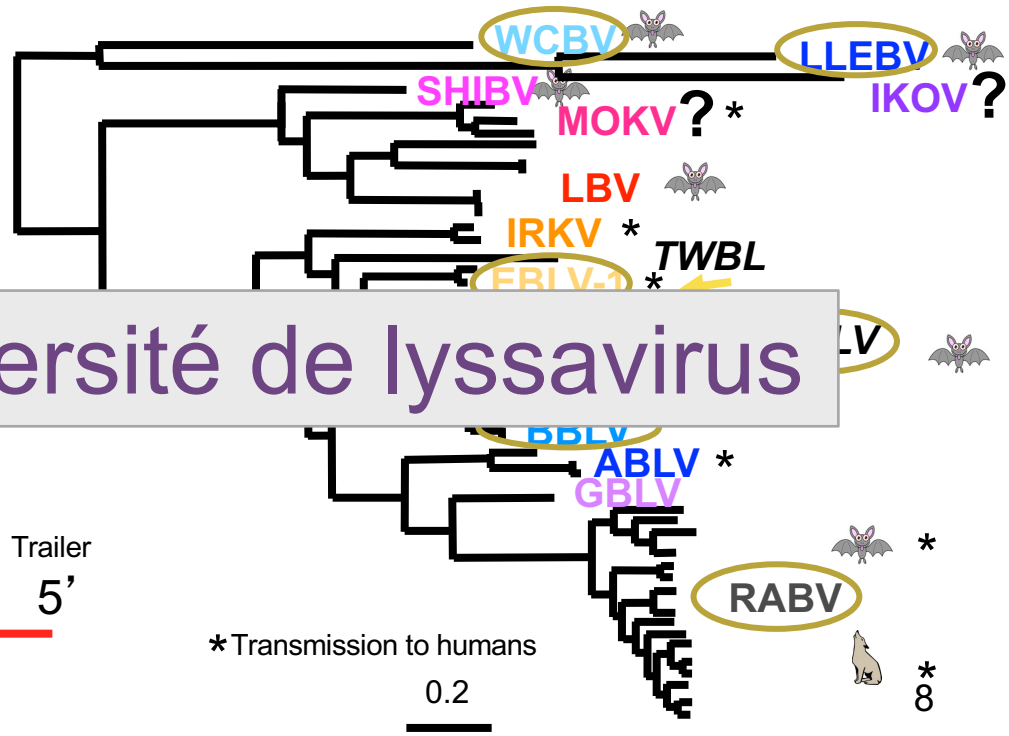


Les lyssavirus



12kb, 2 x 10⁻⁴ sub./site/an

17 espèces



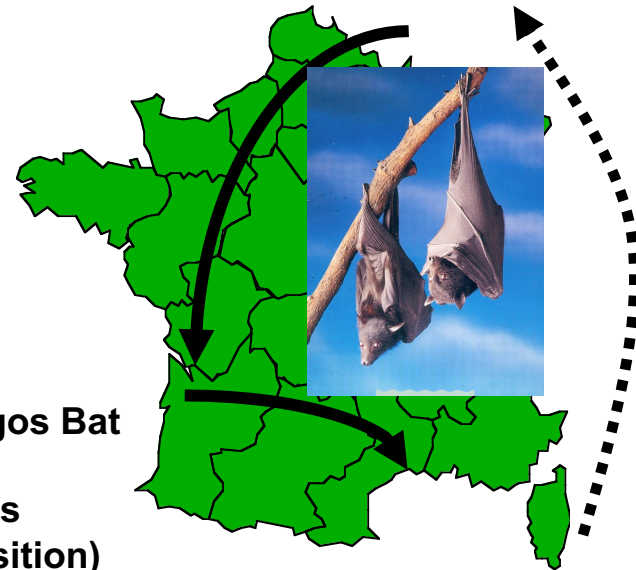
La rage des chauves-souris en Europe

- Premier isolement en 1954
- **Sept espèces différentes de lyssavirus :**
 - European bat lyssavirus subtype-1 (**EBLV-1**): *Eptesicus serotinus*
 - EBLV-2: *Myotis daubentonii*
 - [Bokeloh Bat lyssavirus (**BBLV**)]: *Myotis nattereri*
 - Lleida Bat lyssavirus (**LLBV**)]: *Miniopterus schreibersii*
 - Kotalahti bat lyssavirus: *Myotis brandtii*
 - West Caucasian Bat lyssavirus: *Miniopterus schreibersii*
 - Rabies virus (Guyane) (**RABV**)
- + **Cas importées** (Duvenhage virus and Lagos bat virus)

Importation de roussettes (*Rousettus aegyptiacus*) en 1999

- **Infectée par le virus Lagos Bat**
- **Importée d'Afrique**
- **140 personnes exposées (prophylaxie post-exposition)**

Nokireki et al.,
Transbound Emerg Dis 2017



La rage des chauves-souris en Europe

- **Transmission à d'autres espèces non volantes: rare**

1 fouine en Allemagne en 2001 (EBLV-1)

4 moutons au Danemark en 2002 (EBLV-1)

2 chats en France en 2003 et 2007 (EBLV-1)

1 chat

➤ Une diversité très importante de lyssavirus

Un cas

➤ 7 espèces de lyssavirus en Europe

4 cas

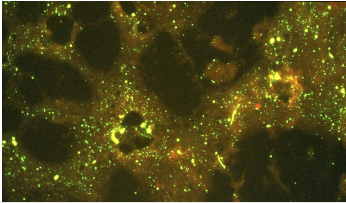
➤ Un problème potentiel de santé publique

en 2002 (EBLV-2), et **France en 2019 (EBLV-1)**

(Dacheux et al., EID, 2009; Arechiga Ceballos, EID, 2013; Nokireki et al., Transbound Emerg Dis 2018; Parize et al., Zoonosis and Public Health, 2020; Shipley et al., Trop Med Infect Dis, 2019; Leopardi et al., Viruses, 2021)

Circulation des lyssavirus

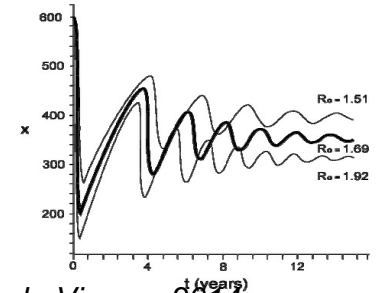
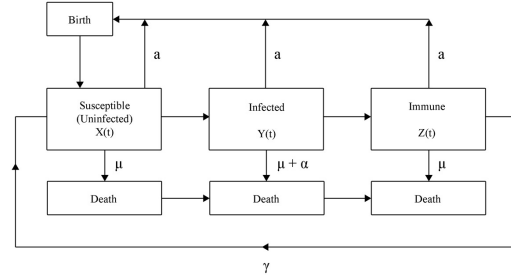
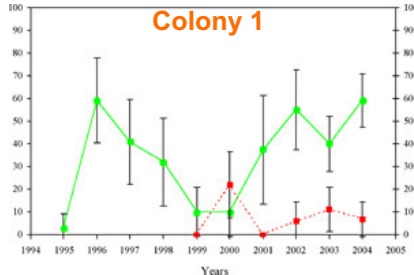
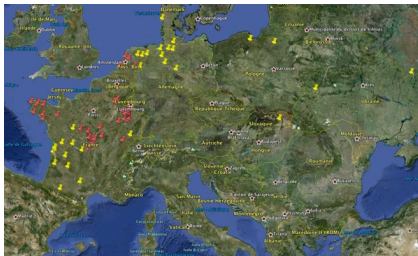
Surveillance passive



Suivis longitudinaux

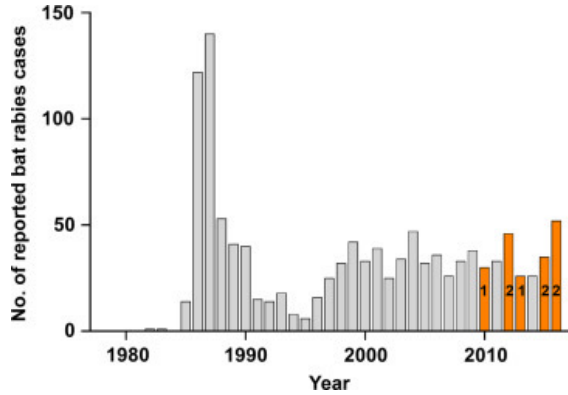
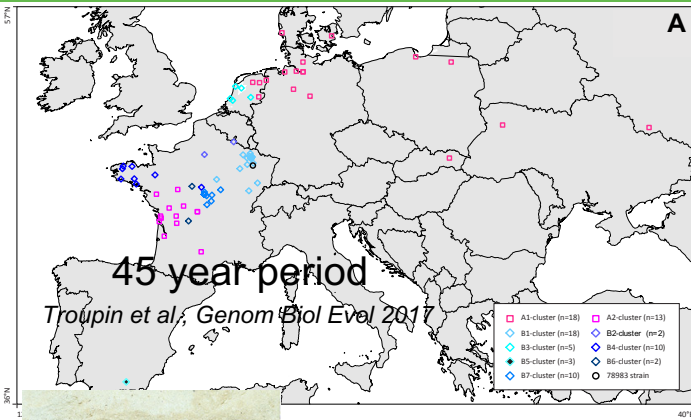


Facteurs éco-épidémiologiques impliqués dans la persistance et la diffusion des lyssavirus dans le milieu naturel ?

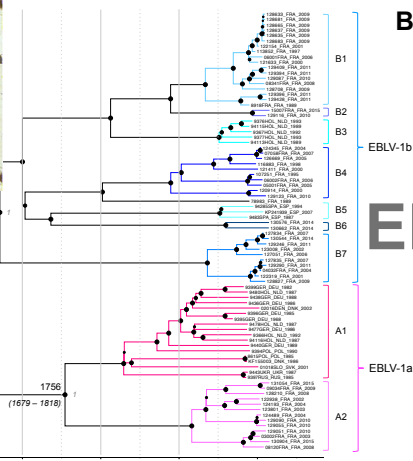


(Serra-Cobo et al., *EID*, 2002 ; Amengual et al., *PLoS ONE*, 2007; Lopez-Roig et al., *Viruses* 2014; Serra-Cobo et al., *Emerg Microbes Infect* 2018)

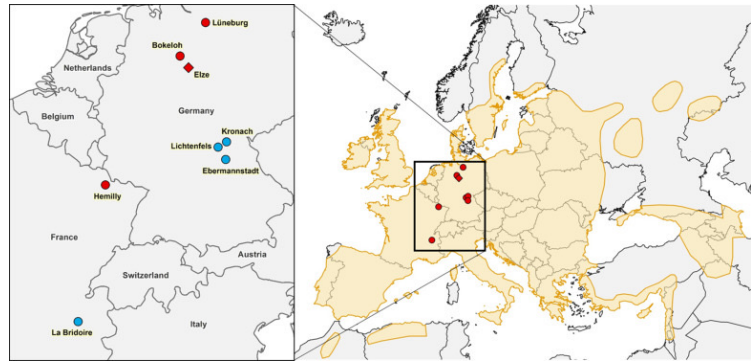
EBLV1 et BBLV : diversité génétique et distribution spatiale en Europe



Eggerbauer et al., Adv Virus Res 2017



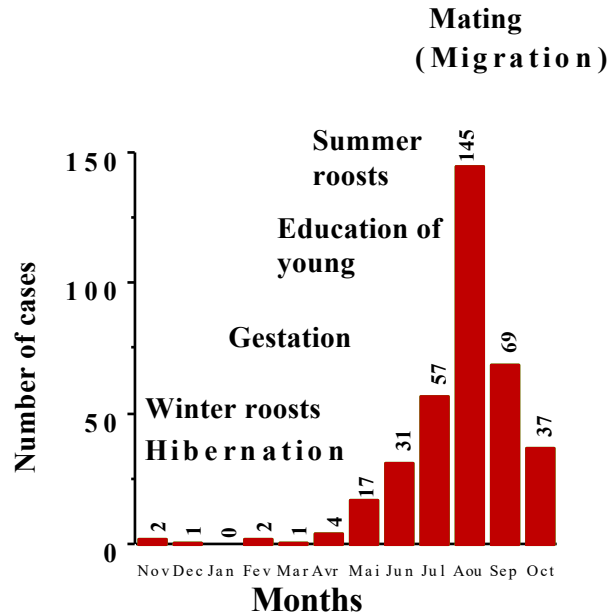
EBLV-1 **BBLV**



Aucune corrélation entre les distances génétiques estimées entre virus et entre les individus

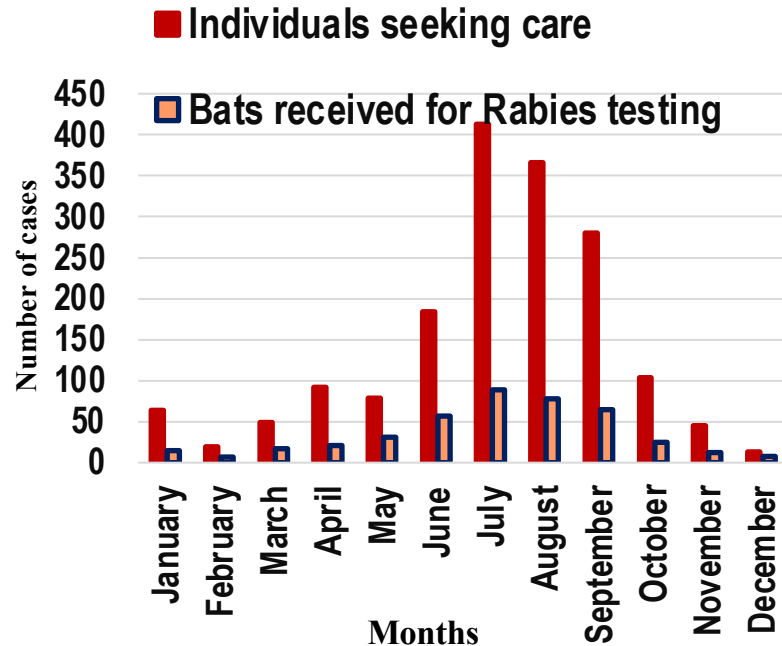
Facteurs intrinsèques: distribution saisonnière en Europe

Les cas de rage chez *E. serotinus* en Europe (1985-1989)



(Adapté de Muller, 1990)

Les expositions aux chauves souris en France métropolitaine (2003-2016; n=1718 patients)

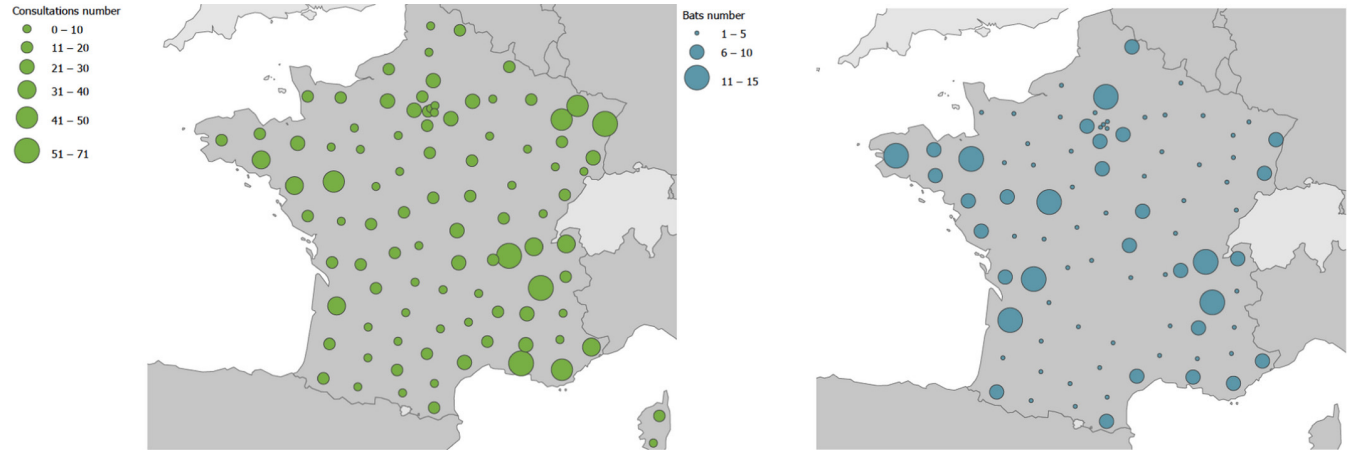


(Parize et al., Zoonoses and Public Health. 2020)

Importance des chauves-souris dans l'exposition de l'homme aux lyssavirus (France métropolitaine)

- 1995-2016: 2954 PPE (2,8%) en France (n=106233) (Parize et al., Eurosurv. 2018)
- Circonstances de contact (n=402): morsure (44%), manipulations (43%)
- Incidence des « expositions »: 1.96/ 10⁶ personnes/an (PPE: 89%; RIG: 54%)
- Très large distribution géographique (2003-2016; n= 1718 consultations)

(Parize et al.,
Zoonoses and Public
Health. 2020)



La rage des chauves-souris en Guyane

- Amérique du Sud: les chauves-souris hématophages (*Desmodus rotundus*, *Diphylla ecaudata*, *Diademus youngi*), les chauves-souris insectivores (*Tadarida brasiliensis*) en Argentine, au Chili ...



La rage des chauves-souris en Guyane

15 cas animaux depuis 1989: 10 bovins, 3 chiens, 1 chat, 1 chauve-souris

1 cas humain en 2008



Facteurs écologiques et sociologiques en zone amazonienne

- Modification des activités humaines (exploitation de l'or, déforestation, changements dans le type d'élevage, élimination des animaux domestiques, arrêt de l'élevage bovin)
- urbanisation

Perturbation des écosystèmes et augmentation des contacts entre l'homme et les animaux sauvages

- Petits groupes de population isolés
- Habitat rudimentaire
- Absence d'information et méconnaissance du risque associé à la rage
- Pas d'accès au traitement (temps de déplacement, absence de produits)



Source: Photo courtesy of W. Uieda.

Les stratégies de prévention et de contrôle

Analyse du risque

Limitier les contacts

- Education du public
- Education des professionnels de santé publique (médecins, vétérinaires, législateur)
- Restriction à la vente

Prévention de la transmission

- Vaccination préventive (Bovins en Guyane)
- Vaccination des chiroptérologues et suivi régulier (titre en anticorps neutralisants $>$ ou $=$ 1 UI/ml; sinon rappel et titrage Acs; avis CHSPF du 14/01/2005)
- Usage de filets de protection (chauves-souris hématophages), barrières limitant l'accès aux refuges
- Usage d'équipements de protection individuelle (EPI)



Prophylaxie post exposition (PPE)

		+ RIG					
		D0	D3	D7	D14	D21	D28
ID	IPC (3 visites)	2x	2x	2x			
IM	ESSEN (réduit) (4 doses, 4 visites)	1x	1x	1x	1x		(1x)
IM	ZAGREB (4 doses, 3 visites)	2x		1x		1x	

(Adultes et enfants >2 ans: deltoïde; enfants <2 ans: **anterolateral area of the thigh**)

Exposition à une **chauve souris** (morsure, ou contact de la salive sur une plaie ou une muqueuse) **l'indication de PPE est formelle, (vaccination et immunoglobulines)** chez les sujets non vaccinés (sauf si on peut analyser le cadavre de la chauve souris dans un délai classique)

Morsures et griffures doivent être nettoyées et lavées (grande eau, avec du savon/détergent puis un antiseptique)

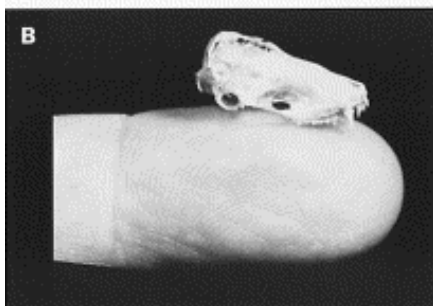
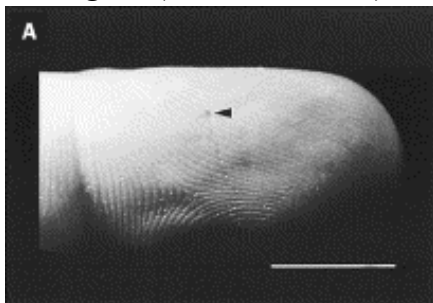
La PPE doit être initiée par des **professionnels expérimentés** dans un **centre antirabique** et poursuivie dans un CAR ou **une antenne antirabique**



La notion d'exposition passe souvent inaperçue

Chauves-souris insectivores

Morsure et boîte crânienne de *Lasionycteris noctivagans* (silver-haired bat)



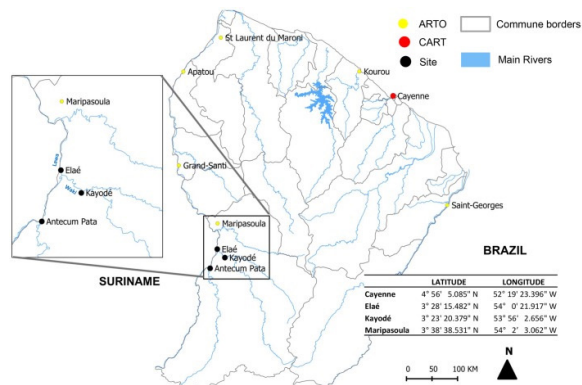
Chauves-souris hémato-phages



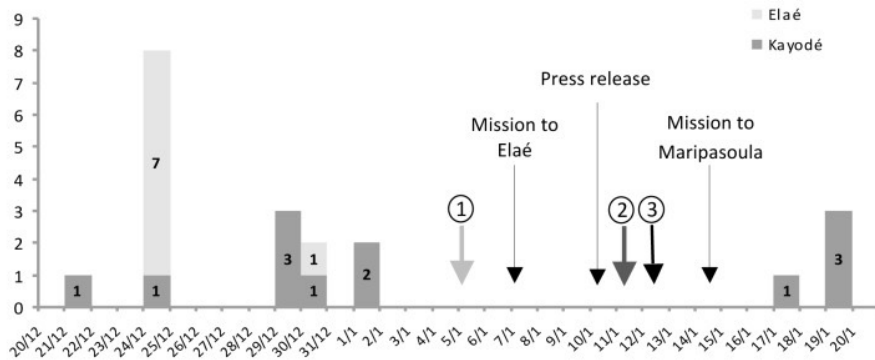
(Jackson and Fentonb, 2001, The Lancet, 357, 1714)

(Bernardes Filho, An. Bras. Dermatol. 2014)

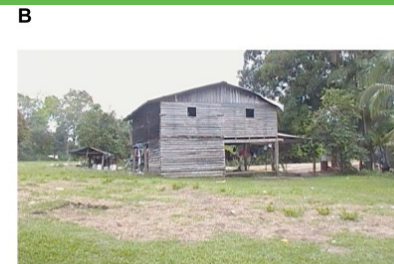
Gestion de cas groupés de morsures par des chauves-souris en Guyane française



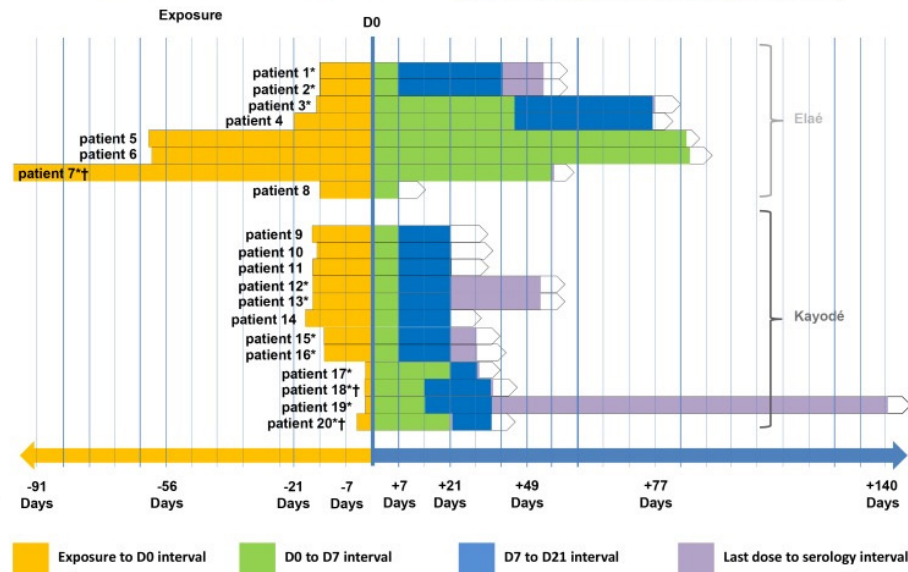
Number of bitten inhabitants



Exposure

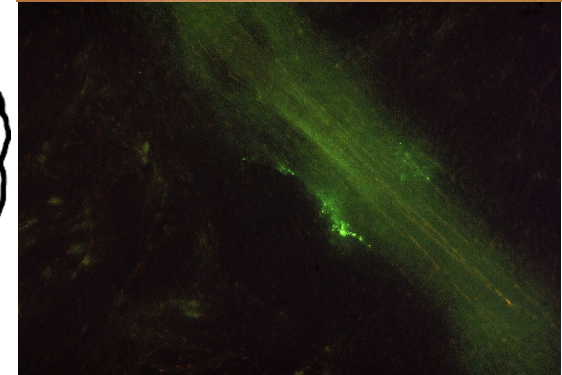
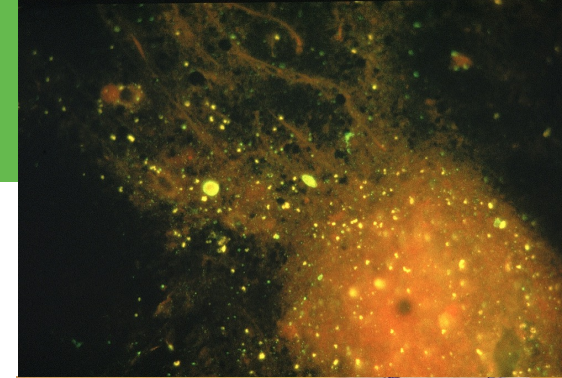
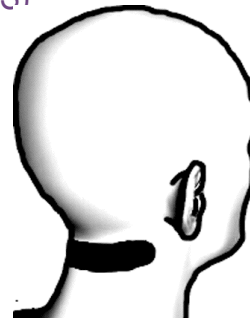


B



Diagnostic chez l'homme

- **Diagnostic clinique peu fiable**
 - Une encéphalite létale dans 100% cas et évitable dans tous les cas
 - méningite inconstante
 - « Furieuse » / « paralytique »
 - Des signes évocateurs mais inconstants
 - Hydrophobie
 - Aérophobie
- **Diagnostic biologique**
 - *Intra vitam*
 - Détection ARN viral RT-qPCR : salive, biopsies de peau, (LCS)
 - Recherche d'Ac dans le LCS : Elisa, Seroneutralisation
 - *Post mortem*
 - Immunofluorescence sur cerveau
 - Culture virale et isolement
 - Détection ARN viral RT-qPCR (cerveau, biopsie cérébrale)



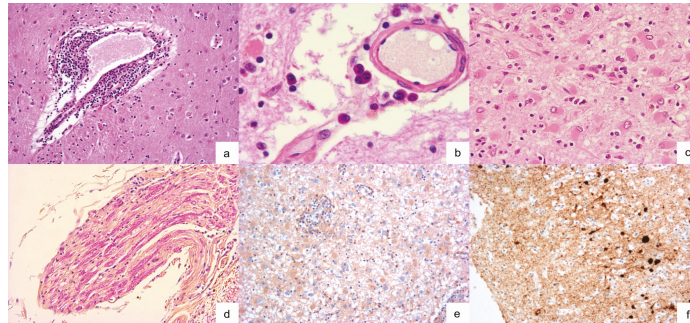
Premier cas d'encéphalite létale en Europe de l'Ouest due à EBLV-1

Case history

- Patient (male, 59 ans), sans antécédents médicaux, domicilié dans le centre de la France dans une zone rurale boisée
- Suspicion de méningoencéphalite
- Décès 51 jours après admission en unité de soin intensif (coma aréactif sans amélioration)
- Rage non suspectée; aucune PPE

Diagnostic

- Rétrospectif par NGS sur échantillons d'autopsie (méninges et lobe frontal du cortex) prélevés dans le cadre d'un projet de recherche de nouveaux pathogènes
- Confirmation par PCR dans les biopsies mais pas dans LCS (jours d'hospitalisation et J34) et par titrage d'anticorps sur le serum (jours d'hospitalisation)
- Lésions importantes et diffuses dans substances blanches et grises du cerveau (Infiltrats périvasculaires de cellules inflammatoires)



(Regnault et al., CID, 2021)

Quelques messages

- Impact limité de la rage des chauves-souris en santé publique (sauf en Amérique)
- Importance de l'information et de l'éducation pour prévenir le risque de rage chez l'homme
- PPE (avec RIG) systématique en cas d'exposition
- Penser à la rage en cas d'encéphalite d'étiologie inconnue
- Grande diversité de virus chez les chauves-souris (nouveaux outils de caractérisation) / grande diversité d'espèces de chauves-souris
- Des animaux non volants : hôtes secondaires
- Perturbation humaine de l'habitat des chauves-souris (en Guyane)
- Pas de transmission interhumaine
- Absence potentielle de protection des vaccins contre certains lyssavirus

Remerciements

Centre national de référence pour la rage
Centre Collaborateur de référence et de recherche sur la rage
Unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie
Institut Pasteur, Paris, France

Laurent Dacheux
Perrine Parize
Florence Larrous
Guilherme Dias de Melo
Florian Sonthonnax
Pascal Cozette
Lauriane Kergoat
Julien Lannoy

Friedrich-Loeffler-Institut, Germany
www.who-rabies-bulletin.org/

Et tous les collègues d'Europe et d'ailleurs
dont les travaux sont cités dans cette
présentation ...



European
Commission

Horizon 2020
European Union funding
for Research & Innovation



World Health
Organization

international network

Institut Pasteur



23^{es} JNI, Bordeaux du 15 au 17/06/2022