
**LABORATOIRE DE LA RAGE
ET DE LA FAUNE SAUVAGE DE NANCY**

Laboratoire de Référence pour l'Union européenne sur
la Rage et la Sérologie Rage

Centre Collaborateur de l'OMS pour la recherche et la
gestion des zoonoses

Laboratoire de référence de l'OIE pour la rage.

Malzéville, le 13 décembre 2022

**Programme d'épidémiosurveillance
sur la rage des chiroptères en France métropolitaine
2001-2022**

Résultats, analyses et perspectives



Sérotine commune (*Eptesicus serotinus*)

- ▶ Anses, Laboratoire de la Rage et de la Faune Sauvage de Nancy (LRFSN), Technopole Agricole et Vétérinaire, Domaine de Pixérécourt, CS 40009, 54220 Malzéville Cedex, France.
Tél : 03.083.29.89.50.

I/ INTRODUCTION- ETAT DE L'ART DES CONNAISSANCES SUR LES LYSSAVIRUS DES CHIROPTERES A LEUR POUVOIR PATHOGENE

La rage est une maladie très ancienne, ses premières descriptions datant de la Mésopotamie. La rage évolue constamment dans le monde, et est très différente d'un continent à un autre.

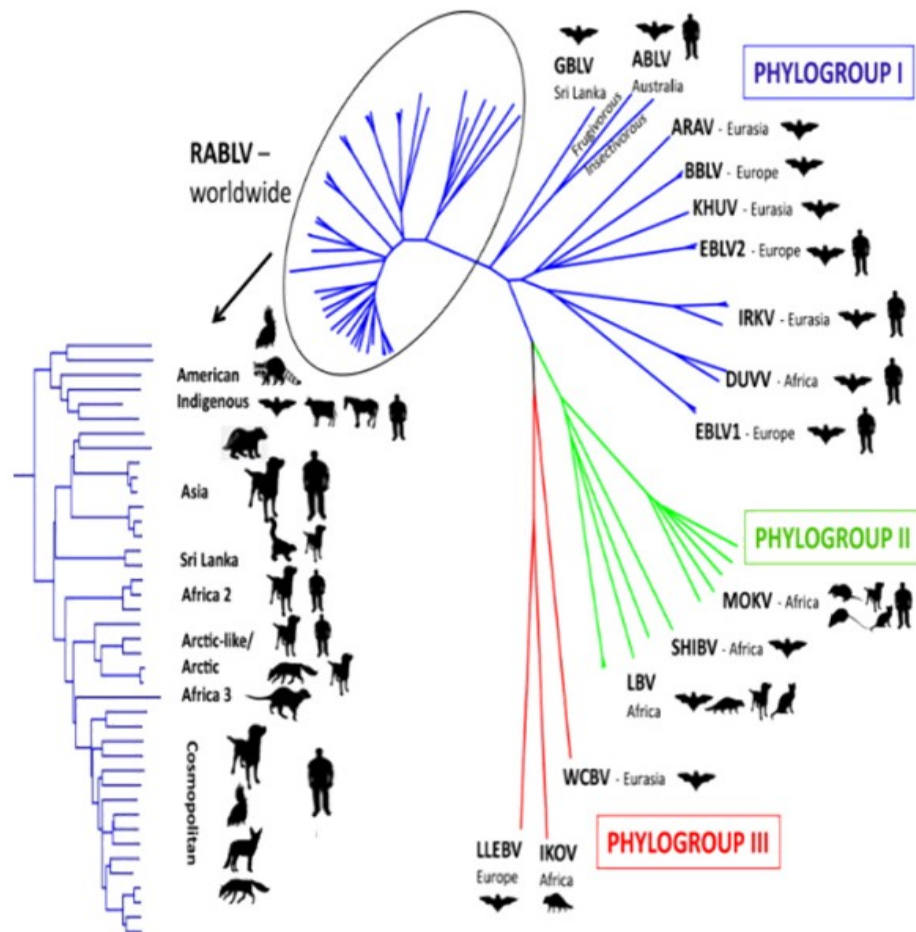
Le virus de la rage peut infecter les mammifères, l'homme compris, et se transmet généralement via la salive d'un animal infecté au cours d'une morsure. En Europe, la rage terrestre est due au virus classique RABV (encore appelé dit de la « rage vraie »), et est véhiculé par les carnivores sauvages, principalement par le renard roux et le chien viverrin dans les pays d'Europe du Nord et de l'Est.

Grâce aux nombreuses campagnes de vaccination des renards par voie orale qui ont été menées sur le grand quart est du territoire français, la rage terrestre (provoquée par les renards infectés par le lyssavirus RABV) a été éradiquée et la France a ainsi été officiellement reconnue libre de rage terrestre en 2001 par l'OMSA (Organisation Mondiale de la Santé Animale, anciennement appelée OIE). La présence de lyssavirus européens chez les chauves-souris n'entrave pas le maintien du statut « libre de rage » de la France tel que défini par l'OMSA, qui ne concerne pas les lyssavirus isolés chez les chauves-souris.

En raison de l'émergence apparente de la rage des chauves-souris en France et en Europe associée aux découvertes de nouvelles espèces de lyssavirus (principalement chez les chauves-souris), il est nécessaire de poursuivre l'épidémiologie de la rage des chauves-souris, intensifiée dès 2001 en partenariat avec le groupe Chiroptères de la SFEPM. Un objectif final est d'améliorer les connaissances sur la situation épidémiologique de la rage des chiroptères, reportée pour la première fois en Europe en 1954 puis dans le Nord Est de la France en 1989.

La rage est due à plusieurs virus de la famille des *Rhabdoviridae*, genre *Lyssavirus*, qui comporte à jour 17 espèces référencées par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV, <https://ictv.global/report/chapter/rhabdoviridae/rhabdoviridae/lyssavirus>). Ces 17 espèces ont été isolées de par le Monde, principalement chez les chauves-souris (Figure 1). Elles sont regroupées au sein de trois phylogroupes distincts (Figure 1) : le phylogroupe 1 regroupe le virus rabique classique (RABV, *Lyssavirus rabies*), Australian bat lyssavirus (ABLV, *Lyssavirus australis*), Aravan virus (ARAV, *Lyssavirus aravan*), Gannoruwa bat lyssavirus (GBLV, *Lyssavirus gannoruwa*), Bokeloh bat lyssavirus (BBLV, *Lyssavirus bokeloh*), virus Khujand (KHUV, *Lyssavirus khujand*), European bat lyssavirus 2 (EBLV-2, *Lyssavirus helsinki*), Kotalahti bat lyssavirus (KBLV, related, unclassified virus), virus Duvenhage (DUVV, *Lyssavirus duvenhage*), European bat lyssavirus 1 (EBLV-1, *Lyssavirus hamburg*), Taiwan bat lyssavirus (TWBLV, *Lyssavirus formosa*) et le virus Irkut (IRKV, *Lyssavirus irkut*) ; le phylogroupe 2 regroupe le Lagos bat virus (LBV, *Lyssavirus lagos*), Shimoni bat virus (SHIV, *Lyssavirus shimoni*) et Mokola virus (MOKV, *Lyssavirus mokola*) ; le phylogroupe 3 est constitué de West Caucasian bat virus (WCBV), Ikoma lyssavirus (IKOV, *Lyssavirus ikoma*) et Lleida bat Lyssavirus (LLBV, *Lyssavirus lleida*).

Figure 1. Arbre phylogénétique des différentes Espèces de *Lyssavirus* isolés dans le monde.



Source: Figure adaptée de Banyard AC, Evans JS, Luo TR, Fooks AR. Lyssaviruses and bats: emergence and zoonotic threat. *Viruses*. 2014;6(8):2974-90.

Tableau 1. Association des *Lyssavirus* avec différentes espèces de chauves-souris.

Distribution	Virus	Espèces de chauves-souris les plus communément associées
Amérique	RABV	<i>E. fuscus</i> , <i>T. brasiliensis</i> , <i>L. noctivagens</i> , <i>P. subflavus</i> , <i>D. rotundus</i>
Afrique	DUVV	<i>Miniopterus sp.</i> , <i>N. thebaica</i>
	SHIBV	<i>H. commersoni</i>
	MOKV	?
	LBV	<i>E. helvum</i> , <i>R. aegyptiacus</i> , <i>E. wahlbergi</i>
	IKOV	?
Australie	ABLV	<i>P. alecto</i> , <i>S. flaviventris</i>
Eurasie	ARAV	<i>M. blythi</i>
	BBLV	<i>M. nattereri</i>
	KHUV	<i>M. mystacinus</i>
	EBLV-2	<i>M. daubentonii</i>
	KBLV*	<i>M. brandtii</i>
	EBLV-1	<i>E. serotinus</i>
	IRKV	<i>M. leucogaster</i>
	LLEBV	<i>M. schreibersii</i>
WCBV	<i>M. schreibersii</i>	
Taiwan	TWBLV	<i>P. abramus</i>
Sri Lanka	GBLV	<i>P. giganteus</i>

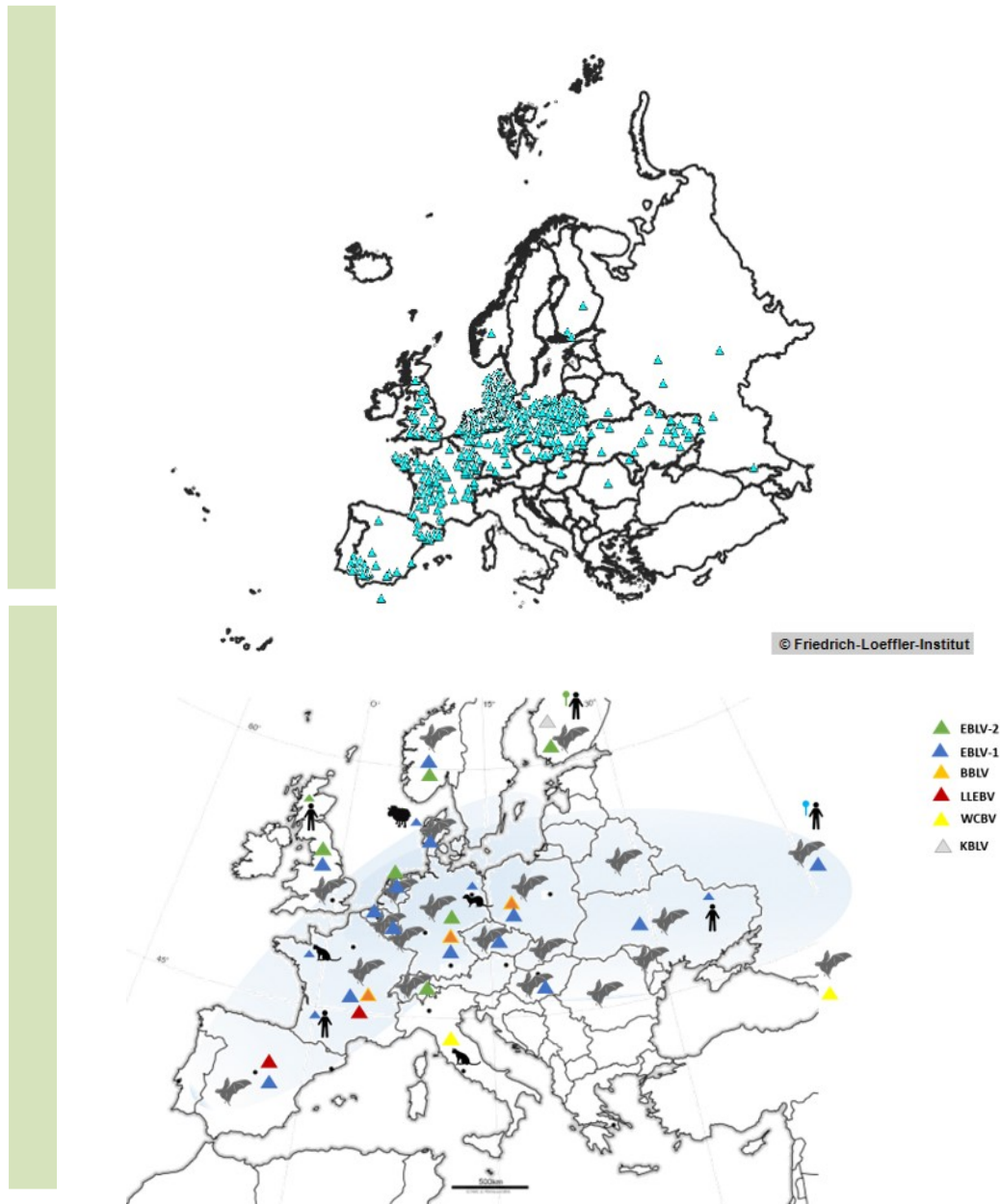
*En cours de classification

La rage des chauves-souris est documentée en Europe, depuis 1954, avec les deux premiers cas respectivement identifiés en Allemagne (1954) puis en Yougoslavie (1955). De 1977 à 2022, 1349 cas ont été répertoriés tout au long du continent européen.

A ce jour, 20 pays Européens ont signalé des cas de rage chez des chauves-souris (source : <http://www.rbe.fli.bund.de>). Parmi ces 20 pays, les Pays-Bas, l'Allemagne et le Danemark semblent être les plus touchés avec respectivement 388, 364 et 215 cas (1977-2022) suivis de la Pologne (n=141), la France (n=102), l'Espagne (n=46), l'Ukraine (n=24), la Grande Bretagne (n=36). D'autres pays ont reportés la présence de chauves-souris infectées par le Lyssavirus sur leur territoire, dont la Russie, la Hongrie, la République Tchèque, la Suisse, la Slovaquie, la Belgique, le Luxembourg, la Finlande. La Biélorussie et Moldavie ont rapporté récemment des cas de rage sur chauves-souris. (Figure 2 A et B).

Figure 2. Distribution de la rage des chauves-souris en Europe.

- A) Cas de rage signalés chez les chauves-souris en Europe de 1977 à 2021.
B) Distribution géographique des différentes espèces de *Lyssavirus* isolés chez les chauves-souris en Europe. Sont représentés en Δ les chauves-souris infectées par les différentes espèces virales ainsi que les cas naturels de transmission d'EBLV-1 aux mammifères terrestres et l'homme.



Source de la figure 2a : <https://www.who-rabies-bulletin.org>.

L'évolution de l'incidence annuelle de la rage des chiroptères en France et en Europe, reflète l'intensité de la surveillance événementielle basée sur la collecte des cadavres de chauves-souris suivie de l'analyse des prélèvements.

La transmission naturelle de la rage des chauves-souris aux mammifères terrestres est un incident rare. Les études d'infections expérimentales menées chez des renards, moutons, furets ou chauves-souris montrent que bien que les mammifères soient sensibles à une infection par EBLV-1, l'expression

de la maladie est dépendante de la dose inoculée, de la voie d'inoculation et de l'espèce étudiée. A ce jour, huit cas d'une contamination naturelle probable d'espèces domestiques ou sauvages par des chauves-souris infectées par EBLV-1 ont été répertoriés chez des moutons (6 cas signalés en 1998 et en 2002) diagnostiqués positifs pour la rage au Danemark et une fouine enragée en Allemagne (2001). Trois cas d'infections à EBLV-1 ont été reportés chez des chats en France, en 2003, 2007 et 2020.

A ce jour, aucun franchissement de la barrière d'espèce des virus EBLV-2, BBLV, KBLV et LLEBV chez les mammifères n'a été signalé.

Un premier cas de transmission inter-espèce du WCBV a été rapporté en Italie en 2020 à plus de 2000 km de distance et 18 ans après la découverte du premier cas chez un Minioptère de Schreibers dans le Caucase. Ce cas de transmission inter-espèce a été reporté en Toscane en Italie chez un chat. L'analyse moléculaire de la souche virale (MZ501949) a montré plus de 98 % de similarité nucléotidique sur l'ensemble du génome, variant de 98,5 % à 99 % sur les 5 gènes, avec le lyssavirus WCBV isolé dans le Caucase en 2002.

Même si le risque d'exposition possible aux lyssavirus des chauves-souris est faible, des cas sporadiques de rage humaine ont été décrits suite à une morsure de chauve-souris. Le premier cas humain confirmé d'EBLV-1 associé à une morsure de chauve-souris a été signalé en 1985 en Russie. Un autre cas de rage humaine dû à EBLV-2 a été signalé plus tard chez un biologiste suisse qui présentait plusieurs morsures de chauves-souris, et qui est décédé en Finlande en 1985. Le deuxième cas confirmé d'infection à EBLV-2 suite à une exposition à des chauves-souris était un chiroptérologue de 56 ans d'Angus, en Écosse, décédé en novembre 2002. Les deux biologistes des chauves-souris n'avaient pas été vaccinés préventivement contre la rage. Un autre cas de rage associée aux chauves-souris a été signalé en Ukraine en 1977, bien qu'il n'ait pas été confirmé par des tests de laboratoire, dont le typage moléculaire.

En 2019, pour la première fois une personne a été contaminée sur le territoire métropolitain par EBLV-1, très probablement suite à un contact avec des chauves-souris. C'est à ce jour le seul cas rapporté en France métropolitaine et le quatrième cas humain confirmé en Europe liés à des lyssavirus de chauves-souris. Aucune mention de vaccination prophylactique préventive et post-exposition contre la rage n'a été reportée pour l'ensemble des cas humains décrits ci-dessus.

II/ LE RESEAU D'EPIDEMIOSURVEILLANCE DE LA RAGE DES CHIROPTERES

Une des missions du laboratoire de l'Anses-Nancy (LRFSN) est d'assurer l'épidémiosurveillance de la rage des chauves-souris en France. Le laboratoire a renforcé depuis août 2000, à la demande de la Direction Générale de l'Alimentation, le programme d'épidémiosurveillance et de recherches sur les infections à lyssavirus des chiroptères en France. L'objectif principal du programme de recherche est d'estimer les risques pour la santé publique liés à l'infection de certains chiroptères autochtones par des lyssavirus.

Il a ainsi été successivement recommandé par le Groupe de Travail sur la rage des Chiroptères (AFSSA, 2003), l'Avis de l'Académie Vétérinaire de France (2005) et le groupe des experts de MED VET NET (2006), que des travaux de recherche et d'épidémiosurveillance sur les infections à *Lyssavirus* (surveillance programmée) soient intensifiés, par l'établissement de captures-relâchers de chauves-souris vivantes avec la réalisation simultanée de micro-prélèvements biologiques (salive et sang sur buvards).

2.1. Principal objectif du réseau d'épidémiosurveillance

La gestion du programme d'épidémiosurveillance et de recherches sur les infections à *Lyssavirus* des chiroptères en France a été confiée à l'Anses-Nancy depuis août 2000, à la demande de la Direction Générale de l'Alimentation (Note de service DGAL/SDSPA/N2000-8103).

Les principales activités du réseau sont :

1. Collecter en vue d'un diagnostic de rage, les chauves-souris ayant présenté un comportement suspect dans un environnement humain,
2. Estimer la prévalence des infections à *Lyssavirus* parmi les cadavres de chauves-souris mortes,
3. Les points 1 et 2 permettant le recueil de prélèvements biologiques et la constitution de collections d'échantillons biologiques afin de préciser les risques potentiels pour l'homme et les mammifères.

2.2. Description du réseau d'épidémiosurveillance de la rage des chauves-souris

En préambule, rappelons que la surveillance de la rage des chauves-souris est basée sur un diagnostic expérimental effectué sur des cadavres des chauves-souris. Le diagnostic de la rage appliqué aux chauves-souris repose sur des techniques de diagnostic qui sont recommandées par l'OMS et l'OIE : la technique d'immunofluorescence qui utilise un anticorps anti-rabique fluorescent, et qui est l'épreuve centrale du diagnostic expérimental de la rage. En complément, sont utilisés pour confirmation le test d'isolement viral sur cellules (RTCIT) et/ou une technique moléculaire, la RT-PCR qui est une technique plus sensible et qui permet d'effectuer le typage viral de la souche.

Notre étude qui s'appuie sur un réseau de surveillance constitué par les directions de la protection de la population (DDPP), les vétérinaires, le groupe chiroptères de la SFEPM et les centres de soins consiste à intensifier la collecte des cadavres de chauves-souris pour analyse de rage.

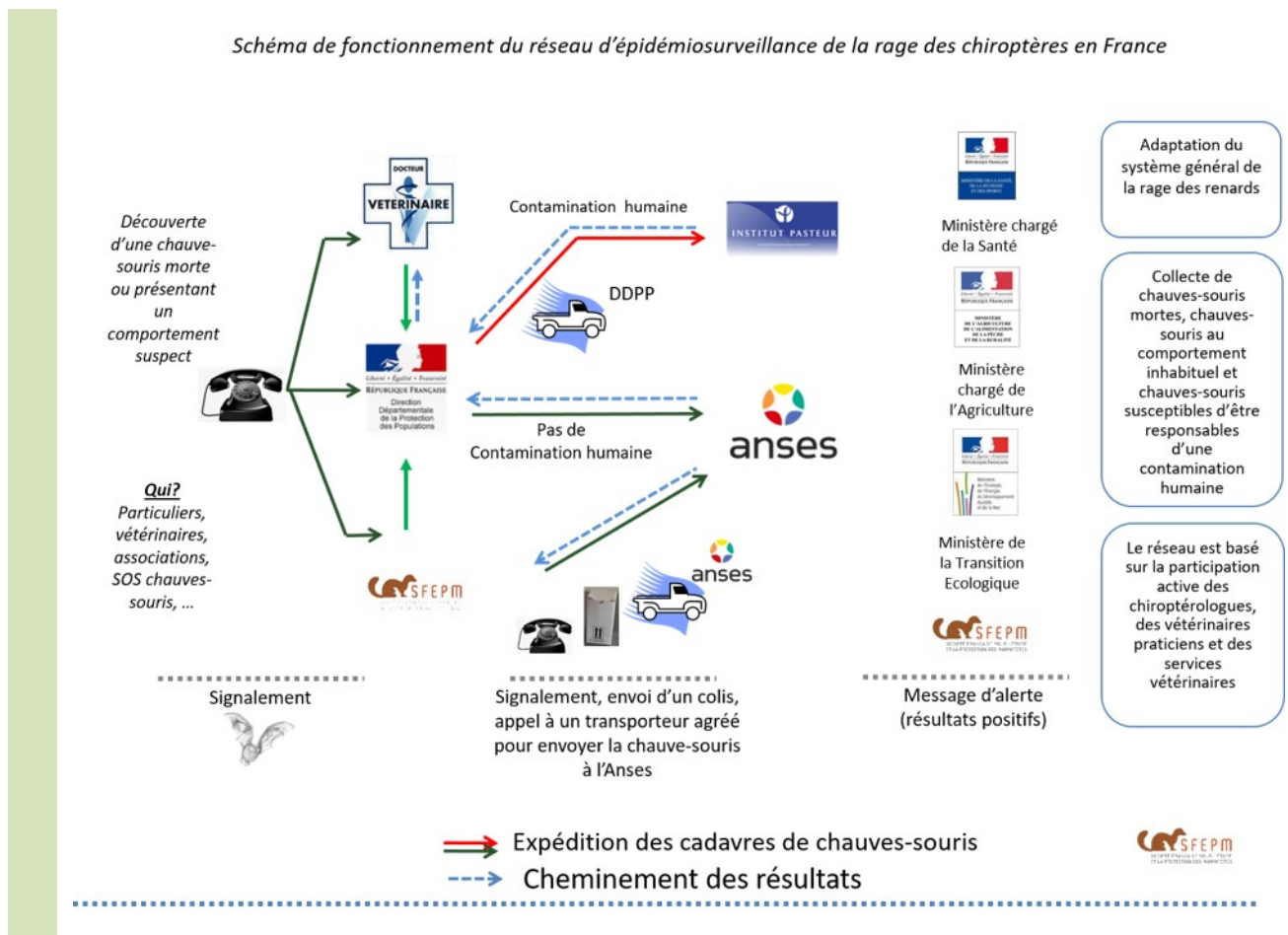
Le réseau épidémiologique de la rage des chiroptères mis en place depuis 2000 est une adaptation de l'organisation mise en place pour la surveillance épidémiologique de la rage des animaux non volants après la découverte du 1^{er} cas de rage vulpine (1968) (cf. figure 3).

Les chauves-souris étant des espèces protégées, elles ne peuvent être ni tuées, ni manipulées, ni transportées, même mortes, sans autorisation officielle accordée par le Ministère de la Transition

Ecologique. L'arrêté délivré par le Ministère de l'Écologie en date du 05 juillet 2002, puis renouvelé successivement en 2007, 2012 et 2018 autorise le laboratoire à déroger à l'interdiction de collecter, capturer et transporter toutes les espèces de chiroptères, dans le cadre du programme d'épidémiosurveillance et de recherches sur la rage des chiroptères.

Par ailleurs, du fait de la réglementation, la collecte de cadavres de chauves-souris à des fins d'analyse de rage suit des modalités particulières. L'envoi des cadavres de chauves-souris suit des consignes particulières : réalisation d'un triple emballage avec prise en charge du transport biologique (UN3373, catégorie B) à température dirigée (<-18°C) par un transporteur habilité. Les frais inhérents au transport biologique des cadavres de chauves-souris vers le LRFSN sont pris en charge par le laboratoire. Le fonctionnement est décrit dans la figure 3.

Figure 3. Fonctionnement du réseau de surveillance de la rage des chauves-souris.



La collecte initiale des chauves-souris repose sur trois types de personnes : des particuliers qui font soit appel au groupe chiroptères de la SFEPM, soit apportent la chauve-souris chez un vétérinaire ou un centre de soins (via le réseau des chiroptérologues) soit contactent directement la Direction Départementale de Protection de la Population. S'il y a risque de contamination humaine (morsure, griffure ou léchage sur peau excoriée), les cadavres sont adressés à l'Institut Pasteur de Paris (qui est le Centre National de la Rage) via le réseau des DDPP/LVD (Angot 2011). S'il n'y a pas de risque de contamination avérée, le laboratoire destinataire est le laboratoire de la rage et de la faune sauvage de Nancy.

Les résultats du diagnostic de rage sont transmis directement à la DDPP expéditrice, et celle d'origine, si elles sont différentes, ainsi que le coordonnateur régional du groupe chiroptères-SFEPM. Une copie du rapport d'essai est également systématiquement envoyée à l'expéditeur (chiroptérologue, laboratoire vétérinaire départemental, centre de soins...).

Les chiroptérologues intervenant dans le programme sont vaccinés à titre préventif contre la rage. Un contrôle régulier de la teneur en anticorps de la personne vaccinée est souhaitable pour garder un niveau ad hoc de protection.

III/ SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA RAGE DES CHAUVES-SOURIS EN FRANCE METROPOLITAINE

Les objectifs du programme d'épidémiologie, qui sont d'estimer les risques pour la santé publique et la prévalence des infections à lyssavirus, ne permettent pas d'estimer à eux seuls la situation épidémiologique « réelle » de la rage des chiroptères. La surveillance événementielle (i.e. basée sur la collecte des cadavres), est complétée par une surveillance programmée des chauves-souris (i.e. capture suivie du relâcher des animaux et réalisation de micro-prélèvements biologiques).

3.1. Epidémiologie événementielle : distribution dans le temps et dans l'espace

Suite au renforcement de la surveillance en 2001, un total de 6994 cadavres de chauves-souris ont été adressés pour analyse rage aux deux laboratoires de diagnostic (CNRR et LNR Rage). Sur le total analysé, 5830 chauves-souris ont été diagnostiquées négatives contre un total de 106 individus montrés infectés par un lyssavirus de chauves-souris (dont 103 Sérotines communes, 2 Vespertillons de Natterer et 1 Minioptère de Schreibers).

LNR (Anses-Nancy) : Un total de 6420 cadavres de chauves-souris autochtones a été adressé au laboratoire pour analyse du 1er janvier 2001 (début du renforcement de la surveillance) à fin 2021. Sur ces 6420 chauves-souris reçues pour analyse, 5426 ont été analysées. 5340 ont été diagnostiquées négatives et 86 ont été montrées infectées par un lyssavirus de chauves-souris (84 Sérotines communes montrées porteuses du virus EBLV-1, 1 Vespertillon de Natterer infecté par BBLV et 1 Minioptère de Schreibers par LLEBV).

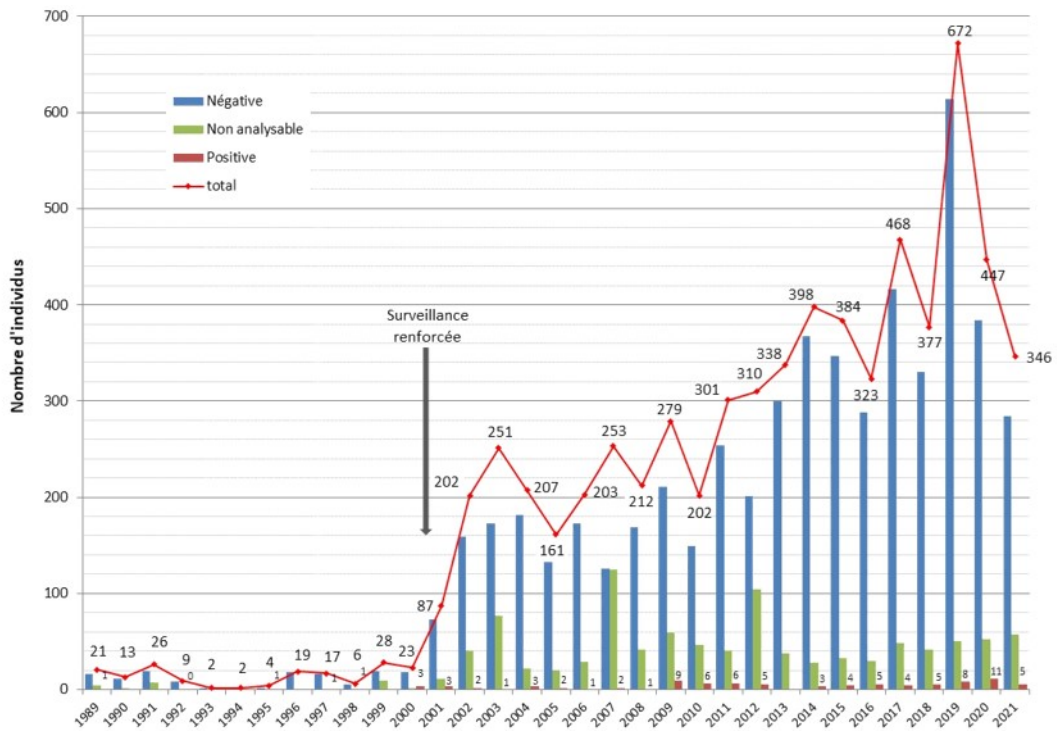
CNRR (Institut Pasteur, Paris): De 2001 à 2020, 574 cadavres de chauves-souris ont été adressés au laboratoire pour analyse. 490 chauves-souris ont été diagnostiquées négatives et 20 ont été montrées infectées par un lyssavirus de chauve-souris (dont 19 Sérotines communes par EBLV-1, et 1 Vespertillon de Natterer par BBLV).

Près de 92 % des cadavres de chauves-souris ont été envoyés à l'Anses-Nancy suite à l'intensification de la surveillance. Ces données sont en cohérence avec l'analyse des données sur l'origine des expéditions qui a montré que depuis 2001, le réseau chiroptères (chiroptérologues, centres de soins, zoos ou bureaux d'études) est à l'origine de près de 83 % des envois des prélèvements à l'Anses-Nancy pour analyse, les autres chiroptères (17 %) ayant été envoyés directement par le réseau vétérinaire.

En conclusion, le fait que les chiroptérologues aient été autorisés à adresser directement les cadavres de chauves-souris au LNR Rage de l'Anses-Nancy, a permis d'intensifier la surveillance par près de 36 fois ($n=6420/178$), le nombre de prélèvements reçus au laboratoire par rapport à l'effectif collecté à l'Anses-Nancy de 1989 à 2000 (nombre de prélèvements $n=178$).

Le tableau 2 ainsi que la figure 4 représentent l'incidence annuelle de la rage des chauves-souris ainsi que l'évolution du nombre de chauves-souris diagnostiquées positives en France métropolitaine.

Figure 4. Evolution depuis 1989 en France du nombre de chauves-souris autochtones étudiées pour lyssavirose au sein des deux laboratoires, Anses-Nancy et Institut Pasteur de Paris ¹.



¹ Source: Anses-Nancy et Centre National de Référence de la Rage, Institut Pasteur de Paris

Tableau 2. Bilan des espèces des chauves-souris autochtones collectées pour analyse de rage à l'Anses-Nancy de 2001 (début du renforcement de la surveillance) à 2021.

Espèces autochtones adressées à l'Anses-Nancy (2001 à 2021)						
Chauves-souris						
Famille	Espèce	NA.	Neg.	Pos.	Lyssa.	Total
Molossidae	<i>Tadarida teniotis</i>	16	7			23
	<i>Rhinolophus hipposideros</i>	23	73			96
Rhinolophidae	<i>Rhinolophus ferrumequinum</i>	8	50			58
	<i>Rhinolophus euryale</i>	3	34			37
	<i>Rhinolophus sp</i>	2				2
	<i>Pipistrellus pipistrellus</i>	309	2212			2521
	<i>Pipistrellus sp</i>	148	669			817
	<i>Eptesicus serotinus</i>	84	378	84	EBLV-1	546
	<i>Pipistrellus kuhlii</i>	14	421			435
	<i>Myotis myotis</i>	181	140			321
	<i>Pipistrellus nathusii</i>	7	236			243
	<i>Plecotus austriacus</i>	30	146			176
	<i>Not identified</i>	44	132			176
	<i>Nyctalus leisleri</i>	22	129			151
	<i>Plecotus auritus</i>	14	99			113
	<i>Nyctalus noctula</i>	7	105			112
	<i>Miniopterus schreibersii</i>	6	101	1	LLEBV	108
	<i>Myotis emarginatus</i>	13	75			88
Vespertilionidae	<i>Pipistrellus pygmeus</i>	9	64			73
	<i>Myotis mystacinus</i>	5	63			68
	<i>Myotis daubentonii</i>	23	29			52
	<i>Myotis nattereri</i>	4	36	1	BBLV	41
	<i>Barbastella barbastellus</i>	5	35			40
	<i>Myotis bechsteinii</i>	3	28			31
	<i>Myotis sp</i>	7	18			25
	<i>Plecotus sp</i>	5	8			13
	<i>Pipistrellus savii</i>		10			10
	<i>Eptesicus nilssonii</i>	1	8			9
	<i>Vespertilio murinus</i>		9			9
	<i>Myotis blythii</i>		8			8
	<i>Myotis brandtii</i>		4			4
	<i>Myotis alcatoe</i>		1			1
	<i>Nyctalus sp</i>	1	12			13
	Total		994	5340	86	

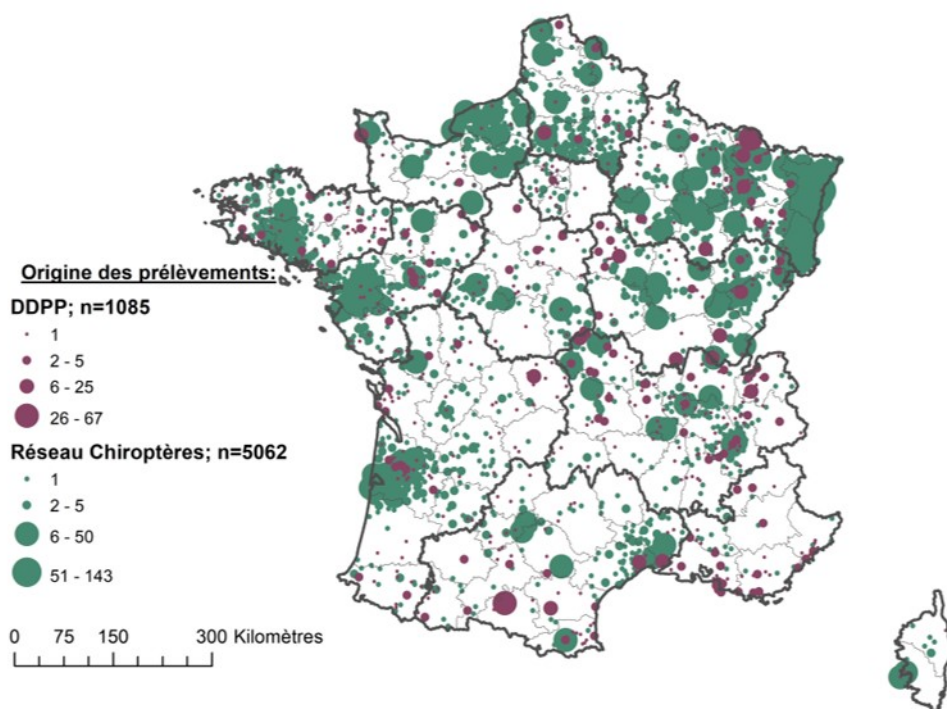
Depuis 1998, l'Anses-Nancy a collecté 27 espèces sur les 36 espèces présentes en France (75 %). Les espèces majoritairement collectées au laboratoire appartiennent à la famille des Vespertilionidés et sont les suivantes : Pipistrelles suivies des Sérotines communes (n=546), puis des Oreillardes (n=302).

Parmi ces 27 espèces analysées, trois espèces ont été montrées infectées par un lyssavirus. Il s'agit de :

- ❖ la Sérotine commune [84 individus sur 462 analysés diagnostiqués positifs]),
- ❖ le Vespertilion de Natterer [1 individu diagnostiqué positif sur 37 analysés],
- ❖ le Minioptère de Schreibers [1 individu diagnostiqué positif sur 102 analysés].

Le *Lyssavirus* European bat lyssavirus 1 (EBLV-1) appartenant à l'espèce *Lyssavirus hamburg* (nouvelle classification taxonomique) est isolé chez les Sérotines communes, tandis que les lyssavirus BBLV (*Lyssavirus bokeloh*) et LLEBV (*Lyssavirus lleida*) ont été respectivement isolés chez les espèces suivantes : Vespertilion de Natterer et Minioptère de Schreibers.

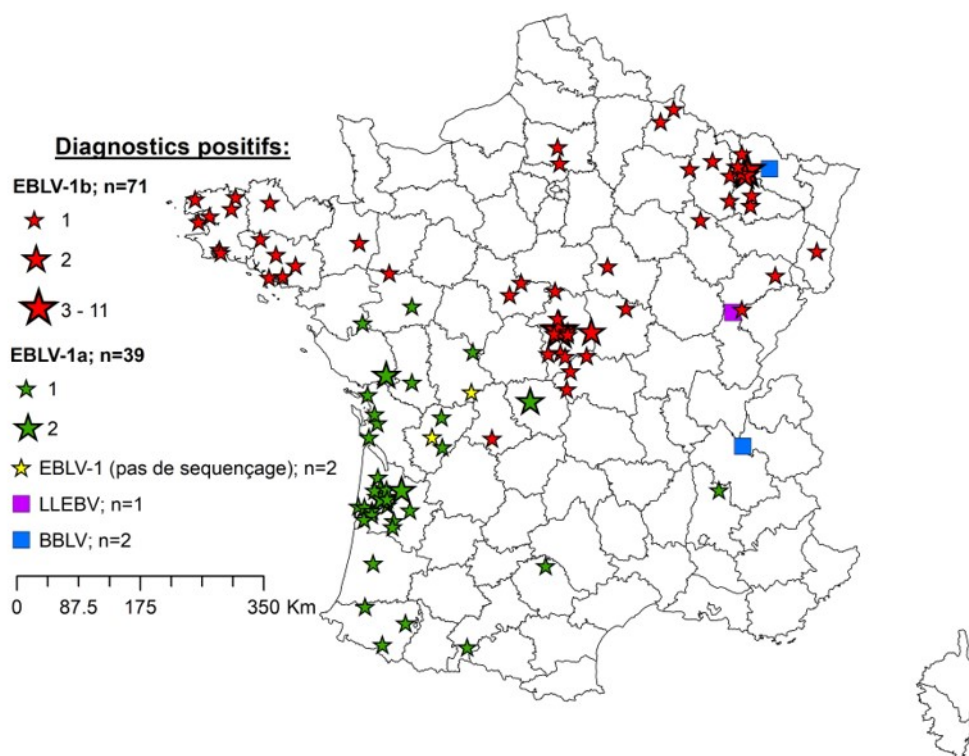
Figure 5. Répartition par commune et par expéditeur (réseau « chiroptères et réseau vétérinaire ») de toutes les chauves-souris qui ont été expédiées au laboratoire de 2001 à 2021.



La surveillance couvre approximativement toutes les régions de France, avec des fluctuations d'échantillonnage et d'espèces. Il ressort de l'analyse que les régions les plus représentées en cas positifs sont celles qui expédient le plus de prélèvements de Sérotines : Grand Est (15 sur 170 collectés), Centre Val de Loire (14 sur 37), Nouvelle Aquitaine (11 sur 49), Bretagne (5 sur 25), Bourgogne Franche-Comté (3 sur 19) et Auvergne-Rhône-Alpes (2 sur 31).

La figure 6 montre la répartition géographique de l'ensemble des cas détectés en France métropolitaine de septembre 1989 à fin 2021.

Figure 6. Répartition des chauves-souris montrées infectées par un lyssavirus en France métropolitaine de septembre 1989 au 31 décembre 2021



Bilan : De septembre 1989 à fin 2021 :

- **113 Sérotines communes ont été montrées infectées par EBLV-1 (nouvelle classification taxonomique : *Lyssavirus hamburg*)**
- **2 Murins de Natterer par BBLV,**
- **et 1 Minioptère de Schreibers par LLEBV.**

- Cas particulier : Roussette d'Égypte (*Roussettus aegyptiacus*) importée d'Afrique en 1999, diagnostiquée enragée par les techniques de référence le 11 mai 1999 à Nîmes et porteuse d'un lyssavirus d'origine africaine (Lagos bat).

- Autre cas : Le 14 juin 2005, une chauve-souris momifiée (pipistrelle commune), a été montrée porteuse d'ARN viral (RT-PCR) à l'Institut Pasteur de Paris. Le résultat positif a été confirmé par un test ELISA. Le typage d'une portion du gène de la nucléoprotéine rabique a montré qu'il s'agissait d'un virus de type EBLV-1b.

* Source: LNR Rage, Anses-Nancy et Centre National de Référence de la Rage, Institut Pasteur de Paris

3.2. Epidémiologie programmée : distribution dans le temps et dans l'espace

L'épidémiologie programmée est effectuée par établissement de captures suivies du relâcher immédiat sur site des animaux et de la réalisation concomitante de micro-prélèvements d'échantillons biologiques (sang sur buvard et salive) pour analyse sérologique et virologie moléculaire. L'objectif principal de ces investigations est d'étudier la circulation et la transmission des lyssavirus chez différentes espèces de chauves-souris.

Dans ce contexte, de 2010 à 2018, cinq colonies de grands murins ont fait l'objet d'un suivi par virologie moléculaire et sérologie afin de mieux comprendre la dynamique de la transmission des lyssavirus chez les chauves-souris, conjointement à une étude écologique entreprise par les chiroptérologues de Bretagne-Vivante.

Chaque année, les captures-relâchers ont eu lieu soit après la mise-bas des animaux (début juillet) soit pendant le swarming. Ces captures ont été réalisées par des vétérinaires confirmés et chiroptérologues, expérimentés à la capture/manipulation/prélèvement des chauves-souris, tous vaccinés contre la rage et faisant preuve d'un titre sérologique antirabique protecteur. Aucune capture ou suivi de colonie ou de site n'a été réalisée pendant la phase de reproduction ou pendant l'hibernation. Tous les animaux ont été relâchés sur site.

La surveillance de cinq colonies de Grand murins, entreprise depuis 2010, n'a jamais permis de mettre en évidence des traces d'ARN viral de lyssavirus chez les chauves-souris analysées, à l'instant T des captures. Toutefois, les études sérologiques sur le terrain ont montré des variations de séroprévalences chez des individus capturés de 2010 à 2018 dans 4 sites différents, suggérant une circulation du lyssavirus EBLV-2 chez ces grands murins. Notons qu'à ce jour, le lyssavirus EBLV-2 n'a pas été mis en évidence en France à partir de cadavres de chauves-souris reçus pour diagnostic de rage.

Deux colonies de Sérotines communes ont fait l'objet d'investigations virologiques et sérologiques suite à la découverte d'individus infectés par un lyssavirus EBLV-1. A l'exception de 2009, année où a été établi les diagnostics positifs de rage chez les Sérotines communes, aucune des analyses virologiques des micro-prélèvements de salive n'a permis de déceler un animal excréteur de virus. Conjointement aux résultats virologiques, aucune trace d'ARN viral n'a pu être détectée au cours des différentes sessions de capture, à l'exception également de 2009. Toutefois les études sur le terrain ont montré des pics de séroprévalences lors de la découverte de la mortalité anormale des Sérotines communes liée à l'infection par le virus EBLV-1 suivie d'une diminution globale de la séroprévalence qui a été observée tout au long de la période d'étude de la colonie nuancée par des intervalles d'oscillations d'environ 2-3 ans suggérant l'hypothèse d'une dynamique d'infection cyclique, par oscillations comme démontré dans une étude ultérieure d'une colonie de Grand murins en Espagne. L'analyse des données sérologiques a aussi montré que la séroprévalence était significativement plus élevée en été qu'au printemps suggérant un potentiel rôle des juvéniles dans la dynamique de circulation du virus.

Les découvertes des deux colonies de Sérotines communes naturellement infectées par EBLV-1 en 2009 puis en 2011 respectivement, se sont avérées être une source de précieuses informations scientifiques et représentent à ce jour un modèle unique d'études de chauves-souris naturellement infectées par un lyssavirus en France. L'analyse fine des données issues des captures des deux colonies montre que les probabilités de survie et de recapture des individus ne sont pas affectées par le statut sérologique ce qui confirme la capacité exceptionnelle des chauves-souris à être exposées aux lyssavirus sans en être réellement impactées. Par ailleurs, il a aussi été montré à partir des données de capture issues de la surveillance du site 1, que la dynamique temporelle de l'infection semble montrer

une diminution constante de la séroprévalence chez les Sérotines dans le temps avec un intervalle d'oscillation approximatif de 2 à 3 ans et une augmentation significative de la séro-prévalence en été par rapport au printemps, le juvéniles pouvant servir de sentinelle quant à la présence de la rage. Cette séroprévalence chez les chauves-souris suggère des infections non mortelles, immunisantes et est probablement la signature d'une exposition antérieure à l'antigène du lyssavirus, reflétant ainsi une immunité plutôt qu'une phase d'incubation virale ou la maladie proprement dite. L'immunité acquise de façon naturelle pourrait avoir lieu suite à des expositions fréquentes à des faibles charges virales pendant les contacts sociaux des chauves-souris, à la faveur de morsures, léchages ou griffures, qui pourraient engendrer la production d'anticorps.

V/ CONCLUSION

La Sérotine commune est à l'origine de la plupart des souches de Lyssavirus isolées en France et en Europe avec 113 cas reportés en France métropolitaine et ~1300 cas signalés en Europe. La majorité des cas positifs reportés chez les Sérotines communes reflète l'intensité de la surveillance événementielle de la rage mis en place dans notre pays. Il y a une évidente corrélation entre l'intensité de la surveillance événementielle (i.e. collecte de cadavres de chauves-souris) et le nombre de cas de rage recensés chez les chauves-souris en France métropolitaine ainsi qu'en Europe. Le taux de cas positifs n'excède pas les 2 % sur l'ensemble des chauves-souris diagnostiquées en France (données du LNR, Anses-Nancy) et avoisine ~4 % chez les chauves-souris analysées dans le cadre de la surveillance événementielle en raison d'un contact à risque (morsure, griffure, léchage sur peau excoriée) avec un être humain (données du CNRR de l'Institut Pasteur de Paris). L'intensification de la surveillance événementielle de la rage des chiroptères en France par la collecte de cadavres de chauves-souris, a permis de mettre en évidence, outre le lyssavirus EBLV-1 présent avec deux variants EBLV-1a et EBLV-1b, d'autres espèces virales tel que BBLV (Bokeloh bat lyssavirus), isolé à deux reprises en 2012 et 2013 sur des Murins de Natterer, et LLEBV (Lleida bat lyssavirus) isolé sur un Minioptère de Schreibers en 2017.

La découverte de BBLV et LLEBV reflète également le niveau de surveillance élevé en France au regard de la rage des chauves-souris. Il est à noter que le niveau de surveillance est également élevé dans les pays européens voisins, par la mise en évidence pour la première fois en Europe, plus précisément en Italie, d'un lyssavirus WCBV chez un chat ou encore par l'isolement récent de EBLV-1 chez des Sérotines communes au Royaume-Uni.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFSSA-Nancy, La rage des chiroptères. 2003.

ANGOT, J.L. Note de service DGAL/SDSPA/N2011-8246 du 23 novembre 2011. Rage : choix du laboratoire pour envoi des prélèvements. 2011.

BADRANE, H., BAHLOUL, C., PERRIN, P., TORDO, N., 2001. Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J Virol* 75, 3268-3276.

BARRAT, J., BARRAT, M., PICARD, M., AUBERT, M., 1988. Diagnostic de la rage sur culture cellulaire. Comparaison des résultats de l'inoculation au neuroblastome murin et de l'inoculation à la souris. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 11, 207-214.

BROOKES, S.M., AEGERTER, J.N., SMITH, G.C., HEALY, D.M., JOLLIFFE, T.A., SWIFT, S.M., MACKIE, I.J., PRITCHARD, J.S., RACEY, P.A., MOORE, N.P., FOOKS, A.R., 2005. European bat Lyssavirus in Scottish bats. *Emerg Infect Dis* 11, 572-578.

CONSTANTINE, D.G., TIERKEL, E.S., KLECKNER, M.D. AND HAWKINS, D.M., 1968. Rabies in New Mexico cavern bats. *Public Health Rep* 83, 303-16.

CALVELAGE S., FREULING CM., FOOKS AR., HÖPER D., MARSTON DA., MCELHINNEY L., RASMUSSEN TB., FINKE S., BEER M., MÜLLER T. Full-Genome Sequences and Phylogenetic Analysis of Archived Danish European Bat Lyssavirus 1 (EBLV-1) Emphasize a Higher Genetic Resolution and Spatial Segregation for Sublineage 1a. *Viruses*. 2021 Apr 7;13(4):634. doi: 10.3390/v13040634.

CLIQUET, F., AUBERT, M., SAGNE, L., 1998. Development of a fluorescent antibody virus neutralisation test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralising antibody. *J Immunol Methods* 212, 79-87.

CLIQUET, F., PICARD-MEYER, E., BARRAT, J., BROOKES, S.M., HEALY, D.M., WASNIEWSKI, M., LITAIZE, E., BIARNAIS, M., JOHNSON, L., FOOKS, A.R., 2009. Experimental infection of foxes with European Bat Lyssaviruses type-1 and 2. *BMC Vet Res* 5, 19.

ECHEVARRIA, J.E., AVELLON, A., JUSTE, J., VERA, M., IBANEZ, C., 2001. Screening of active Lyssavirus infection in wild bat populations by viral RNA detection on oropharyngeal swabs. *J Clin Microbiol* 39, 3678-3683.

EUROBATS. 11e meeting of the Advisory committee. Adopted resolution on bats and rabies in Europe. Luxembourg, 2006.

EVERARD, C.O., BAER, G.M., ALLS, M.E. AND MOORE, S.A., 1981. Rabies serum neutralizing antibody in mongooses from Grenada. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 75, 654-66.

FOLLY AJ., MARSTON DA., GOLDING M., SHUKLA S., WILKIE R., LEAN FZX., NÚÑEZ A., WORLEDGE L., AEGERTER J., BANYARD AC., FOOKS AR., JOHNSON N., MCELHINNEY LM. Incursion of European Bat Lyssavirus 1 (EBLV-1) in Serotine Bats in the United Kingdom. *Viruses*. 2021 Oct 1;13(10):1979. doi: 10.3390/v13101979.

FOOKS, A.R., BANYARD, A.C., HORTON, D.L., JOHNSON, N., MCELHINNEY, L.M., JACKSON, A.C., 2014. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet*.

FOOKS AR., SHIPLEY R., MARKOTTER W., TORDO N., FREULING CM., MÜLLER T., MCELHINNEY LM., BANYARD AC., RUPPRECHT CE. Renewed Public Health Threat from Emerging Lyssaviruses. *Viruses*. 2021 Sep 4;13(9):1769. doi: 10.3390/v13091769.

GREENHALL A.M., ARTOIS M. and FEKADU M. - Bats and rabies. In « Bats and rabies » Greenhall AM, Artois M, Fekadu M Eds., Fondation Marcel Mérioux, Lyon, 1993, 107 p.

- HARRIS, S.L., AEGERTER, J.N., BROOKES, S.M., MCELHINNEY, L.M., JONES, G., SMITH, G.C., FOOKS, A.R., 2009. Targeted surveillance for European bat Lyssaviruses in English bats (2003-06). *J Wildl Dis* 45, 1030-1041.
- KLEIN A, CALVELAGE S, SCHLOTTAU K, HOFFMANN B, EGGERBAUER E, MÜLLER T, FREULING CM. Retrospective Enhanced Bat Lyssavirus Surveillance in Germany between 2018-2020. *Viruses*. 2021 Aug 3;13(8):1538. doi: 10.3390/v13081538.
- LEOPARDI S., BARNESCHI E., MANNA G., ZECCHIN B., PRIORI P., DRZEWNIOKOVÁ P., FESTA F., LOMBARDO A., PARCA F., SCARAVELLI DI., MARONI PONTI A., DE BENEDICTIS P. Spillover of West Caucasian Bat Lyssavirus (WCBV) in a Domestic Cat and Westward Expansion in the Palearctic Region. *Viruses* . 2021 Oct 14;13(10):2064. doi: 10.3390/v13102064.
- MC ELHINNEY LM., MARSTON DA., WISE EL., FREULING CM., BOURHY H., ZANONI R., MOLDAL T., KOOI EA., NEUBAUER-JURIC A., NOKIREKI T., MÜLLER T., FOOKS AR. Molecular Epidemiology and Evolution of European Bat Lyssavirus 2. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 5;19(1):156. doi: 10.3390/ijms19010156.
- MCCOLL, K.A., TORDO, N., AGUILAR SETIEN, A.A., 2000. Bat Lyssavirus infections. *Rev Sci Tech* 19, 177-196.
- Med Vet Net working group. Passive and active surveillance of bat Lyssavirus infections. *Rabies Bulletin Europe*, 2005, 29, 5-6.
- MEGALI, A., YANNIC, G., ZAHNO, M.L., BRUGGER, D., BERTONI, G., CHRISTE, P., ZANONI, R., 2010. Surveillance for European bat Lyssavirus in Swiss bats. *Arch Virol*, 155, 1655-1662.
- MONCHATRE-LEROY E., BOUÉ F., BOUCHER JM., RENAULT C., MOUTOU F., AR GOUILH M., UMHANG G. Identification of Alpha and Beta Coronavirus in Wildlife Species in France: Bats, Rodents, Rabbits, and Hedgehogs. *Viruses*. 2017 Nov 29;9(12):364. doi: 10.3390/v9120364.
- PLOWRIGHT, R.K., REASER, J.K., LOCKE, H., WOODLEY, S.J., PATZ, J.A., BECKER, D.J., OPPLER, G., HUDSON, P.J., TABOR, G.M. Land use-induced spillover: a call to action to safeguard environmental, animal, and human health (2021) *The Lancet Planetary Health*, 5 (4), pp. e237-e245. Cited 51 times.
- Resolution 5.2 "Bats and Rabies in Europe" adopted by the 5th Session of the Meeting of Parties to the Agreement on the Conservation of Populations of European Bats (EUROBATS). Ljubljana, Slovenia, 4 – 6 September 2006.
- SHANKAR, V., BOWEN, R.A., DAVIS, A.D., RUPPRECHT, C.E. AND O'SHEA T, J., 2004. Rabies in a captive colony of big brown bats (*Eptesicus fuscus*). *J Wildl Dis* 40, 403-13.
- SMRECZAK M, ORŁOWSKA A, MARZEC A, TRĘBAS P, MÜLLER T, FREULING CM, ŻMUDZIŃSKI JF. Bokeloh bat lyssavirus isolation in a Natterer's bat, Poland. *Zoonoses Public Health*. 2018 Dec;65(8):1015-1019. doi: 10.1111/zph.12519. Epub 2018 Sep 9.
- TROUPIN C., PICARD-MEYER E., DELLICOUR S., CASADEMONT I., KERGOAT L., LEPELLETIER A., DACHEUX L., BAELE G., MONCHÂTRE-LEROY E., CLIQUET F., LEMEY P., BOURHY H. Host Genetic Variation Does Not Determine Spatio-Temporal Patterns of European Bat 1 Lyssavirus. *Genome Biol Evol*. 2017 Nov 1;9(11):3202-3213. doi: 10.1093/gbe/evx236.
- TURMELLE A.S., ALLEN L.C., JACKSON F. R., KUNZ T.H., RUPPRECHT C.E., GARY F. MCCRACKEN, 2010 Ecology of Rabies Virus Exposure in Colonies of Brazilian Free-Tailed Bats (*Tadarida brasiliensis*) at Natural and Man-Made Roosts in Texas. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 10, 165–175.
- WHO Expert Committee on Rabies, Technical Report Series. First Report, N°931. Geneva: World Health Organization 2005; 121 pages.