



École Nationale Vétérinaire d'Alfort

MASTER 2^{ème} ANNÉE

Santé publique Paris Sud-Saclay et Santé UPEC

Dominante

SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES MALADIES HUMAINES ET ANIMALES

RAPPORT DE STAGE

Études des circonstances de contact à risque de transmission des lyssavirus entre les chauves-souris et l'homme en France métropolitaine

Présenté par

Isabel Cristina TRAVECEDO ROBLEDO

Réalisé sous la direction de : Perrine PARIZE

Organisme et pays : Centre National de Référence de la Rage, Institut Pasteur | France

Période du stage : 08/01/2018 au 15/06/2018

Date de soutenance : 25 juin 2018

Année universitaire 2017-2018

REMERCIEMENTS

À Perrine Parize pour son encadrement sans faille, son aide et sa patience.

À Hervé Bourhy pour sa disponibilité, ses conseils précieux, son expérience et sa compréhension.

À tout l'équipe du Centre National de Référence de la Rage pour sa collaboration.

À Sébastien et sa famille pour m'avoir toujours soutenu et pour avoir accepté de sacrifier du temps pour m'aider.

À ma mère Lucia, ma famille et mes amies pour leurs encouragements et leur soutien dans cette aventure.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
RÉSUMÉ COURT	7
MOTS-CLÉS	7
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ANNEXES.....	13
RÉSUMÉ LONG.....	15
INTRODUCTION.....	19
PREMIÈRE PARTIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE.....	21
I. L'histoire de la rage.....	21
II. Les lyssavirus de chauves-souris	21
1. Le monde (hors l'Europe)	22
2. Europe	22
2.1 <i>European bat 1 lyssavirus</i>	22
2.2 <i>European bat 2 lyssavirus (EBLV-2)</i>	23
2.3 <i>Bokeloh bat lyssavirus (BBLV)</i>	23
2.4 <i>Lleida bat lyssavirus (LLEBV)</i>	23
III. Épidémiologie de la rage	23
1. Les chauves-souris comme réservoirs de virus	23
1.1 <i>Dans le monde (hors l'Europe)</i>	24
1.2 <i>En Europe</i>	25
2. Transmission des lyssavirus.....	26
2.1 <i>Entre chauves-souris</i>	26
2.2 <i>Entre les chauves-souris et les autres animaux</i>	27
2.3 <i>Entre les chauves-souris et l'Homme</i>	27
3. Le système de surveillance de la rage	27
3.1 <i>Circuit humain</i>	28
3.2 <i>Circuit Animal</i>	28
3.3 <i>Prophylaxie de la rage humaine</i>	28
4. Fardeau de la rage des chiroptères au niveau mondial	29
IV. Diagnostic	29
1. Diagnostic clinique	29
1.1 <i>Chez l'homme</i>	29
1.2 <i>Chez les chauves-souris</i>	30
2. Diagnostic de laboratoire	30
2.1 <i>Prélèvements</i>	30
2.2 <i>Techniques de diagnostic</i>	31
V. Prophylaxie.....	31
1. Vaccination antirabique préventive des animaux	31
1.1 <i>Vaccination parentérale</i>	31
1.2 <i>Vaccination orale</i>	31
2. Vaccination humaine	32
2.1 <i>Prophylaxie préexposition</i>	32
2.2 <i>Prophylaxie post-exposition</i>	32
DEUXIÈME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	33
I. Objectifs.....	33
II. Matériels et méthodes	33
1. Matériels	33

1.1	<i>Présentation du lieu du stage : Unité Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'Hôte (DyLAH) à l'Institut Pasteur</i>	33
1.2	<i>Bases de données disponibles et collection de l'information</i>	33
2.	<i>Méthodes</i>	35
2.1	<i>Tests diagnostiques des lyssavirus chez les chauves-souris</i>	35
2.2	<i>Tests de typage de chauves-souris</i>	35
2.3	<i>Traitement de l'information : Outils statistiques et informatiques</i>	35
III.	Résultats	36
1.	<i>Chauves-souris en contact avec l'homme</i>	36
1.1	<i>Caractéristiques des chauves-souris</i>	36
1.1.1	<i>Caractéristiques générales</i>	36
1.1.2	<i>Répartition des espèces et arbre phylogénétique</i>	37
1.1.3	<i>Identification de lyssavirus</i>	40
1.1.4	<i>Distribution spatio-temporelle des chauves-souris</i>	41
1.2	<i>Caractéristiques de contacts homme – chauves-souris</i>	43
1.3	<i>Caractéristiques de contacts à risque de transmission de lyssavirus</i>	48
2.	<i>Consultations après une exposition à une chauve-souris</i>	49
2.1	<i>Caractéristiques générales</i>	49
2.2	<i>Répartition spatio-temporelles des expositions aux chauves-souris chez les patients ayant consulté dans un CAR</i>	50
2.3	<i>Comparaison entre la distribution des consultations et les cas de chauves-souris</i>	52
IV.	Discussion	53
1.	<i>Qualité et représentativité de données</i>	53
2.	<i>Caractéristiques générales des chauves-souris et identification de lyssavirus</i>	54
3.	<i>Caractéristiques des contacts homme – chauves-souris et distribution saisonnière</i>	56
4.	<i>Consultations après une exposition aux chauves-souris</i>	57
5.	<i>Comparaison des deux bases de données</i>	58
V.	Conclusion	59
	BIBLIOGRAPHIE	61
	ANNEXES	69

RÉSUMÉ COURT

La rage est une zoonose d'origine virale responsable d'encéphalomyélites mortelles chez l'homme. Les chauves-souris sont des réservoirs et potentiellement des vecteurs de presque tous les lyssavirus. L'homme peut être infecté par un animal enragé par l'intermédiaire d'une morsure, griffure ou par contact de salive infectieuse avec une peau lésée ou une muqueuse. En France, les virus European Bat 1 Lyssavirus (EBLV-1), Bokeloh Bat Lyssavirus (BBLV) et Lleida Bat Lyssavirus (LLEBV) ont déjà été isolés chez des chauves-souris. En Europe, EBLV-1 et l'European Bat 2 Lyssavirus (EBLV-2) ont déjà été responsables de décès humains et d'infections chez d'autres espèces (fouine, moutons, chats). Les contacts entre l'homme et les chauves-souris représentent en France métropolitaine la principale situation à risque de transmission de lyssavirus depuis l'élimination de la rage des animaux terrestres non-volants en 2001. Ces interactions sont également responsables d'un coût de santé important lié à la prescription de prophylaxies post-exposition.

Afin de mieux caractériser les circonstances de contact entre l'homme et les chauves-souris en France et le risque de transmission de lyssavirus qui en découle, nous avons étudié les caractéristiques de 425 chauves-souris reçues au Centre National de Référence de la Rage (CNRR) pour la recherche de lyssavirus après un contact avec un homme en France métropolitaine pendant la période 2003 – 2016. Par ailleurs, nous avons analysé les données épidémiologiques associées aux patients ayant consulté dans un Centre Antirabique (CAR) après une exposition à une chauve-souris en France métropolitaine pendant la même période (N = 1716).

Parmi les 425 chauves-souris analysées pendant la période d'étude, 16 (3,8%) étaient positives pour un lyssavirus et 386 (90,8%) négatives. Trois types différents de virus ont été isolés pendant l'étude (EBLV-1a, EBLV-1b et BBLV). Les espèces de chauves-souris les plus souvent reçues par le CNRR après un contact avec l'homme correspondent aux chauves-souris les plus représentées sur notre territoire (*Pipistrellus pipistrellus* (n=126, 29,6%), *Eptesicus serotinus*, *Pipistrellus kuhlii* (n=49, 11,5%)). La distribution géographique des chauves-souris reçues au CNRR montre que toutes les régions adressent des prélèvements pour la recherche de lyssavirus mais que la majorité des individus proviennent de nord-ouest de la France, de la région centre, du nord et de sud-est. La répartition des chauves-souris positives dépend de l'espèce de lyssavirus, le virus EBLV-1a étant limité à l'ouest de la France alors que les chauves-souris positives pour EBLV-1b provenaient du centre et nord-est du pays. La plupart des interactions homme – chauves-souris survenaient en été et concernaient des adultes jeunes (35 ans en moyenne). Les circonstances de contact étaient essentiellement constituées d'une manipulation ou d'une morsure (respectivement 186 (43,8%) et 182 (42,8%) des cas). Parmi les chauves-souris positives, 14 individus sur 16 appartenaient à l'espèce *Eptesicus serotinus* et 9 étaient des femelles. L'analyse multivariée a permis de mettre en évidence que ces 2 caractéristiques étaient significativement associées à la positivité pour les lyssavirus. Enfin, l'analyse des données de consultations après une exposition à une chauve-souris colligées à partir des CAR a permis de estimer la fréquence des contacts homme – chauve-souris sur notre territoire avec une incidence de consultation suite à une exposition à un chiroptère évaluée à 1,96 pour 10⁶ habitants par année.

Cette étude utilisant deux sources de données, à la fois animales et humaines, à l'échelle d'un pays entier représente la plus grande étude des interactions hommes – chauves-souris publiée à notre connaissance. Cette étude souligne le besoin, à l'échelle nationale, d'une homogénéisation de la surveillance de la rage des chiroptères. Nos résultats pourraient aussi apporter une aide aux agences de santé publique afin de mieux définir les messages de prévention à visée du grand public, de mieux cibler les populations concernées et de limiter le risque de transmission des lyssavirus des chauves-souris vers l'homme.

MOTS-CLÉS

Chauves-souris, Chiroptères, Lyssavirus, Interactions, Contacts, Exposition, Homme, Prophylaxie post-exposition

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAR	Antenne Antirabique
ABLV	Australian bat lyssavirus
ARAV	Aravan lyssavirus
BBLV	Bokeloh bat lyssavirus
CAR	Centre antirabique
CNRR	Centre national de référence de la rage
DUVV	Duvenhage lyssavirus
DyLAH	Unité dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte
EBLV-1	European bat lyssavirus type 1
EBLV-2	European bat lyssavirus type 2
ERA	Souche Evelyn-Rokitnicki-Abelseth
FAT	Immunofluorescence directe
GBLV	Gannoruwa bat lyssavirus
ICTV	Comité international de taxonomie des virus (International committee of taxonomy of viruses)
I KOV	Ikoma lyssavirus
IRKV	Irkut lyssavirus
KBLV	Kotalahti bat lyssavirus
KHUV	Khujad lyssavirus
LBLV	Lagos bat lyssavirus
LLEBV	Lleida bat lyssavirus
LNR	Laboratoire de la rage et de la faune sauvage de Nancy (Anses)
MOKV	Mokola lyssavirus
NTV	Vaccin produit sur tissu nerveux (Nervous Tissue Vaccines)
RABV	Virus de la rage (Rabies lyssavirus)
RIG	Immunoglobulines
SAD	Souche Street-Alabama-Dufferin
SFEPM	Société française pour l'étude et la conservation de mammifères
SHIBV	Shimoni bat lyssavirus
OZEV	Ozernoe lyssavirus
RT-PCR	Réaction de transcription inverse suivie d'une réaction en chaîne par polymérase (technique reverse transcription-polymérase chain reaction)
RT-qPCR	Réaction de transcription inverse suivie d'une réaction en chaîne par polymérase en temps réel
WCBV	West Caucasian bat lyssavirus
WHO	Organisation mondiale de la santé (World Health Organization)

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Circuit de surveillance de la rage chez l'animal et de la prise en charge thérapeutique des expositions en France (Bourhy et al. 2017)	28
Figure 2. Diagramme de flux : Description des chauves-souris composant la base de données du CNR de la rage	34
Figure 3. Distribution des chauves-souris reçues au CNRR en fonction de la famille et de l'espèce (n= 425). France métropolitaine 2003 – 2016	37
Figure 4. Arbre phylogénétique établi par la méthode des plus proches voisins (Neighbour joining) des espèces de chauves-souris reçues au CNRR pour lesquelles une identification d'espèce a été réalisée par analyse phylogénotypique (n=107) (source Lauriane KERGOAT, CNRR Institut Pasteur)	38
Figure 5. Distribution mensuelle cumulée des chauves-souris reçues au CNRR en fonction des espèces des chauves-souris les plus fréquemment rencontrées. France métropolitaine 2003 – 2016	39
Figure 6. Distribution géographique des chauves-souris reçues au CNRR en fonction des espèces de chauves-souris les plus fréquemment rencontrées. France métropolitaine 2003 – 2016.....	39
Figure 7. Distribution du nombre d'espèces de chauves-souris reçues au CNRR en fonction de l'année. France métropolitaine 2003 – 2016	40
Figure 8. Distribution annuelle des chauves-souris reçues au CNRR en fonction du résultat de la recherche de lyssavirus. France métropolitaine 2003 – 2016.....	41
Figure 9. Distribution mensuelle cumulée des chauves-souris reçues au CNRR en fonction des résultats de la recherche de lyssavirus. France métropolitaine 2003 – 2016	41
Figure 10. Distribution par département de découverte des chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016	42
Figure 11. Distribution géographique des chauves-souris reçues au CNRR en fonction de la recherche de lyssavirus (n=425). France métropolitaine 2003 – 2016	42
Figure 12. Distribution géographique des chauves-souris positives reçues au CNRR en fonction de l'identification de lyssavirus. France métropolitaine 2003 – 2016	43
Figure 13. Distribution de l'état de la chauve-souris à la découverte en fonction du résultat de la recherche de lyssavirus (chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016)	45
Figure 14. Distribution du lieu de découverte en fonction du résultat de la recherche de lyssavirus des chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016	45
Figure 15. Distribution de l'horaire de découverte en fonction du résultat de la recherche de lyssavirus des chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016	46
Figure 16. Distribution des chauves-souris en fonction du nombre d'individus ayant eu un contact avec l'animal et de l'âge de l'individu (chauves-souris reçues au CNRR, France métropolitaine 2003 – 2016).....	47
Figure 17. Distribution des chauves-souris en fonction du nombre et des espèce d'animaux domestiques ayant été en contact avec les chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016	47
Figure 18. Distribution annuelle cumulée des consultants aux CAR après une exposition à une chauve-souris. France métropolitaine 2003 – 2016	51
Figure 19. Distribution mensuelle cumulée des expositions à une chauve-souris ayant entraîné une consultation dans un CAR. France métropolitaine 2003 – 2016	51
Figure 20. Distribution des expositions à une chauve-souris ayant entraîné une consultation dans un CAR. France métropolitaine 2003 – 2016	51
Figure 21. Distribution annuelle cumulée des expositions à une chauve-souris ayant entraîné une consultation dans un CAR et des chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016.	52
Figure 22. Distribution mensuelle cumulée des expositions à une chauve-souris ayant entraîné une consultation dans un CAR et des chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016.	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification de lyssavirus et caractéristiques épidémiologiques (Leonova et al. 2013 ; Dacheux, Parize, et Bourhy 2017 ; Nokireki et al. 2018).....	21
Tableau 2. Classification du type de contact et conduite à tenir (« OMS Rage » 2017).....	32
Tableau 3. Schémas vaccinaux utilisés en France pour la prophylaxie pré-exposition et post-exposition (Organisation mondiale de la Santé 2013, 2017).....	32
Tableau 4. Caractéristiques générales des chauves-souris recues au CNRR. France métropolitaine 2003 - 2016.....	36
Tableau 5. Chauves-souris positives recues au CNRR por la recherche de lyssavirus en fonction de l'espèce et du lyssavirus. France métropolitaine 2003 – 2016.....	40
Tableau 6. Caractéristiques des contacts homme - chauves-souris pour les chauves-souris recues au CNRR. France métropolitaine 2003 - 2016	43
Tableau 7. Description de données relatives aux individus en contact avec les chauves-souris recues au CNRR, leur nombre et leur type d'exposition. France métropolitaine 2003 - 2016.....	46
Tableau 8. Analyse de caractéristiques liées aux circonstances de contact entre les chauves-souris et l'homme selon les resultats de la recherche de lyssavirus pour les chauves-souris recues au CNRR. France métropolitaine 2003 - 2016	48
Tableau 9. Description de caractéristiques générales des traitements port-exposition après un contact avec une chauve-souris. Consultations post-exposition aux CAR. France métropolitaine 2003 - 2016	50

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Liste d'espèces de chiroptères en France (« Liste des espèces de Chiroptères présentes en France « Chiroblog » 2018)	69
Annexe 2. Carte du nombre d'espèces de chiroptères par département en France (Ministère de la transition écologique et solidaire 2012)	70
Annexe 3. Description des circuits de surveillance de la rage en France (D'après Z. Lardon)(H. Bourhy et al. 2017).....	70
Annexe 4. Distribution des espèces de lyssavirus dans le monde	71
Annexe 5. Propagation du virus rabique dans l'organisme (Dacheux, Parize, et Bourhy 2017)	71
Annexe 6. Questionnaire pour envoi pour diagnostic d'une chauve-souris ayant eu un contact avec l'homme (Minerva Cervantes).....	72
Annexe 7. Distribution des chauves-souris recues au CNRR pour recherche de lyssavirus (France métropolitaine 2003 à 2016).....	73
Annexe 8. Liste des variables utilisées pour l'analyse multivariée.....	73

RÉSUMÉ LONG

Contexte

La rage est une zoonose d'origine virale responsable d'encéphalomyélites mortelles chez l'homme. C'est une maladie négligée pourtant responsable d'un problème important de santé publique dans le monde puisqu'on estime qu'elle est responsable d'environ 60 000 décès humains chaque année. La rage est presque constamment mortelle après l'apparition des premiers signes cliniques d'encéphalite, cependant la maladie est évitable à 100% par sérovaccination après exposition à un animal enragé. En Europe de l'ouest la rage canine a été éliminée au début du XXe siècle et la rage des renards roux a été contrôlée par la vaccination orale de la faune sauvage. Le dernier cas animal dû à la rage du renard a été diagnostiqué en France en 1998 et notre territoire est considéré comme indemne de rage des mammifères terrestres non volants selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) depuis 2001. Les chauves-souris restent le principal réservoir de lyssavirus dans les régions où la rage canine a été éliminée. Elles sont potentiellement vectrices de presque tous les lyssavirus. L'homme peut être infecté par un chiroptère enragé par l'intermédiaire d'une morsure, griffure ou par contact de salive infectieuse avec une peau lésée ou une muqueuse. En France, les virus European Bat 1 lyssavirus (EBLV-1) (Picard-Meyer *et al.*, 2011), Bokeloh Bat Lyssavirus (BBLV) (Picard-Meyer *et al.*, 2014) et Lleida Bat Lyssavirus (LLEBV) ont été isolés (Picard-Meyer *et al.*, 2017). En Europe, l'EBLV-1 et l'EBLV-2 ont déjà été responsables de décès humains et d'infections chez d'autres espèces (fouine, moutons, chats) (Fooks *et al.*, 2003 ; Dacheux *et al.*, 2009 ; Eggerbauer *et al.*, 2017). Les contacts entre l'homme et les chauves-souris sont rares malgré le caractère anthropophile de certaines espèces européennes, cependant ces contacts constituent la principale situation à risque de transmission autochtone de lyssavirus à l'homme en France et un coût de santé important lié à la prescription de prophylaxies post-exposition.

Objectifs

L'objectif principal de l'étude est d'identifier les caractéristiques de contact à risque de transmission des lyssavirus chez l'homme lors d'une exposition à une chauve-souris en France métropolitaine.

La description des interactions hommes-chiroptères constitue nos objectifs secondaires et plus particulièrement:

- Les caractéristiques de contact homme-chiroptère
- La répartition géographique et saisonnière des contacts
- La répartition des différentes espèces de chauves-souris
- Les caractéristiques des patients pris en charge suite à une exposition à une chauve-souris en métropole

Matériels et méthodes

Matériels

Deux bases de données ont été utilisées.

La base « Chauves-souris en contact avec l'homme » a été constituée à partir des données épidémiologiques renseignées sur les commémoratifs associés aux 425 chauves-souris reçues au CNRR entre 2003 et 2016. Les personnes exposées à une chauve-souris pendant la période 2003-2012, ont toutes été appelées et ont répondu à un questionnaire téléphonique afin de mieux préciser les circonstances d'exposition. Pour la période 2013 – 2016, les informations ont seulement été recueillies à partir des commémoratifs. Tous les animaux provenant des DOM-TOM ont été exclus.

La base « Consultations après contact avec une chauve-souris » a colligé les données épidémiologiques associées aux 1716 patients qui ont consultés dans un CAR suite à une exposition à une chauve-souris entre 2003 et 2016 en France métropolitaine. Ces données anonymisées sont transmises chaque année au CNRR par les CAR sur la base du volontariat via le logiciel sécurisé Voozanoo®.

Méthodes

- Tests diagnostiques des lyssavirus chez les chauves-souris.

Les méthodes utilisées au CNRR pour le diagnostic de la rage chez les chauves-souris sont l'immunofluorescence directe (FAT) pour la détection d'antigènes rabique, ainsi que l'isolement de virus rabique. Les deux techniques diagnostiques sont réalisées sur des biopsies cérébrales après autopsie de l'animal suivant des protocoles standardisés. Ces méthodes usuelles ont été complétées en cas de positivité, par la détection des ARN viraux par une réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse, par technique conventionnelle (RT-PCR) ou par technique en temps réel (RT-qPCR).

- Tests de typage de chauves-souris.

La détermination des espèces de chauves-souris a été faite de deux façons différentes. Une détermination phénotypique de l'espèce par un chiroptérologue expert a été réalisée au fur et à mesure de l'arrivée des prélèvements pour la plupart des individus (216 individus). Des analyses génotypiques, réalisées par l'équipe du CNRR à l'Institut Pasteur, ont été faites grâce à la technique de séquençage de l'ADN mitochondrial décrite par Troupin *et al.*, (2017) pour la plupart des chauves-souris reçues entre 2013 et 2016 (107 individus). Cependant, toutes les chauves-souris n'ont pas pu être typées (mauvais état des cadavres, échantillon non retrouvé).

- Outils statistiques et informatiques

L'ensemble des cartes présentées a été réalisée à l'aide de deux logiciels libres, EMMA (ECDC Map Maker – European Center Diseases control, <https://emma.ecdc.europa.eu>) et Framacarte (propriété de Framasoft, <https://framacarte.org/es/>) qui repose sur le logiciel Umap sous licence DWTFYWT en partenariat avec Openstreetmap.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels Excel 2007 et Epi Info™ version 7.2 (Centers for disease control and prevention-CDC, Atlanta, États-Unis). Le risque d'erreur de première espèce alpha accepté pour les tests statistiques a été fixé à 5 %.

Résultats

L'étude de la base « Chauves-souris en contact avec l'homme » a permis d'identifier 24 espèces de chauves-souris regroupées au sein de 5 familles. Elles correspondent à des espèces autochtones, sauf l'individu appartenant à la Famille *Pteropodidae* qui provenait d'un zoo. Dans 29,6% des cas, l'espèce de chauves-souris en contact avec l'homme était *Pipistrellus pipistrellus*, suivi par *Eptesicus serotinus* et par *Pipistrellus kuhlii* (11,5% chacune). La distribution de ces espèces est homogène sur tout le territoire français. A l'inverse, d'autres espèces ont montré une aire de distribution hétérogène. Ainsi, *Nyctalus noctula* a été exclusivement retrouvée dans la moitié nord du pays, *Plecotus auritus* à l'est et au sud, et *Hypsugo savii* sur tout le territoire sauf au niveau des Pyrénées. L'analyse phylogénétique des chauves-souris a permis de mettre en évidence que l'espèce *Pipistrellus kuhlii* est probablement constituée de deux sous-espèces différentes génétiquement. Les pipistrelles communes (*Pipistrellus pipistrellus*) ont été retrouvées tout au long de l'année ; en revanche, les contacts avec *Eptesicus serotinus* ont lieu essentiellement entre mai et septembre, avec *Plecotus austriacus* entre juillet et septembre et *Plecotus auritus* entre avril et octobre, et ceux avec *Nyctalus noctula* principalement en janvier et août.

Les résultats des analyses de laboratoire ont montré que 16 (3,8%) chauves-souris étaient positives, 386 (90,8%) négatives et 23 (5,4%) ne remplissaient pas les critères d'analyse. Deux espèces de lyssavirus et deux types différents d'EBLV-1 ont été isolés pendant l'étude : EBLV-1a (7 cas) chez *Eptesicus serotinus*, EBLV-1b (au total 8 cas) 7 cas chez *Eptesicus serotinus* et 1 cas chez une *Pipistrellus pipistrellus* et BBLV (1 cas) chez *Myotis nattereri*. Sur la période considérée, en moyenne 30 chauves-souris par an ont été reçues au CNRR. Les contacts entre les chiroptères et l'homme ont lieu principalement (75,3%) entre mai et septembre ; période qui correspond aussi à la période à risque d'exposition à un animal enragé la plus importante (87,5% des animaux positifs reçus au laboratoire entre mai et septembre). Parmi les cas positifs infectés par EBLV-1, neuf (56,3%) correspondaient à des femelles et 6 (37,5%) étaient rapportées comme malades au moment du contact. Les régions qui ont adressé le plus de prélèvements sont l'Auvergne-Rhône-Alpes (68 animaux) et la Nouvelle-Aquitaine (59 animaux). Les départements situés au nord-ouest, au centre, au nord et au sud-est sont ceux qui ont rapporté la majorité des cas de contacts. La distribution

spatiale de l'origine des chauves-souris infectées montre que le virus EBLV-1a a été retrouvé principalement dans l'ouest de la France et EBLV-1b dans la région centre et nord-est. Les principaux types de contact entre les hommes et les chauves-souris correspondent à une manipulation (43,8%) suivie d'une morsure (42,8%). Cependant, parmi les cas positifs, la morsure est la cause d'exposition la plus fréquente (75%).

L'étude de la base « Consultations après contact avec une chauve-souris » nous a permis d'estimer l'incidence moyenne des consultations après une exposition à une chauve-souris à 1,96 pour 10⁶ habitants par année. Sur la période d'étude, une moyenne de 123 consultations par an est notée. L'âge moyen des consultants était de 35 ans, 54,9% était des hommes (sex-ratio H/F 1,2). La distribution mensuelle des consultations montre un pic de consultations en juillet (n=413), et 1324 (77,15%) consultations ont eu lieu entre mai et septembre. Parmi les patients consultants, les expositions de catégorie III étaient les plus fréquentes (55,48%). Tous les départements de France métropolitaine étaient représentés dans la base avec une prépondérance de ceux situés au nord-est et sud-est. 1528 (89,10%) patients ont eu une prophylaxie post-exposition et parmi eux 82,40% ont bénéficié d'un protocole complet. Le protocole a été stoppé chez 79 patients (5,17%) en raison d'un résultat négatif de la recherche de lyssavirus chez la chauve-souris par exemple et 50 patients (3,27%) ont abandonné le traitement (perdus de vue). Parmi les patients traités, 1454 (95,16%) ont bénéficié du vaccin rabique Pasteur (VERO) et 821 (53,73%) patients ont eu une administration d'immunoglobulines antirabiques. Une réaction secondaire générale au traitement post-exposition a été documentée pour 49 patients (3,21%) et une réaction locale pour 15 patients (0,98%).

Discussion

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective des interactions homme – chauves-souris en France métropolitaine en utilisant les données associées aux chauves-souris reçues au CNRR et les données des patients consultant dans un CAR suite à une exposition à une chauve-souris entre 2003 et 2016.

Nous avons identifié plusieurs limites à notre étude. Tout d'abord un défaut d'exhaustivité des deux bases de données au niveau national. En effet, les chauves-souris analysées représentent un échantillon de toutes les chauves-souris ayant eu un contact avec l'homme pendant la période d'étude mais ne constituent pas un recueil exhaustif. Sur la même période d'étude, le nombre de consultations dans un CAR à la suite d'un contact avec une chauve-souris était systématiquement largement supérieur au nombre de chauves-souris reçues par le CNRR. La base des consultations n'inclut pas non plus de façon exhaustive toutes les interactions homme – chauve-souris mais peut représenter une assez bonne estimation de ces interactions dans la mesure où la France est un des seuls pays au monde qui recueille, analyse et publie chaque année les données de consultations et de délivrance de traitement post-exposition à l'échelle nationale. Les autres biais potentiels sont liés à l'absence de standardisation du recueil des données dans les deux bases et la présence de données manquantes ainsi qu'au changement de méthode de classification des espèces de chauves-souris au cours de la période d'étude.

Bien que n'incluant pas de façon exhaustive l'ensemble des chauves-souris ayant eu un contact avec un homme sur la période d'étude, cette étude représente la plus grosse compilation de cas de ce genre en Europe et la première en France.

Notre étude a permis de mieux caractériser les interactions homme – chauves-souris. Nous avons pu estimer la fréquence de ces interactions et montrer qu'il s'agissait d'un événement rare en France métropolitaine. Dans notre étude, moins de 4% des chauves-souris testées étaient positives et le risque d'être en contact avec une chauve-souris positive est très faible. Les espèces les plus fréquemment en contact avec les humains et les animaux domestiques étaient les pipistrelles communes (*Pipistrellus pipistrellus*) et les sérotines communes (*Eptesicus serotinus*) de la famille *Vespertilionidae*. Notre étude a contribué à identifier les régions de circulation virale en fonction des sous-types viraux (EBLV-1a, EBLV-1b et BBLV) en France métropolitaine et à identifier clairement les saisons du printemps et de l'été comme les plus favorables aux contacts entre l'homme et les chauves-souris. La manipulation et les morsures représentaient les principaux types de contact entre l'homme et les chauves-souris. De façon intéressante presque un quart des interactions homme – chauves-souris étaient en lien avec un contact initial entre un animal domestique et une chauve-

souris. Enfin, les analyses univariées et multivariées ont révélé la relation significative entre la positivité de la chauve-souris et l'espèce *Eptesicus serotinus* et le genre femelle.

L'étude des consultations a permis d'identifier les adultes jeunes comme la population la plus à risque d'être en contact avec une chauve-souris. Dans notre étude, un haut pourcentage de prophylaxie post-exposition à une chauve-souris avec une complétion supérieure à 80% des cas a été mis en évidence. Néanmoins, l'utilisation de RIG lors de la prophylaxie post-exposition est faible, ce qui met en évidence un non respect des recommandations de prise en charge émises par le Haut Conseil de Santé Publique par rapport à leur utilisation en cas de traitement.

Conclusion

Cette étude utilisant deux sources de données, à la fois animales et humaines, à l'échelle d'un pays entier représente la plus grande étude des interactions hommes – chauves-souris publiée à notre connaissance et s'inscrit dans une approche « une seule santé ».

Ces résultats ouvrent des nouveaux questionnements quant aux espèces des chauves-souris et à la circulation des lyssavirus en métropole. La sensibilité des sérotines communes à l'EBLV-1 peut constituer un nouveau sujet d'étude ainsi que le haut taux de positivité des femelles. Enfin, la détermination de 2 sous-espèces de *Pipistrelles kuhlii* basée sur les analyses génétiques paraît aussi intéressante et mérite d'être approfondie.

Les faiblesses de l'étude permettent d'identifier des axes d'améliorations pour la surveillance des interactions homme – chauves-souris. Une standardisation des commémoratifs récapitulant les informations relatives au contact et à la collecte de données pour les services vétérinaires doivent être améliorées. La formation des personnels des services vétérinaires par rapport au risque de transmission de lyssavirus de chauves-souris à l'homme pourrait également être améliorée. Une formation des médecins en charge des consultations post-exposition pourrait ainsi aider à la standardisation de remplissage du logiciel Voozanoo® et à la diminution des erreurs de saisie. Enfin, l'analyse de raisons pour lesquelles il n'y a pas un respect des recommandations du Haut Conseil de Santé Publique par rapport à l'utilisation de RIG lors d'une prophylaxie post-exposition et la mise en place de mesures correctives pourraient aider à améliorer la prise en charge des patients.

Le nombre de contacts homme – chauves-souris mis en évidence par notre étude et les types de contact permettent de penser qu'il existe une méconnaissance du grand-public par rapport au risque de transmission de lyssavirus entre les chauves-souris et l'homme. Par ailleurs, les consultations suite à une exposition à une chauve-souris aboutissent à la prescription d'une prophylaxie post-exposition dans presque 90% des cas ce qui représente des dépenses de santé très importantes qui pourraient être évitées. Cette étude devrait permettre d'aider les agences de santé à identifier les personnes et les comportements les plus à risque de contact avec une chauve-souris afin de mieux cibler les messages de santé publique sur les départements les plus concernés, en prenant en compte l'âge et le sexe. Le rappel au grand-public des mesures à prendre en cas de découverte d'une chauve-souris pourrait permettre de limiter les risques d'exposition humaine et diminuer le recours à la vaccination post-exposition.

INTRODUCTION

La rage est une zoonose d'origine virale responsable d'encéphalomyélites mortelles chez l'homme. Tous les mammifères peuvent être vecteurs du lyssavirus de la rage RABV (Rabies virus) mais seuls certains carnivores sont réservoirs de ce virus (chiens, renards, loups, chiens viverrins, chacals, coyotes, rats laveurs, mangoustes, mouffettes...). Les chiroptères sont, quant à eux, réservoirs et potentiellement vecteurs de presque tous les lyssavirus (Dacheux, Parize, et Bourhy 2017). L'homme peut être infecté par un animal enragé par l'intermédiaire d'une morsure, griffure ou par contact de la salive infectieuse avec une peau lésée ou une muqueuse.

La rage est une maladie négligée pourtant responsable d'un important problème de santé publique dans le monde puisqu'on estime qu'elle est responsable d'environ 60 000 décès humains chaque année. La rage est presque constamment mortelle après l'apparition des premiers signes clinique d'encéphalite, cependant la maladie est évitable à 100% par sérovaccination après exposition à un animal enragé. La plupart des décès humains survient dans des pays à ressources limitées où l'accès aux traitements post-exposition est difficile. La moitié de la population mondiale habite en zone d'enzootie de rage canine où le risque de s'infecter est élevé. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime que 99% des cas humains sont dus à une transmission du virus rabique par un chien enragé. La plupart des décès humains surviennent en Afrique et en Asie et 84% des décès ont lieu dans des zones rurales. Les enfants de moins de 15 ans sont particulièrement touchés par cette maladie et représentent plus de 40% des victimes (Organisation mondiale de la Santé 2013).

En France la situation est radicalement différente, le dernier cas de rage humaine contractée en France métropolitaine remonte à 1924. Cette maladie est extrêmement rare avec 6 cas diagnostiqués depuis 20 ans. Cinq de ces patients avaient été exposés en zone d'enzootie canine (Asie ou Afrique) et un patient est décédé en Guyane suite à une infection par un virus RABV d'origine desmodine. Le dernier diagnostic de rage humaine a été porté par le Centre National de Référence de la Rage (CNRR) en 2017, chez un enfant âgé de 10 ans infecté au cours d'un séjour au Sri Lanka.

En Europe de l'ouest la rage canine a été éliminée au début du XXe siècle et la rage des renards roux a été contrôlée par la vaccination orale de la faune sauvage. Le dernier cas de rage animale lié à la rage du renard a été diagnostiqué en France en 1998 et notre territoire est considéré comme indemne de rage des mammifères terrestres non volants selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) depuis 2001. Depuis cette date, les situations à risque de transmission de rage pour l'homme en France sont les expositions à des animaux importés illégalement depuis une zone d'enzootie (principalement des chiens), les expositions à l'occasion de séjour en zone d'enzootie et enfin les expositions aux chauves-souris.

Les chauves-souris restent le principal réservoir de lyssavirus dans les régions où la rage canine a été éliminée. En Europe les chiroptères peuvent être réservoirs et vecteurs de différents lyssavirus ; European Bat Lyssavirus (EBLV) 1 et 2, Bokeloh Bat Lyssavirus (BBLV) et Lleida Bat Lyssavirus (LLEBV). Chaque année en France plusieurs chauves-souris sont diagnostiquées positives pour ces lyssavirus par les laboratoires de références ; CNRR pour les chauves-souris qui ont été en contact avec un homme et Laboratoire de la rage et de la faune sauvage de Nancy (Anses) pour les autres. Les lyssavirus EBLV-1 et EBLV-2 ont déjà été responsables de décès humains et d'infections d'autres espèces (fouine, moutons, chats). Ces virus représentent donc un risque potentiel pour l'homme par transmission directe de la chauve-souris à l'homme ou théoriquement par le biais d'un hôte intermédiaire (animal domestique ou de rente).

Les contacts entre l'homme et les chauves-souris sont rares malgré le caractère anthropophile de certaines espèces européennes. Le risque de transmission de lyssavirus à l'homme par les chauves-souris est très mal connu du grand public ; cette mauvaise perception est probablement responsable de comportements inadaptés : manipulation de chauves-souris sans protection, absence de signalement d'une chauve-souris malade ou morte aux services vétérinaires, absence de consultation dans un centre antirabique après une exposition à une chauve-souris...

Nous avons souhaité étudier, de façon rétrospective, les circonstances de contact entre les chauves-souris et l'homme sur le territoire français afin de mieux connaître les caractéristiques de ces interactions et de tenter de mettre en évidence les caractéristiques de contact à risque de transmission de lyssavirus chez l'homme lors d'une exposition à une chauve-souris en France

métropolitaine. Cette étude pourrait permettre de mieux définir les messages de prévention à visée du grand public et de limiter le risque de transmission des lyssavirus des chauves-souris vers l'homme.

PREMIÈRE PARTIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

I. L'histoire de la rage

La rage est une zoonose majeure connue depuis plusieurs millénaires. Au 1^{er} siècle avant JC, Cornelius Celsus décrit la maladie qu'il nomme hydrophobie et identifie les morsures d'animaux malades comme responsables de la transmission de la rage. Au XIX^e siècle, débutent les travaux sur l'atténuation et l'inoculation du virus de la rage à visée thérapeutique. Pierre-Victor Galtier, en 1879, immunise des moutons contre la rage en leur injectant de la salive infectée par voie intraveineuse et en décembre 1880, Louis Pasteur commence à travailler sur la rage dans le but d'obtenir des produits atténués capables de « vacciner » contre la maladie. En 1885, Joseph Meister, âgé de 9 ans reçoit le premier traitement post-exposition après avoir été mordu par un chien enragé en Alsace. Il survit et est le premier d'une longue série de patients vaccinés en post-exposition puisqu'on estime que 15 à 29 millions de prophylaxies post-expositions sont délivrées dans le monde chaque année (Rotivel *et al.* 2002 ; Hampson *et al.* 2015).

II. Les lyssavirus de chauves-souris

L'agent responsable de la rage est un virus ARN monocaténaire non segmenté de polarité négative et de forme hélicoïdale, du genre *Lyssavirus* famille *Rhabdoviridae* (Tordo et Poch 1988 ; Rupprecht, Hanlon, et Hemachudha 2002 ; Singh *et al.* 2017). Il existe actuellement 16 espèces différentes de lyssavirus reconnues par le Comité International de Taxonomie de virus (International Committee on Taxonomy of Viruses –ICTV) et 2 autres en cours de classification. Tous les lyssavirus ont été isolés chez des chauves-souris, sauf Mokola lyssavirus (MOKV) et Ikoma lyssavirus (IKOV). Les lyssavirus sont présents dans le monde entier en dehors de quelques îles ; le Rabies lyssavirus (RABV) a été éliminé d'Europe de l'ouest et n'est pas présent au Japon et en Australie. La distribution des autres lyssavirus est ubiquitaire et diffère en fonction des espèces (Tableau 1).

Tableau 1. Classification des lyssavirus et caractéristiques épidémiologiques (Leonova *et al.* 2013 ; Dacheux, Parize, et Bourhy 2017 ; Nokireki *et al.* 2018)

ESPECES	PHYLOGROUPES	DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE	ESPECES HÔTES PRINCIPAUX ET/OU VECTRICES	AUTRES ESPECES CONCERNÉES (Cul-de-sac épidémiologiques)	CAS HUMAINS IDENTIFIÉS	EFFICACITÉ VACCINALE
Rabies lyssavirus (RABV)	I	Monde entier	Chien, carnivores sauvages, chauves-souris (Uniquement pour le Continent américain)	Homme, carnivores domestiques et sauvages, herbivores, autres chauves-souris	59000/an (99% liés au chien, et quelques dizaines de cas liés aux chauves-souris)	Complete
Lagos bat lyssavirus (LBV)	II	Afrique (Nigeria, République centrafricaine, Afrique de sud, Sénégal, Éthiopie, Guinée, Zimbabwe)	Chauves-souris frugivores (genres <i>Eidolon</i> , <i>Epomophorus</i> , <i>Rousettus</i> , <i>Micropteropus</i>)	Chauves-souris insectivores (genre <i>Nycteris</i>), chats, chiens, mangouste aquatique	Non rapporté	Non
Mokola lyssavirus (MOKV)	II	Afrique (Nigeria, République centrafricaine, Afrique de sud, Cameroun, Éthiopie, Zimbabwe)	Non identifié	Homme, musaraignes, chats, chiens, rongeur	1 confirmé (Nigeria, 1971), 1 suspecté (Nigeria, 1969)	Non
Duvenhage lyssavirus (DUVV)	I	Afrique (Afrique de sud, Zimbabwe)	Chauves-souris insectivores (genres <i>Miniopterus</i> , <i>Nycteris</i>)	Homme	3 (Afrique du Sud, 1971, 2006 ; Pays-Bas via Kenya, 2007)	Partielle
European bat 1 lyssavirus (EBLV-1)	I	Europe	Chauves-souris insectivores (genre <i>Eptesicus</i>)	Homme, autres chauves-souris insectivores, chats, moutons, fouine	1 confirmé (Russie, 1985) et 2 suspectés (Ukraine, 1977 et 2002)	Partielle
European bat 2 lyssavirus (EBLV-2)	I	Europe	Chauves-souris insectivores (genre <i>Myotis</i>)	Homme	2 (Finlande, 1985, Ecosse, 2002)	Partielle
Australian bat lyssavirus (ABLV)	I	Australie	Chauves-souris frugivores (genre <i>Pteropus</i>) et insectivores (genre <i>Saccolaimus</i>)	Homme	3 (Australie, 1996, 1998, 2013)	Partielle
Aravan lyssavirus (ARAV)	I	Asie centrale (Kirghizistan)	Chauve-souris insectivore (genre <i>Myotis</i>)	Non rapporté	Non rapporté	Partielle
Khujand lyssavirus (KHUV)	I	Asie centrale (Tadjikistan)	Chauve-souris insectivore (genre <i>Myotis</i>)	Non rapporté	Non rapporté	Partielle
Irkut lyssavirus (IRKV)	I	Sibérie orientale, Chine	Chauves-souris insectivores (genre <i>Murina</i>)	Non rapporté	1 (Russie, 2007)	Partielle
West Caucasian bat lyssavirus (WCBV)	III/IV ?	Région de Caucase	Chauve-souris insectivore (genre <i>Miniopterus</i>)	Non rapporté	Non rapporté	Non
Shimoni bat lyssavirus (SHIBV)	II	Kenya	Chauve-souris insectivore (genre <i>Hipposideros</i>)	Non rapporté	Non rapporté	?
Ikoma lyssavirus (IKOV)	III/IV ?	Tanzanie	Non identifié	Civettes	Non rapporté	Non
Bokeloh bat lyssavirus (BBLV)	I	Allemagne, France	Chauves-souris insectivores (genre <i>Myotis</i>)	Non rapporté	Non rapporté	Partielle
Lleida bat lyssavirus (LLEBV)	III/IV ?	Espagne, France	Chauve-souris insectivore (genre <i>Miniopterus</i>)	Non rapporté	Non rapporté	?
Gannoruwa bat lyssavirus (GBLV)	I	Sri Lanka	Chauves-souris frugivore (genre <i>Pteropus</i>)	Non rapporté	Non rapporté	?
Ozerno lyssavirus (OZEV)	I	Russie du l'Est (Territoire Primorye - Ozernoe village)	Chauves-souris (genre inconnu)	Homme, chiens ?	1 confirmé (Russie, 2007)	?
Kotalahti bat lyssavirus (KBLV)	?	Finlande (Leppavirta)	Chauves-souris (genre <i>Myotis</i>)	Homme ?	Non rapporté	?

1. Le monde (hors l'Europe)

Le virus RABV est le seul virus présent sur le continent américain. Il peut être observé chez les chauves-souris insectivores et hématophages. L'espèce RABV a été isolée de chauves-souris *Desmodus rotundus* qui datent de l'époque de la colonisation européenne, ce qui suggère que la rage était présente en Amérique avant cette date (Rupprecht, Hanlon, et Hemachudha 2002).

L'Australian bat lyssavirus (ABLV) a été isolé en Australie par la première fois en 1996, d'abord chez une chauve-souris frugivore de l'espèce *Pteropus alecto*, puis chez 3 autres espèces de la même famille et finalement chez une chauve-souris insectivore de l'espèce *Saccolaimus flaviventris*. En Afrique, les virus Lagos bat lyssavirus (LBV), Duvenhage lyssavirus (DUVV), MOKV, Shimoni bat lyssavirus (SHIBV) et IKOV ont été retrouvés. Le réservoir des virus MOKV et IKOV est inconnu. Le LBV circule chez plusieurs espèces de chauves-souris frugivores et une espèce insectivore (*Nycteris gambiensis*). Trois cas humains infectés par DUVV ont été rapportés après morsure par des chauves-souris insectivores en Afrique du Sud et au Kenya (Paweska et al. 2006; Thiel et al. 2009; Organisation mondiale de la Santé 2013). Enfin en Asie, 6 lyssavirus ont été identifiés chez des chauves-souris : Aravan lyssavirus (ARAV), Khujand lyssavirus (KHUV), Irkut lyssavirus (IRKV), West Caucasian bat lyssavirus (WCBV), Ozerno lyssavirus (OZEV) et Gannoruwa bat lyssavirus (GBLV). Le virus ARAV a été isolé d'une chauve-souris *Myotis blythii* au Kirghizstan (Asie central) en 1991 (Kuzmin et al., 1992), KHUV en 2001 au Tajikistan (à 260 km de la première ville) à partir d'un *Myotis mystacinus* (Kuzmin et al., 2003). Le virus IRKV a été isolé en Sibérie (Botvinkin et al. 2003), en Russie et en Chine en 2012 chez des *Murina leucogaster*. En 2002 et 2010, 2 cas humains ont été signalés à Tonghua (Chine), cependant il n'y a pas eu de confirmation par le laboratoire (Liu et al., 2013). WCBV a été isolé par la première fois en Russie en 2002 d'un *Miniopterus schreibersii*, capturé dans les monts du Caucase (Botvinkin et al., 2003) (Annexe 4)

2. Europe

En Europe la rage de chauves-souris est causée principalement par 4 espèces différentes de virus : l'EBLV-1, l'EBLV-2, BBLV et LLEBV (Annexe 4). Par ailleurs, le Kotalahti bat lyssavirus a été identifié récemment en Finlande chez une chauve-souris de genre *Myotis* (Nokireki et al., 2018).

2.1 European bat 1 lyssavirus

Le EBLV-1 est l'espèce de virus la plus fréquemment identifiée chez les chauves-souris européennes (Eggerbauer et al., 2017). La première description en Europe d'une chauve-souris insectivore infectée par un lyssavirus date de 1954 à Hambourg (Allemagne). Deux variantes (a et b) du virus EBLV-1 ont été identifiées, ces variantes présentent une distribution géographique différente dans le continent européen. Une étude récente a démontré que EBLV-1a et d'EBLV-1b sont apparus à deux périodes différentes, l'EBLV-1a étant apparu en Europe entre 1219 et 1558 (1403 en moyenne). EBLV-1a est distribué de la Russie à l'Espagne et a été identifié en France, Allemagne, aux Pays-Bas et au Danemark (Picard-Meyer et al. 2014). Il présente très peu de variation génétique. EBLV-1b présente une diversité génétique beaucoup plus large et est distribué de l'Espagne au Danemark (López-Roig et al., 2014).

Les réservoirs principaux pour cette espèce de lyssavirus sont la sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) et la sérotine isabelle (*Eptesicus isabellinus*). Cependant, EBLV-1 a également été identifié chez des *Rhinolophus ferrumequinum*, *Myotis myotis*, *Myotis blythii*, *Myotis capaccinii*, *Miniopterus schreibersii*, *Barbastella barbastellus*, *Pipistrellus pipistrellus*, *Plecotus auritus* *Pipistrellus nathusii* et *Tadarida teniotis* en France, Allemagne et en Espagne (Picard-Meyer et al., 2011 ; Serra-Cobo et al., 2013). En Espagne, entre 2001 et 2011, 13 parmi 20 espèces de chauves-souris analysées, ont présenté des anticorps neutralisants anti-EBLV-1 (*P. pipistrellus*, *P. kuhlii*, *Hypsugo savii*, *Myotis daubentonii*, *Myotis escalerai*, *Myotis capaccinii*, *Plecotus austriacus*...). Des modèles avec des facteurs écologiques associés ont été réalisés et ont permis de mettre en évidence l'augmentation de la séroprévalence à l'EBLV-1 selon le mois de contact pendant l'année (juillet), la famille (*Vespertilionidae*) et la taille des colonies (moyennes et grandes colonies) (Serra-Cobo et al., 2013). Enfin EBLV-1 a été identifié comme responsable d'encéphalite mortelle chez 2 humains en Russie et Ukraine (Eggerbauer et al., 2017).

2.2 European bat 2 lyssavirus (EBLV-2)

Ce lyssavirus a été isolé par la première fois en 1985 lors de la mort d'un biologiste qui travaillait avec des chauves-souris en Finlande. En 1986, le virus a été isolé de *Myotis daubentonii* au Danemark et en Allemagne, et de *Myotis dasycneme* au Danemark (Fooks *et al.*, 2003). EBLV-2 a été identifié au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Suisse, en Finlande, au Danemark, en Allemagne et en Norvège (McElhinney *et al.*, 2018). Les chiroptères de l'espèce *M. daubentonii* sont présents dans toute l'Europe dont le nord-ouest de la France, cependant le virus n'a pour le moment jamais été identifié sur notre territoire (Picard-Meyer *et al.*, 2014). Aucune infection naturelle à EBLV-2 n'a été rapportée chez des mammifères non volants en dehors de l'homme (2 cas en Finlande et Ecosse). Le virus présente également 2 variantes EBLV-2a et EBLV-2b (McElhinney *et al.*, 2018).

2.3 Bokeloh bat lyssavirus (BBLV)

BBLV a été identifié par la première fois chez une chauve-souris de l'espèce *Myotis nattereri* dans le village de Bokeloh en Allemagne en 2010. Le chiroptère a été trouvé malade en novembre 2009, il a été placé en observation et 4 mois après a présenté des signes cliniques et est finalement décédé. L'étude du nouveau virus isolé a montré une proximité avec les virus KHUV et ARAV (Freuling *et al.*, 2011). En France, une autre chauve-souris de la même espèce a été retrouvée malade en 2012 ; l'ARN viral de BBLV a été mis en évidence dans les glandes salivaires et le cerveau, dans les reins, la vessie et les poumons par RT-qPCR. Des analyses phylogénétiques ont démontré que le virus français était à 98,7% identique au virus isolé en Allemagne (Picard-Meyer *et al.*, 2013). A ce jour une dizaine de chauves-souris infectées par BBLV ont été répertoriées en Allemagne et en France (Eggerbauer *et al.*, 2017). Ce virus n'a jamais été identifié chez d'autres mammifères.

2.4 Lleida bat lyssavirus (LLEBV)

LLEBV a été isolé d'une *Miniopterus schreibersii* par la première fois dans la province de Lleida en Espagne en 2011 (Ceballos *et al.*, 2013 ; Marston *et al.*, 2017). Ce virus a été rapporté une 2e fois en France en 2017 dans le Jura chez une chauve-souris de la même espèce (Picard-Meyer *et al.*, 2017). Ce lyssavirus n'a jamais été rapporté chez d'autres mammifères.

III. Épidémiologie de la rage

1. Les chauves-souris comme réservoirs de virus

Les chiroptères ou chauves-souris constituent le deuxième plus grand ordre dans les mammifères avec environ 1240 espèces réparties en 21 familles dans tout le monde (Amador *et al.*, 2016). Ils ont été divisés classiquement en deux sous-ordres les Mégachiroptères et les Microchiroptères, puis classés sur des bases phylogénétiques en Yinptérochiroptera (sous-ordre constitué par 4 familles des anciens mégachiroptères) et Yangochiroptera (microchiroptères) (Teeling *et al.*, 2005 ; Han *et al.*, 2015). Les Yangochiroptères sont insectivores et ont des habitudes nocturnes, ils ont un système d'écholocation très performant qui leur permet de chasser et de se déplacer la nuit. En revanche, les Yinptérochiroptères se nourrissent de fruits et sont surtout crépusculaires car leur système d'écholocation est moins développé et nécessite l'utilisation de la vision et de l'odorat pour se déplacer.

Presque toutes les espèces de chiroptères européens sont insectivores. Ce régime alimentaire comprend essentiellement des insectes mais aussi des araignées et des petits invertébrés. (« Les chauves-souris : Les chauves-souris d'Europe » 2009). Chez les chauves-souris non européennes, d'autres sources d'alimentation existent ; certaines se nourrissent du nectar des fleurs, d'autres sont hématophages, voire carnivores prédateurs de rongeurs, d'oiseaux, de grenouilles et même de plus petites espèces de chauves-souris. Les chiroptères jouent un rôle important et bénéfique dans le contrôle des populations d'insectes, la dissémination de graines et la pollinisation de plantes (Calisher *et al.*, 2006).

Les chauves-souris présentent une longévité comprise entre 8 et 19 ans (Bruyère-Masson, Bourhy, et Moutou 2002). Certaines espèces tempérées de microchiroptères peuvent vivre entre 25 et 35 ans (Calisher *et al.*, 2006). Durant l'été, alors que les mâles restent isolés et se déplacent constamment, les femelles se regroupent souvent en nurseries ou colonies de maternités plus ou moins importantes.

Les chiroptères donnent naissance en moyenne à un jeune par femelle et par an. En Europe, les accouplements ont lieu en début d'automne et les naissances à partir du début juin (Rodhain 2015). Les chiroptères occupent des niches écologiques naturelles comme des arbres creux, des grottes, des crevasses, des termitières ou logent dans des structures artificielles créées par l'homme tels que des tunnels, des maisons désertes, greniers, combles et même des maisons occupées dans les zones rurales, ce qui augmente le risque de contact avec l'homme. Pendant l'hiver, ils se regroupent parfois en quantités énormes (plusieurs millions d'individus) ou en populations plus modestes. Toutefois, les mégachiroptères et les espèces tropicales n'hibernent pas (Rodhain 2015). Les chauves-souris peuvent être migratrices ou sédentaires selon l'espèce. Alors que les distances parcourues lors de la recherche de nourriture sont habituellement de l'ordre de quelques kilomètres par nuit, des déplacements, dont les migrations entreprises par certaines chauves-souris comme les *Myotis sp.*, peuvent se faire sur de grandes distances, plusieurs centaines ou milliers de kilomètres parfois (320-640km pendant la migration d'hiver). Ces déplacements peuvent faciliter l'échange de virus entre différentes espèces de chiroptères et avec d'autres animaux (Calisher *et al.*, 2006).

Les chauves-souris servent de réservoirs à un grand nombre de virus. Elles sont impliquées dans plusieurs épidémies de maladies infectieuses et leur rôle dans la propagation de coronavirus, flavivirus, astrovirus, adénovirus et lyssavirus a été démontré (López-Roig *et al.*, 2014). Leur capacité de cohabiter en petites sous-populations ou en métapopulations (plusieurs millions d'individus) augmente le potentiel de transmission saisonnière des virus et le déclenchement annuel des épidémies parmi les populations éloignées géographiquement (Calisher *et al.*, 2006). Les comportements des chauves-souris varient en fonction des saisons (période des naissances, migration, comportement grégaire et période d'hibernation) et influencent la circulation des virus dans les populations. En effet, la densité de la population dans les colonies, le taux de contacts, la réponse immunitaire, la persistance du virus dans les populations et la coexistence entre les virus et leurs hôtes varient au cours de ces différentes périodes (George *et al.*, 2011; López-Roig *et al.*, 2014).

1.1 Dans le monde (hors l'Europe)

Sur le continent américain, contrairement au reste du monde, les chauves-souris peuvent être réservoir du lyssavirus de la rage (RABV). En Amérique du Sud, il existe environ 230 espèces de chauves-souris. La famille la plus importante est celle des *Phyllostomidae* qui compte environ 160 espèces divisées en 7 sous-familles dont *Desmodontinae* (chauves-souris vampires). Cette famille est répandue entre l'Argentine et le sud-ouest des États-Unis et elle a un régime alimentaire très varié (des insectes, des fruits, du nectar, de pollen, des petits animaux vertébrés et de sang) (Burns, Hutzley, et Laubach 2014). En Amérique latine, les chauves-souris hématophages (essentiellement *Desmodus rotundus*) sont le principal réservoir de lyssavirus. Elles se nourrissent de sang des autres animaux vertébrés (des animaux domestiques principalement) pendant la nuit. *Desmodus rotundus* est la seule espèce de chauve-souris qui peut marcher, courir et rester sur le sol à quatre pattes, ce qui lui permet de s'approcher plus facilement de ces proies. Elles habitent dans des niches naturelles (grottes ou arbres creux), en colonies de 100 à 5000 individus. Les femelles ont une seule grossesse par an et les périodes des naissances se situent entre avril-mai et octobre-novembre. Les cas de contamination humaine restent très rares (Mulheisen et Anderson 2001). Quelques épidémies de cas groupés dans la jungle amazonienne ont cependant été rapportés (Lopez *et al.* 1992).

Les chiroptères insectivores et frugivores peuvent également être un réservoir pour RABV. Au Chili et en Argentine, le virus de la rage a été isolé de plusieurs individus de l'espèce *Tadarida brasiliensis* (famille *Molossidae*) (Nuñez S. *et al.*, 1987). Aux États-Unis, la rage chez une chauve-souris insectivore (*Dasypterus floridanus*) a été diagnostiquée pour la première fois pendant l'été de 1953 en Floride, lors d'une morsure sur un enfant (Venters, Hoffert, et Scatterday 1954). Une étude faite aux États-Unis en 2002, a démontré qu'entre 1958 et 2000, 32 cas de rage humaine ont été associés aux chauves-souris insectivores des espèces *Eptesicus fuscus*, *Lasiorycteris noctivagas* et *Pipistrellus subflavus*. Les deux dernières espèces sont rarement trouvées proches des humains (Messenger, Smith, et Rupprecht 2002).

En Asie, l'espèce *Myotis blythii* sert de réservoir au virus ARAVA et l'espèce *Myotis mystacinus* au virus KHUV. Ces espèces de chauves-souris appartiennent à la famille *Vespertilionidae* et elles sont répandues de l'Asie du sud-ouest jusqu'à la Chine. Elles habitent principalement dans des jardins et terrains agricoles ; cependant, les colonies de maternité se trouvent généralement dans des habitats souterrains tels que les grottes et les mines, parfois dans des greniers et certains bâtiments. Elles

hibernent dans des sites souterrains avec des températures relativement constantes (6 – 12°C) (IUCN 2016b). Le virus IRKV a été isolé chez des *Murina leucogaster* en Sibérie pour la première fois. Cette espèce a une large distribution dans le continent Asiatique, principalement la Chine, l'Inde et le Viet Nam. Elles habitent dans des grottes, arbres et maisons (IUCN 2016a)

En Australie, les chauves-souris insectivores (*Saccolaimus flaviventris*) et frugivores du genre *Pteropus* (principalement les espèces *Pteropus alecto*, et le *Pteropus poliocephalus*) servent de réservoir à ABLV (Warrillow 2006 ; Rodhain 2015). Trois décès humains liés au ABLV ont été rapportés (Paterson *et al.*, 2014). Les chauves-souris du genre *Pteropus* sont de très grandes tailles. Elles sont répandues dans les zones tropicales et subtropicales en Asie, Australie, Océanie, dans les îles Est-africaines et un certain nombre d'îles dans l'océan Indien et Pacifique. Elles sont essentiellement actives à l'aube et au crépuscule et elles habitent principalement dans les arbres en colonies très nombreuses, néanmoins des petits groupes peuvent être retrouvés. Elles se nourrissent principalement de fleurs (pollen et nectar) et de fruits. Les espèces qui habitent dans des zones côtières peuvent également boire l'eau de mer (Luzynski, Sluzas, et Wallen 2009).

En Afrique, 3 espèces de lyssavirus (LBV, DUVV et SHBV) circulent chez les chauves-souris insectivores comme *Miniopterus schreibersii*, *Nycteris thebaica*, *Nycteris gambiensis* et *Hipposideros commersoni* (Kuzmin *et al.*, 2010), principalement en Afrique du Sud, Kenya et l'Afrique subsaharienne. Seul le lyssavirus DUVV a été mis en évidence chez l'homme (Paweska *et al.*, 2006 ; Ribadeau-Dumas, Dacheux, et Bourhy 2013). La famille de chauve-souris *Nycteridae* (*Nycteris thebaica* et *Nycteris gambiensis*) est retrouvée aussi bien dans les forêts tropicales que dans les régions arides. Ces chauves-souris habitent seules ou en petits groupes dans une grande diversité d'habitats dont des grottes, des arbres, des tunnels ainsi que des maisons, et se nourrissent principalement d'arthropodes (Weinstein et Myers 2001). *L'Hipposideros commersoni* (famille *Hipposideridae*) est endémique de l'île de Madagascar. Cette espèce se retrouve dans des forêts sèches et forêts littorales. Elle présente le même type d'habitat que la famille *Nycteridae*, cependant elles se nourrissent principalement de scarabées (IUCN 2008b).

1.2 En Europe

En Europe, les chauves-souris insectivores et frugivores constituent les réservoirs des lyssavirus. L'infection des chauves-souris par les lyssavirus était très peu étudiée avant 1985, date de la mort d'un chiroptérologue en Finlande (Bruyère-Masson, Bourhy, et Moutou 2002) ; Suite à ce cas, la surveillance des chauves-souris a été améliorée et un grand nombre de diagnostic de rage des chiroptères a été réalisé les 2 années suivantes (1986-1987), ensuite le typage par anticorps monoclonaux, l'amplification par PCR et le séquençage ont permis de caractériser génétiquement deux espèces différentes de lyssavirus ; EBLV-1 et EBLV-2 (Montaño Hirose, Bourhy, et Lafon 1990 ; H. Bourhy *et al.*, 1992 ; Amengual *et al.*, 1997 ; McElhinney *et al.*, 2018). 1183 chauves-souris infectées ont été signalées en Europe entre 1977 et 2016, avec une moyenne de 34 cas par année pendant la dernière décennie selon le « Rabies Bulletin Europe » ; environ 80% de ces cas ont été identifiés aux Pays-Bas (33%), Allemagne (27%) et Danemark (21%) (McElhinney *et al.*, 2018). Les différences entre les systèmes de surveillance, l'écologie des différentes espèces de chauves-souris et les ressources publiques disponibles peuvent influencer le nombre de diagnostics de rage des chiroptères en fonction des pays. Entre 1989 et 2002, 95% de tous les cas européens ont été décrit chez des sérotines communes (*Eptesicus serotinus*) et les 5% de cas restant chez des murin de Daubenton (*Myotis daubentonii*), des murin de marais (*Myotis myotis*), des murin de Natterer (*Myotis nattereri*), des grands rhinolophes (*Rhinolophus ferrumequinum*), des sérotines bicolore (*Vespertilio murinus*) et des *Miniopterus* de *Schreibersii* (*Miniopterus schreibersii*) (Picard-Meyer *et al.*, 2005). En France, le premier cas de rage de chiroptère a été découvert en 1989 (Bourhy *et al.*, 1992) et entre 1989 et 2009, 45 sérotines communes ont été diagnostiquées positives au virus EBLV-1 (Picard-Meyer *et al.*, 2017). En 1999, deux cas ont été signalés chez des chauves-souris importées (*Rousettus aegyptiacus* et *Pipistrellus pipistrellus*).

Les chiroptères sont des espèces protégées en Europe sous la directive européenne « Flora, Fauna, Habitat Guidelines (92/43/EEC) » et l'Accord relatif à la conservation de populations de chauves-souris en Europe (EUROBATS -adopté à Bristol le 26 juillet 2001) (Battersby et UNEP 2010 ; Schatz *et al.*, 2013). Leur capture, transport, vente, achat ou détection sont interdits en France par arrêté interministériel du 17 avril 1981 (Bruyère-Masson, Bourhy, et Moutou 2002) ; ce qui rend irréalisable le contrôle de la rage des chiroptères par élimination des hôtes.

La France métropolitaine possède un nombre important d'espèces de chauves-souris sur son territoire. Elle héberge en effet 34 des 36 espèces présentes en Europe appartenant à 4 familles différentes (Annexe 1) (« Liste des espèces de Chiroptères présentes en France « Chiroblog » 2018). Dans la moitié sud de la France habite une diversité spécifique plus importante que dans la moitié Nord. On trouve au moins 15 espèces par département, mais aucun département n'abrite la totalité des espèces ; La Drome avec 30 espèces est le département qui en héberge le plus. Certaines espèces ont une répartition très spécifique comme le Murin du Maghreb (*Myotis pucinus*) qui n'est présent qu'en Corse (Annexe 2) (Ministère de la transition écologique et solidaire 2012). La famille des chauves-souris la plus importante en France est la *Vespertilionidae*. Les espèces de cette famille peuvent habiter en différents endroits comme les grottes, mines, tunnels et les habitations humaines. Elles ont la capacité d'entrer en léthargie quotidiennement pendant les nuits froides et en période d'hibernation pour conserver leur énergie (Calisher *et al.*, 2006). Certaines espèces sont relativement petites, leur taille peut varier entre 30-130 mm et leur poids entre 40-80 g. Elles se nourrissent principalement d'insectes et d'arthropodes (Birkett, Weidman, et Woo 2014). Les espèces les plus importantes de cette famille sont : les sérotines (*Eptesicus sp.*) et les Pipistrelles (*Pipistrellus sp.*).

- Sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) : Il s'agit d'une espèce synanthropique avec des individus de taille moyenne d'envergure de 370mm (Racey, Hutson, et Lina 2013). Pendant l'été, les colonies de maternité sont composées généralement de 10 à 50 femelles (jusqu'à 300 individus maximum) qui habitent dans des bâtiments, dans des creux d'arbres, dans des rochers, sous les ponts, dans les crevasses, dans les falaises et à l'entrée des grottes. Pendant l'hiver les sérotines habitent en petits groupes dans des endroits froids et secs (IUCN 2008a). Dans les régions agricoles, les sérotines se nourrissent de coléoptères, de mouches et de mites, mais leur régime alimentaire dépend beaucoup de leur emplacement. Cette espèce est plutôt sédentaire et la distance entre les gîtes d'été et d'hiver est peu importante (« *Eptesicus serotinus* | UNEP/EUROBATS » 2015).
- Pipistrelle commune (*Pipistrellus pipistrellus*) : La pipistrelle commune a une envergure de 180-240mm. Les colonies de maternité d'été comptent généralement de 25 à 50 individus (jusqu'à 200 individus) (IUCN 2008c) ; les gîtes d'été se trouvent principalement dans des bâtiments et des arbres et les individus peuvent changer fréquemment de site de repos. En hiver, elles ont tendance à rester seules ou en petits groupes, la plupart des sites de repos hivernaux sont situés dans des crevasses, dans les bâtiments, des fissures dans les falaises et les grottes et éventuellement des arbres creux. C'est une espèce plutôt sédentaire, les gîtes d'été et d'hiver sont souvent proches (seulement 20 km). Cependant, des migrations à longue distance ont également été enregistrées allant jusqu'à 1123 km (IUCN 2008c). Les Pipistrelles communes ont un vol agile et erratique et s'attaque aux petits insectes comme mouches et mites (« Protected Bat Species | UNEP/EUROBATS » 2015). Selon une étude menée en France en 2014, cette espèce est la plus commune (elle a constitué près de 65% des contacts pendant l'étude), néanmoins on a observé deux gros déclinés de la population entre 2006-2007 et 2008-2009 (Kerbiriou *et al.*, 2014).

2. Transmission des lyssavirus

2.1 Entre chauves-souris

Le mécanisme de la transmission des lyssavirus entre chauves-souris n'est pas totalement clair. Le virus a été isolé dans le cerveau, la salive, les poumons et la graisse brune des chiroptères. Les comportements sociaux comme le toilettage et les morsures entre individus facilitent la transmission des virus au sein d'une colonie de la même espèce ou de plusieurs espèces (les sérotines peuvent partager leur habitat avec des *Pipistrellus pipistrellus*, *Myotis myotis* ou *Nyctalus noctula*) (Bruyère-Masson, Bourhy, et Moutou 2002 ; Evelyne Picard-Meyer *et al.* 2011). Par ailleurs, la production des aérosols due à la vibration du larynx pendant l'utilisation du système d'écholocation chez les microchiroptères jouerait également un rôle dans la transmission virale entre des individus à proximité (Calisher *et al.*, 2006 ; Han *et al.*, 2015).

Une étude faite en France, a suggéré que les chauves-souris peuvent survivre à un épisode d'infection par le virus EBLV 1 et développer des anticorps neutralisants. En effet, certains individus présentant des anticorps neutralisants apparaissaient sains à l'examen clinique et n'ont pas présenté de signes cliniques de la rage par la suite (Evelyne Picard-Meyer *et al.*, 2011). Les mêmes observations ont été faites en Espagne (Serra-Cobo *et al.*, 2002 ; Amengual *et al.* 2007, 2008 ; Serra-Cobo *et al.*, 2013 ; López-Roig *et al.*, 2014 ; Pons-Salort *et al.*, 2014). Une réactivation virale pourrait survenir dans des circonstances particulière d'immunodépression comme la grossesse ou le stress

(Fooks *et al.*, 2003 ; Picard-Meyer *et al.*, 2013). Le haut taux de survie des chauves-souris ainsi que leur comportement grégaire facilite la transmission virale entre les individus de la même colonie et permet au virus de persister dans la population. Cette persistance virale dans une colonie est favorisée par la longue période d'incubation du virus et la diminution de la réplication virale pendant la période d'hibernation, alors que les chauves-souris présentent une diminution de leur température corporelle, du rythme cardiaque et de leur métabolisme. Ces caractéristiques permettent au virus de persister jusqu'à la période de naissances où les individus immunologiquement naïfs seront infectés (Calisher *et al.*, 2006 ; George *et al.*, 2011 ; Han *et al.*, 2015).

2.2 Entre les chauves-souris et les autres animaux

La principale source de transmission des lyssavirus entre les chauves-souris et les autres animaux est la morsure, cependant les griffures, le léchage et la manipulation peuvent être aussi à l'origine d'une infection. Les animaux de laboratoire peuvent être infectés par les lyssavirus pour inoculation intracrânienne ou intramusculaire, néanmoins le développement des signes cliniques et la mortalité varient en fonction de l'espèce virale, la dose et la voie d'inoculation (Eggerbauer *et al.*, 2017).

2.3 Entre les chauves-souris et l'Homme

Le virus peut être excrété dans la salive de chauves-souris infectées avant le développement de signes cliniques. La transmission du virus peut être directe, principalement par morsure ou griffure et théoriquement par souillure d'une muqueuse ou d'une peau lésée par de la salive infectante. De façon indirecte, une contamination humaine peut être possible par un hôte intermédiaire, animal domestique (chien, chat) ou animal de rente (bovins, caprins, ovins...) qui aurait été infecté par une chauve-souris (Dacheux, Parize, et Bourhy 2017). La transmission par aérosol du virus a été décrite chez deux spéléologues explorant des grottes où résidaient une population nombreuses des chauves-souris insectivores (Rotivel 1995).

L'exposition aux lyssavirus des chauves-souris augmente lors des activités qui rapprochent l'homme des chiroptères comme les soins, la spéléologie, l'étude des espèces, etc. Dans certains pays les contacts homme - chauve-souris sont en lien avec des habitudes ou des coutumes particulières. Ainsi, au Bangladesh et en Indonésie, les interactions entre les chauves-souris et l'homme sont dues à leur proximité avec les habitations, à la présence des arbres fruitiers dans les jardins et à la chasse (consommation de chauves-souris et utilisation en médecine traditionnelle) (Openshaw *et al.*, 2017 ; Basri *et al.*, 2017). Au Brésil, la déforestation a provoqué un déplacement des chauves-souris vers les villes. Les chauves-souris sont utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement de l'alcoolisme, de l'asthme ou comme contraception chez les animaux de rente (Rego *et al.*, 2015). Au Guatemala, les principales situations de contact entre les hommes et les chiroptères sont les visites de grottes, la proximité des maisons et des terrains cultivés avec l'habitat de chauves-souris en raison de la déforestation (Moran *et al.*, 2015). Au Ghana, certaines grottes où habitent les chauves-souris sont visitées régulièrement car elles sont utilisées comme sanctuaires spirituels pour la population (Anti *et al.*, 2015). Dans quelques villages à l'est du pays, les chiroptères sont consommés grillées et vendus sur les marchés publics (Kamins *et al.*, 2015 ; Anti *et al.*, 2015). En Australie, la plupart des contacts sont en lien avec la protection des chauves-souris malades ou en danger (Quinn *et al.*, 2014).

Il est important de souligner que le nombre de contacts entre les chauves-souris et l'homme ou les animaux domestiques augmente quand les chauves-souris sont malades (Paterson *et al.*, 2014). Cependant, des individus non infectés peuvent entrer dans les maisons dû à leur inexpérience, à un accident, à la désorientation, à l'exploration ou à une autre maladie non liée au virus de la rage (Rupprecht, Hanlon, et Hemachudha 2002).

3. Le système de surveillance de la rage

La rage est une maladie à déclaration obligatoire en France depuis 1952. Le réseau de surveillance est constitué par de nombreux acteurs des secteurs humains et vétérinaires. Le réseau est divisé en 3 circuits : circuit diagnostic humain, circuit diagnostic animal et le réseau des Centres Antirabiques dédié à la prophylaxie de la rage humaine (Annexe 3) (Bourhy *et al.*, 2017).

3.1 Circuit humain

Le CNRR est le seul laboratoire sur le territoire français habilité au diagnostic de rage chez l'homme. En cas de suspicion de rage humaine (encéphalite non documentée parfois associée à une notion d'exposition), les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres hospitaliers nationaux voire internationaux s'adressent au CNRR afin de réaliser les prélèvements *intra-vitam* ou *post-mortem* adaptés pour la recherche de rage (Figure 1).

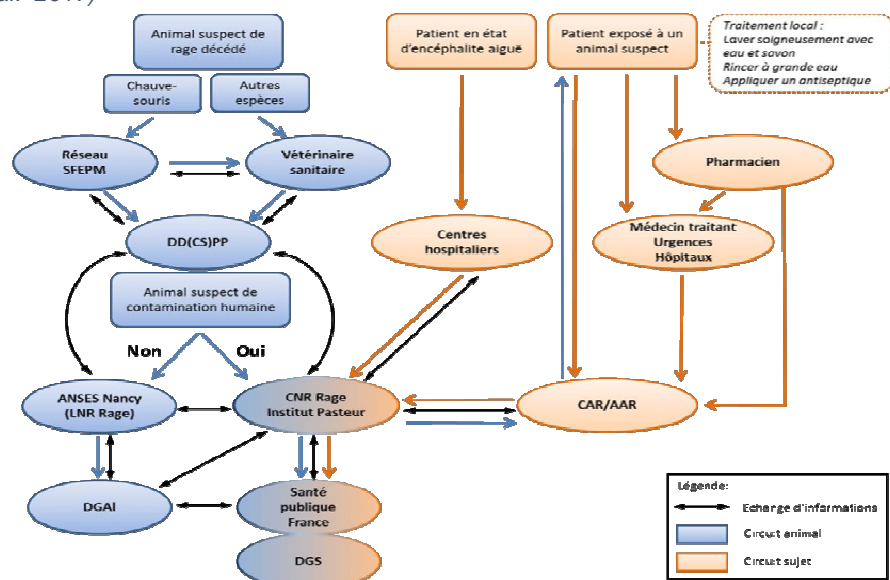
3.2 Circuit Animal

En France, la tête ou le cadavre des animaux suspects de rage et des animaux mordeurs ou griffeurs, abattus ou trouvés morts, doit être adressé, sous la responsabilité du directeur départemental de la protection des personnes (DDPP) à un laboratoire agréé (code rural - arrêté du 4 mai 2007). Par ailleurs, tous les animaux mordeurs ou griffeurs décédés ou euthanasiés pendant la période de surveillance vétérinaire (15 jours s'il s'agit d'un animal domestique ou 30 jours pour les animaux sauvage (code rural - arrêté du 4 mai 2007) doivent également être adressés à un laboratoire. Tous les animaux suspectés de rage (mammifères dont les chauves-souris) ayant pu entraîner une contamination humaine par léchage, griffure, morsure ou simple manipulation sont envoyés après leur mort au CNRR. Tous les ans le CNRR reçoit environ 1300 prélèvements d'animaux ayant pu entraîner une contamination humaine. En parallèle, le Laboratoire de la Faune sauvage à Nancy (ANSES) réalise le diagnostic de rage pour les animaux suspects de rage mais non susceptibles d'avoir transmis la rage à l'homme. Ces animaux sont expédiés principalement par la Société Française pour l'Étude et la Protection des Mammifères (SFPEM)(Figure 1) (Bourhy *et al.*, 2017 ; Picard-Meyer *et al.*, 2017).

3.3 Prophylaxie de la rage humaine

La prophylaxie est pratiquée en France dans les Centres et Antennes Antirabiques (CAR et AAR) pour tous les patients exposés à un animal suspect d'être infecté par la rage. Les AAR ne sont pas habilités à débiter un traitement antirabique mais peuvent prendre en charge la poursuite des traitements commencés dans les CAR. Les CAR et les AAR sont repartis en majorité dans les services de pathologie infectieuse, les services d'urgences des centres hospitaliers, les services de médecine interne et les centres de vaccination (Figure 1).

Figure 1. Circuit de surveillance de la rage chez l'animal et de la prise en charge thérapeutique des expositions en France (Bourhy *et al.* 2017)



Abréviations:
 SFPEM: Réseau de surveillance des chauves-souris, DD(CS)PP: Direction départementale (de la cohésion sociale et) de la protection des populations, ANSES: Agence nationale de sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail, DGAI: Direction générale de l'administration, DGS: Direction générale de la Santé, CNR: Centre national de référence, LNR: Laboratoire national de référence, CAR: Centre antirabique /AAR: Antenne antirabique

4. Fardeau de la rage des chiroptères au niveau mondial

L'épidémiologie exacte de la rage humaine est difficile à apprécier en raison d'une sous-notification très importante des cas dans la plupart des pays en voie de développement. Cette sous-estimation est liée au faible accès aux soins des personnes malades et aux difficultés diagnostiques cliniques et virologiques. L'OMS estime que plus de 99% des décès humains de rage dans le monde sont liés à des expositions à des chiens et représente environ 60 000 décès humains chaque année. Les coûts économiques liés à la rage peuvent être séparés en différentes catégories: les coûts liés au décès prématurés des patients (estimés en années de vie perdues par rapport à l'espérance de vie théorique - DALYs) ; les coûts médicaux directs (traitement post exposition - vaccins et immunoglobulines) ; les coûts indirects (dépenses des patient en transport et perte de revenu journalier) ; les coûts vétérinaires (contrôle de la rage chez les chiens, pertes dans les cheptels) et enfin les coûts de surveillance (Hampson *et al.*, 2015).

Les décès dus à des expositions à des carnivores sauvages ou à des chauves-souris sont rares et très difficiles à estimer de façon précise. Le poids de la rage des chiroptères est d'autant plus difficile à apprécier que le diagnostic clinique est très difficile (formes cliniques non classiques et très variées) et que l'accès au diagnostic virologique est extrêmement rare ou utilise des tests non discriminants entre les différents lyssavirus (Fluorescent antibody test - FAT). Pour ces raisons les décès humains liés aux lyssavirus transmis par les chauves-souris sont probablement sous-estimés dans les pays en voie de développement.

Dans les pays du nord le diagnostic et la notification des décès humains sont plus exhaustifs. Ainsi, aux États-Unis, 41 cas de rage humaine secondaires à une exposition à une chauve-souris ont été identifiés entre 1990 et 2015, tous les patients sont décédés (Dato *et al.*, 2016). En Amérique Latine, 199 cas humains ont été décrits entre 1996 et 2006, essentiellement au Brésil et au Pérou. Les chauves-souris le plus souvent responsables de ces cas humains étaient des vampires mais des chauves-souris non-vampires ont également été identifiées comme responsable d'infections humaines (Schneider *et al.*, 2009). Les encéphalites humaines dues à des lyssavirus non RABV sont beaucoup plus rarement décrites avec seulement une dizaine de cas humains rapportés et quelques cas suspects (Johnson *et al.*, 2010). Des cas humains ont été rapportés pour les espèces DUVV, EBLV-1, EBLV-2, ABLV, MOKV, OZEV et IRKV (Paweska *et al.*, 2006 ; Thiel *et al.*, 2009 ; Leonova *et al.*, 2013). Le poids de la rage desmodine en santé animale est difficile à estimer mais représente probablement des pertes économiques importantes. Les pertes économiques liées au bétail ont été estimées à 50 millions d'USD dans les années 90 dont 15 millions pour le Brésil. Au Pérou, une étude récente a cherché à estimer la sous-notification des cas animaux de rage liés aux chauves-souris vampires et d'évaluer le poids réel de cette zoonose. En 2014, 169 décès parmi le bétail ont été notifiés dans les régions de Ayacucho, Apurimac et Cusco, l'étude a permis d'estimer les pertes réelles entre 341 et 714 animaux, représentant une perte économique située entre 81 524 et 171 992 USD pour ces régions (Benavides *et al.*, 2017).

IV. Diagnostic

1. Diagnostic clinique

1.1 Chez l'homme

La présentation et l'évolution clinique restent comparables entre l'homme et l'animal. L'évolution de la maladie chez l'homme peut être divisée en 5 phases : la période d'incubation, la phase prodromique, la période d'état, le coma et la mort.

La durée de la période d'incubation est variable (60 jours en moyenne) (Udow, Marrie, et Jackson 2013) (avec une médiane de 30 jours) avec des extrêmes de quatre jours à plusieurs années (Ribadeau-Dumas, Dacheux, et Bourhy 2013), elle est plus courte si l'inoculation du virus est proche de système nerveux central (morsure de la face) ou localisée à une région richement innervée comme les mains. (Udow, Marrie, et Jackson 2013 ; « International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) » 2018). Une fois que l'homme est infecté, le virus atteint les neurones périphériques qui innervent la zone d'inoculation et se propage rapidement dans le système nerveux central par passage transynaptique jusqu'au cerveau ; néanmoins, une multiplication virale locale est parfois observée dans les cellules musculaires du site d'inoculation (Annexe 5) (« International Committee on

Taxonomy of Viruses (ICTV) » 2018 ; Dacheux, Parize, et Bourhy 2017). Cependant, les virus des chauves-souris peuvent migrer des tissus superficiels aux ganglions sensoriels locaux, ce qui peut expliquer pourquoi ces patients ont plus souvent des symptômes sensoriels locaux comme déficits neurologiques focal des nerfs crânial, moteur ou sensoriel (Udow, Marrie, et Jackson 2013). Les greffes de cornée, de tissu ou d'organes ont été signalés à l'origine de la contamination de receveurs. À l'inverse, le virus infectieux n'a jamais été retrouvé dans le sang, les tissus lymphoïdes et les urines. (Ribadeau-Dumas, Dacheux, et Bourhy 2013 ; Dacheux, Parize, et Bourhy 2017).

Des signes cliniques aspécifiques peuvent être observés lors de la phase prodromique. Cette phase est inconstante et peut durer de 2-10 jours (Dacheux, Parize, et Bourhy 2017). Elle correspond à la phase d'envahissement de la moelle épinière par le virus. Son début est le plus souvent brutal et associe de la fièvre, des signes digestifs, des troubles neuropsychiatriques, ainsi que des douleurs et des paresthésies au point d'inoculation (sensation de brûlure, froid, fourmillement et/ou prurit au point d'entrée) (Ribadeau-Dumas, Dacheux, et Bourhy 2013).

La période d'état est ensuite très courte et elle est caractérisée par une encéphalomyélite. Il existe classiquement deux types de formes cliniques : la forme spastique ou « rage furieuse » (70% de cas) qui se caractérise par des signes qui durent classiquement entre 1 et 4 jours. Elle se manifeste par des troubles de la conscience fluctuants, des spasmes phobiques (hydrophobie, aérophobie) ou des spasmes inspiratoires spontanés et des dysfonctionnements du système nerveux autonome (hyper sialorrhée, priapisme, hypersudation, troubles du rythme cardiaque). L'hydrophobie est un signe pathognomonique de la rage mais est inconstamment trouvé. L'évolution se fait vers le coma puis le décès du patient en quelques jours. La forme paralytique ou « rage muette » (30% de cas) qui est de diagnostic plus difficile avec des signes tardifs et un décès qui survient en moyenne deux semaines après le début de symptômes (Dacheux, Parize, et Bourhy 2017). Elle se manifeste par une paralysie flasque ascendante avec aréflexie et troubles sphinctériens évoluant vers une para/quadruplégie qui peut évoquer une myélite transverse ou un syndrome de Guillain-Barré (Ribadeau-Dumas, Dacheux, et Bourhy 2013). D'autres formes atypiques ont été décrites et sont souvent associées à des lyssavirus de chauves-souris.

En dehors de cas exceptionnels, la rage est toujours mortelle chez l'homme après le début des signes cliniques et aucun traitement connu ne permet de guérison. La prise en charge des patients enrégés est donc palliative et de confort.

1.2 Chez les chauves-souris

Les chauves-souris peuvent expérimenter une infection létale ou non létale. L'infection létale consiste en la progression typique de la maladie, avec répllication viral et migration au système nerveux. En cas d'infection non létal, les chauves-souris exposées ne présentent pas de signes cliniques et ne deviennent ni malades ni contagieuses. Elles développent des anticorps et une immunité (Serra-Cobo *et al.*, 2002 ; George *et al.*, 2011 ; Evelyne Picard-Meyer *et al.*, 2011 ; López-Roig *et al.*, 2014). Les signes cliniques qui ont été décrit chez les sérotines infectées par EBLV sont la perte de poids, la difficulté à voler, la faiblesse, le comportement anormal, des spasmes musculaires, des mouvements non coordonnés, la paralysie et l'agressivité (Fooks *et al.*, 2003 ; Picard-Meyer *et al.*, 2013). Chez la *M. nattereri* infectée par BBLV seule la perte de poids et la paralysie ont été rapportées un jour avant le décès. Chez le Murin infecté par l'IRKU virus, la léthargie, la manque d'appétit et la mort après 10 jours ont été décrites (Botvinkin *et al.*, 2003).

2. Diagnostic de laboratoire

2.1 Prélèvements

Chez l'homme, la biopsie cutanée dans une zone richement innervée (préférentiellement à la base de la nuque) est le prélèvement de choix pour le diagnostic *intra-vitam*. La salive est également un très bon prélèvement si elle est collectée de façon séquentielle (à trois reprises minimum) (Organisation mondiale de la santé 2013). Le liquide cébrospinal (LCS) et le sérum peuvent être également collectés, mais ces échantillons ont un intérêt diagnostique moindre. Après le décès du patient, des prélèvements cérébraux (biopsies de cortex cérébral, d'hippocampe ou de bulbe rachidien) ou une biopsie de peau (toujours à la base de la nuque) sont réalisés (Dacheux, Parize, et Bourhy 2017).

Chez les chauves-souris et les animaux, le diagnostic est réalisé sur l'animal mort à partir de prélèvements cérébraux dans le bulbe rachidien et l'hippocampe, voire le cortex cérébral ou le cervelet. Généralement, la tête entière de l'animal est expédiée aux laboratoires de référence qui se chargent de l'autopsie.

2.2 Techniques de diagnostic

Il s'agit des mêmes techniques utilisées pour le diagnostic de la rage humaine et animale. La mise en évidence d'antigènes rabiques par l'immunofluorescence directe (FAT) est la méthode de référence. C'est une technique spécifique, sensible et très rapide (moins de 2 heures) et est réalisée sur frottis cérébraux à l'aide d'anticorps anti-nucléocapsides couplés à la fluorescéine (Organisation mondiale de la santé 2013 ; L. Dacheux, Parize, et Bourhy 2017).

Le diagnostic repose essentiellement sur la détection d'ARN viraux par amplification génique après transcription inverse (RT-PCR) dans les prélèvements de peau, de salive et éventuellement de LCR. Cette détection est réalisée par RT-qPCR en temps réel (real-time polymérase chain reaction) et/ou par RT-PCR conventionnelle (Technique reverse transcription-polymérase chain reaction), de type «nichée». Ces techniques sont fondées sur l'utilisation d'amorces spécifiques ciblant certains gènes viraux, en particulier les gènes de la nucléoprotéine et de la polymérase, permettant de détecter l'ensemble des différentes variantes et espèces de lyssavirus (Bourhy, Dacheux et Parize, Non publié). Elle permet de délivrer un résultat entre 2 à 5 jours après réception des prélèvements. C'est une technique très sensible utilisée dans le cadre du diagnostic *intra-vitam* ou *post-mortem* chez l'homme, cependant, son utilisation n'est pas recommandée en routine pour le diagnostic post-mortem de la rage animale (Organisation mondiale de la santé 2013 ; Organisation Mondiale de santé animale 2017 ; Dacheux, Parize, et Bourhy 2017). L'isolement du virus rabique est une technique de confirmation dans le diagnostic *post-mortem* de la rage humaine ou animale. Il est réalisé en routine sur culture cellulaire à partir de broyats cérébraux ou la salive (Rabies tissue culture infection test – RTCIT). Elle est rapide et sensible, à condition que le virus ait conservé son pouvoir infectieux. La révélation des antigènes se fait par FAT (Dacheux, Parize, et Bourhy 2017).

V. Prophylaxie

1. Vaccination antirabique préventive des animaux

1.1 Vaccination parentérale

Des vaccins vétérinaires ont été mis en place pour lutter contre la rage chez les mammifères domestiques et la faune sauvage. Ces vaccins sont soit inactivés (tués) et produits sur tissus nerveux (NTV) ou sur culture cellulaire, soit des vaccins issus de virus vivants modifiés comme les souches Evelyn-Rokitnicki-Abelseth (ERA), Street-Alabama-Dufferin (SAD) ou Flury. Enfin, des vaccins issus de biotechnologies (virus recombinants, virus génétiquement modifiés, plasmides) sont en développement ou l'état expérimental. En 2005, l'Organisation mondiale de la santé a recommandé de remplacer les vaccins NTV par des vaccins produits sur cultures cellulaires en raison des effets indésirables graves associés aux vaccins NTV en médecine humaine et vétérinaire (Yang *et al.*, 2013). La vaccination antirabique en France métropolitaine n'est pas obligatoire pour les animaux domestiques sauf pour les chiens de première et deuxième catégorie. La vaccination est en revanche obligatoire pour les animaux qui vont voyager et doit être réalisée au moins 3 semaines avant le départ. En Guyane, les animaux domestiques et les animaux de rentes doivent être vaccinés à partir de l'âge de 6 mois en raison de l'épidémiologie spécifique à cette région.

1.2 Vaccination orale

Ce type de vaccin a été utilisé en Europe pour contrôler la rage chez la faune sauvage. Il doit être utilisé comme complément aux campagnes de vaccination parentérale, en ciblant les individus inaccessibles au vaccin injectable. Le vaccin liquide, généralement contenu dans un sachet ou un blister, est incorporé dans un appât ; le goût, la taille, la texture sont adaptés aux chiens (Organisation mondiale de la Santé 2013). Les vaccins utilisés comprennent soit des virus rabiques atténués et vivants soit des virus recombinants.

2. Vaccination humaine

2.1 Prophylaxie préexposition

La prophylaxie antirabique préexposition (PrEP) a pour objectif de protéger les patients en cas d'expositions passées inaperçues ou non rapportées (enfants), ou en cas de délai prévisible important avant d'avoir accès à une prophylaxie post-exposition (PPE) (voyage en situation d'isolement par exemple). La PrEP antirabique a également l'avantage de permettre d'obtenir une réponse vaccinale anamnétique qui garantit une réponse rapide et forte après rappel vaccinal. Cette réponse anamnétique permet de simplifier la PPE en cas d'exposition au risque rabique (2 visites au lieu de 3 ou 4 et pas de nécessité d'injection d'immunoglobulines antirabiques). Les vaccins qualifiés par l'OMS pour la vaccination antirabique (PrEP et PPE) sont des vaccins inactivés produits sur cultures cellulaires ou œufs embryonnés. Ces vaccins ont un profil d'immunogénicité et de tolérance excellent. En France les indications de PrEP sont limitées aux professionnels exposés de façon continue ou fréquente au risque de rage (personnels de laboratoire exposés aux lyssavirus, vétérinaires, chiroptérologues...) et aux voyageurs partants en zone d'enzootie rabique particulièrement s'ils peuvent être en contact avec des animaux, en situation d'isolement géographique ou s'il s'agit d'enfants dès l'âge de la marche (HCSP 2013). L'OMS propose également de vacciner en préventif les populations vivant en zone d'enzootie si l'incidence de morsures est très élevée (>5% par an), le contrôle de la rage dans les réservoirs difficile et l'accès à la prophylaxie post-exposition limitée (Organisation mondiale de la Santé 2013 ; Kessels *et al.*, 2017).

Il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation de la PrEP et de la PEP, y compris pour les enfants, les femmes enceintes ou les individus immunodéprimés. La protection vaccinale attendue est différente selon l'espèce de lyssavirus à laquelle le patient a été exposé. La protection est maximale pour RABV, pour les autres lyssavirus une protection croisée est possible et proportionnelle au titre en anticorps neutralisants (Tableau 1).

2.2 Prophylaxie post-exposition

La PPE, si elle est réalisée de façon précoce avec un schéma adapté, permet de prévenir le risque de rage après une exposition dans 100% des cas. Les indications de PPE dépendent du type d'exposition (morsure, griffure, léchage...), de l'animal et du lieu d'exposition (Tableau 2). La PPE comprend une vaccination associée en cas d'exposition particulièrement à risque à l'injection d'immunoglobulines ou d'anticorps monoclonaux antirabiques en péri-lésionnel. Les schémas PrEP et PEP sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 2. Classification du type de contact et conduite à tenir (« OMS | Rage » 2017)

Catégorie	Nature de contact	Traitement PPE recommandé
I	<ul style="list-style-type: none">• Toucher ou nourrir les animaux• Léchage de la peau saine	Aucun
II	<ul style="list-style-type: none">• Mordillage de la peau nue• Griffures ou abrasions superficielles sans saignement	<ul style="list-style-type: none">• Vaccination immédiate• Traitement local de la plaie
III	<ul style="list-style-type: none">• Morsures ou griffures uniques ou multiples ayant traversé le derme• Léchage sur la peau lésée• Contamination des muqueuses par la salive après léchage• Contacts direct avec des chauves-souris	<ul style="list-style-type: none">• Vaccination immédiate• Administration d'immunoglobulines antirabique• Traitement local de la plaie

Tableau 3. Schémas vaccinaux utilisés en France pour la prophylaxie préexposition et post-exposition (Organisation mondiale de la Santé 2013; HCSP 2013; Organisation mondiale de la Santé 2017)

Prophylaxie	Type de schéma	Schéma thérapie
Préexposition (PrEP)		J0, J7 et J21 ou J28 voie IM : 1 flacon par site / 1 site par visite
Post-exposition (PPE)	Essen	J0, 3,7, J14 et 28 Voie IM : 1 flacon par site/1 site par visite
Post-exposition (PPE)	Zagreb	J0, J7 et J21 Voie IM : 1 flacon par site /2 sites à J0 puis 1 site par visite

DEUXIÈME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

I. Objectifs

Actuellement, en France métropolitaine, les chauves-souris représentent le seul réservoir de lyssavirus. Trois lyssavirus différents (EBLV-1, BBLV et LLEBV) ont été rapportés chez des chiroptères en métropole et la transmission de certains de ces virus à l'homme et à d'autres mammifères a déjà été documentée mais reste extrêmement rare. Les contacts entre les chauves-souris et l'homme constituent donc la principale situation à risque de transmission autochtone de lyssavirus à l'homme sur notre territoire. Ce risque ne pourra pas être contrôlé dans un avenir proche en raison de l'impossibilité d'éliminer actuellement la rage des chauves-souris.

Le nombre important de contacts par année entre les chauves-souris et l'homme et les cas humains documentés, nous ont conduit à nous interroger sur les caractéristiques des circonstances qui amènent à ces contacts et leurs conséquences. **L'objectif principal** de cette étude est **d'identifier les caractéristiques de contact à risque de transmission de lyssavirus chez l'homme lors d'une exposition à une chauve-souris en France métropolitaine.**

La description des interactions hommes-chiroptères constitue nos **objectifs secondaires** :

- Les caractéristiques de contact homme-chiroptère
- La répartition géographique et saisonnière des contacts
- La répartition des différentes espèces de chauves-souris
- Les caractéristiques des patients pris en charge suite à une exposition à une chauve-souris en métropole

II. Matériels et méthodes

1. Matériels

1.1 Présentation du lieu du stage : Unité Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'Hôte (DyLAH) à l'Institut Pasteur

L'Unité DyLAH au sein de l'Institut Pasteur à Paris, a été désignée par le Ministère en charge de la santé et plus particulièrement par la Direction Générale de la Santé (DGS) comme Centre National de Référence de la Rage (CNRR), pour assurer la surveillance microbiologique des infections au virus de la rage. Elle a en charge le diagnostic de tous les cas humains suspects et des tous les animaux éventuellement responsables d'une contamination humaine ; outre, elle centralise l'information des consultations et PPE réalisés par l'Institut et par les CAR.

L'Institut Pasteur est une fondation à but non lucratif dont la mission est de contribuer à la prévention et au traitement des maladies, en priorité infectieuses, par la recherche, l'enseignement, et des actions de santé publique. Il a été créé en 1887 afin de permettre à Louis Pasteur d'étendre la vaccination contre la rage, de développer l'étude des maladies infectieuses et de diffuser les connaissances.

Aujourd'hui, l'Institut Pasteur à Paris est structuré en 11 départements de recherche avec un total de 141 équipes, 21 Centres Nationaux de Référence (CNR) et 6 Centres collaborateurs de l'OMS. Au niveau mondial, le réseau international regroupe 33 Instituts Pasteur.

1.2 Bases de données disponibles et collection de l'information

Deux bases de données ont été utilisées :

- Base de données « cas des chauves-souris en contact avec l'homme » : Cette base de données a été constituée à partir des données épidémiologiques renseignées sur les commémoratifs associés à toutes les chauves-souris reçues au CNRR entre 2003 et 2016. Par ailleurs, les personnes exposées à une chauve-souris pendant la période 2003-2012, ont toutes été appelées et ont répondu à un questionnaire téléphonique afin de mieux préciser les circonstances

d'exposition (Annexe 5). Ce travail préliminaire a été réalisé en 2013, par une chercheuse post-doctorante de l'Unité DyLAH, Minerva Cervantes.

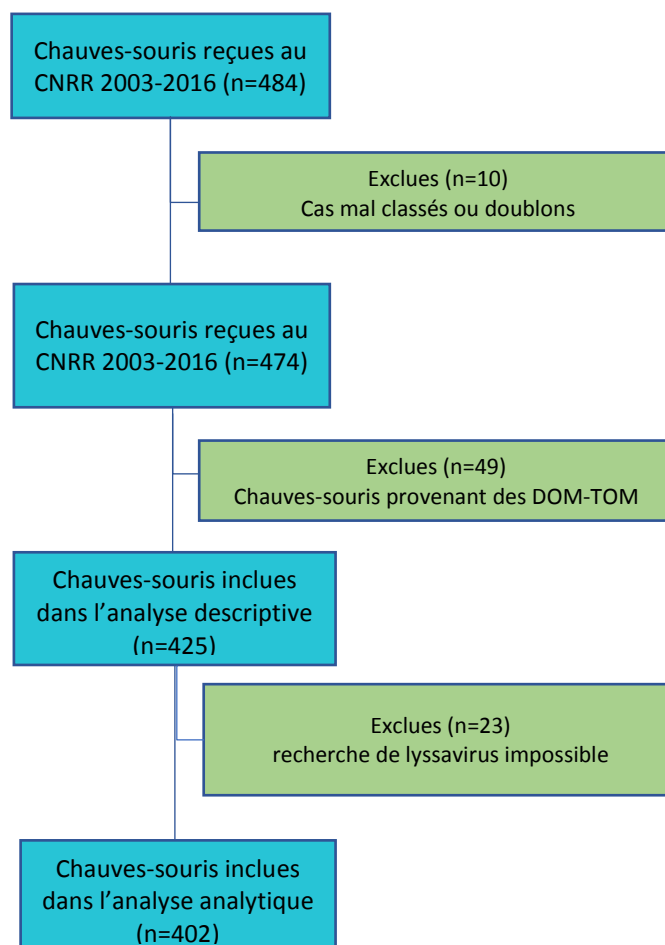
Une première étape de travail personnel a été de compléter la base de données avec les informations de tous les prélèvements reçus entre 2013 et 2016. Ensuite, le nettoyage a été effectué, car les données contenaient un nombre important d'erreurs de saisie et de données manquantes ; notamment sur les dates, les départements, les communes, les espèces de chauves-souris ainsi que les informations relatives aux types de découverte et d'exposition. Cette base contenait également un certain nombre de doublons et des cas mal classés. Tous les animaux provenant des DOM-TOM ont été exclus (Figure 2).

Les données suivantes ont été colligées :

- Sur la localisation du contact : Année, département et commune.
- Sur les chauves-souris : espèce, âge, sexe, état de l'animal à la découverte et circonstances de la mort (type de mort et date).
- Sur les circonstances de la découverte : Type de découverte, individu concerné, lieu et horaires.
- Sur les expositions : personnes concernées, nombre des personnes en contact et type de contact humain ; animaux concernés, nombre et type de contact animal

Conformément aux dispositions de la loi du 6 juillet 1978 dite « Informatique et Libertés », l'Institut Pasteur a déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (déclaration normale, numéro de déclaration 1474691v0) les traitements de données personnelles ayant été mis en œuvre par chaque CNR (dont le CNRR) dans le cadre de leurs activités d'expertise et de surveillance.

Figure 2. Diagramme de flux : Description des chauves-souris composant la base de données du CNR de la rage



- Base de données « Consultations après contact avec des chauves-souris » :
Le CNRR collige chaque année les données épidémiologiques des CAR français afin d'analyser les tendances d'exposition. Les données anonymisées sont transmises au CNRR par les CAR sur la base du volontariat via le logiciel sécurisé Voozanol (Société Epiconcept). Ces données sont publiées par le CNRR chaque année dans le « Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France ». A partir de ces données recueillies annuellement, nous avons constitué une base de données colligeant exclusivement les données épidémiologiques associées aux patients qui ont consultés un CAR suite à une exposition à une chauve-souris entre 2003 et 2016 en France métropolitaine. Les données de 1716 patients ayant consulté un CAR sur la période d'étude ont été colligées et comprenaient les renseignements suivants :
 - Sur les patients : âge et sexe.
 - Sur l'exposition : année, date d'exposition, département, localité, nature de contact.
 - Sur le traitement : protocole PPE, type de vaccin, utilisation des RIG, type de RIG, événement indésirable associé à la PPE.

2. Méthodes

2.1 Tests diagnostiques des lyssavirus chez les chauves-souris

Les méthodes utilisées au CNRR pour le diagnostic de la rage chez les chauves-souris sont l'immunofluorescence direct (FAT) pour la détection d'antigènes rabique, ensuite l'isolement de virus rabique (cf. infra). Dans la présente étude, les chauves-souris déclarées comme positives, ont eu des résultats positifs au FAT et à l'isolement de virus, sauf un cas pour lequel la technique FAT a été peu concluant.

Le FAT a été pratiqué sur des prélèvements de cerveau en suivant des protocoles standardisés. La détection des ARN viraux et le typage de la souche virale sont réalisés une fois les prélèvements sont retrouvés positifs ou peu concluant. La détection des ARN viraux sont basés sur l'utilisation d'une réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse, par technique conventionnelle (RT-PCR) ou par technique en temps réel (RT-qPCR). Ensuite, l'identification et le typage du Lyssavirus sont systématiquement réalisés par séquençage et l'analyse phylogénique de différents gènes viraux (gène de la nucléoprotéine, de la polymérase, de la glycoprotéine, voire du génome complet). Cette analyse est faite pour déterminer l'espèce virale, l'origine géographique et l'espèce animale à laquelle l'isolat est préférentiellement adapté.

2.2 Tests de typage de chauves-souris

La détermination des espèces de chauves-souris a été faite de deux façons différentes. Une détermination phénotypique de l'espèce a été réalisée au fur et à mesure de l'arrivée des prélèvements pour la plupart des individus (216 individus). Des analyses génotypiques, réalisées par l'équipe du CNR de la rage à l'Institut Pasteur, ont été faites grâce à la technique de séquençage de l'ADN mitochondrial décrite par Troupin *et al.* (2017) pour la plupart des chauves-souris reçues entre 2013 et 2016 (107 individus). Cependant, toutes les chauves-souris n'ont pas pu être typées (mauvais état des cadavres, échantillon non retrouvé).

2.3 Traitement de l'information : Outils statistiques et informatiques

L'ensemble des cartes présentées ont été réalisées à l'aide de deux logiciels libres, EMMA (ECDC Map Maker – European Center Disease Control, <https://emma.ecdc.europa.eu>) et Framacarte (propriété de Framasoft, <https://framacarte.org/es/>) qui repose sur le logiciel Umap sous licence DWTFYWT en partenariat avec Openstreetmap.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels Excel 2007 et Epi Info™ version 7.2 (Centers for disease control and prevention-CDC, Atlanta, États-Unis). Le risque d'erreur de première espèce alpha accepté pour les tests statistiques a été fixé à 5 %. Les caractéristiques de contact des chauves-souris positives et négatives pour la recherche de lyssavirus ont été comparées en utilisant pour l'analyse univariée les tests exact de Fisher et Chi² (X²), les odds ratios (ORs) ont été obtenus avec un intervalle de confiance de 95%. Le seuil de p-value < 0,05 a été utilisé pour l'inclusion dans la régression logistique.

III. Résultats

1. Chauves-souris en contact avec l'homme

1.1 Caractéristiques des chauves-souris

1.1.1 Caractéristiques générales

Les données recueillies permettent de s'intéresser aux principales caractéristiques des chauves-souris incluses dans l'analyse. Le Tableau 4 décrit les caractéristiques générales comme la famille, le sexe et la région de découverte. Les 24 espèces de chauves-souris présentes dans l'échantillon sont regroupées en 5 familles. Celles-ci sont des espèces autochtones, sauf l'individu appartenant à la famille *Pteropodidae* qui provenait d'un zoo. La famille la plus représentative est celle des *Vespertilionidae* qui regroupe 19 espèces.

Le sexe était renseigné pour 212 cas. Parmi eux, la majorité des contacts a eu lieu avec des mâles 131 cas (61,8%, Intervalle de confiance (IC95%) = [54,9% - 68,4%]). La répartition géographique des chauves-souris par région est présentée dans l'annexe 7. Les régions qui ont adressés le plus de prélèvements de chauves-souris au CNRR pendant la période d'étude sont la Nouvelle-Aquitaine et l'Auvergne-Rhône-Alpes avec 59 (16,0%, IC95% = [10,9% - 17,5%]) et 68 cas (13,9%, IC95% = [12,8% - 19,8%]) respectif.

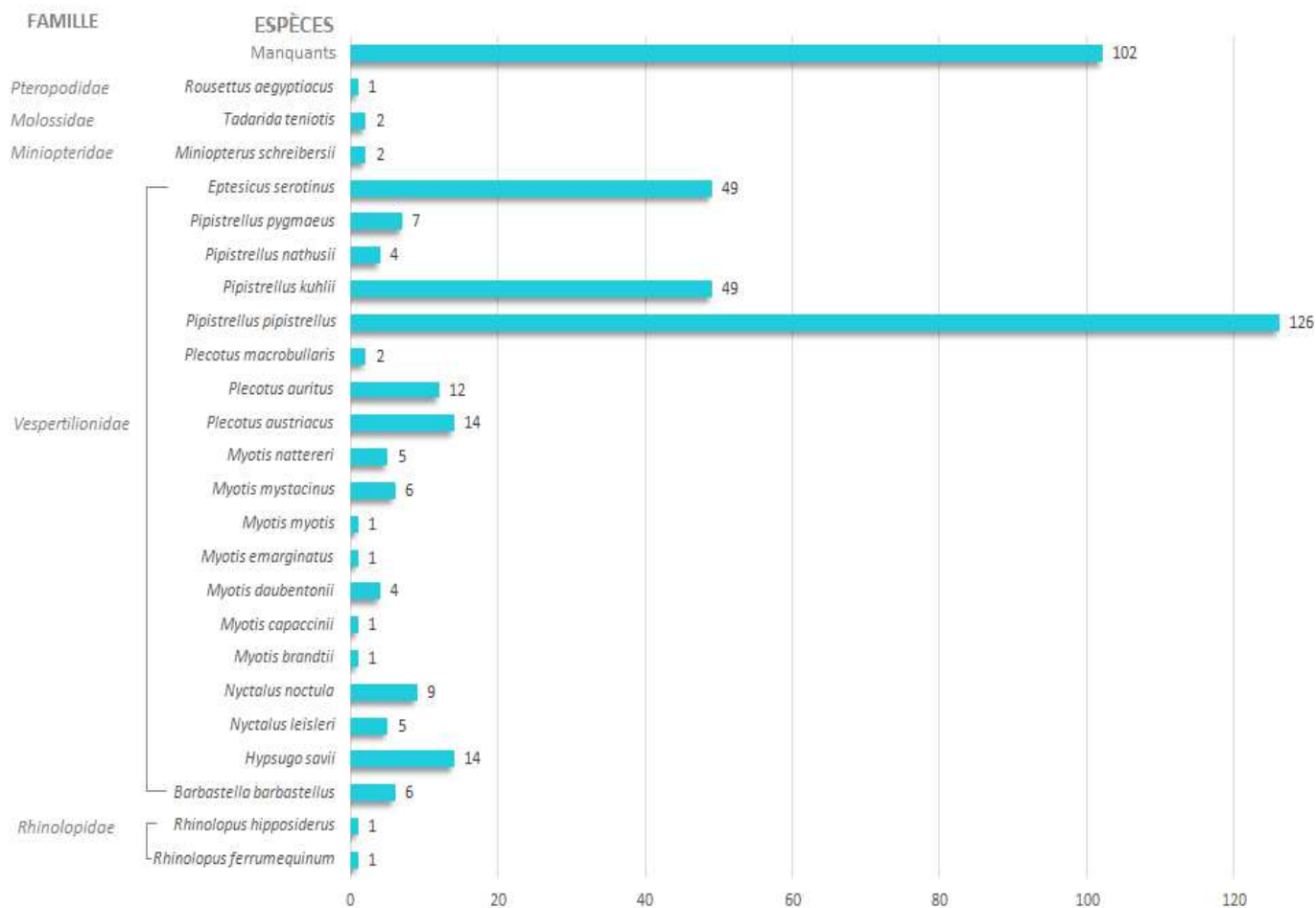
Tableau 4. Caractéristiques générales des chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016

Caractéristiques générales	Nombre N=425* n (%)
Famille	
<i>Rhinolopidae</i>	2 (0,5)
<i>Vespertilionidae</i>	316 (74,4)
<i>Miniopteridae</i>	2 (0,5)
<i>Molossidae</i>	2 (0,5)
<i>Pteropodidae</i>	1 (0,2)
Sexe	
Mâles	131 (30,8)
Femelles	81 (19,1)
Région de la France	
Grand-Est	36 (8,5)
Nouvelle-Aquitaine	59 (13,9)
Auvergne-Rhône-Alpes	68 (16,0)
Bourgogne-Franche-Comté	21 (4,9)
Bretagne	42 (9,9)
Centre-Val-de-Loire	35 (8,2)
Île-de-France	32 (7,5)
Occitanie	32 (7,5)
Normandie	9 (2,1)
Hauts-de-France	24 (5,7)
Pays-de-la-Loire	36 (8,5)
Provence-Alpes-Côte-D'azur	31 (7,3)
*Les données manquantes ne sont pas incluses dans le tableau	

1.1.2 Répartition des espèces et arbre phylogénétique

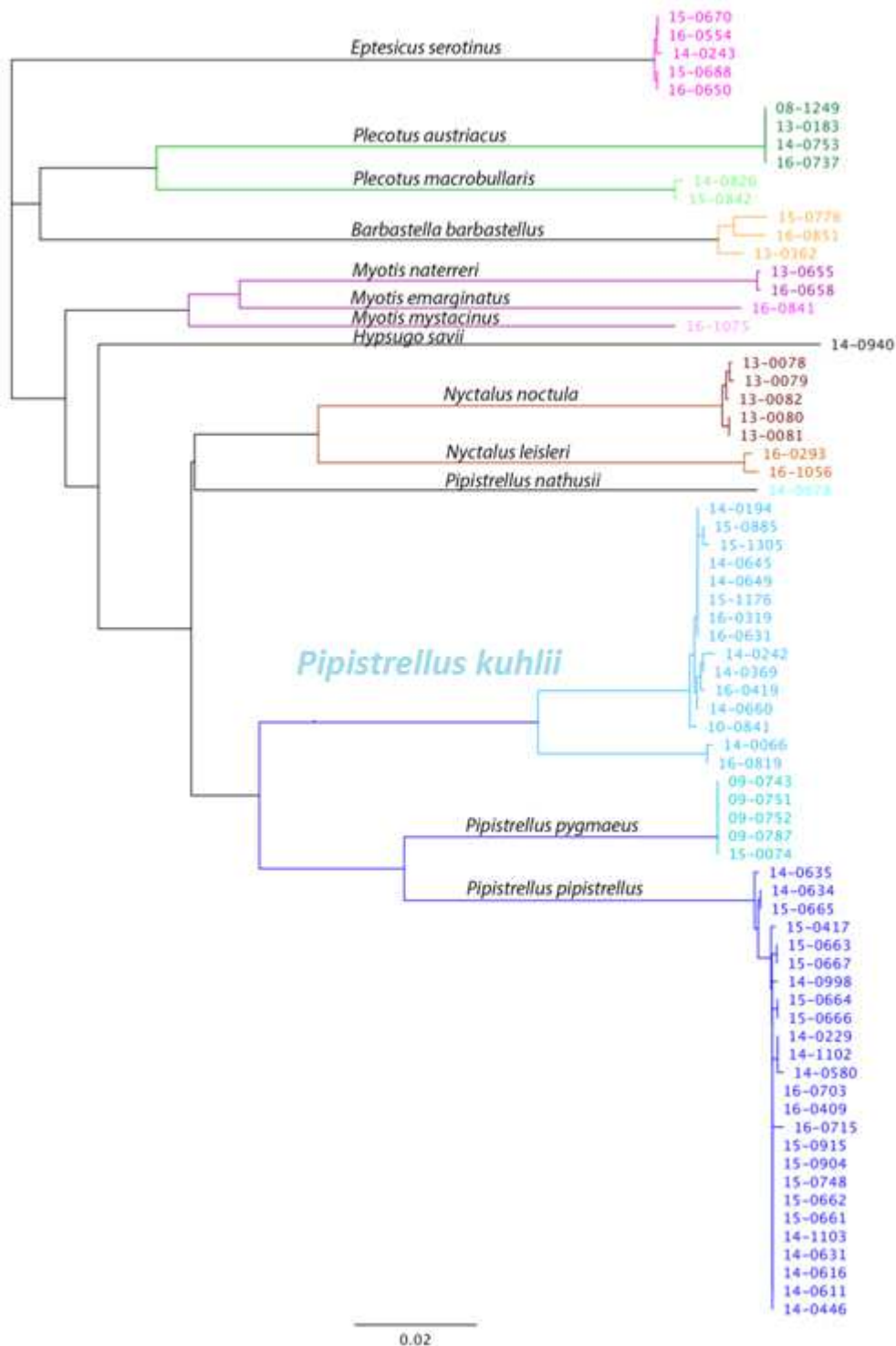
Les différentes espèces de chauves-souris (détermination phénotypique et génotypique groupées) et le nombre respectif d'individus sont représentés sur la Figure 3. Parmi les 425 chauves-souris reçues sur la période d'étude, la *Pipistrellus pipistrellus* était la plus fréquente (29,6%, IC95% = [25,5% - 34,2%]), ensuite les *Eptesicus serotinus* et les *Pipistrellus kuhlii* étaient retrouvées en proportion équivalente (11,5%, IC95% = [8,8% - 14,9%]).

Figure 3. Distribution des chauves-souris reçues au CNRR en fonction de la famille et de l'espèce (n= 425). France métropolitaine 2003 – 2016



Les individus de l'espèce *Pipistrellus kuhlii* ont été reclassés en 3 sous-groupes. Le groupe « *Pipistrellus kuhlii* A » est constitué par les chauves-souris qui ont été classé phénotypiquement (34 individus) ; les groupes « *Pipistrellus kuhlii* B » (13 individus) et « *Pipistrellus kuhlii* C » (2 individus) sont issus des deux branches de l'arbre de l'analyse phylogénétique (Figure 4). Le groupe B et le groupe C pourraient représenter deux sous-espèces différentes de *Pipistrellus kuhlii*. Le groupe A n'a pas été classé phylogénétiquement, ce qui limite la répartition de ces individus dans le groupe B ou C et l'étude de leur délimitation sur le territoire.

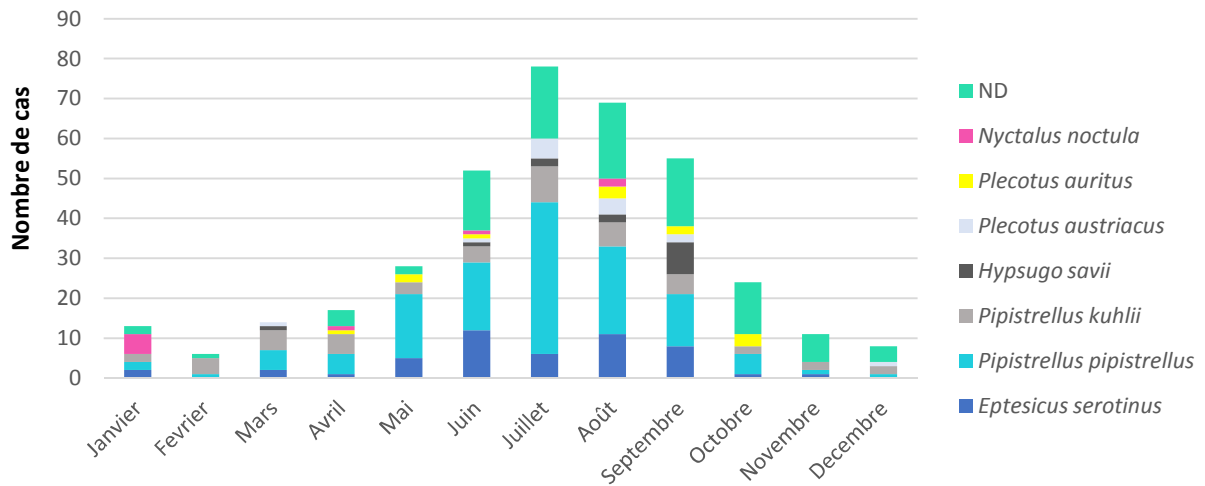
Figure 4. Arbre phylogénétique établi par la méthode des plus proches voisins (Neighbour joining) des espèces de chauves-souris reçues au CNRR pour lesquelles une identification d'espèce a été réalisée par analyse phylogénétique (n=107) (source Lauriane KERGOAT, CNRR Institut Pasteur)



La répartition saisonnière et géographique des espèces les plus fréquemment retrouvées est représentée sur les Figure 5 et 6. Des individus de l'espèce *Pipistrellus pipistrellus* ont été retrouvés tout au long de l'année, en revanche les contacts avec *Eptesicus serotinus* ont lieu essentiellement

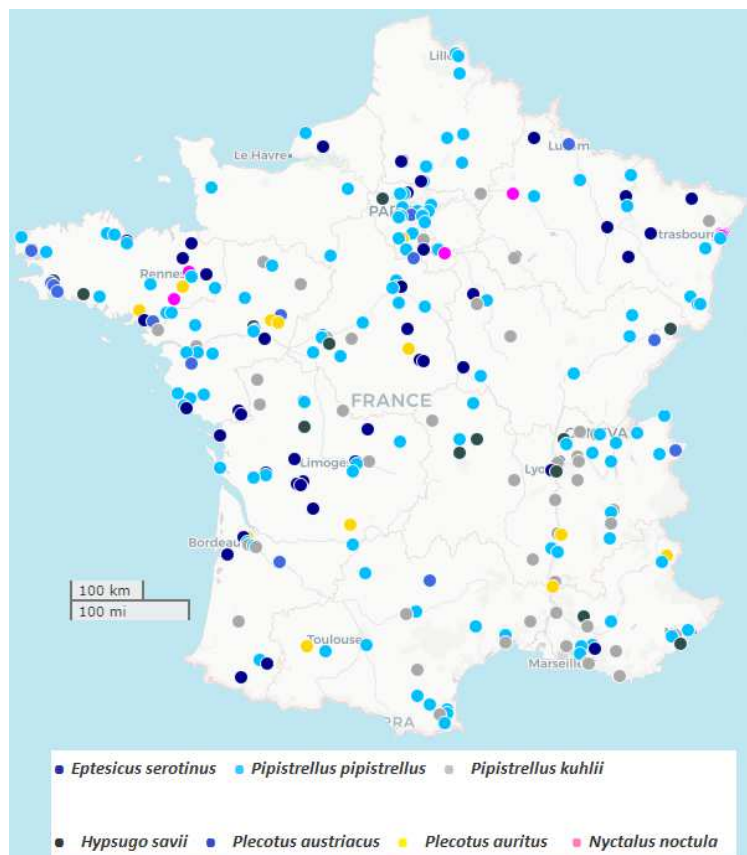
entre mai et septembre, ceux avec *Plecotus austriacus* entre juillet et septembre et *Plecotus auritus* entre avril et octobre, et ceux avec *Nyctalus noctula* principalement en janvier et août.

Figure 5. Distribution mensuelle cumulée des chauves-souris reçues au CNRR en fonction des espèces des chauves-souris les plus fréquemment rencontrées. France métropolitaine 2003 – 2016



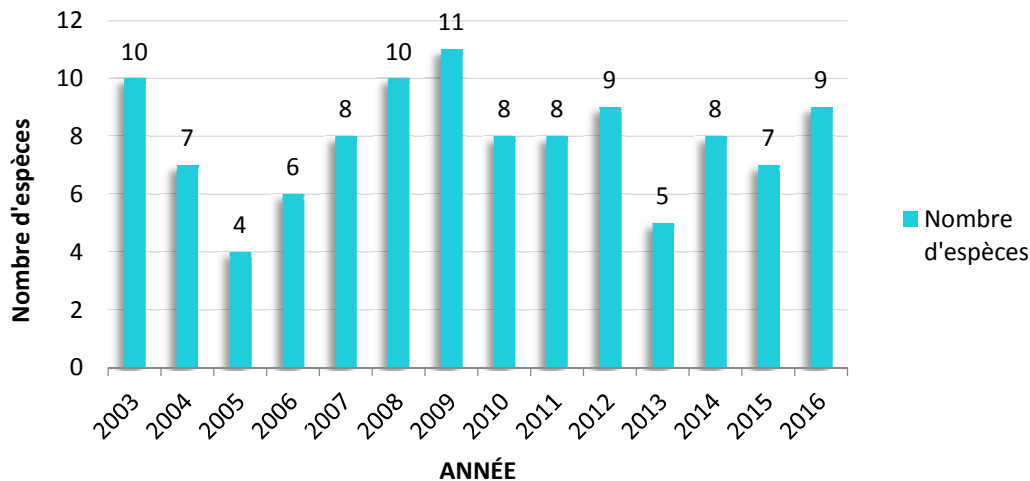
La *Nyctalus noctula* a été exclusivement trouvé dans la moitié nord du pays, les *Plecotus auritus* dans la partie ouest et au sud, et les *Hypsugo savii* dans tout le territoire sauf la frontière espagnole. Les pipistrelles, les sérotines et les *Plecotus austriacus* ont eu une distribution beaucoup plus homogène.

Figure 6. Distribution géographique des chauves-souris reçues au CNRR en fonction des espèces de chauves-souris les plus fréquemment rencontrées. France métropolitaine 2003 – 2016



En total 24 espèces ont été identifiées pendant la période d'étude. En moyenne 8 espèces ont été signalées par année (Figure 7). 11 espèces (45,8%, IC95% = [25,9% - 65,7%]) différentes de chauves-souris ont été impliquées lors d'un contact avec l'Homme en 2009 et 10 espèces (41,6%, IC95% = [21,9% - 61,3%]) en 2003 et 2008. L'espèce responsable de la plupart de contacts est *Pipistrellus pipistrellus*, sur presque la totalité des années étudiées, sauf en 2006 et 2013 où les espèces responsables ont été *Eptesicus serotinus* et *Nyctalus noctula* respectivement.

Figure 7. Distribution du nombre d'espèces de chauves-souris reçues au CNRR en fonction de l'année. France métropolitaine 2003 – 2016



1.1.3 Identification de lyssavirus

Au total 425 chauves-souris ont été incluses dans l'analyse descriptive de données. Parmi ces chauves-souris, 386 (90,8%, IC95% = [87,7% - 93,2%]) étaient négatives et 16 positives pour la recherche de lyssavirus (3,8%, IC95% = [2,3% - 6,0%]). Pour 23 chauves-souris (5,4%, IC95% = [3,6% - 8,0%]) le diagnostic a été impossible pour des raisons diverses (carcasses putréfiées et desséchées principalement). Les cas impossibles (23/425) ont été exclus de l'analyse univariée et multivariée.

Trois espèces et types de lyssavirus différents ont été identifiés (EBLV-1a (n=7), EBLV-1b (n=8), BBLV (n=1)) chez 3 espèces de chauves-souris différentes. La sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) représentait 14 des 16 chauves-souris positives avec isolement d'EBLV-1a et EBLV-1b pour 7 individus respectivement (Tableau 5). Les deux autres espèces parmi les chauves-souris positives étaient *Myotis nattereri* et *Pipistrellus pipistrellus* avec un seul individu de chaque espèce diagnostiqué positif par le CNRR sur la période d'étude.

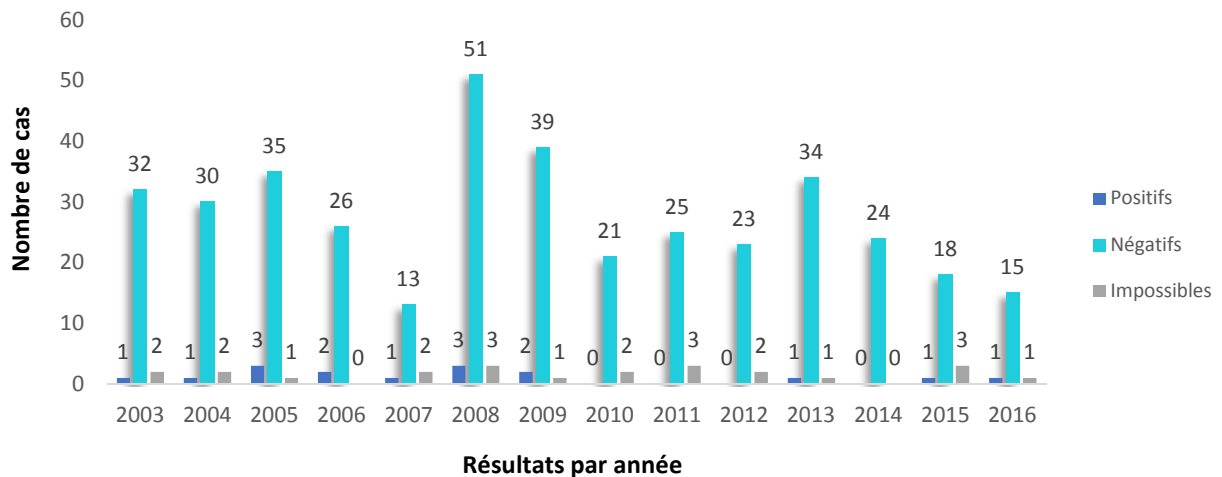
Tableau 5. Chauves-souris positives reçues au CNRR pour la recherche de lyssavirus en fonction de l'espèce et du lyssavirus. France métropolitaine 2003 – 2016

Espèce	Type de virus	Nombre de positifs
<i>Eptesicus serotinus</i>	EBLV1a	7
<i>Eptesicus serotinus</i>	EBLV1b	7
<i>Myotis nattereri</i>	BBLV	1
<i>Pipistrellus pipistrellus</i>	EBLV1b	1

1.1.4 Distribution spatio-temporelle des chauves-souris

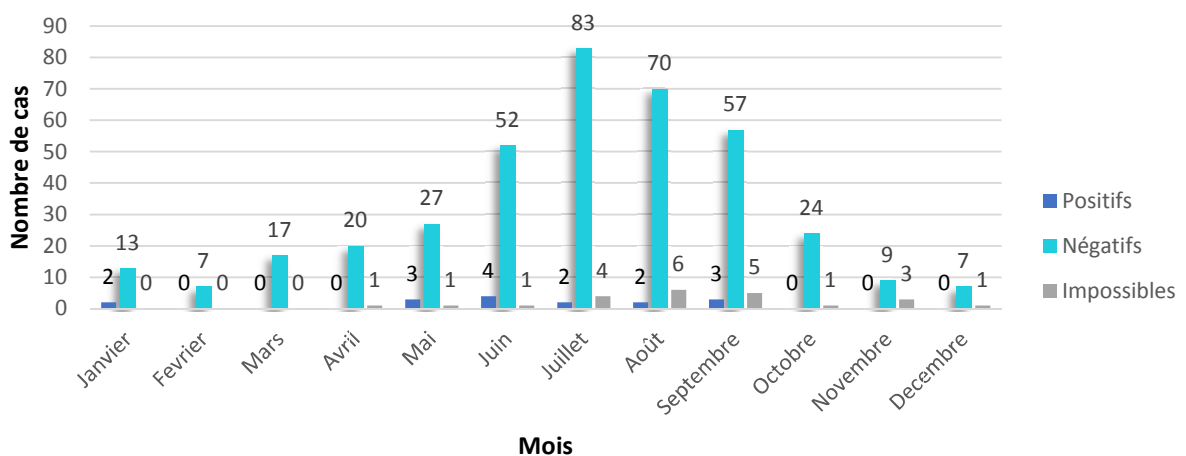
Sur la période d'étude, entre 16 et 57 chauves-souris ont été reçues par an au CNRR avec une moyenne de 30 chauves-souris par an. Le nombre de chauves-souris reçues a été maximal en 2008 avec 57 individus analysés par le CNRR. Des chauves-souris positives ont été identifiées 10 années sur 14 (1 à 3 chauves-souris par année). 13 (81,3%, IC95% = [54,4% - 96,0%]) chauves-souris positives ont été reçues pendant les 7 premières années de l'étude. La différence entre la distribution de chauves-souris positives et négatives pendant la période d'étude n'était pas significative (Test X², p-value 0,877) (Figure 8).

Figure 8. Distribution annuelle des chauves-souris reçues au CNRR en fonction du résultat de la recherche de lyssavirus. France métropolitaine 2003 – 2016



La répartition mensuelle de réception des chauves-souris est présentée sur la Figure 9. La majorité des chauves-souris et des chauves-souris positives pour un lyssavirus ont été reçues entre les mois de mai et septembre (respectivement, n=320 (75,3% IC95% = [71,2% - 79,4%]) et n=14 (87,5% IC95% = [61,7% - 98,5%]). La différence entre la distribution des chauves-souris positives pendant la période mai – septembre et le reste de l'année n'était pas significative (Test X², p-value 0,077).

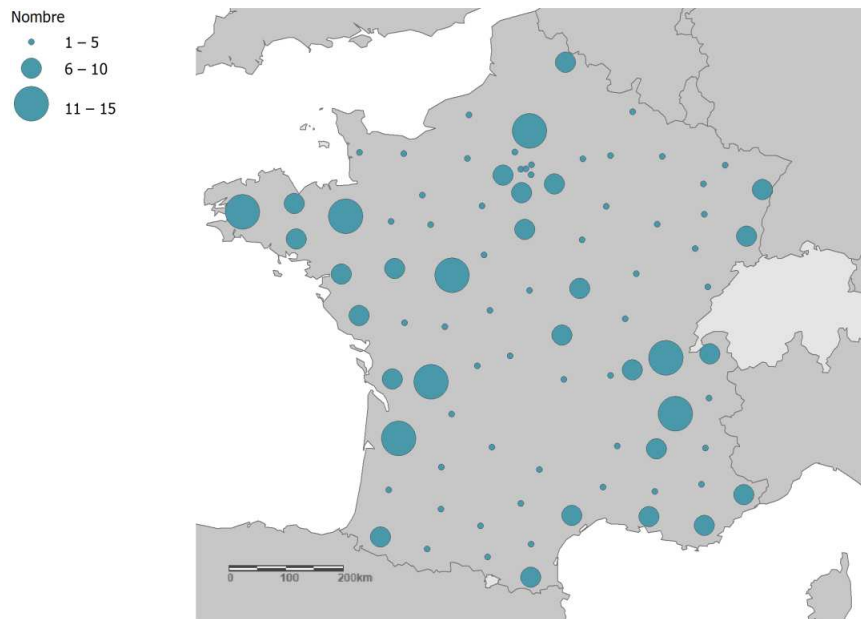
Figure 9. Distribution mensuelle cumulée des chauves-souris reçues au CNRR en fonction des résultats de la recherche de lyssavirus. France métropolitaine 2003 – 2016



Au total, 85 départements et 342 communes en France métropolitaine ont adressé des chauves-souris au CNRR pendant la période d'étude. La majorité des individus provenaient du nord-ouest et

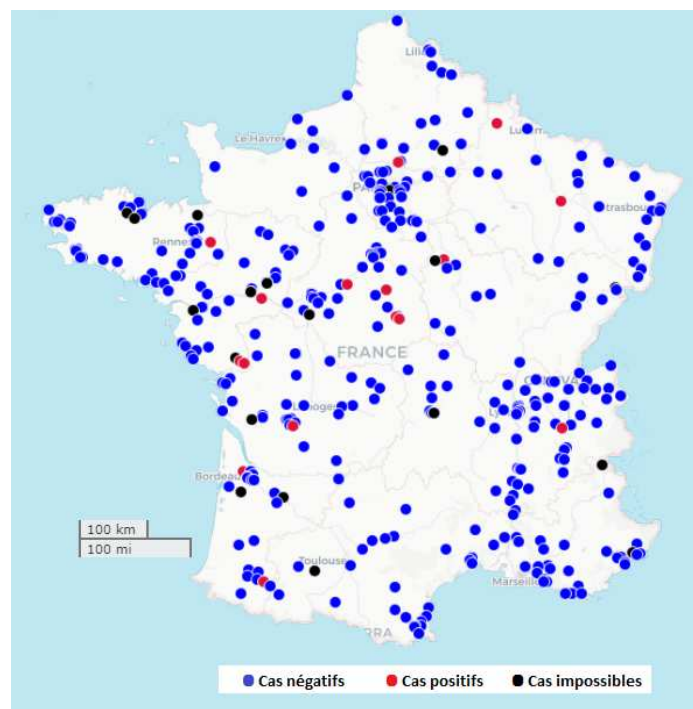
sud-est de la France. Les départements ayant envoyé le plus de prélèvements sont l'Ille-et-Vilaine (numéro de département 35) avec 15 cas (3,5%, IC95% = [2,2% - 5,7%]), le Finistère (29) et l'Oise (60) avec un total de 14 cas chacun (3,3%, IC95% = [2,0% - 5,5%]), et le Gironde (33) avec 13 cas (3,1%, IC95% = [1,8% - 5,2%]) (Figure 10). En revanche, certains départements n'ont jamais envoyé de prélèvement sur la période d'étude : Cantal (15), Corrèze (19), Corse-du-Sud (2A) et Haute Corse (2B), Jura (39), Haute Loire (43), Lozère (48), Pas-de-Calais (62), Somme (80), Tarn-et-Garonne (82) et Territoire de Belfort (90).

Figure 10. Distribution par département de découverte des chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016



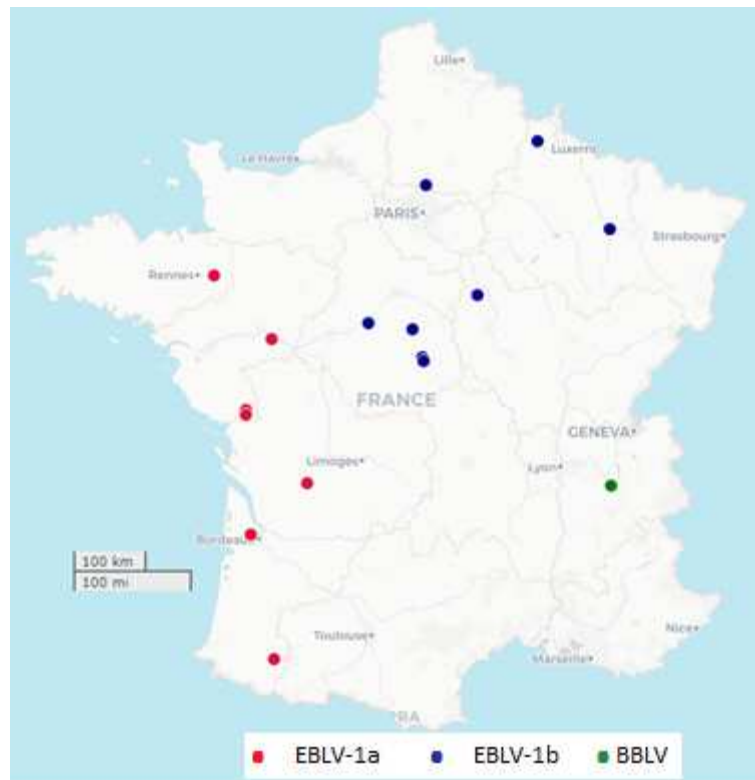
La distribution géographique des chauves-souris en fonction de la commune de découverte et du résultat de la recherche de lyssavirus est présentée sur la Figure 11. Les cas sont répartis dans tout le territoire, cependant plus de chauves-souris ont été adressées du centre, du nord, nord-ouest et du sud-est de la France.

Figure 11. Distribution géographique des chauves-souris reçues au CNRR en fonction de la recherche de lyssavirus (n=425). France métropolitaine 2003 – 2016



Les chauves-souris diagnostiquées positives pour un lyssavirus ont été découvertes majoritairement dans l'ouest et dans la moitié nord de la France. La répartition des chauves-souris positives en fonction du type de lyssavirus est présentée sur la Figure 12. La distribution géographique des chauves-souris positives pour le virus EBLV-1a (en rouge) est limitée à l'ouest de la France alors que les chauves-souris positives pour EBLV-1b (en bleu) ont été découvertes au centre et nord-est du pays. Le seul cas du virus BBLV (en vert) a été découvert au sud-est.

Figure 12. Distribution géographique des chauves-souris positives reçues au CNRR en fonction de l'identification de lyssavirus. France métropolitaine 2003 – 2016



1.2 Caractéristiques de contacts homme – chauves-souris

1.2.1 Caractéristiques de découverte des chauves-souris

Les caractéristiques de découverte des chauves-souris sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. Caractéristiques des contacts homme - chauves-souris pour les chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016

Caractéristiques de découverte des chauve-souris	N = 425* n (%)
Circonstance de découverte	
Trouvée	265 (62,4)
Capturée	77 (18,1)
Entrée dans une habitation	13 (3,1)
État de la chauve-souris à la découverte	
Mort	66 (15,5)
Vivant malade	88 (20,7)
Vivant non malade	2 (0,5)
Vivant (Aucune information)	244 (57,4)

Caractéristiques de découverte des chauve-souris	N = 425* n (%)
Horaires de découverte	
Jour	48 (11,3)
Nuit	18 (4,2)
Individu qui a découvert la chauve-souris	
Adulte	173 (40,7)
Enfant	59 (13,9)
Animal domestique	79 (18,6)
Lieu de découverte de la chauve-souris	
Maison	67 (15,8)
École	30 (7,1)
Rue	17 (4,00)
Centre de soins	10 (2,4)
Autre	49 (11,5)
Type de mort de la chauve-souris	
Abattue/Euthanasié	146 (34,4)
Mort naturelle	167 (39,3)
Saison	
Hiver (Décembre – Février)	30 (7,1)
Printemps (Mars – Mai)	69 (16,2)
Été (Juin – Août)	224 (52,7)
Automne (Septembre – Novembre)	102 (24,0)
*Les données manquantes n'ont pas été incluses dans le tableau	

Parmi les 425 chauves-souris analysées, 265 chauves-souris ont été trouvées, (62,4%, IC95% = [57,7% - 66,8%]), 77 chauves-souris ont été capturées (18,1%, IC95% = [14,8% - 22,1%]), 13 sont entrées dans une habitation (3,1%, IC95% = [1,8% - 5,2%]). Pour 70 chauves-souris, l'information concernant la circonstance de découverte était manquante (16,5%, IC95% = [13,3% - 20,3%]). Parmi les chauves-souris capturées, 60 l'ont été par des animaux domestiques (77,9% IC95% = [67,0% - 86,6%]).

Au moment de la découverte, les chauves-souris étaient vivantes dans la grande majorité des cas (n=334 (78,6%, IC95% = [74,7% - 82,5%]), et parmi elles décrites comme malades dans 88 cas (20,7%, IC95% = [17,1% - 24,8%]). Les symptômes présentés par les chauves-souris malades étaient secondaires à des blessures infligées par un animal domestique (principalement des chats) ou un homme au moment de la capture, ou étaient supposés préexistants à la découverte. Enfin, 66 chauves-souris ont été découvertes déjà mortes (15,5%, IC95% = [12,4% - 19,3%]).

L'individu à l'origine de la découverte de la chauve-souris était connu dans 311 cas (73,2%, IC95% = [69,0% - 77,4%]), il s'agissait d'un adulte, d'un enfant ou d'une animal domestique dans respectivement 173 (40,7%, IC95% = [36,1% - 45,4%]), 59 (13,9%, 10,9% - 17,5%), et 79 (18,6%, IC95% = [15,2% - 22,6%]) cas.

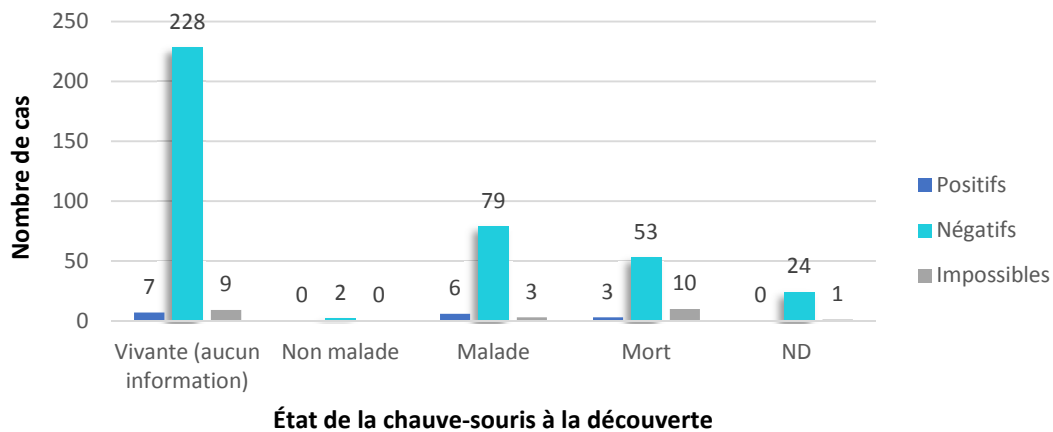
Les données concernant le lieu et l'horaire de découverte de la chauve-souris présentaient beaucoup de données manquantes. L'information du lieu de découverte était connu seulement pour 173 (40,5%) chauves-souris. Pour 67 (15,8%) chauves-souris la découverte avait eu lieu dans la maison (chambre, balcon, cuisine, grenier, salon...), puis à l'école, dans la rue ou dans un centre de soins pour respectivement 30 (7,1%), 17 (4%), et 10 (2,4%) individus. Les autres lieux (« Autre ») correspondaient à des localisations diverses (hôpital, entreprise, jardin, piscine, restaurant, camping, voiture ou musée).

Parmi les chauves-souris trouvées par une personne ou par un animal domestique, 125 (47,2%, IC95% = [41,0% - 53,4%]) étaient vivantes (aucune information complémentaire), 1 (0,4%, IC95% = [0,01% - 2,1%]) étaient non malade, 67 (25,3%, IC95% = [20,2% - 31,0%]) étaient vivante malade et 65 (24,5%, IC95% = [19,5% - 30,2%]) étaient morte au moment de la trouvaille. Parmi les chauves-souris trouvées, 128 (48,3%, IC95% = [42,2% - 54,5%]) ont été trouvées par des adultes ; 52 (19,6%, IC95% = [15,0% - 24,9%]) par des enfants et 18 (6,8%, IC95% = [4,1% - 10,5%]) par des animaux domestiques, dont 16 par des chats.

Pour 313 chauves-souris la cause de la mort a été identifiée. 146 (34,4%, IC95% = [30,0% - 39,0%]) chauves-souris ont été abattues au moment du contact ou euthanasiées par un vétérinaire peu après. 167 (39,3%, IC95% = [34,8% - 44,0%]) ont eu une mort naturelle.

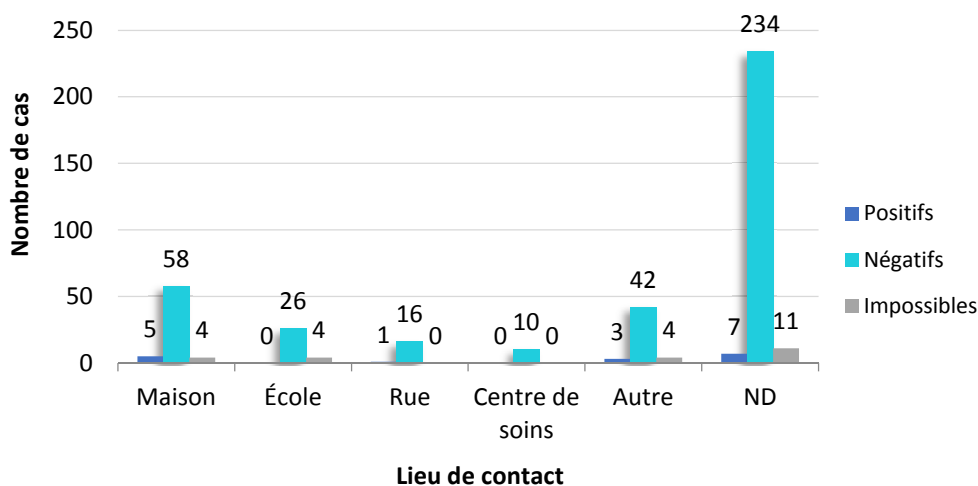
La Figure 13 montre que parmi les chauves-souris positives, 6 (37,5%, IC95% = [15,2% - 64,6%]) étaient décrites comme malades au moment de la découverte, 7 (43,8%, IC95% = [19,8% - 70,1%]) vivantes sans information sur les signes cliniques et 3 (18,8%, IC95% = [4,1% - 45,7%]) mortes. Parmi les chauves-souris positives malades, 4 sont mortes par morte naturelle après le contact, 1 a été abattue et il n'y a pas d'information pour la dernière.

Figure 13. Distribution de l'état de la chauve-souris à la découverte en fonction du résultat de la recherche de lyssavirus (chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016)



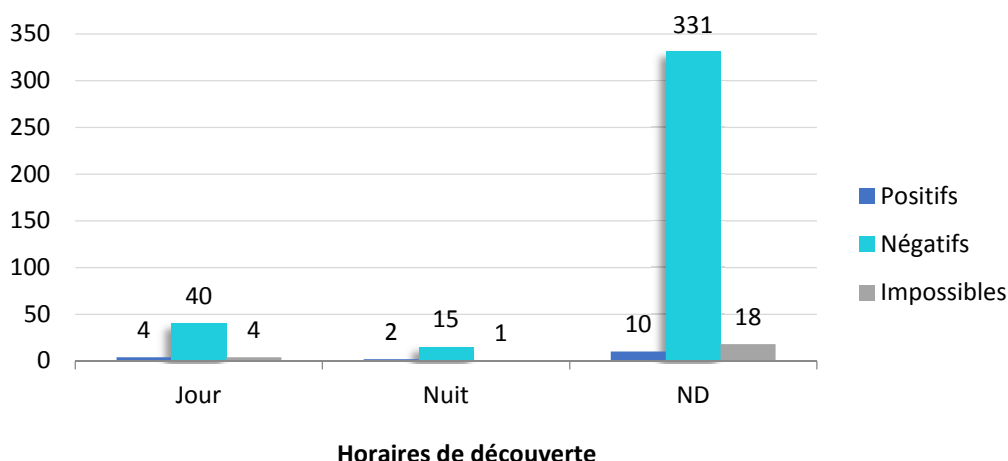
La Figure 14 représente le lieu de découverte en fonction du résultat de la recherche de lyssavirus. Cinq chauves-souris positives ont été découvertes dans une habitation ce qui correspond à 7,5% de toutes les chauves-souris décrites comme découvertes dans une maison.

Figure 14. Distribution du lieu de découverte en fonction du résultat de la recherche de lyssavirus des chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016



La Figure 15 montre la distribution de l'heure de découverte en fonction du résultat de la recherche de lyssavirus. L'information de l'heure de découverte n'était connue que pour 66 chauves-souris (15,5%). Parmi elles, 48 chauves-souris ont eu des contacts pendant la journée, dont 4 positives.

Figure 15. Distribution de l'horaire de découverte en fonction du résultat de la recherche de lyssavirus des chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016



Les résultats des différents types de contacts entre les chauves-souris et l'homme ou les animaux sont exposés dans le Tableau 7. Certaines chauves-souris adressées au CNRR ont été en contact avec plusieurs personnes, ainsi environ 600 personnes différentes ont été exposées aux chauves-souris pendant la période d'étude.

En ce qui concerne les contacts homme – chauves-souris, la manipulation et la morsure étaient les types d'exposition les plus souvent rapportés avec respectivement 186 (43,8%, IC95% = [39,1% - 48,5%]) et 182 (42,8%, IC95% = [38,2% - 47,6%]) cas. Plus rarement le type d'exposition était une griffure (n=28) (6,6%, IC95% = [4,6% - 9,4%]), un léchage (n=14) (3,3%, IC95% = [2,0% - 5,5%]) ou une exposition indirecte (n=3) (0,7%, IC95% = [0,2% - 2,1%]) ce qui correspond à une exposition avec un animal domestique qui avait lui-même eu un contact avec une chauve-souris. Parmi les morsures, 163 (89,6%, IC95% = [84,2% - 93,6%]) concernaient des adultes et 14 (7,7%, IC95% = [4,3% - 12,6%]) des enfants.

Concernant les contacts chauves-souris – animaux domestiques, 102 (24%, IC95% = [19,9% - 28,1%]) chauves-souris ont eu un contact avec un ou plusieurs animaux domestiques. Il s'agissait d'un contact avec un seul animal pour 85 chauves-souris (20,0%, IC95% = [16,5% - 24,1%]), le contact concernait un chat dans 78 cas (76,5%, IC95% = [68,3% - 84,7%]) (Figure 17). Onze (2,6%, IC95% = [1,5% - 4,6%]) chauves-souris ont eu un contact avec plusieurs animaux domestiques. Pour 6 cas, le nombre d'animaux en contact n'était pas déterminé. Le type de contact animal domestique – chauves-souris était une manipulation dans 69 cas (67,7%, IC95% = [57,7% - 76,6%]), et une morsure dans 12 cas (11,8%, IC95% = [6,2% - 19,7%]). Les deux derniers intervalles de confiance ont été calculés sur le total d'animaux en contact (n=102).

Tableau 7. Description des données relatives aux individus en contact avec les chauves-souris reçues au CNRR, leur nombre et leur type d'exposition. France métropolitaine 2003 – 2016

Caractéristiques de contact	Humain N=425* n(%)	Animal N=425* n(%)
Type d'exposition		
Morsure	182 (42,8)	12 (2,8)
Griffure	28 (6,6)	4 (0,9)
Léchage	14 (3,3)	3 (0,7)
Manipulation	186 (43,8)	69 (16,2)
Exposition indirecte	3 (0,7)	0 (0)

Caractéristiques de contact	Humain N=425* n(%)	Animal N=425* n(%)
Nombre d'individus en contact		
0	3 (0,7)	323 (76,0)
1	308 (72,5)	85 (20,0)
>1	93 (21,9)	11 (2,6)
Individu en contact		
Personne adulte	339 (79,8)	-
Enfant	55 (12,9)	-
Personne adulte et enfant	24 (5,7)	-
Chat	-	89 (20,9)
Chien	-	4 (0,9)
Chat et chien	-	4 (0,9)

*Les données manquantes ne sont pas incluses dans le tableau

La plupart des chauves-souris reçues (n=308 ; 72,5%, IC95% = [68,0% - 76,5%]) avaient été en contact avec un seul individu, un adulte ou un enfant pour respectivement 283 (91,9%, IC95% = [88,3% - 94,4%]) et 24 contacts (7,8%, IC95% = [5,3% - 11,3%]). 93 chauves-souris avaient été responsables d'exposition multiples (21,9% (IC95% = [18,2% - 26,1%])) (Figure 16).

Figure 16. Distribution des chauves-souris en fonction du nombre d'individus ayant eu un contact avec l'animal et de l'âge de l'individu (chauves-souris reçues au CNRR, France métropolitaine 2003 – 2016)

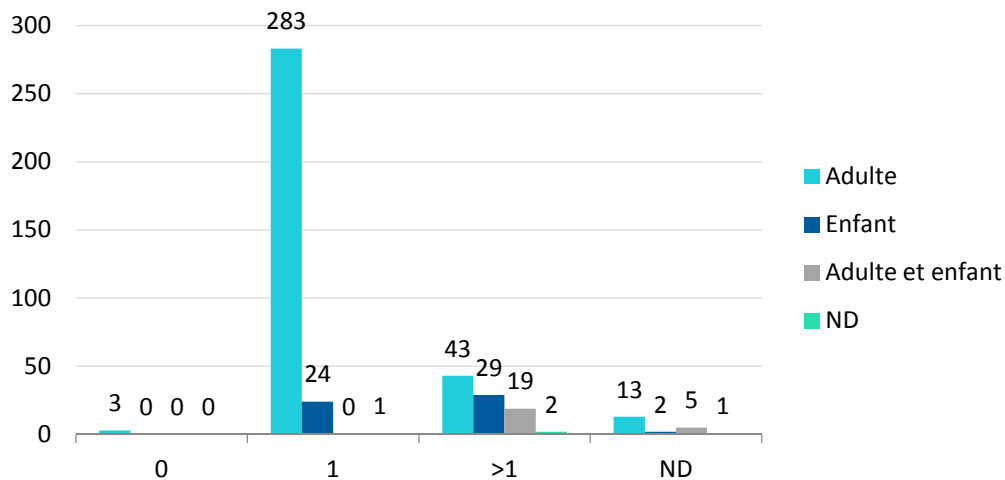
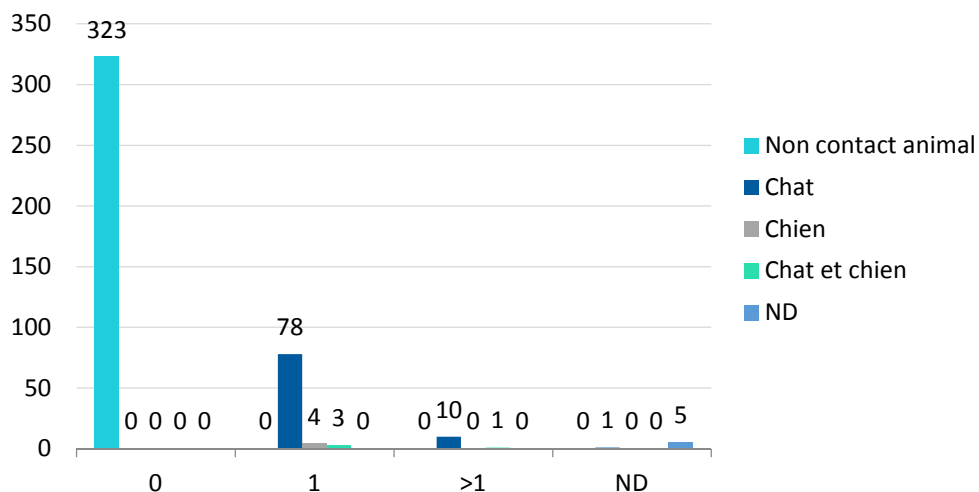


Figure 17. Distribution des chauves-souris en fonction du nombre et des espèces d'animaux domestiques ayant été en contact avec les chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016



1.3 Caractéristiques de contacts à risque de transmission de lyssavirus

Les caractéristiques des chauves-souris positives et négatives pour la recherche de lyssavirus ont été comparées par analyse univariée et multivariée (Tableau 8). Au total, 402 chauves-souris ont été incluses dans cette analyse. En analyse univariée, les chauves-souris de l'espèce *Eptesicus serotinus* étaient significativement plus souvent positives pour un lyssavirus que les autres espèces (p-value < 0,0001), les femelles étaient significativement plus souvent positives que les mâles (p-value = 0,014), enfin, une circonstance de contact de type morsure était significativement associée à la positivité de la chauve-souris par rapport aux autres circonstances de contact (griffure, léchage, manipulation simple ou contact indirect par l'intermédiaire d'un animal domestique) (p-value = 0,023).

En analyse multivariée (régression logistique), seule l'espèce *Eptesicus serotinus* et le genre féminin étaient significativement associés à la positivité pour un lyssavirus (respectivement p-value = 0,008 et p-value = 0,038). La liste des variables utilisées pour cette analyse est présentée sur l'annexe 8.

Tableau 8. Analyse des caractéristiques liées aux circonstances de contact entre les chauves-souris et l'homme selon les résultats de la recherche de lyssavirus pour les chauves-souris reçues au CNRR. France métropolitaine 2003 – 2016

Caractéristiques liées aux circonstances de contact	CS positives (n = 16) n(%)	CS négatives (n = 386) n(%)	OR non ajusté (IC 95%)	OR Ajusté (IC 95%)
Espèce				
<i>Pipistrellus pipistrellus</i>	1 (6,3)	119 (28,2)	0,15 (0,02 ; 1,14)	-
<i>Eptesicus serotinus</i>	14 (87,5)	34 (8,8)	72,38 (15,791 ; 331,60)	18,65 (2,15 ; 161,90)
Autres	1 (6,3)	143 (37,1)	0,04 (0,01 ; 0,33)	0,0000 (0,00 ; >1,0 ^{E12})
Sexe				
Males	3 (18,8)	126 (32,6)	Réf	Réf
Femelles	9 (56,3)	71 (18,4)	5,32 (1,39 ; 20,29)	4,96 (1,10 ; 22,40)
Découverte				
Trouvée	12 (75)	237 (61,4)	1,88 (0,56 ; 8,16)	-
Capturée	1 (6,3)	73 (18,9)	0,29 (0,01 ; 1,92)	-
Entrée dans une habitation	1 (6,3)	12 (3,1)	2,07 (0,05 ; 15,87)	-
État de la chauve-souris à la découverte				
Vivante non malade	0 (0)	2 (0,5)	0,0001 (0,00 ; >1,0 ^{E12})	-
Vivante malade	6 (37,5)	79 (20,5)	2,153 (0,75 ; 6,10)	-
Vivante (Aucune information)	7 (43,8)	228 (59,1)	0,46 (0,17 ; 1,25)	-
Morte	3 (18,8)	53 (13,7)	1,34 (0,37 ; 4,88)	-
Horaires de la découverte				
Nuit	2 (12,5)	15 (3,9)	Réf	-
Jour	4 (25)	40 (10,4)	0,75 (0,12 ; 4,52)	-
Lieu de la découverte				
Maison	5 (31,3)	58 (15,0)	2,57 (0,86 ; 7,68)	-
École	0 (0)	26 (6,7)	0,0000 (0,00 ; >1,0 ^{E12})	-
Rue	1 (6,3)	16 (4,2)	1,54 (0,19 ; 12,40)	-
Centre de soins	0 (0)	10 (2,6)	0,0000 (0,00 ; >1,0 ^{E12})	-
Autre ou ND	10 (62,5)	276 (71,5)	0,66 (0,23 ; 1,86)	-
Type de contact humain				
Morsure	12 (75)	166 (43,0)	3,77 (1,19 ; 11,94)	2,17 (0,36 ; 12,99)
Griffure	0 (0)	27 (7,5)	0,0000 (0,00 ; >1,0 ^{E12})	-
Léchage	0 (0)	12 (3,1)	0,0000 (0,00 ; >1,0 ^{E12})	-
Manipulation	4 (25)	168 (43,5)	0,41 (0,13 ; 1,29)	-
Exposition indirecte	0 (0)	2 (0,5)	0,0001 (0,00 ; >1,0 ^{E12})	-
Nombre de contact humain				
1	14 (87,5)	283 (73,3)	2,54 (0,57 ; 23,44)	-
>1	2 (12,5)	83 (21,5)	0,52 (0,06 ; 2,34)	-
Type de contact animal				
Morsure	0 (0)	10 (2,6)	-	-
Griffure	0 (0)	4 (1,0)	-	-

Léchage	0 (0)	3 (0,8)	-	-
Manipulation	0 (0)	64 (16,6)	-	-
Contact animal				
Oui (≥ 1)	0 (0)	95 (24,6)	0,0000 (0,00 ; $>1,0^{E12}$)	-
Non	16 (100)	291 (75,4)	Réf	-
Saison				
Hiver (Décembre – Février)	2 (12,5)	27 (7,0)	1,89 (0,41 ; 8,79)	-
Printemps (Mars – Mai)	3 (18,8)	64 (16,6)	1,16(0,32 ; 4,19)	-
Été (Juin – Août)	8 (50)	205 (53,1)	0,88 (0,32 ; 2,40)	-
Automne (Septembre – Novembre)	3 (18,8)	90 (23,3)	0,76 (0,21 ; 2,72)	-
Légende : CS = Chauves-souris Réf = Référence				

2. Consultations après une exposition à une chauve-souris

2.1 Caractéristiques générales

La base de données « Consultations après contact avec une chauve-souris » collige les caractéristiques des patients ayant consulté dans un CAR après un contact avec une chauve-souris. En total 1716 patients ont consulté après une exposition entre 2003 et 2016. Le Tableau 9 résume les caractéristiques des patients.

Nous avons estimé l'incidence moyenne des consultations sur la période d'étude en utilisant les données de recensement de la population en France métropolitaine publiée par l'INSEE (<http://www.insee.fr/fr/bases-de-donnees/default.asp?page=recensements.htm>). L'incidence moyenne a été calculée à 1,96 consultations après une exposition à une chauve-souris pour 10^6 habitants.annee. Pendant la période d'étude, 346 enfants (< 15 ans) (20,16%, IC95% = [18,26% - 22,06%]) et 1370 (79,84%, IC95% = [77,94% - 81,73%]) adultes ont eu une consultation après un contact avec une chauve-souris. La majorité des patients ayant consulté dans un CAR suite à une exposition à une chauve-souris était des hommes (54,9%, IC95% = [52,53% - 57,24%]) avec une sex-ratio H/F de 1,2, l'âge moyenne des patients étant 35 ans. La plupart des patients (n=952) avait eu une exposition classée en catégorie III par le médecin du CAR (morsure ou griffure transdermique, contamination par de la salive de muqueuses ou peau lésée) (55,48%, IC95% = [53,12% - 57,81%]), alors que 283 (16,49%, IC95% = [14,81% - 18,32%]) et 372 (21,68%, IC95% = [19,79% - 23,69%]) d'entre eux avaient eu une exposition respectivement de catégorie II ou I.

Au total, 1528 patients (89,10% IC95% = [87,53% - 90,48%]) avaient une indication à une prophylaxie post-exposition. Parmi les patients traités, 1259 (82,40%, IC95% = [80,41% - 84,22%]) ont bénéficié d'un protocole complet (schéma terminé), le protocole a été stoppé pour 79 patients (5,17%, IC95% = [4,17% - 6,40%]) en raison d'un résultat négatif de la recherche de lyssavirus chez la chauve-souris par exemple et 50 patients (3,27%, IC95% = [2,49% - 4,29%]) ont abandonné le traitement (perdus de vue).

Parmi les patients traités, 1454 (95,16%, IC95% = [93,96% - 96,12%]) ont bénéficié du vaccin rabique Pasteur (VERO) et 821 patients ont eu une injection d'immunoglobulines antirabiques d'origine humaine n=789 (51,64%, IC95% = [49,13% - 54,15%]) ou animale n=32 (2,09%, IC95% = [1,37% - 2,81%]). Une réaction secondaire générale au traitement post-exposition a été documentée pour 49 patients (3,21%, IC95% = [2,43% - 4,21%]) et une réaction locale pour 15 patients (0,98%, IC95% = [0,60% - 1,61%]).

Tableau 9. Description des caractéristiques générales des traitements post-exposition après un contact avec une chauve-souris. Consultations post-exposition réalisées dans un CAR. France métropolitaine 2003 – 2016

Caractéristiques générales	Nombre total de patients N = 1716 n (%)	Nombre patients traités N = 1528 n (%)	Nombre patients non traités N = 187 n (%)
Sexe			
Homme	942 (54,9)	846 (55,37)	96 (51,34)
Femme	754 (43,9)	665 (43,52)	88 (47,06)
Inconnu	20 (1,17)	17 (1,11)	3 (1,60)
Âge			
≤15	365 (21,4)	311 (20,47)	54 (29,35)
16 – 31	399 (23,42)	356 (23,44)	42 (22,83)
32 – 47	444 (26,06)	395 (26,00)	49 (26,63)
48 – 63	326 (19,13)	300 (19,75)	26 (14,13)
64 – 79	136 (7,98)	125 (8,23)	11 (5,98)
≥80	34 (2,00)	32 (2,11)	2 (1,09)
Nature du contact			
Catégorie I : Contact ou alimentation	372 (21,68)	264 (17,28)	108 (57,75)
Catégorie II : Léchage sans saignement	283 (16,49)	266 (17,41)	17 (9,09)
Catégorie III : Morsure	952 (55,48)	914 (59,82)	38 (20,32)
Manipulation virus de la rage	4 (0,23)	4 (0,26)	0 (0)
Inconnu	105 (6,12)	80 (5,24)	24 (12,83)
Type de vaccin			
Vaccin rabique Pasteur (VERO)	1454 (84,73)	1454 (95,16)	0 (0)
Rabipur ou Rabavert (PCEC)	32 (1,86)	32 (2,09)	0 (0)
Inconnu	229 (13,34)	41 (2,68)	187 (100)
Autre	1 (0,06)	1 (0,07)	0 (0)
Immunoglobulines			
Animal	32 (1,86)	32 (2,09)	0 (0)
Humain	796 (46,39)	789 (51,64)	7 (3,74)
Aucun	600 (34,97)	598 (39,14)	2 (1,07)
Non renseigné	288 (16,78)	109 (7,13)	178 (95,19)
Réaction au vaccin			
Générale	49 (2,86)	49 (3,21)	0 (0)
Locale	15 (0,87)	15 (0,98)	0 (0)
Aucune	1135 (66,14)	1130 (73,95)	5 (2,67)
Inconnu	516 (30,07)	333 (21,79)	182 (97,33)
Protocole de vaccination			
Abandonné	51 (2,97)	50 (3,27)	1 (0,53)
Stoppé	80 (4,66)	79 (5,17)	1 (0,53)
Terminé	1263 (73,60)	1259 (82,40)	4 (2,14)
Non renseigné	322 (18,76)	140 (9,16)	181 (6,79)

2.2 Répartition spatio-temporelles des expositions aux chauves-souris chez les patients ayant consulté dans un CAR

La distribution des consultations de patients aux centres antirabiques après une exposition à une chauve-souris est présentée sur les Figure 18 et 19. En moyenne, 123 consultations par an ont eu lieu dans un CAR pendant la période d'étude. La comparaison de la distribution annuelle entre les consultants traités et non traités pendant la période d'étude était significativement différente (Test X^2 , p-value <0,001).

Dans notre étude, en moyenne 67 consultations par mois ont eu lieu entre octobre et avril. Entre mai et septembre, la moyenne était de 265 consultations. La comparaison de la distribution mensuelle entre les consultants traités et non traités pendant toute la période d'étude n'était pas significativement différente (Test X^2 , p-value = 0,627). La plupart de consultations (n=413) ont eu lieu en juillet. 1324 (77,15%, (IC95% = [75,16% - 79,13%])) consultations ont eu lieu entre mai et septembre. La comparaison de la répartition des consultants traités et non traités pour la période mai – septembre et le reste de l'année n'était pas significative (Test X^2 , p-value = 0,763).

Figure 18. Distribution annuelle cumulée des consultants aux CAR après une exposition à une chauve-souris. France métropolitaine 2003 – 2016

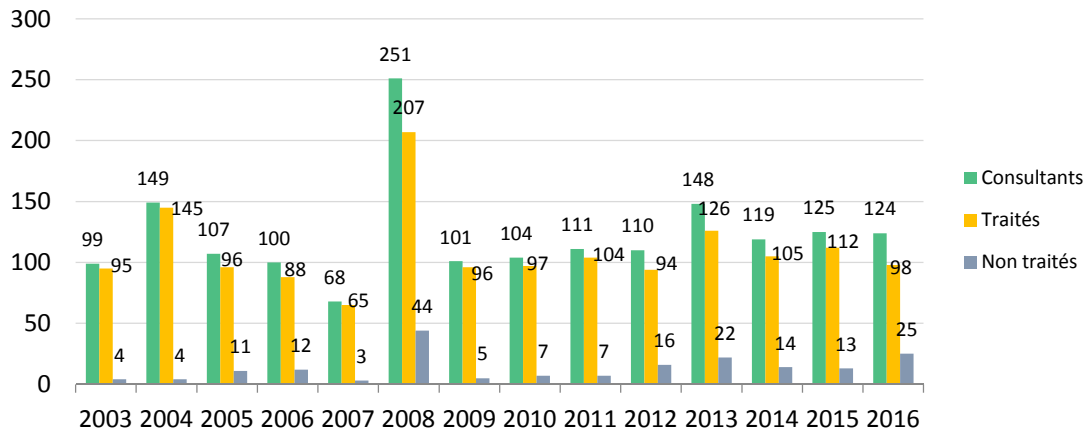
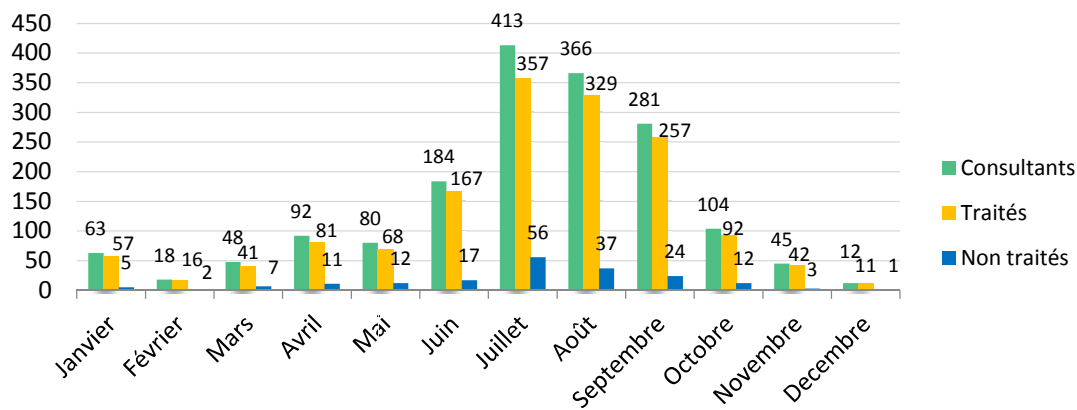
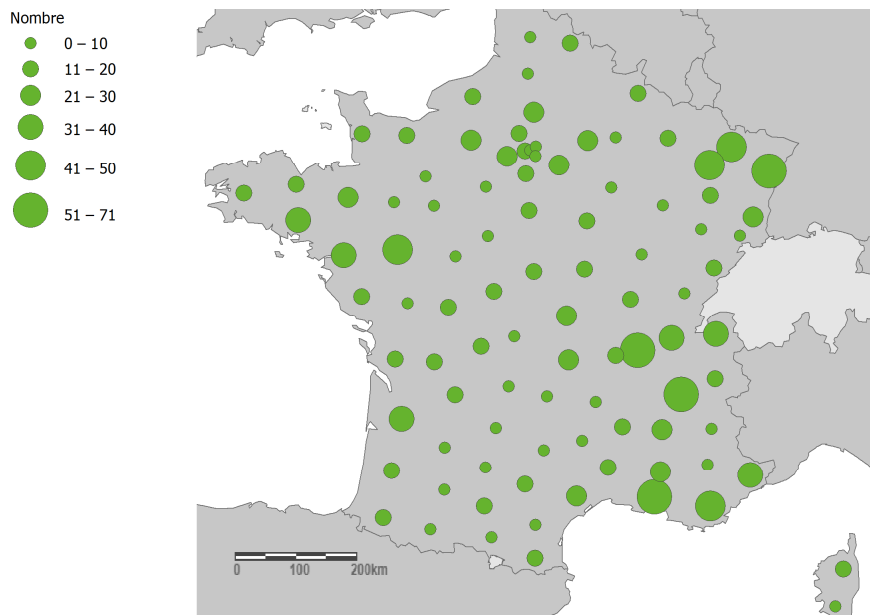


Figure 19. Distribution mensuelle cumulée des expositions à une chauve-souris ayant entraîné une consultation dans un CAR. France métropolitaine 2003 – 2016



Tous les départements de France métropolitaine ont rapporté des consultations aux CAR lors d'un contact avec une chauve-souris. Les départements les plus concernés sont Bouches-du-Rhône (13) avec 64 cas (3,85%, IC95% = [3,03% - 4,89%]), l'Isère (38) avec 57 cas (3,43%, IC95% = [2,66% - 4,42%]), le Rhône (69) avec 55 cas (3,31%, IC95% = [2,55% - 4,29%]) et le Bas-Rhin (67) avec 53 cas (3,19%, IC95% = [2,45% - 4,15%]). 35 est le nombre de départements qui ont rapportés entre 1 et 10 consultants ; au total 36 départements ont signalés entre 11 et 20 consultants (Figure 20).

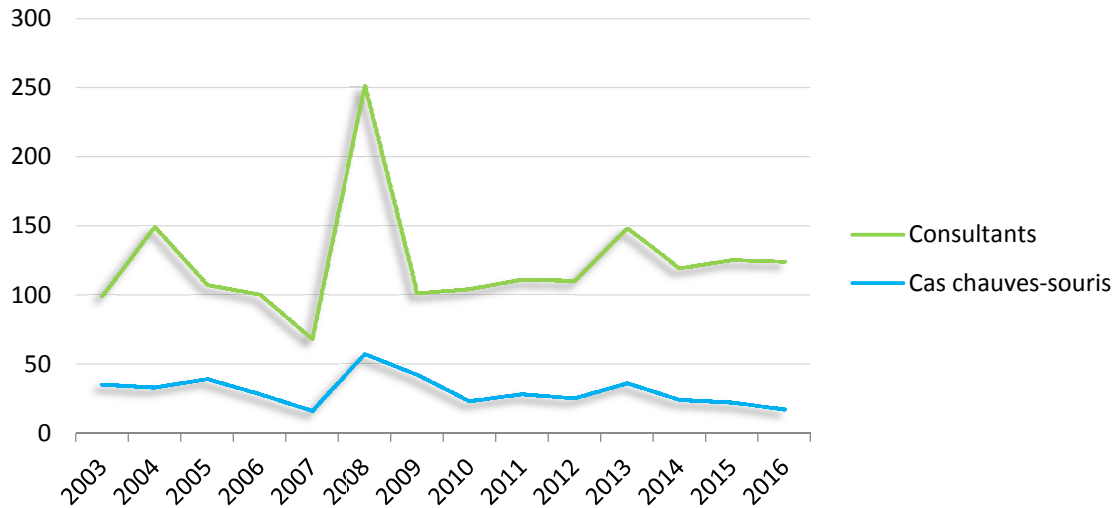
Figure 20. Distribution des expositions à une chauve-souris ayant entraîné une consultation dans un CAR. France métropolitaine 2003 – 2016



2.3 Comparaison entre la distribution des consultations et les cas de chauves-souris

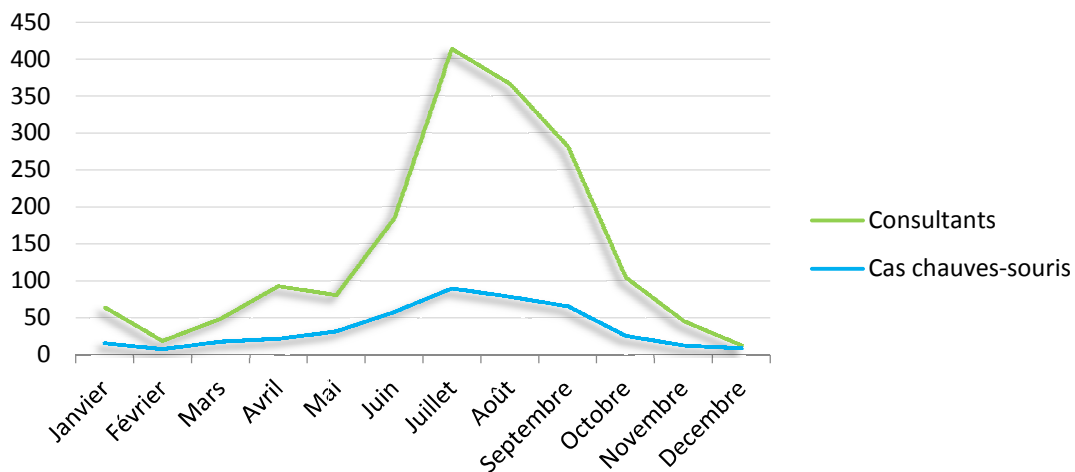
Une comparaison des courbes a été faite entre les deux groupes de données, par rapport à la distribution cumulée mensuelle et annuelle de cas. La différence entre la distribution annuelle de cas humains et des chauves-souris était significative (Test X^2 , p-value <0,001). En effet, un pic est observé en 2004 pour les consultants sans augmentation du nombre de chauves-souris reçues la même année. En revanche, une augmentation en 2008 et dans une moindre mesure en 2013 est mise en évidence pour les deux groupes (Figure 21).

Figure 21. Distribution annuelle cumulée des expositions à une chauve-souris ayant entraîné une consultation dans un CAR et des chauves-souris reçues au CNNR. France métropolitaine 2003 – 2016.



La comparaison mensuelle entre consultants et nombre de soumission de chauves-souris est présenté sur la Figure 22. Les courbes qui représentent chacun des deux groupes ont une distribution similaire. Un phénomène marqué de saisonnalité (augmentation entre juin et septembre) est mis en évidence, cependant il est plus marqué pour les consultants. La différence entre la distribution mensuelle des cas humains et animaux n'était pas significative (Test X^2 , p-value = 0,373).

Figure 22. Distribution mensuelle cumulée des expositions à une chauve-souris ayant entraîné une consultation dans un CAR et des chauves-souris reçues au CNNR. France métropolitaine 2003 – 2016.



IV. Discussion

Cette étude rétrospective descriptive avait pour objectif principal d'identifier les caractéristiques de contact à risque de transmission des lyssavirus chez l'homme lors d'une exposition à une chauve-souris en France métropolitaine pendant la période 2003 – 2016. Cette étude qui a rassemblé 425 chauves-souris ayant eu un contact avec un homme et reçues au CNRR pendant la période d'étude, constitue la plus grosse étude réalisée jusqu'à présent dans le monde sur ce sujet. Une autre étude européenne, réalisée aux Pays-Bas avait inclus un total de 165 chauves-souris dont 33 seulement avaient eu un contact avec un homme (Takumi *et al.*, 2009). La plupart des autres études européennes ont analysé des chauves-souris reçues dans le cadre de la surveillance passive et incluaient essentiellement des individus qui n'avaient pas eu de contact avec un homme. Ces études s'intéressaient principalement aux caractéristiques des chauves-souris et non aux interactions avec l'homme. L'étude utilisant des chauves-souris issues de la surveillance passive la plus intéressante à citer est celle de Picard-Meyer *et al.* Cette étude, réalisée en France métropolitaine sur la période 1989-2013, avait permis l'analyse de 2447 chauves-souris. Ils s'agissaient de chauves-souris trouvées mortes ou malades qui n'avaient pas eu de contact avec l'homme et qui ont été adressées à l'ANSES au laboratoire de la rage et de la faune sauvage de Nancy pour le diagnostic de lyssavirus (Picard-Meyer *et al.*, 2014). D'autres études de même type ont été réalisées en Europe, Van der Poel *et al* ont fait une étude rétrospective aux Pays-Bas entre 1984 et 2003 (3873 chauves-souris analysées), Schatz *et al* ont analysé 5478 chauves-souris mortes entre 1998 et 2013 (Van der Poel *et al.*, 2005 ; Schatz *et al.*, 2014). Enfin, Racey *et al* ont comparé les systèmes de surveillance de la rage de 12 pays européens et ont donné des résultats de cette surveillance dans chaque pays (Racey, Hutson, et Lina 2013). D'autres types d'études ayant pour but de décrire la perception de la population par rapport aux risques liés aux chauves-souris ont été réalisées en utilisant des questionnaires ou entretiens libres. Ces études incluaient seulement une faible proportion de sujets ayant réellement eu un contact avec une chauve-souris (<25%) et ne permettaient pas d'évaluer les caractéristiques de contact. Kamins *et al*, par exemple, ont décrit la perception de 577 chasseurs de chauves-souris au Ghana (Quinn *et al.* 2014 ; Rego *et al.* 2015 ; Moran *et al.* 2015 ; Kamins *et al.* 2015 ; Anti *et al.* 2015 ; Openshaw *et al.* 2017).

Notre étude a également permis l'analyse de 1716 consultations post-exposition pour des patients exposés aux chauves-souris en métropole pendant la même période. Cette étude utilisant deux sources de données, à la fois animales et humaines, à l'échelle d'un pays entier représente la plus grande étude des interactions hommes – chauves-souris publiée à notre connaissance et s'inscrit dans une approche « une seule santé ». La France est un des seuls pays au monde qui analyse et publie chaque année les données de consultations et de délivrance de traitement post-exposition à l'échelle nationale (Centre National de Référence de la Rage 2016). Cette étude est donc la première à estimer l'incidence des interactions homme – chauves-souris en Europe.

1. Qualité et représentativité de données

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective à partir des données associées aux chauves-souris reçues au CNRR entre 2003 et 2016. Ces chauves-souris représentent un échantillon de toutes les chauves-souris ayant eu un contact avec l'homme pendant la période d'étude mais ne constituent pas un recueil exhaustif. En effet, l'envoi des chauves-souris au CNRR dépend de nombreux facteurs, déclaration de la personne concernée, possibilité d'attraper l'animal et prise en charge par les services vétérinaires locaux (DDPP) pour l'envoi des prélèvements au CNRR. Sur la même période d'étude, le nombre de consultations dans un CAR à la suite d'un contact avec une chauve-souris était systématiquement largement supérieur au nombre de chauves-souris reçues par le CNRR. De plus, pour 10 départements, des consultations post exposition à une chauve-souris ont été signalées au CNRR alors qu'aucune chauve-souris n'a été envoyée pour analyse. Ce résultat suggère des disparités de procédures et de moyens mis en œuvre pour la surveillance de la faune sauvage et en particulier des chauves-souris en fonction des départements. Les deux bases n'incluant pas de données nominatives et n'étant pas reliées, nous n'avons pas eu la possibilité d'identifier les contacts répertoriés dans les deux bases afin d'estimer de façon plus précise le défaut d'exhaustivité de l'estimation de contacts homme – chauves-souris au niveau national. Cependant, bien que n'incluant pas de façon exhaustive l'ensemble des chauves-souris ayant eu un contact avec un homme sur la période d'étude, cette étude représente la plus grosse compilation de chauves-souris ayant eu un contact avec l'homme en Europe et la première en France.

Par ailleurs, en raison du caractère rétrospectif de l'étude, la possibilité de compléter les données manquantes pour les variables étudiées était limitée. La collecte de données a été faite de deux façons différentes décrites dans la section « Matériels et méthodes ». Pour la période 2003 – 2012, la collecte a été faite à l'aide des informations contenues dans les commémoratifs et les données récupérées grâce aux questionnaires complétés auprès des personnes exposées. Un biais de mémoire intrinsèque était potentiellement présent, difficile à quantifier et à maîtriser. Les informations données dépendaient, en grande partie, de la mémoire des individus qui avaient été en contact avec les chauves-souris. Pour la période 2013 – 2016, la base a été complétée uniquement avec les commémoratifs. La non standardisation de la collecte de données entre les deux périodes peut représenter un biais. La possibilité de récupérer plus d'information pendant la période 2003 – 2012 était claire. Même si le biais de mémoire est présent, les informations relatives aux caractéristiques de contact pendant la première période seront plus détaillées que pendant la deuxième. Ce qui peut conduire à un biais de sous-estimation pour les variables relatives à la découverte et au contact du à la quantité limitée d'information consignée sur les commémoratifs pour ces variables pendant la deuxième période.

Le remplissage du fichier commémoratif par les services vétérinaires est aussi une source de biais. Il n'était pas correctement réalisé dans la plupart des cas. De plus, le modèle de la fiche commémorative varie en fonction de la DDPP qui prend en charge la déclaration, ce qui rend difficile la collecte des informations. Cependant, le remplissage de commémoratifs est fait de la même façon pour tous les cas. En revanche, la grande quantité des données manquantes, principalement pour le sexe, l'espèce, le lieu, les horaires, le type de découverte et l'individu qui a découvert la chauve-souris ont constitué un biais important et ont compliqué l'interprétation des résultats obtenus. Elles ont aussi diminué la puissance des tests statistiques.

Le changement de la méthode de classification des espèces des chauves-souris au cours de l'étude est aussi une source de biais. Entre 2003 et 2012 les chauves-souris ont été classées phénotypiquement par un chiroptérologue expert, ensuite elles ont été classées par des analyses phylogénétiques. Le risque d'erreur de classification par l'expert est plus élevé que par analyses génétiques. Néanmoins, en raison de l'expérience très importante du chiroptérologue dans son domaine, le risque d'erreur pendant la classification phénotypique nous semble limité.

Un total de 1716 patients ont consulté dans un CAR après une exposition à une chauve-souris sur la période d'étude. Les patients inclus ne constituent pas la totalité des sujets ayant eu un contact avec une chauve-souris sur le territoire national, en effet l'exhaustivité du recueil des données des CAR n'est pas totale (la transmission des données au CNR par les CAR n'est pas obligatoire et l'exhaustivité des données est estimée supérieure à 80%). Par ailleurs, certains patients ne connaissent pas les risques de transmission virale liés aux chiroptères et ne consultent pas après un contact. Cependant, il a été montré que les différentes alertes liées à la rage relayées par les médias provoquaient un pic de consultations dans les CAR (Lardon *et al.*, 2010). Nous pouvons penser qu'à l'occasion des différentes découvertes de chauve-souris positives sur le territoire et de décès de patient de rage desmodine (2008) certains patients ayant eu un contact plusieurs années auparavant ont pu consulter dans un CAR.

La base de données associée aux patients consultant dans un CAR est complexe. Elle contenait des erreurs de saisie principalement pour les variables type de vaccin, réaction au vaccin, protocole de vaccination et utilisation d'immunoglobulines, ce qui peut représenter un biais et conduire donc à des erreurs d'estimation des paramètres et des résultats. Pour ces variables, plusieurs cases ont par exemple été remplies pour des patients déclarés non traités. Cela est peut-être dû au fait que la saisie dans le logiciel Voozanoo® n'est pas standardisée ou que les nouveaux centres n'ont pas eu une formation adéquate à son utilisation.

2. Caractéristiques générales des chauves-souris et identification de lyssavirus

Dans notre étude, la famille la plus représentée en France métropolitaine pendant la période 2003 – 2016 parmi les chauves-souris ayant été en contact avec l'homme est celle des *Vespertilionidae*, la plupart de contacts ont eu lieu avec les espèces *Eptesicus serotinus* et *Pipistrellus pipistrellus* qui ont été aussi les espèces les plus fréquemment observées dans les études précédentes (Schatz *et al.* 2013, 2014 ; Picard-Meyer *et al.* 2014). Ces espèces sont anthropophiles et peuvent habiter dans les

combles des bâtiments publics et privés (écoles, habitations...), elles n'ont pas besoin de voler pour entrer dans un gîte, elles peuvent se poser et se contenter d'interstices très étroits (joints de dilatation, les caissons de volets roulants ou l'isolation) comme lieu d'habitation (Catto C. M. C. *et al.* 1996 ; Ministère de l'Écologie et SFEPM 2007). Ces espèces sont largement répandues sur tout le territoire métropolitain (« Chauves-souris communes | Vigie Nature » 2016 ; « Sérotine commune | Patrimoine du Morvan » 2018). La *Nyctalus noctula* a été trouvée que dans la moitié nord du pays ce qui est concordant avec les données de la Société Française pour l'Étude et la Protection des Mammifères (2016).

La distribution annuelle du nombre de chauves-souris et de la diversité des espèces reçues ne semble pas varier sur la période d'étude. En revanche, une diminution du nombre d'espèces observées par les chiroptérologues à l'occasion de la surveillance passive a été rapportée à partir de 2009 par le Ministère de la transition écologique. Plusieurs causes pourraient participer à ce déclin : la disparition de leurs habitats, la réduction ou la destruction de leur ressource alimentaire, l'emploi de produit toxiques pour le traitement des charpentes, les dérangements pendant les périodes de mise-bas ou d'hibernation, la destruction directe, les éoliennes et les prédateurs. Dans 40 départements plus de 30% d'espèces sont menacées ou quasi menacées d'extinction. Les départements les plus concernés sont ceux situés à côté de la côte méditerranéenne et au sud-ouest (Ministère de la transition écologique et solidaire 2012).

La dynamique des populations dépend d'un certain nombre de facteurs agissant sur les paramètres qui conduisent à un taux d'accroissement des populations généralement faible, à une grande sensibilité à des facteurs de dégradation et à un lent rétablissement des populations. Les facteurs les plus importants sont le taux de natalité qui varie en fonction de l'espèce, l'abondance de nourriture et sa diversité ; la longévité et le taux de survie de jeunes. Les conditions climatiques et du milieu fréquenté sont aussi importantes. Des espèces comme le Minioptère de Schreibers, le Murin de Capaccini et le Murin du Maghreb sont considérées comme vulnérables. Le Minioptère de Schreibers a subi une forte régression depuis 2002 suite à une épizootie d'origine inconnue et la perte d'environ 60% de sa population. Le Grand rhinolophe (*Rhinolophus ferrumequinum*) et le petit rhinolophe (*Rhinolophus hipposideros*) sont aussi en forte régression dans le Nord du pays. Le Murin de Daubenton (*Myotis daubentonii*), le Murin à oreilles échancrées (*Myotis emarginatus*), la Pipistrelle commune (*Pipistrellus pipistrellus*) et la Pipistrelle de Kuhl (*Pipistrellus kuhlii*), ainsi que la Sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) sont les espèces les plus répandues en France avec une grande quantité d'individus par espèce. Ces espèces anthropophiles sont plus facilement rencontrées que les espèces forestières comme la barbastelle (*Barbastella barbastellus*) (« Les chauves-souris : Menaces » 2009 ; Ministère de l'Écologie et SFEPM 2007). Notre étude collige un nombre relativement faible d'individus et ne permet potentiellement pas de mettre en évidence cette tendance de déclin du nombre et de la diversité d'espèce des chauves-souris.

De façon intéressante, les résultats de l'analyse phylogénétique ont suggéré l'existence de 2 sous-espèces parmi les individus de l'espèce *Pipistrellus kuhlii*. Plusieurs études avaient déjà montré de grandes divergences génétiques parmi les chauves-souris classées phénotypiquement en *Pipistrellus kuhlii* et avaient suggéré l'existence d'un complexe d'espèce (Ibáñez *et al.* 2006; Mayer, Dietz, et Kiefer 2007). Le nombre d'individus inclus dans notre étude étant faible, il sera nécessaire d'effectuer des analyses supplémentaires sur un nombre plus important des chauves-souris classées phénotypiquement dans l'espèce *Pipistrellus kuhlii* afin de confirmer l'existence de ces 2 sous-espèces.

Entre 2003 et 2016, 16 (3,8%) chauves-souris ont été diagnostiquées positives pour la recherche de lyssavirus au CNRR, ce pourcentage est supérieur à celui rapporté par Picard-Meyer en 2014 (1,96% des chauves-souris analysées). Cette étude incluait toutes les chauves-souris issues de la surveillance passive et qui n'avaient pas eu de contact avec l'homme. Les caractéristiques de ces animaux étaient donc possiblement différentes par rapport aux chauves-souris incluses dans notre étude ; il s'agit d'animaux morts ou malades qui n'avaient jamais eu de contact humain adressés au LNR (Anses – Nancy) principalement par les chiroptérologues (Picard-Meyer *et al.*, 2014). Les chauves-souris infectées par un lyssavirus pourraient avoir un comportement différent des chauves-souris saines et avoir tendance à entrer plus fréquemment en contact avec l'homme (perte des capacités d'écholocation, comportement agressif inadapté). Ces différences de comportement pourraient expliquer la proportion plus importante de chauves-souris positives dans notre étude par rapport à l'étude de Picard-Meyer.

Pendant la période d'étude, les virus EBLV-1a (7 cas), EBLV-1b (8 cas) et BBLV (1 cas) ont été isolés. Les chauves-souris positives à EBLV-1a, étaient groupées géographiquement à l'ouest (de nord au sud) de la France. Dans l'étude de Picard-Meyer en 2014 la localisation de ce virus était limitée au sud-ouest de la France et nos données suggèrent donc une extension de la distribution des colonies de sérotines infectées par EBLV-1a vers le nord comme ceci a été montré dans une étude récente (Troupin *et al.*, 2017). Enfin, un cas d'infection par BBLV a été diagnostiqué au CNRR en 2013 chez une chauve-souris *Myotis nattereri* originaire de Savoie. Ce virus avait déjà été isolé chez la même espèce de chauve-souris en 2012 en Moselle (Picard-Meyer *et al.* 2013). *Myotis nattereri* est une espèce généralement sédentaire, cependant, des long déplacements ont été observés pour quelques individus (266 km) (« Protected Bat Species | UNEP/EUROBATS » 2015). La découverte de cette deuxième chauve-souris positive peut donc être expliquée par l'infection de nouvelles colonies de *Myotis nattereri* ou par une migration exceptionnellement longue d'une chauve-souris originaire de Moselle. Depuis d'autres cas ont été diagnostiqués en Europe (Eggerbauer, Troupin, *et al.*, 2017). Trois lignées génétiques ont été identifiées au sein du complexe *Myotis nattereri* en Europe (Ibáñez *et al.*, 2006), cependant les animaux trouvés en 2012 et 2013 n'ont pas fait l'objet d'analyses génétiques pour identifier s'ils appartenaient à la même sous-espèce et donc à la même colonie.

3. Caractéristiques des contacts homme – chauves-souris et distribution saisonnière

La saisonnalité joue un rôle important dans le comportement des chiroptères. Les contacts avec des chauves-souris ont été signalés pendant toutes les saisons. Cependant, pendant l'été les chauves-souris sont plus actives. Elles ont une activité beaucoup plus importante en dehors des gîtes. Elles chassent tout au long de la nuit avec des pics d'activité de chasse au début et fin de nuit (Ministère de l'Écologie et SFEPM 2007). C'est aussi la période des naissances. Pendant cette saison, les sérotines ont tendance à habiter dans des zones urbaines principalement dans des bâtiments (King et OIE - World Organisation for Animal Health 2004) et les pipistrelles sont connues pour être anthropophiles. Pendant l'été, les hommes ont également tendance à pratiquer plus d'activités à l'extérieur y compris le soir et pendant la nuit. Ces facteurs peuvent expliquer la grande fréquence des contacts entre les chauves-souris et l'homme entre mai et septembre. L'augmentation de taux de contacts pendant l'été avait déjà été rapportée par Takumi *et al.* (2009).

La plupart des chauves-souris étaient vivantes au moment du contact et 88 chauves-souris étaient décrites comme malades. Parmi elles, seules 6 étaient positives pour un lyssavirus. Les symptômes présentés par les chauves-souris malades ne sont pas forcément en rapport avec une infection par un lyssavirus. En effet, d'une part les chiroptères peuvent expérimenter une infection non létale et ne pas développer de signes cliniques, d'autre part les étiologies responsables des symptômes des chauves-souris décrites comme malades ou blessées sont nombreuses. Des attaques par des prédateurs comme les chats ou certains animaux sauvages (les chouettes et les hulottes), peuvent être responsables de difficultés à voler et à chasser et d'une perte de poids. Certains produits chimiques présents dans l'environnement sont également toxiques pour les chauves-souris ; les antiparasitaires à base d'ivermectine causent une contamination indirecte. Les insecticides, les métaux lourds et les traitements de charpente peuvent aussi être responsables de des signes cliniques non spécifiques parfois mortels (Ministère de l'Écologie et SFEPM 2007).

La manipulation est à l'origine de la plupart des types de contacts. Les gens ont tendance à s'exposer aux chauves-souris quand elles sont blessées ou en situation de détresse ou pour les faire sortir d'une habitation dans laquelle elles sont entrées accidentellement. Dans ses situations, le contact est le plus souvent lié à une manipulation sans une protection adéquate ou à une morsure réactionnelle à la manipulation. Il est intéressant de noter que la morsure a été le principal type de contact parmi les cas positifs (12/16), bien que la morsure n'ait pas été retrouvée significativement associée à la positivité pour un lyssavirus en analyse multivariée. La tendance des chauves-souris positives à mordre pourrait s'expliquer de deux façons ; la première, les chauves-souris malades pourraient avoir un comportement anormal ou inadapté entraînant plus de prise de risque de contact avec les hommes ou les animaux (difficulté d'écholocation, changement de comportement, désinhibition...). Une autre explication pourrait être une modification de comportement de la chauve-souris malade avec une augmentation de l'agressivité et donc des morsures. De façon intéressante presque un quart des interactions homme – chauves-souris étaient en lien avec un contact initial entre un animal domestique et une chauve-souris. Dans la plupart des cas il s'agissait d'un chat ayant attrapé la

chauve-souris et la ramenant au domicile. Cette situation d'exposition, bien que facilement compréhensible, n'avait jamais été mise en évidence clairement dans les études antérieures.

Dans notre étude, l'espèce de chauves-souris le plus représentée était la pipistrelle commune, cependant 14 des 16 individus positifs étaient des sérotines. Les sérotines sont donc dans notre étude, les chauves-souris les plus souvent diagnostiquées positives pour un lyssavirus. En analyse univariée et multivariée, l'espèce *Eptesicus serotinus* est statistiquement associée à la positivité pour un lyssavirus. La fréquence importante de l'infection par un lyssavirus chez les sérotines communes a déjà été mise en évidence en France, Allemagne et aux Pays-Bas (King et OIE - World Organisation for Animal Health 2004 ; Van der Poel *et al.*, 2005; Takumi *et al.*, 2009 ; Picard-Meyer *et al.*, 2014 ; Schatz *et al.*, 2014). Dans l'étude de Picard-Meyer *et al.*, pendant la période 1989 – 2013, sur 3176 chauves-souris analysées, 48 (1,96%) étaient positives dont 47 sérotines; Van der Poel a retrouvé 251 (21%) sérotines infectées parmi 1219 analysées et Schatz 49 positives parmi 386 *E. serotinus* (5478 chauves-souris totales analysées).

Les sérotines sont considérées comme la seule espèce régulièrement infectée par EBLV-1 et succombant de son infection en France, la découverte de rares spécimens de pipistrelles infectés pouvant être expliquée par la cohabitation fréquente de ces deux espèces de chauves-souris dans la même colonie et la transmission inter-espèce du virus, comme ceci a été très largement observé en Espagne (López-Roig *et al.*, 2014). La différence de prévalence de l'EBLV-1 entre les pipistrelles et les sérotines communes n'est pas bien comprise. Elle pourrait être expliquée par des habitudes et comportements différents entre les deux espèces et aussi possiblement par une différence de susceptibilité à l'infection par EBLV-1.

Le genre femelle a également été identifié dans notre étude comme statistiquement associé à la positivité pour un lyssavirus. Les femelles restent toutes ensemble dans les colonies de maternité pendant la période de mise-bas (juin - aout) alors que les mâles sont généralement exclus de ces colonies entre avril et aout (Ministère de l'Écologie et SFEPM 2007). Cette proximité avec de nombreux autres individus de la colonie de maternité et les contacts étroits entre individus pourraient expliquer une circulation virale plus importante chez les femelles. De plus, la grossesse constitue un état d'immunosuppression qui pourrait également augmenter la susceptibilité des femelles à l'infection pendant le printemps. La prévalence élevée de l'infection par un lyssavirus et la présence d'anticorps seroneutralisants chez les femelles d'*Eptesicus serotinus* ont déjà été décrits (Van der Poel *et al.*, 2005 ; Picard-Meyer *et al.*, 2011). Dans ces deux études, les prévalences chez les femelles étaient significativement plus élevées que chez les mâles, Van der Poel *et al.* ont décrit 25% des femelles testées positives contre 19% de mâles et Picard-Meyer a trouvé 18,6% de femelles présentant des anticorps neutralisants contre 5,6% chez les mâles.

4. Consultations après une exposition aux chauves-souris

Le nombre de consultations dans les CAR après une exposition à une chauve-souris représente une estimation intéressante de l'incidence des contacts homme – chauves-souris sur notre territoire. L'incidence des consultations est estimée à 1,96 pour 10⁶ habitants par année en France métropolitaine. Cette estimation sous-estime probablement l'incidence réelle des contacts en raison d'un défaut d'exhaustivité des données et d'une méconnaissance de la population du risque de transmission de lyssavirus des chauves-souris à l'homme et donc de l'absence potentielle de consultation pour prophylaxie post-exposition. Cependant des patients angoissés n'ayant pas eu de réelles expositions peuvent également avoir consulté un CAR et le nombre de consultations pourrait aussi surévaluer les expositions à risque de transmission. Seules les morsures, griffures et contact direct de salive sur des muqueuses ou sur peau lésée constituent des circonstances de transmission, mais l'évaluation de l'exposition est très difficile dans le cas des chauves-souris car les traces de morsures peuvent être très difficiles à mettre en évidence et les informations données par le patient imprécises. Dans ce contexte, certaines expositions n'entraînant pas de risque de transmission peuvent faire l'objet par mesure de précaution de l'administration d'une prophylaxie post-exposition (par exemple : chauves-souris retrouvée dans une chambre le matin sans trace évidente de morsure ou griffure).

L'étude des caractéristiques des patients consultants dans les CAR nous montre que la plupart des contacts impliquent des adultes jeunes (35 ans en moyenne). Dans notre étude, 54,9% des consultants étaient des hommes, avec un sex-ratio H/F de 1,2. La légère surreprésentation des

hommes n'est pas propre aux expositions aux chauves-souris puisque la même tendance est observée pour les patients consultants suite à une exposition à un chien sur notre territoire (Centre National de Référence de la Rage 2016). Les hommes jeunes ont probablement tendance à être plus souvent exposés aux animaux et notamment aux chauves-souris en France. Ce risque pourrait être expliqué par des raisons professionnelles. En effet, certaines professions exposent potentiellement plus souvent au risque de contact avec des chauves-souris et sont majoritairement occupées par des hommes jeunes (rénovation des bâtiments, construction, travaux forestiers, travaux de nuit...). La plupart des patients recevaient une prophylaxie post-exposition (89,10%) quand ils consultaient après une exposition avec une chauve-souris comme ceci est recommandé par l'OMS et le Haut Comité de Santé Publique en France (HCSP 2013). L'observance au traitement était très bonne avec 82,40% des patients bénéficiant d'un protocole de vaccination complet, cependant le schéma initié ne correspondait au schéma proposé dans les recommandations que dans 53,73% puisque de nombreux patients n'ont pas bénéficié d'injection d'immunoglobulines antirabiques. Ce résultat peut être expliqué par une méconnaissance des recommandations de l'OMS et du HCSP par les professionnels de santé ou par une estimation du risque d'exposition réelle à une chauve-souris faible (vaccination par mesure de précaution même si l'exposition est non avérée de façon formelle).

5. Comparaison des deux bases de données

La distribution temporelle des chauves-souris reçues au CNRR pour recherche de lyssavirus et des consultations signalées par les CAR pendant la période d'étude met en évidence plusieurs pics. Le pic le plus important est observé en 2008 et concerne à la fois la réception de chauves-souris et les consultations dans les CAR. Cette observation peut être expliquée par la médiatisation du décès d'un homme de 42 ans en 2008 atteint de rage d'origine desmodine à Cayenne. Ce patient avait pour habitude de dormir à la belle étoile dans un hamac et avait probablement été mordu par une chauve-souris hématophage. Ce patient était le 1er et seul cas de rage humaine autochtone en France rapporté depuis 1924, la médiatisation de son décès a probablement entraîné une prise de conscience des risques de transmission de lyssavirus en lien avec les chauves-souris dans la population guyanaise mais aussi plus largement en France métropolitaine et expliqué l'augmentation des consultations et des envois de chauves-souris au CNRR.

La répartition annuelle montre également des pics des consultations de niveau moins important pendant les années 2004 et 2013. L'introduction illégale de 3 chiens enragés en provenance du Maroc en 2004 et l'impact médiatique secondaire sur le grand public de ces cas aurait pu entraîner une augmentation du nombre de consultations de façon similaire à ce qui a été décrit pour 2008 (Lardon *et al.*, 2010). En 2013, le seul événement notable a été la découverte d'un nouveau lyssavirus de type BBLV chez une chauve-souris en Savoie. Cette découverte n'a pas été particulièrement médiatisée et n'explique pas complètement à notre sens l'augmentation des consultations.

V. Conclusion

Les contacts entre l'homme et les chauves-souris constituent la principale situation à risque de transmission autochtone de lyssavirus en France métropolitaine. L'étude que nous avons réalisée a permis de répondre à l'objectif principal de description des caractéristiques de contact à risque de transmission des lyssavirus chez l'homme lors d'une exposition à une chauve-souris sur le territoire et aux objectifs secondaires d'analyse des espèces de chauves-souris, de leur répartition géographique et saisonnière, de description des caractéristiques des patients en contact avec un chiroptère et du type de contact.

Cette étude utilisant deux sources de données, à la fois animales et humaines, à l'échelle d'un pays entier représente la plus grande étude des interactions hommes – chauves-souris publiée à notre connaissance et s'inscrit dans une approche « une seule santé ». Nous avons pu estimer la fréquence des interactions homme – chauve-souris et montrer qu'il s'agissait d'un événement rare en France métropolitaine. Dans notre étude, moins de 4% des chauves-souris testées étaient positives et le risque d'être en contact avec une chauve-souris positive reste très faible. Les espèces les plus fréquemment en contact avec les humains et les animaux domestiques étaient les pipistrelles communes (*Pipistrellus pipistrellus*) et les sérotines communes (*Eptesicus serotinus*) de la famille *Vespertilionidae*. Notre étude a contribué à identifier de façon plus précise les régions de circulation virale en fonction des sous-types viraux (EBLV-1a, EBLV-1b et BBLV) en France métropolitaine et à identifier clairement les saisons du printemps et l'été comme la plus favorable aux contacts entre l'homme et les chauves-souris. La manipulation et les morsures représentaient les principaux types de contact entre l'homme et les chauves-souris. De façon intéressante presque un quart des interactions homme – chauves-souris étaient en lien avec un contact initial entre un animal domestique et une chauve-souris. Enfin, les analyses univariées et multivariées ont révélé la relation significative entre la positivité de la chauve-souris et l'espèce *Eptesicus serotinus* et le genre femelle.

L'étude des consultations a permis d'identifier les adultes jeunes comme la population la plus à risque d'être en contact avec une chauve-souris. Dans notre étude, un haut pourcentage de prophylaxie post-exposition à une chauve-souris avec une complétion supérieure à 80% des cas ont été mis en évidence. Néanmoins, l'utilisation de RIG lors de la vaccination est faible, ce qui met en évidence le non respect des recommandations de prise en charge émises par le Haut Conseil de Santé Publique en matière d'usage des RIG.

Ces résultats ouvrent des nouveaux questionnements quant aux espèces des chauves-souris et à la circulation des lyssavirus en métropole. La sensibilité des sérotines communes à l'EBLV-1 peut constituer un nouveau sujet d'étude ainsi que le haut taux de positivité des femelles. Enfin, la détermination de 2 sous-espèces de *Pipistrelles kuhlii* basée sur les analyses génétiques paraît aussi intéressante et mérite d'être approfondie.

Les faiblesses de l'étude permettent d'identifier des axes d'améliorations pour la surveillance des interactions homme – chauves-souris. Une standardisation des commémoratifs récapitulant les informations relatives au contact et à la collecte de données pour les services vétérinaires doivent être améliorées. La formation des personnels des services vétérinaires par rapport au risque de transmission de lyssavirus de chauves-souris à l'homme pourrait également être améliorée. Une formation des médecins en charge des consultations post-exposition pourrait aider à la standardisation de remplissage du logiciel Voozano® et à la diminution des erreurs de saisie. Enfin, l'analyse de raisons pour lesquelles il n'y a pas un respect des recommandations du Haut Conseil de Santé Publique par rapport à l'utilisation de RIG lors d'une prophylaxie post-exposition et mettre en place les mesures correctives pourrait aider à améliorer la prise en charge des patients.

Le nombre important de contacts homme – chauves-souris mis en évidence par notre étude et les types de contact permettent de penser qu'il existe une méconnaissance du grand-public par rapport au risque de transmission de lyssavirus entre les chauves-souris et l'homme. Par ailleurs, les consultations suite à une exposition à une chauve-souris aboutissent à la prescription d'une prophylaxie post-exposition dans presque 90% des cas ce qui représente des dépenses de santé très importantes qui pourraient être évitées. Cette étude devrait permettre d'aider les agences de santé à identifier les personnes et les comportements les plus à risque de contact avec une chauve-souris afin de mieux cibler les messages de santé publique sur les départements les plus concernés, en prenant en compte certaines caractéristiques de la population (âge, sexe, possession d'un carnivore

domestique...). Le rappel au grand-public des mesures à prendre en cas de découverte d'une chauve-souris pourrait permettre de limiter les risques d'exposition humaine et diminuer le recours à la vaccination post-exposition. Les mesures de **protection individuelle avant de toucher un chiroptère** (gants en cuir épais) **ou en cas de découverte dans une habitation** (éteindre tous les lumières et laisser les fenêtres ouvertes) **doivent être rappelées ainsi que les personnes à contacter** (centre de soin, services vétérinaires) (« SFPEM: SOS Trouver Chauves-souris » 2011).

BIBLIOGRAPHIE

- Amador, Lucila I., R. Leticia Moyers Arévalo, Francisca C. Almeida, Santiago A. Catalano, et Norberto P. Giannini. 2016. « Bat Systematics in the Light of Unconstrained Analyses of a Comprehensive Molecular Supermatrix ». *Journal of Mammalian Evolution*, novembre, 1-34. <https://doi.org/10.1007/s10914-016-9363-8>.
- Amengual, B., H. Bourhy, M. López-Roig, et J. Serra-Cobo. 2007. « Temporal Dynamics of European Bat Lyssavirus Type 1 and Survival of Myotis Myotis Bats in Natural Colonies ». *PLOS ONE* 2 (6): e566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000566>.
- . 2008. « Active Monitoring of EBLV Infection in Natural Colonies of the Mouse-Eared Bat (Myotis Myotis) ». *Developments in Biologicals* 131: 547-53.
- Amengual, B, J E Whitby, A King, J S Cobo, et H Bourhy. 1997. « Evolution of European bat lyssaviruses. » *Journal of General Virology* 78 (9): 2319-28. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-78-9-2319>.
- Anti, Priscilla, Michael Owusu, Olivia Agbenyega, Augustina Annan, Ebenezer Kofi Badu, Evans Ewald Nkrumah, Marco Tschapka, Samuel Oppong, Yaw Adu-Sarkodie, et Christian Drostén. 2015. « Human–Bat Interactions in Rural West Africa ». *Emerging Infectious Diseases* 21 (8): 1418-21. <https://doi.org/10.3201/eid2108.142015>.
- Basri, Chaerul, Eko Muhammad Zainal Arifin, Hitoshi Takemae, Yupadee Hengjan, Keisuke Iida, Etih Sudarnika, Abdul Zahid, et al. 2017. « Potential Risk of Viral Transmission from Flying Foxes to Domestic Animals and Humans on the Southern Coast of West Java, Indonesia ». *Journal of Veterinary Medical Science* 79 (9): 1615-26. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0222>.
- Battersby, Jessamy, et UNEP, éd. 2010. *Guidelines for Surveillance and Monitoring of European Bats*. EUROBATs Publication Series 5. Bonn.
- Benavides, Julio A., Elizabeth Rojas Paniagua, Katie Hampson, William Valderrama, et Daniel G. Streicker. 2017. « Quantifying the Burden of Vampire Bat Rabies in Peruvian Livestock ». *PLOS Neglected Tropical Diseases* 11 (12): e0006105. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006105>.
- Birkett, Katherine Merrill, Kayla Shaun Weidman, et Yangshin Woo. 2014. « Vespertilionidae (Evening Bats and Vesper Bats) ». *Animal Diversity Web*. 2014. <http://animaldiversity.org/accounts/Vespertilionidae/>.
- Botvinkin, Alexandr D., Elena M. Poleschuk, Ivan V. Kuzmin, Tatyana I. Borisova, Suren V. Gazaryan, Pamela Yager, et Charles E. Rupprecht. 2003. « Novel Lyssaviruses Isolated from Bats in Russia ». *Emerging Infectious Diseases* 9 (12): 1623-25. <https://doi.org/10.3201/eid0912.030374>.
- Bourhy, H., L. Dacheux, P. Parize, et E. Martin. 2017. « Rapport d'activité ».
- Bourhy, H., B. Kissi, M. Lafon, D. Sacramento, et N. Tordo. 1992. « Antigenic and Molecular Characterization of Bat Rabies Virus in Europe. » *Journal of Clinical Microbiology* 30 (9): 2419-26.
- Bourhy, Hervé, Laurent Dacheux, et Perrine Parize. Non publié. « La rage et les lyssavirus ». In *REMIC*.
- Bruyère-Masson, Virginie, Hervé Bourhy, et François Moutou. 2002. « La rage des Chiroptères en France ». *Séance exceptionnelle du jeudi 17 octobre 2002*.
- Burns, L., V. Hutzley, et Z. Laubach. 2014. « Phyllostomidae (New World Leaf-Nosed Bats) ». *Animal Diversity Web*. 2014. <http://animaldiversity.org/accounts/Phyllostomidae/>.
- Calisher, Charles H., James E. Childs, Hume E. Field, Kathryn V. Holmes, et Tony Schountz. 2006. « Bats: Important Reservoir Hosts of Emerging Viruses ». *Clinical Microbiology Reviews* 19 (3): 531-45. <https://doi.org/10.1128/CMR.00017-06>.
- Catto C. M. C., Hutson A. M., Racey P. A., et Stephenson P. J. 1996. « Foraging behaviour and habitat use of the serotine bat (Eptesicus serotinus) in southern England ». *Journal of Zoology* 238 (4): 623-33. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.1996.tb05419.x>.
- Ceballos, Nidia Aréchiga, Sonia Vázquez Morón, José M. Berciano, Olga Nicolás, Carolina Aznar López, Javier Juste, Cristina Rodríguez Nevado, Álvaro Aguilar Setién, et Juan E. Echevarría. 2013. « Novel Lyssavirus in Bat, Spain ». *Emerging Infectious Diseases* 19 (5): 793-95. <https://doi.org/10.3201/eid1905.121071>.
- Centre National de Référence de la Rage, CNRR. 2016. « Rapports d'activité et bulletins ». Institut Pasteur. 17 décembre 2016. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>.

- « Chauves-souris communes | Vigie Nature ». 2016. 2016. <http://vigienature.mnhn.fr/page/chauves-souris-communes>.
- Dacheux, L., P. Parize, et H. Bourhy. 2017. « Virus de la rage ». */data/traites/bio/emb-74970/*, juillet. <https://www.elsevier.fr/article/1130690/arbre>.
- Dacheux, Laurent, Florence Larrous, Alexandra Mailles, Didier Boisseleau, Olivier Delmas, Charlotte Biron, Christiane Bouchier, et al. 2009. « European Bat Lyssavirus Transmission among Cats, Europe ». *Emerging Infectious Diseases* 15 (2): 280-84. <https://doi.org/10.3201/eid1502.080637>.
- Dato, Virginia M., Enzo R. Campagnolo, Jonah Long, et Charles E. Rupprecht. 2016. « A Systematic Review of Human Bat Rabies Virus Variant Cases: Evaluating Unprotected Physical Contact with Claws and Teeth in Support of Accurate Risk Assessments ». *PLOS ONE* 11 (7): e0159443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159443>.
- Eggerbauer, Elisa, Florian Pfaff, Stefan Finke, Dirk Höper, Martin Beer, Thomas C. Mettenleiter, Tobias Nolden, Jens-Peter Teifke, Thomas Müller, et Conrad M. Freuling. 2017. « Comparative analysis of European bat lyssavirus 1 pathogenicity in the mouse model ». *PLoS neglected tropical diseases* 11 (6): e0005668.
- Eggerbauer, Elisa, Cécile Troupin, Karsten Passior, Florian Pfaff, Dirk Höper, Antonie Neubauer-Juric, Stephanie Haberl, et al. 2017. « Chapter Eight - The Recently Discovered Bokeloh Bat Lyssavirus: Insights Into Its Genetic Heterogeneity and Spatial Distribution in Europe and the Population Genetics of Its Primary Host ». In *Advances in Virus Research*, édité par Martin Beer et Dirk Höper, 99:199-232. In *Loeffler's Footsteps – Viral Genomics in the Era of High-Throughput Sequencing*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2017.07.004>.
- « Eptesicus serotinus | UNEP/EUROBATS ». 2015. 2015. http://www.eurobats.org/about_eurobats/protected_bat_species/eptesicus_serotinus.
- Fooks, A. R., S. M. Brookes, N. Johnson, L. M. McElhinney, et A. M. Hutson. 2003. « European bat lyssaviruses: an emerging zoonosis. » *Epidemiology and Infection* 131 (3): 1029-39.
- Freuling, Conrad M., Martin Beer, Franz J. Conraths, Stefan Finke, Bernd Hoffmann, Barbara Keller, Jeannette Kliemt, et al. 2011. « Novel Lyssavirus in Natterer's Bat, Germany ». *Emerging Infectious Diseases* 17 (8): 1519-22. <https://doi.org/10.3201/eid1708.110201>.
- George, Dylan B., Colleen T. Webb, Matthew L. Farnsworth, Thomas J. O'Shea, Richard A. Bowen, David L. Smith, Thomas R. Stanley, Laura E. Ellison, et Charles E. Rupprecht. 2011. « Host and Viral Ecology Determine Bat Rabies Seasonality and Maintenance ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (25): 10208-13. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010875108>.
- Hampson, Katie, Laurent Coudeville, Tiziana Lembo, Maganga Sambo, Alexia Kieffer, Michaël Attlan, Jacques Barrat, et al. 2015. « Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies ». *PLOS Neglected Tropical Diseases* 9 (4): e0003709. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003709>.
- Han, Hui-Ju, Hong-ling Wen, Chuan-Min Zhou, Fang-Fang Chen, Li-Mei Luo, Jian-wei Liu, et Xue-Jie Yu. 2015. « Bats as reservoirs of severe emerging infectious diseases ». *Virus Research* 205 (Supplement C): 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2015.05.006>.
- HCSP. 2013. « Vaccinations contre la rage et prophylaxie post-exposition. Recommandations ». Paris: Haut Conseil de la Santé Publique. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=316>.
- Ibáñez, Carlos, Juan L. García-Mudarra, Manuel Ruedi, Benoît Stadelmann, et Javier Juste. 2006. « The Iberian contribution to cryptic diversity in European bats ». *Acta Chiropterologica* 8 (2): 277-97. [https://doi.org/10.3161/1733-5329\(2006\)8\[277:TICTCD\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.3161/1733-5329(2006)8[277:TICTCD]2.0.CO;2).
- « International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) ». 2018. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). 2018. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdoviridae/795/genus-lyssavirus.
- IUCN. 2008a. « Eptesicus Serotinus: Hutson, A.M., Spitzenberger, F., Aulagnier, S., Alcalde, J.T., Csorba, G., Bumrungsri, S., Francis, C., Bates, P., Gumal, M., Kingston, T. & Benda, P.: The IUCN Red List of Threatened Species 2008: E.T7911A12867244 ». International Union for Conservation of Nature. <https://doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T7911A12867244.en>.
- . 2008b. « Hipposideros Commersoni: Andriafidison, D, Cardiff, S.G., Goodman, S.M., Hutson, A.M., Jenkins, R.K.B., Kofoky, A.F., Racey, P.A., Ranivo, J., Rattrimomanarivo, F.H. & Razafimanahaka, H.J.: The IUCN Red List of Threatened Species 2008: E.T10120A3168011 ». International Union for Conservation of Nature. <https://doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T10120A3168011.en>.

- . 2008c. « Pipistrellus Pipistrellus: Hutson, A.M., Spitzenberger, F., Aulagnier, S., Coroiu, I., Karataş, A., Juste, J., Paunovic, M., Palmeirim, J. & Benda, P.: The IUCN Red List of Threatened Species 2008: E.T17317A6968203 ». International Union for Conservation of Nature. <https://doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T17317A6968203.en>.
- . 2016a. « Murina Leucogaster: Stubbe, M., Ariunbold, J., Buuveibaatar, V., Dorjderem, S., Monkhzul, T., Otgonbaatar, M., Tsogbadrakh, M., Francis, C.M., Bates, P.J.J. & Csorba, G.: The IUCN Red List of Threatened Species 2016: E.T13943A22093328 ». International Union for Conservation of Nature. <https://doi.org/10.2305/IUCN.UK.2016-2.RLTS.T13943A22093328.en>.
- . 2016b. « Myotis Blythii: Juste, J. & Paunović, M.: The IUCN Red List of Threatened Species 2016: E.T14124A22053297 ». International Union for Conservation of Nature. <https://doi.org/10.2305/IUCN.UK.2016-2.RLTS.T14124A22053297.en>.
- Johnson, N., A. Vos, C. Freuling, N. Tordo, A. R. Fooks, et T. Müller. 2010. « Human rabies due to lyssavirus infection of bat origin ». *Veterinary Microbiology* 142 (3): 151-59. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.02.001>.
- Kamins, Alexandra O., J. Marcus Rowcliffe, Yaa Ntiamo-Baidu, Andrew A. Cunningham, James L. N. Wood, et Olivier Restif. 2015. « Characteristics and Risk Perceptions of Ghanaians Potentially Exposed to Bat-Borne Zoonoses through Bushmeat ». *EcoHealth* 12 (1): 104-20. <https://doi.org/10.1007/s10393-014-0977-0>.
- Kerbiriou, Christian, Jean-Francois Julien, Laurent Arthur, Marion Depraetère, Michèle Lemaire, Isabelle Le Viol, Romain Lorrillière, et al. 2014. « Suivi national des chauves-souris communes et retombées locales ».
- Kessels, Jocelyn A, Sergio Recuenco, Ana Maria Navarro-Vela, Raffy Deray, Marco Vigilato, Hildegund Ertl, David Durrheim, et al. 2017. « Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review ». *Bulletin of the World Health Organization* 95 (3): 210-219C. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.173039>.
- King, Arthur Alfred, et OIE - World Organisation for Animal Health, éd. 2004. *Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin: A Testament to Rabies by Dr. Arthur A. King*. Paris: OIE.
- Kuzmin, I., A. Botvinkin, S. Rybin, et A. Baialiev. 1992. « A lyssavirus with an unusual antigenic structure isolated from a bat in southern Kyrgyzstan ». *Voprosy virusologii* 37 (5-6): 256-59.
- Kuzmin, Ivan V., Anne E. Mayer, Michael Niezgoda, Wanda Markotter, Bernard Agwanda, Robert F. Breiman, et Charles E. Rupprecht. 2010. « Shimoni bat virus, a new representative of the Lyssavirus genus ». *Virus Research* 149 (2): 197-210. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.01.018>.
- Kuzmin, Ivan V., Lillian A. Orciari, Yohko T. Arai, Jean S. Smith, Cathleen A. Hanlon, Yosuke Kameoka, et Charles E. Rupprecht. 2003. « Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences ». *Virus Research* 97 (2): 65-79. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(03\)00217-X](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(03)00217-X).
- Lardon, Zélie, Laurence Watier, Audrey Brunet, Claire Bernède, Maryvonne Goudal, Laurent Dacheux, Yolande Rotivel, Didier Guillemot, et Hervé Bourhy. 2010. « Imported Episodic Rabies Increases Patient Demand for and Physician Delivery of Antirabies Prophylaxis ». *PLOS Neglected Tropical Diseases* 4 (6): e723. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000723>.
- Leonova, Galina N., Larisa M. Somova, Sergei I. Belikov, Il'ya G. Kondratov, Natalya G. Plekhova, Natalya V. Krylova, Elena V. Pavlenko, Mikhail P. Tiunov, et Sergey E. Tkachev. 2013. « The Fatal Case of Lyssavirus Encephalitis in the Russian Far East ». *Encephalitis*. <https://doi.org/10.5772/52869>.
- « Les chauves-souris: Les chauves-souris d'Europe ». 2009. 2009. <http://www.museum-bourges.net/chauve-souris-en-europe-35.html>.
- « Les chauves-souris: Menaces ». 2009. 2009. <http://www.museum-bourges.net/chauve-souris-menaces-38.html>.
- « Liste des espèces de Chiroptères présentes en France « Chiroblog ». 2018. 2018. <http://chiroptera.fr/communaute/chiroblog/liste-des-especes-de-chiropteres-presentes-en-france/>.
- Liu, Ye, Shoufeng Zhang, Jinghui Zhao, Fei Zhang, et Rongliang Hu. 2013. « Isolation of Irkut Virus from a Murina Leucogaster Bat in China ». *PLOS Neglected Tropical Diseases* 7 (3): e2097. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002097>.

- Lopez, Augusto, Percy Miranda, Edgar Tejada, et D. B. Fishbein. 1992. « Outbreak of human rabies in the Peruvian jungle ». *The Lancet*, Originally published as Volume 1, Issue 8790, 339 (8790): 408-11. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90088-K](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90088-K).
- López-Roig, Marc, Hervé Bourhy, Rachel Lavenir, et Jordi Serra-Cobo. 2014. « Seroprevalence Dynamics of European Bat Lyssavirus Type 1 in a Multispecies Bat Colony ». *Viruses* 6 (9): 3386-99. <https://doi.org/10.3390/v6093386>.
- Luzynski, K., E. Sluzas, et M. Wallen. 2009. « Pteropodidae (Old World Fruit Bats) ». *Animal Diversity Web*. 2009. <http://animaldiversity.org/accounts/Pteropodidae/>.
- Marston, Denise A., Richard J. Ellis, Emma L. Wise, Nidia Aréchiga-Ceballos, Conrad M. Freuling, Ashley C. Banyard, Lorraine M. McElhinney, et al. 2017. « Complete Genome Sequence of Lleida Bat Lyssavirus ». *Genome Announcements* 5 (2): e01427-16. <https://doi.org/10.1128/genomeA.01427-16>.
- Mayer, Frieder, Christian Dietz, et Andreas Kiefer. 2007. « Molecular species identification boosts bat diversity ». *Frontiers in Zoology* 4 (février): 4. <https://doi.org/10.1186/1742-9994-4-4>.
- McElhinney, Lorraine M., Denise A. Marston, Emma L. Wise, Conrad M. Freuling, Hervé Bourhy, Reto Zanoni, Torfinn Moldal, et al. 2018. « Molecular Epidemiology and Evolution of European Bat Lyssavirus 2 ». *International Journal of Molecular Sciences* 19 (1): 156. <https://doi.org/10.3390/ijms19010156>.
- Messenger, Sharon L., Jean S. Smith, et Charles E. Rupprecht. 2002. « Emerging Epidemiology of Bat-Associated Cryptic Cases of Rabies in Humans in the United States ». *Clinical Infectious Diseases* 35 (6): 738-47. <https://doi.org/10.1086/342387>.
- Ministère de la transition écologique et solidaire. 2012. « Les populations de chauves-souris en France métropolitaine ». Les populations de chauve souris en France métropolitaine [Indicateurs & Indices, Environnement, Données de synthèse sur la biodiversité, État de la biodiversité ordinaire et remarquable]: Observation et statistiques. mai 2012. <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/indicateurs-indices/f/1964/1115/populations-chauve-souris-france-metropolitaine-1.html>.
- Ministère de l'Écologie, et SFÉPM. 2007. « Plan national de restauration des chiroptères en France métropolitaine 2008 - 2012 ». http://www.plan-actions-chiropteres.fr/IMG/plan_restoration_chiropteres_final.pdf.
- Montaño Hirose, J. A., H. Bourhy, et M. Lafon. 1990. « A reduced panel of anti-nucleocapsid monoclonal antibodies for bat rabies virus identification in Europe ». *Research in Virology* 141 (5): 571-81. [https://doi.org/10.1016/0923-2516\(90\)90088-Z](https://doi.org/10.1016/0923-2516(90)90088-Z).
- Moran, David, Patricia Juliao, Danilo Alvarez, Kim A Lindblade, James A Ellison, Amy T Gilbert, Brett Petersen, Charles Rupprecht, et Sergio Recuenco. 2015. « Knowledge, Attitudes and Practices Regarding Rabies and Exposure to Bats in Two Rural Communities in Guatemala ». *BMC Research Notes* 8 (1). <https://doi.org/10.1186/s13104-014-0955-1>.
- Mulheisen, Michael, et Rebecca Anderson. 2001. « Desmodus Rotundus (Vampire Bat) ». *Animal Diversity Web*. 2001. http://animaldiversity.org/accounts/Desmodus_rotundus/.
- Nokireki, T., N. Tammiranta, U.-M. Kokkonen, T. Kantala, et T. Gadd. 2018. « Tentative Novel Lyssavirus in a Bat in Finland ». *Transboundary and Emerging Diseases*, février, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/tbed.12833>.
- Nuñez S., Fernando, Miriam Favi C., Santiago Urcela V., Carlos Sepulveda C., et Fernando Fabrega G. 1987. « Rabia Silvestre En Murciélagos Insectivoros En Chile ». *PAHO/WHO Institutional Repository*. <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/18008>.
- « OMS | Rage ». 2017. WHO. septembre 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/fr/>.
- Openshaw, J. J., S. Hegde, H. M. S. Sazzad, S. U. Khan, M. J. Hossain, J. H. Epstein, P. Daszak, E. S. Gurley, et S. P. Luby. 2017. « Bat Hunting and Bat-Human Interactions in Bangladeshi Villages: Implications for Zoonotic Disease Transmission and Bat Conservation ». *Transboundary and Emerging Diseases* 64 (4): 1287-93. <https://doi.org/10.1111/tbed.12505>.
- Organisation mondiale de la Santé. 2013. *WHO Expert Consultation on Rabies: Second Report*. World Health Organization.
- . 2017. « WHO | Rabies vaccines and immunoglobulins: WHO position ». WHO. 2017. http://www.who.int/rabies/resources/who_cds_ntd_nzd_2018.04/en/.
- Organisation Mondiale de Santé animale, OIE. 2017. « Manuel des test de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres 2017 ». 2017. <http://www.oie.int/fr/normes-internationales/manuel-terrestre/acces-en-ligne/>.
- Paterson, Beverley J., Michelle T. Butler, Keith Eastwood, Patrick M. Cashman, Alison Jones, et David N. Durrheim. 2014. « Cross sectional survey of human-bat interaction in Australia: public

- health implications ». *BMC Public Health* 14 (janvier): 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-58>.
- Paweska, Janusz T., Lucille H. Blumberg, Charl Liebenberg, Richard H. Hewlett, Antoinette A. Grobbelaar, Patricia A. Leman, Janice E. Croft, Louis H. Nel, Louise Nutt, et Robert Swanepoel. 2006. « Fatal Human Infection with Rabies-related Duvenhage Virus, South Africa ». *Emerging Infectious Diseases* 12 (12): 1965-67. <https://doi.org/10.3201/eid1212.060764>.
- Picard-Meyer, E, Jacques Barrat, Marine Wasniewski, Alexander Wandeler, Susan Nadin-Davis, J P Lowings, Anthony Fooks, Lorraine Mcelhinney, V Bruyère, et Florence Cliquet. 2005. *Epidemiology of rabid bats in France, 1989 to 2002*. Vol. 155. <https://doi.org/10.1136/vr.155.24.774>.
- Picard-Meyer, E, N Stroucken, A Servat, et F Cliquet. 2017. « Surveillance de la rage de chauves-souris en France métropolitaine ». In . Institut Pasteur, Paris.
- Picard-Meyer, Evelyne, Marie-Jo Dubourg-Savage, Laurent Arthur, Michel Barataud, David Bécu, Sandrine Bracco, Christophe Borel, et al. 2011. « Active surveillance of bat rabies in France: A 5-year study (2004–2009) ». *Veterinary Microbiology* 151 (3): 390-95. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.03.034>.
- Picard-Meyer, Evelyne, Emmanuelle Robardet, Laurent Arthur, Gérald Larcher, Christine Harbusch, Alexandre Servat, et Florence Cliquet. 2014. « Bat Rabies in France: A 24-Year Retrospective Epidemiological Study ». *PLOS ONE* 9 (6): e98622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098622>.
- Picard-Meyer, Evelyne, Alexandre Servat, Emmanuelle Robardet, Marie Moinet, Christophe Borel, et Florence Cliquet. 2013. « Isolation of Bokeloh Bat Lyssavirus in Myotis Nattereri in France ». *Archives of Virology* 158 (11): 2333-40. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1747-y>.
- Picard-Meyer, Evelyne, Alexandre Servat, Marine Wasniewski, Matthieu Gaillard, Christophe Borel, et Florence Cliquet. 2017. « Bat Rabies Surveillance in France: First Report of Unusual Mortality among Serotine Bats ». *BMC Veterinary Research* 13 (1). <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1303-1>.
- Pons-Salort, Margarita, Jordi Serra-Cobo, Flora Jay, Marc López-Roig, Rachel Lavenir, Didier Guillemot, Véronique Letort, Hervé Bourhy, et Lulla Opatowski. 2014. « Insights into Persistence Mechanisms of a Zoonotic Virus in Bat Colonies Using a Multispecies Metapopulation Model ». *PLOS ONE* 9 (4): e95610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095610>.
- « Protected Bat Species | UNEP/EUROBATS ». 2015. 2015. http://www.eurobats.org/about_eurobats/protected_bat_species.
- Quinn, Emma K., Peter D. Massey, Keren Cox-Witton, Beverley J. Paterson, Keith Eastwood, et David N. Durrheim. 2014. « Understanding human–bat interactions in NSW, Australia: improving risk communication for prevention of Australian bat lyssavirus ». *BMC veterinary research* 10 (1): 144.
- Racey, P. A., A. M. Hutson, et P. H. C. Lina. 2013. « Bat Rabies, Public Health and European Bat Conservation ». *Zoonoses and Public Health* 60 (1): 58-68. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2012.01533.x>.
- Rego, Karlla Morganna da Costa, Caio Graco Zeppelini, Luiz Carlos Serramo Lopez, et Rômulo Romeu Nóbrega Alves. 2015. « Assessing human-bat interactions around a protected area in northeastern Brazil ». *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 11 (novembre): 80. <https://doi.org/10.1186/s13002-015-0058-7>.
- Ribadeau-Dumas, Florence, Laurent Dacheux, et Hervé Bourhy. 2013. « La rage ». *médecine/sciences* 29 (1): 47-55. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013291013>.
- Rodhain, F. 2015. « Chauves-Souris et Virus: Des Relations Complexes ». *Bulletin de La Société de Pathologie Exotique* 108 (4): 272-89. <https://doi.org/10.1007/s13149-015-0448-z>.
- Rotivel, Y., M. Goudal, P. Perrin, et N. Tordo. 2002. « Une histoire de la vaccination contre la rage ». *Virologie* 6 (2): 89-104.
- Rotiyel, Yolande. 1995. « La rage — Importance actuelle en santé publique ». *Annales de l'Institut Pasteur / Actualités* 6 (2): 100-109. [https://doi.org/10.1016/0924-4204\(96\)83613-4](https://doi.org/10.1016/0924-4204(96)83613-4).
- Rupprecht, Charles E., Cathleen A. Hanlon, et Thiravat Hemachudha. 2002. « Rabies re-examined ». *The Lancet infectious diseases* 2 (6): 327–343.
- Schatz, Juliane, A. R. Fooks, L. McElhinney, D. Horton, J. Echevarria, S. Vázquez-Moron, E. A. Kooi, T. B. Rasmussen, T. Müller, et C. M. Freuling. 2013. « Bat Rabies Surveillance in Europe: Bat

- Rabies Surveillance in Europe ». *Zoonoses and Public Health* 60 (1): 22-34. <https://doi.org/10.1111/zph.12002>.
- Schatz, Juliane, Conrad Martin Freuling, Ernst Auer, Hooman Goharriz, Christine Harbusch, Nicholas Johnson, Ingrid Kaipf, et al. 2014. « Enhanced Passive Bat Rabies Surveillance in Indigenous Bat Species from Germany - A Retrospective Study ». *PLOS Neglected Tropical Diseases* 8 (5): e2835. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002835>.
- Schneider, Maria Cristina, Phyllis Catharina Romijn, Wilson Uieda, Hugo Tamayo, Daniela Fernandes da Silva, Albino Belotto, Jarbas Barbosa da Silva, et Luis Fernando Leanes. 2009. « Rabies Transmitted by Vampire Bats to Humans: An Emerging Zoonotic Disease in Latin America? » *Revista Panamericana de Salud Pública* 25 (mars): 260-69. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892009000300010>.
- « Sérotine commune | Patrimoine du Morvan ». 2018. 2018. <http://www.patrimoinedumorvan.org/nature/mammiferes/serotine-commune>.
- Serra-Cobo, Jordi, Blanca Amengual, Carlos Abellán, et Hervé Bourhy. 2002. « European Bat Lyssavirus Infection in Spanish Bat Populations ». *Emerging Infectious Diseases* 8 (4): 413-20. <https://doi.org/10.3201/eid0804.010263>.
- Serra-Cobo, Jordi, Marc López-Roig, Magdalena Seguí, Luisa Pilar Sánchez, Jacint Nadal, Miquel Borrás, Rachel Lavenir, et Hervé Bourhy. 2013. « Ecological Factors Associated with European Bat Lyssavirus Seroprevalence in Spanish Bats ». *PLOS ONE* 8 (5): e64467. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064467>.
- « SFEPM: SOS Trouver Chauves-Souris ». 2011. 2011. <https://www.sfepm.org/SOSTrouverChiropteres.htm>.
- Singh, Rajendra, Karam Pal Singh, Susan Cherian, Mani Saminathan, Sanjay Kapoor, G. B. Manjunatha Reddy, Shibani Panda, et Kuldeep Dhama. 2017. « Rabies - Epidemiology, Pathogenesis, Public Health Concerns and Advances in Diagnosis and Control: A Comprehensive Review ». *The Veterinary Quarterly* 37 (1): 212-51. <https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1343516>.
- Société Française pour l'Étude et la Protection des Mammifères. 2016. « Cartes de répartition métropolitaine des sites d'hibernation et de parturition d'espèces suivies ». <https://www.sfepm.org/pdf/Posters%20Bourges%2025%20ans.pdf>.
- Takumi, K., P. H. C. Lina, W. H. M. Van Der Poel, J. A. Kramps, et J. W. B. Van Der Giessen. 2009. « Public Health Risk Analysis of European Bat Lyssavirus Infection in The Netherlands ». *Epidemiology & Infection* 137 (6): 803-9. <https://doi.org/10.1017/S0950268807000167>.
- Teeling, Emma C., Mark S. Springer, Ole Madsen, Paul Bates, Stephen J. O'Brien, et William J. Murphy. 2005. « A Molecular Phylogeny for Bats Illuminates Biogeography and the Fossil Record ». *Science (New York, N.Y.)* 307 (5709): 580-84. <https://doi.org/10.1126/science.1105113>.
- Thiel, Pieter-Paul A. M. van, Rob M. A. de Bie, Filip Eftimov, Robert Tepaske, Hans L. Zaaijer, Gerard J. J. van Doornum, Martin Schutten, et al. 2009. « Fatal Human Rabies Due to Duvenhage Virus from a Bat in Kenya: Failure of Treatment with Coma-Induction, Ketamine, and Antiviral Drugs ». *PLOS Neglected Tropical Diseases* 3 (7): e428. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000428>.
- Tordo, Noel, et Olivier Poch. 1988. « Structure of Rabies Virus ». In *Rabies*, 25-45. Developments in Veterinary Virology. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1755-5_2.
- Troupin, Cécile, Evelyne Picard-Meyer, Simon Dellicour, Isabelle Casademont, Lauriane Kergoat, Anthony Lepelletier, Laurent Dacheux, et al. 2017. « Host Genetic Variation Does Not Determine Spatio-Temporal Patterns of European Bat 1 Lyssavirus ». *Genome Biology and Evolution* 9 (11): 3202-13. <https://doi.org/10.1093/gbe/evx236>.
- Udow, Sean J., Ruth Ann Marrie, et Alan C. Jackson. 2013. « Clinical Features of Dog- and Bat-Acquired Rabies in Humans ». *Clinical Infectious Diseases* 57 (5): 689-96. <https://doi.org/10.1093/cid/cit372>.
- Van der Poel, Wim H.M., Reina Van der Heide, Elisabeth R.A.M. Verstraten, Katsuhisa Takumi, Peter H.C. Lina, et Johannes A. Kramps. 2005. « European Bat Lyssaviruses, the Netherlands ». *Emerging Infectious Diseases* 11 (12): 1854-59. <https://doi.org/10.3201/eid1112.041200>.
- Venters, Homer, Warren Hoffert, et James Scatterday. 1954. « Rabies in Bats in Florida ». *American Journal of Public Health* 44 (février): 182-85.
- Warrilow, D. 2006. *The World of Rhabdoviruses*. Springer Science & Business Media.
- Weinstein, Bret, et Phil Myers. 2001. « Nycteridae (Slit-Faced Bats) ». Animal Diversity Web. 2001. <http://animaldiversity.org/accounts/Nycteridae/>.

Yang, Dong-Kun, Ha-Hyun Kim, Kyung-Woo Lee, et Jae-Young Song. 2013. « The Present and Future of Rabies Vaccine in Animals ». *Clinical and Experimental Vaccine Research* 2 (1): 19-25. <https://doi.org/10.7774/cevr.2013.2.1.19>.

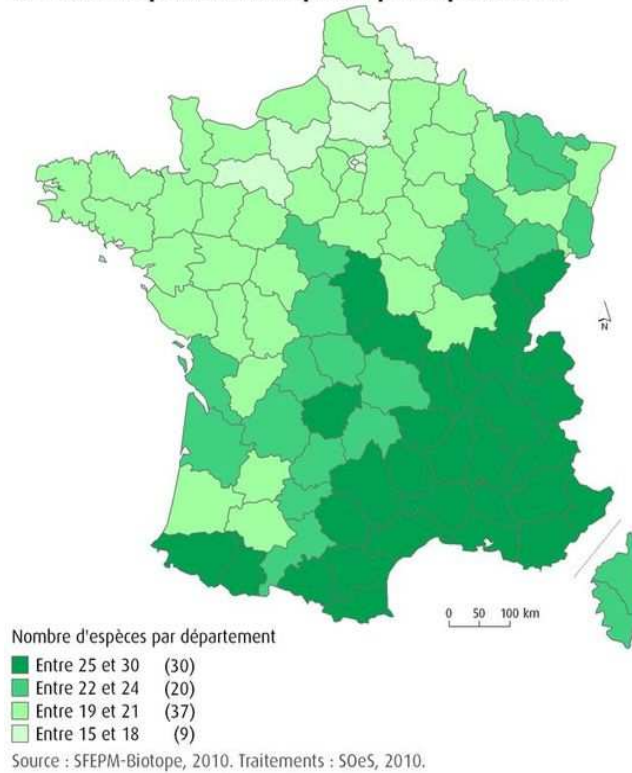
ANNEXES

Annexe 1. Liste des espèces de chiroptères en France (« Liste des espèces de Chiroptères présentes en France « Chiroblog » 2018)

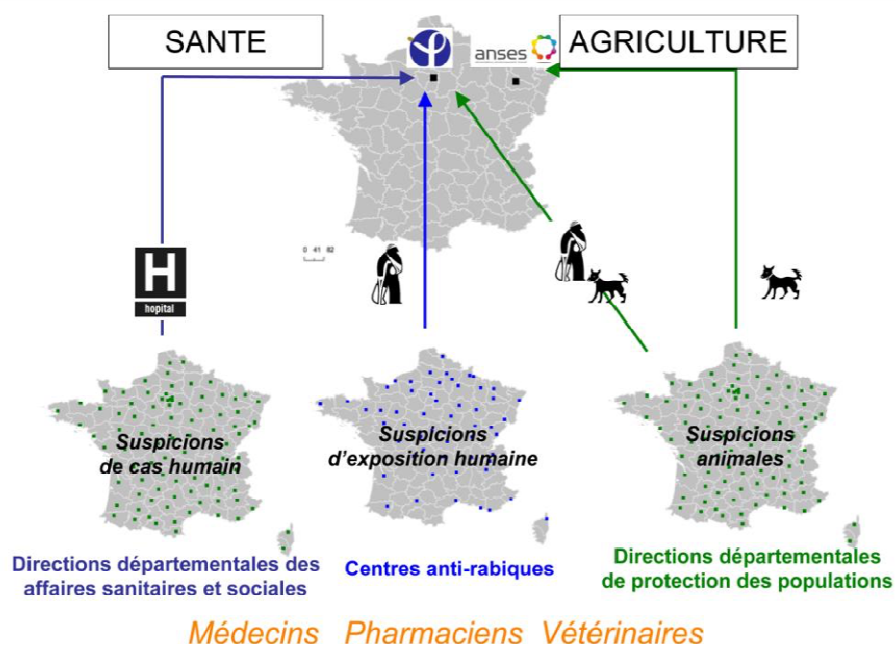
- Rhinolophidae :
 - *Rhinolophus hipposideros* Bechstein, 1800 – Petit rhinolophe
 - *Rhinolophus ferrumequinum* Schreber, 1774 – Grand rhinolophe
 - *Rhinolophus euryale* Blasius, 1853 – Rhinolophe euryale
 - *Rhinolophus mehelyi* Mastchie, 1901 – Rhinolophe de Mehely
- Vespertilionidae :
 - *Myotis daubentonii* Kuhl, 1817 – Murin de Daubenton, synonyme : *Myotis nathalinae* Tupinier, 1977
 - *Myotis capaccinii* Bonaparte, 1837 – Murin de Capaccini
 - *Myotis dasycneme* Boie, 1825 – Murin des marais
 - *Myotis brandtii* Eversmann, 1845 – Murin de Brandt
 - *Myotis mystacinus* Kuhl, 1817 – Murin à moustaches
 - *Myotis alcathoe* von Helvesen & Heller, 2001 – Murin d'Alcathoe
 - *Myotis emarginatus* Geoffroy, 1806 – Murin à oreilles échancrées
 - *Myotis nattereri* Kuhl, 1817 – Murin de Natterer
 - *Myotis escaleraei* Cabrera 1904 – Murin d'Escaleraei
 - *Myotis bechsteinii* Kuhl, 1817 – Murin de Bechstein
 - *Myotis myotis* Borkhausen, 1797 – Grand murin
 - *Myotis blythii* Tomes, 1857 – Petit murin
 - *Myotis punicus* Felten, 1977 – Murin du Maghreb
 - *Nyctalus noctula* Schreber, 1774 – Noctule commune
 - *Nyctalus leisleri* Kuhl, 1817 – Noctule de Leisler
 - *Nyctalus lasiopterus* Schreber, 1780 – Grande noctule
 - *Eptesicus serotinus* Schreber, 1774 – Sérotine commune
 - *Eptesicus nilssonii* Keyserling & Blasius, 1839 – Sérotine de Nilsson
 - *Vespertilio murinus* Linnaeus, 1758 – Sérotine bicolore
 - *Pipistrellus pipistrellus* Schreber, 1774 – Pipistrelle commune
 - *Pipistrellus pygmaeus* Leach, 1825 – Pipistrelle pygmée, synonyme : *Pipistrellus mediterraneus* Cabrera, 1904
 - *Pipistrellus nathusii* Keyserling & Blasius, 1839 – Pipistrelle de Nathusius
 - *Pipistrellus kuhlii* Kuhl, 1817 – Pipistrelle de Kuhl
 - *Hypsugo savii* Bonaparte, 1837 – Pipistrelle de Savi
 - *Plecotus auritus* Linnaeus, 1758 – Oreillard roux
 - *Plecotus austriacus* Fischer, 1829 – Oreillard gris
 - *Plecotus macrobullaris* Kuszajkin, 1965 – Oreillard alpin, synonymes : *Plecotus alpinus* Kiefer & Veith, 2002 et *Plecotus microdontus* Spitzenberger, 2002
 - *Barbastella barbastellus* Schreber, 1774 – Barbastelle
- Miniopteridae :
 - *Miniopterus schreibersii* Kuhl, 1817 – Minioptère de Schreiber
- Molossidae :
 - *Tadarida teniotis* Rafinesque, 1814 – Molosse de Cestoni

Annexe 2. Carte de nombre d'espèces de chiroptères par département en France (Ministère de la transition écologique et solidaire 2012)

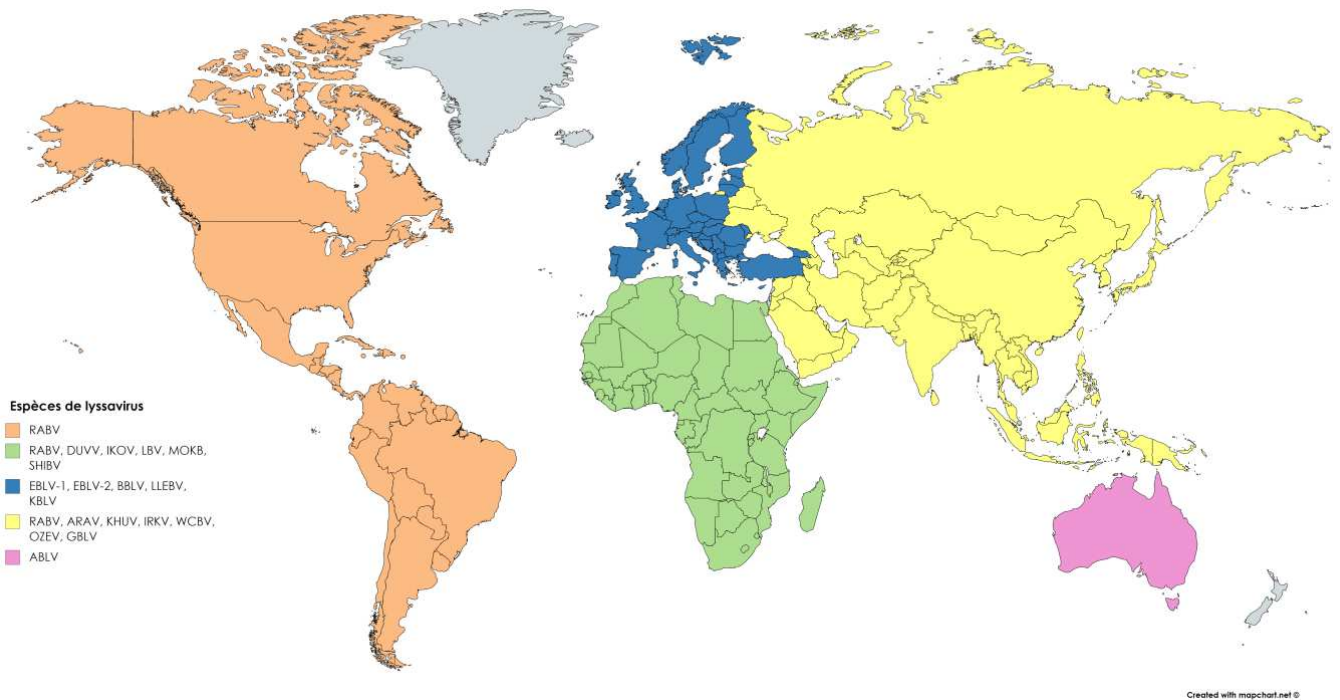
Nombre d'espèces de chiroptères par département



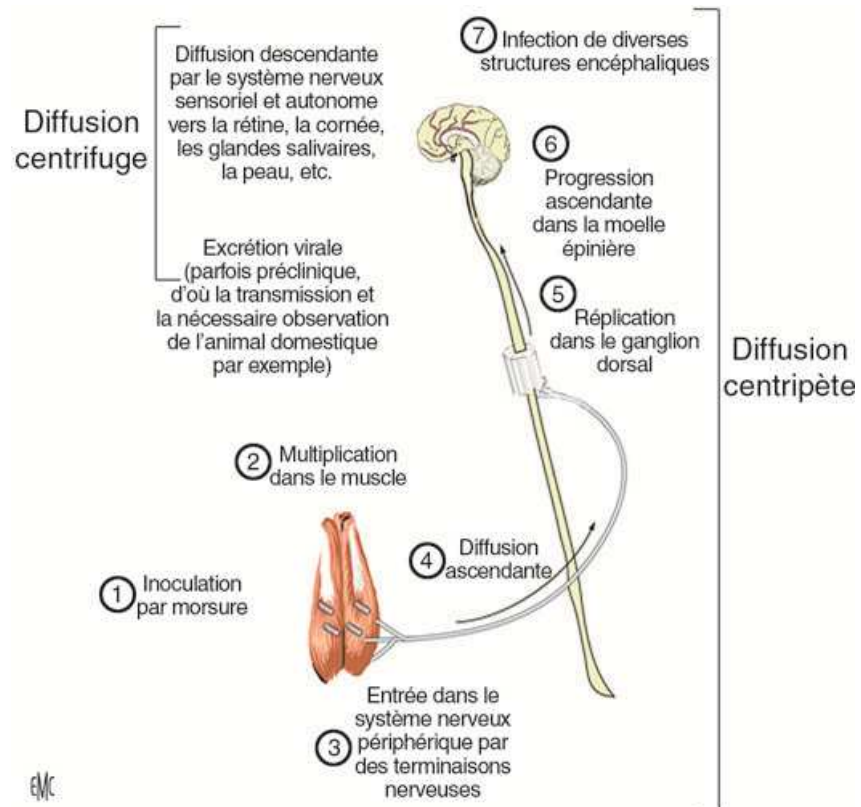
Annexe 3. Description des circuits de surveillance de la rage en France (D'après Z. Lardon)(H. Bourhy et al. 2017)



Annexe 4. Distribution des espèces de lyssavirus dans le monde



Annexe 5. Cheminement du virus rabique dans l'organisme (Dacheux, Parize, et Bourhy 2017)



No. du commémoratif donné: _____

Questionnaire pour étude diagnostique d'une chauve-souris ayant contact avec un humain

1. CHAUVE SOURIS

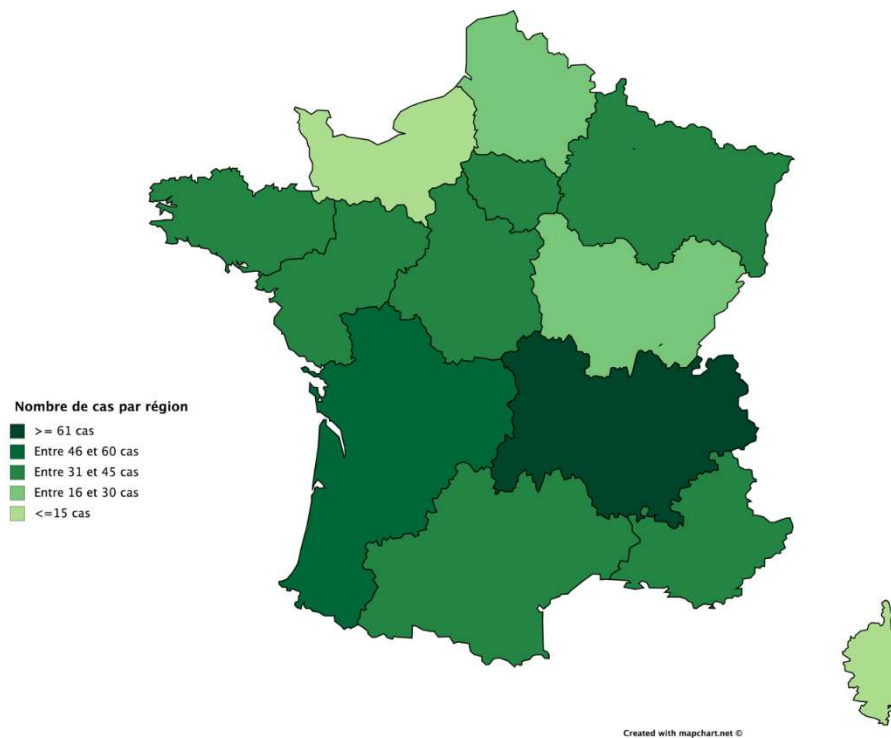
- 1.1. Espèce de chiroptère: _____
- 1.2. Nom de la commune et du département où la chauve souris a été trouvée _____
- 1.3. Chauve souris trouvé mort NON OUI NSP
- 1.4. Mort le (préciser la date) _____
- 1.4.1. Combien de jours après mise en observation _____
- 1.5. Abattu ou euthanasié NON OUI NSP
- 1.6. Hypothèse concernant la mort :
 Accident de la route Pesticide Mortalité massive Autre _____
- 1.7. Type de conservation de la chauve souris
 Congelé -20°C Congelé -80°C Réfrigéré Température ambiante
- 1.7.1. Conservé combien de jours après sa mort _____

2. PERSONNES IMPLIQUES

- 2.1. Titre et demandeur de l'analyse _____
- 2.1.1. Adresse _____
- 2.1.2. Numéro _____
- 2.2. Nom du détenteur de l'animal _____
- 2.2.1. Adresse _____
- 2.2.2. Numéro de téléphone _____
- 2.3. Nombre de personnes ayant contact avec la chauve souris _____
- 2.3.1. Adultes _____
- 2.3.2. Enfants _____
- 2.3.3. Animal _____
- 2.3.3.1. Type d'animal: Chat Chien Autre _____
- 2.4. Type de contact avec la chauve souris
- Adulte
- 2.4.1. Morsure Griffure Léchage Soins Simple manipulation
- Enfant
- 2.4.2. Morsure Griffure Léchage Soins Simple manipulation
- 2.5. Conditions de découverte de la chauve souris _____
- 2.5.1. Dans une propriété NON OUI NSP
- 2.5.1.1. Jardin Chambre Caisins Autre mais à l'intérieur Balcon Autre
- 2.5.2. Dans une école NON OUI NSP
- 2.5.3. Dans un espace public NON OUI NSP
- 2.5.4. Trouvé: En plein jour La nuit NSP
- 2.5.5. Etat de la chauve souris au moment de la découverte: blessé malade Apparence sain NSP

Questionnaire remplis en base aux fiches commémoratives qui ont les notes de service en: DGAL/SDSPA/N.96/N°8173, et DGAL/SDSPA/N.2005-8140.

Annexe 7. Distribution par région des chauves-souris reçues au CNRR pour recherche de lyssavirus. France métropolitaine 2003 - 2016



Annexe 8. Liste des variables utilisées pour l'analyse multivariée

Nom de la variable	Description
Résultat	« 1 » Si positif « 0 » sinon
Sexe	« 1 » Si Femelle « 0 » Si Male
Espèce2	« 1 » Si <i>Eptesicus serotinus</i> « 0 » sinon
Espèce3	« 1 » Si <i>Pipistrellus pipistrellus</i> « 0 » sinon
Espèce4	« 1 » Si Autre ou ND « 0 » Si <i>Eptesicus serotinus</i> ou <i>Pipistrellus pipistrellus</i>
Contact1	« 1 » Si Morsure « 0 » sinon
Contact2	« 1 » Si Manipulation « 0 » sinon
Contact3	« 1 » Si Griffure « 0 » sinon
Contact4	« 1 » Si Léchage « 0 » sinon
Contact5	« 1 » Si Contact indirecte « 0 » sinon