

Actualités sur la rage dans le monde: lyssavirus et chiroptères

Hervé Bourhy

Centre national de référence de la rage

Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage

Unité Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte

XIV ème séminaire de formation et d'échanges en virologie clinique

Lyon, 18-20 Septembre 2014

Financé par Bristol-Meyers Squibb



- Introduction (chauves-souris)
- Lyssavirus de chauves-souris
- Facteurs liés à l'émergence
- Prévention et stratégies de contrôle
- Diagnostic biologique
- Conclusion

Les chauves-souris

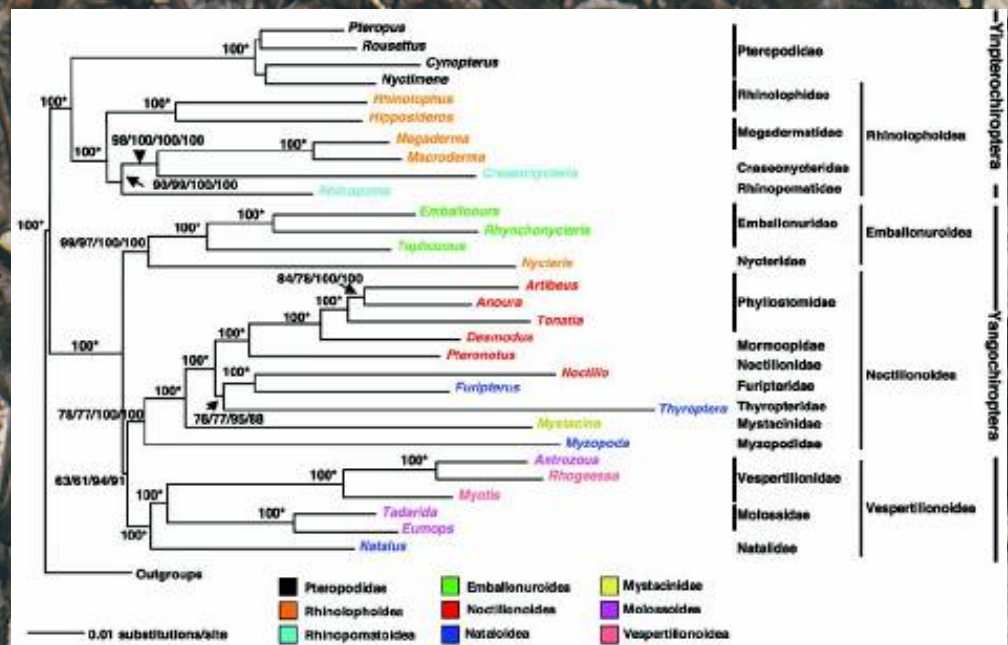


- Les seuls mammifères capables de vol actif
- Longue durée de vie par rapport à la taille de leur corps
- Espèces très sociales
- Dispersion géographique large
- Exploitent une grande variété de niches écologiques (seulement absentes des régions polaires)
- Certaines espèces de chauves-souris sont synanthropiques
- Rôle essentiel:
 - Pollinisateurs de centaines d'espèces de plantes et d'arbres
 - Contrôle des populations d'arthropodes

Roussetus aegyptiacus

Les chauves-souris

- Très probablement l'ordre le plus ancien de mammifères (60 millions d'années)
- Grande diversité:
 - ✓ Plus de 20% des espèces vivantes d'animaux
 - ✓ Deux sous-ordres ont divergé il y a environ 58 millions d'années (plus de 1100 espèces dans 17 familles)



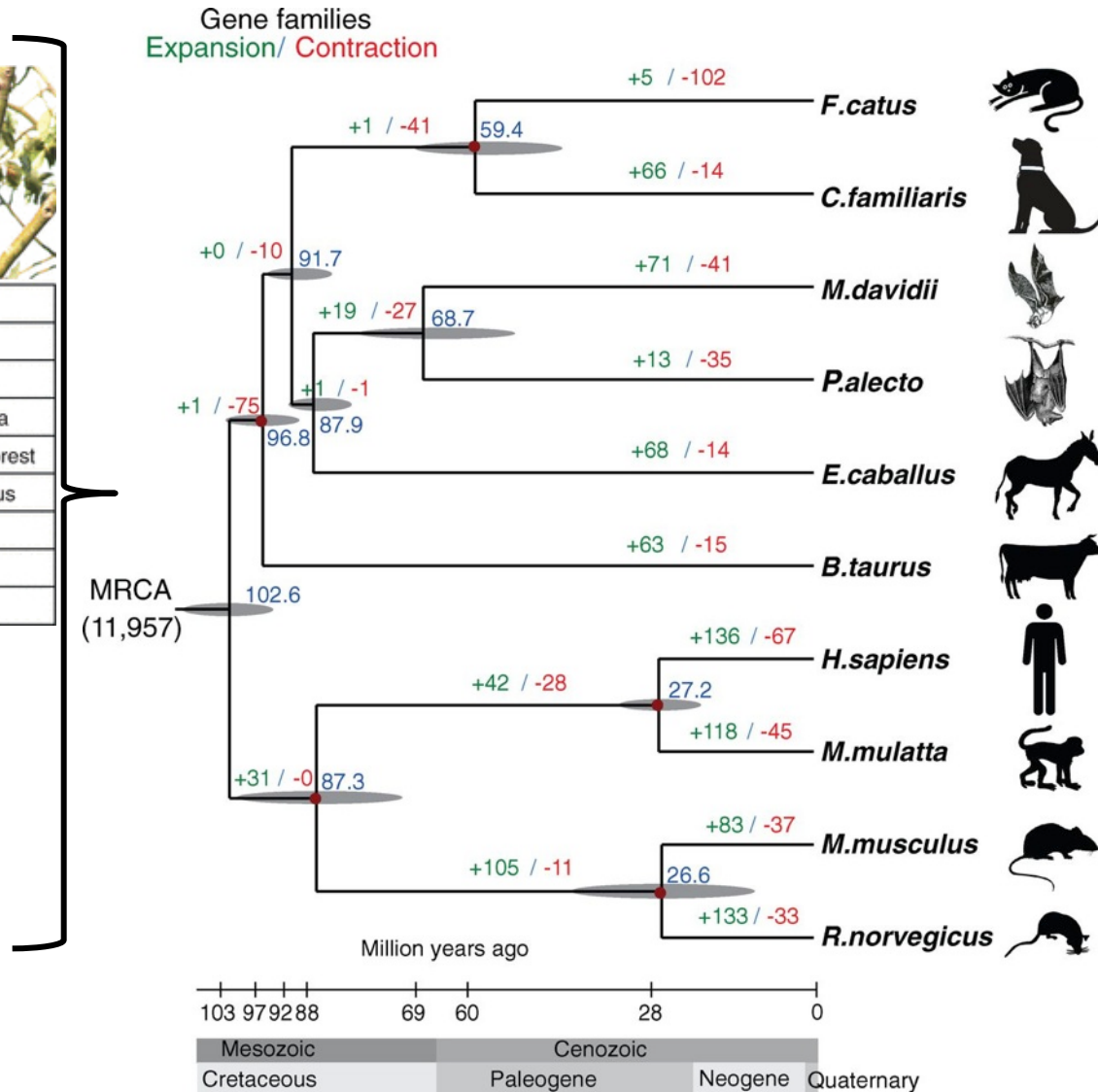


Adaptation évolutive diversifiée



Trait	<i>Myotis davidii</i>	<i>Pteropus alecto</i>
Common name	David's Myotis	Black flying fox
Suborder	Yangochiroptera	Yinpterochiroptera
Distribution	China	Australia, PNG, Indonesia
Habitat	Rock cavities	Trees, mangroves, rainforest
Diet	Insectivorous	Frugivorous, nectarivorous
Hibernation	Hibernates Nov-May	No
Echolocation	Yes	No
Viral reservoir	Potential	Yes

- Séquençage à haut débit du génome total
- Analyse phylogénétique par ML de 2492 gènes



(Zhang et al., Science 2013)

Les chauves-souris

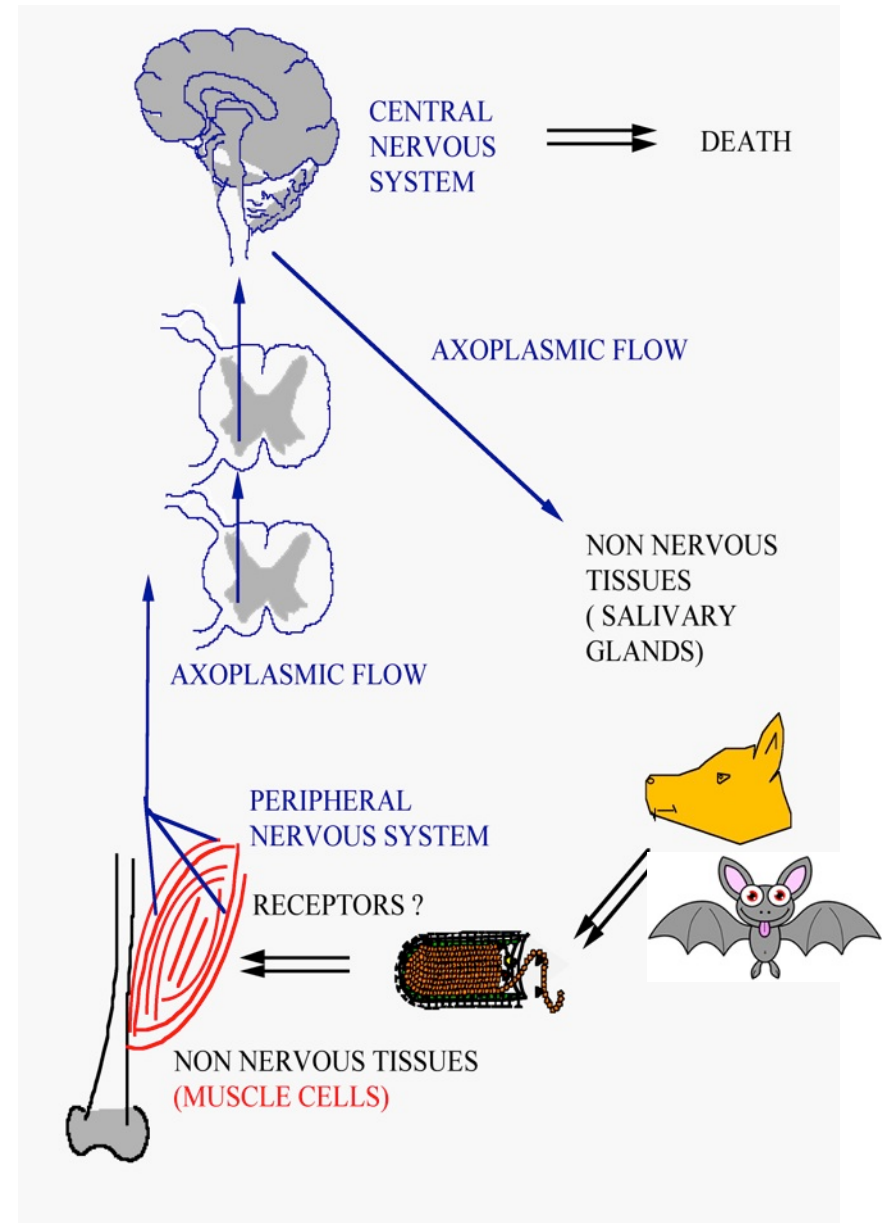
- Hôtes réservoirs connus de zoonoses virales mortelles
- Les virus à ARN sont responsables de la majorité des virus connus de chauve-souris
- Parmi lesquels les lyssavirus, les agents de la rage

Chen et al., DBatVir: the database of bat-associated viruses. Database (Oxford). 2014 Mar 18;2014:bau021



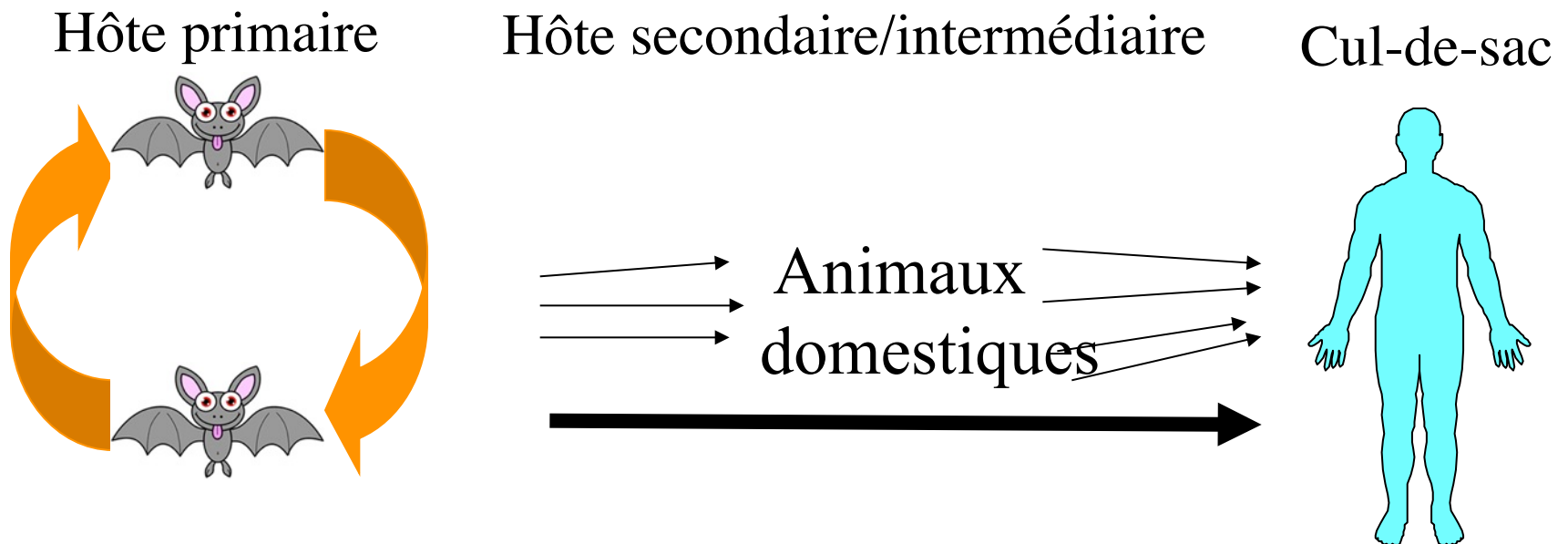
La rage

- Zoonose due aux lyssavirus
- Transmise par morsure d'animal, griffure, léchage sur la peau ou les muqueuses (très occasionnellement par des greffes)
- Maladie neuroinvasive à l'origine d'une encéphalite
- Fatale
- Maladie à prévention vaccinale





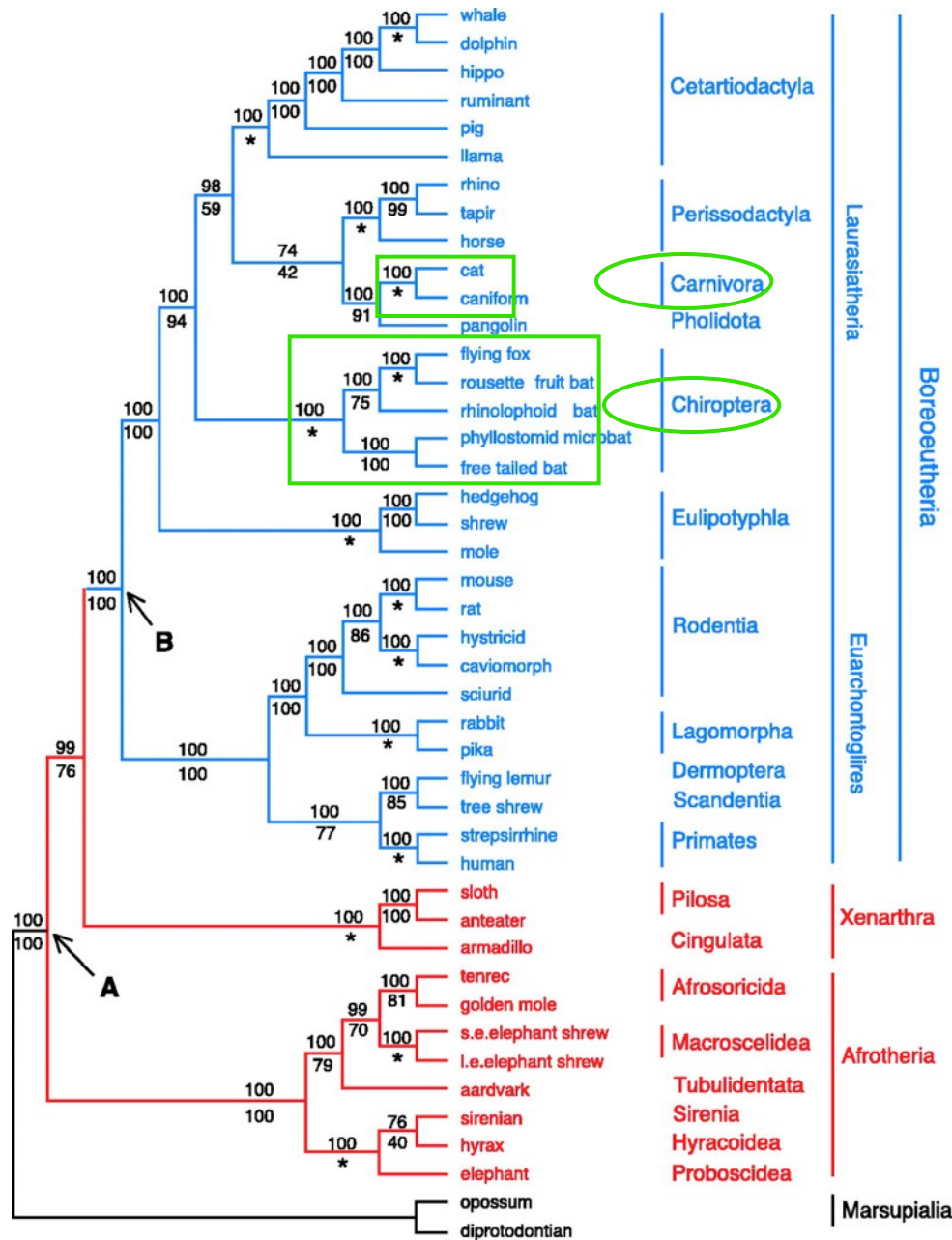
La rage des chiroptères





Institut Pasteur

Hôtes primaires de lyssavirus

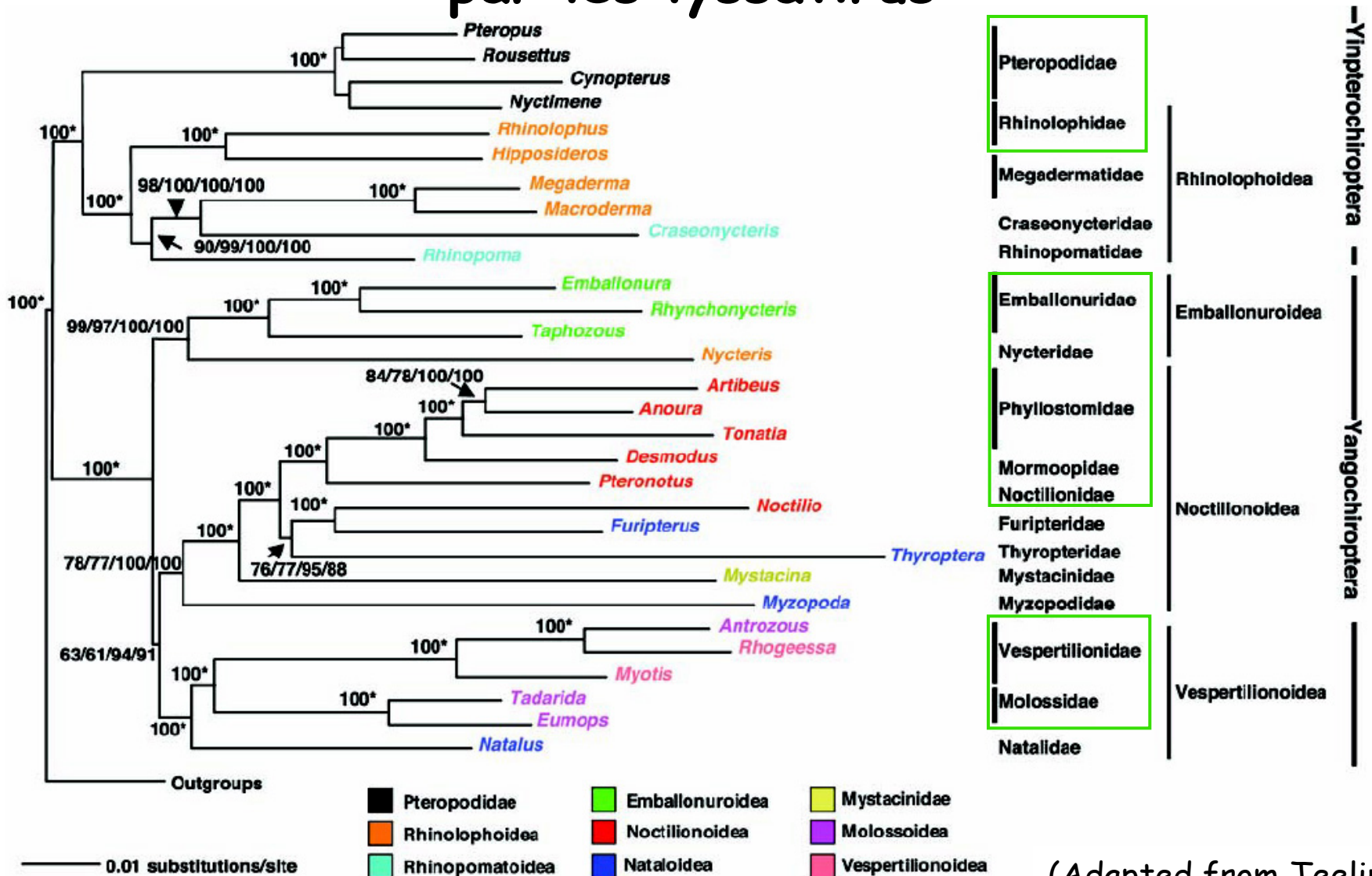


(Murphy et al., Science, 2001)



Institut Pasteur

Chauves-souris infectées par les lyssavirus



> 1100 espèces différentes

(Adapted from Teeling et al., Science, 2005)



De nombreuses espèces animales jouent le rôle d'hôte primaire

- 
- De nouveaux variants viraux adaptés à de nouveaux hôtes émergent périodiquement
 - Dynamique des lyssavirus chez leurs hôtes?
 - Mécanismes biologiques impliqués dans la traversée des barrières d'espèces?



- Introduction (chauves-souris)
- **Lyssavirus de chauves-souris**
- Facteurs liés à l'émergence
- Prévention et stratégies de contrôle
- Diagnostic biologique
- Conclusion



Ordre: Mononegavirales

Famille: *Rhabdoviridae*

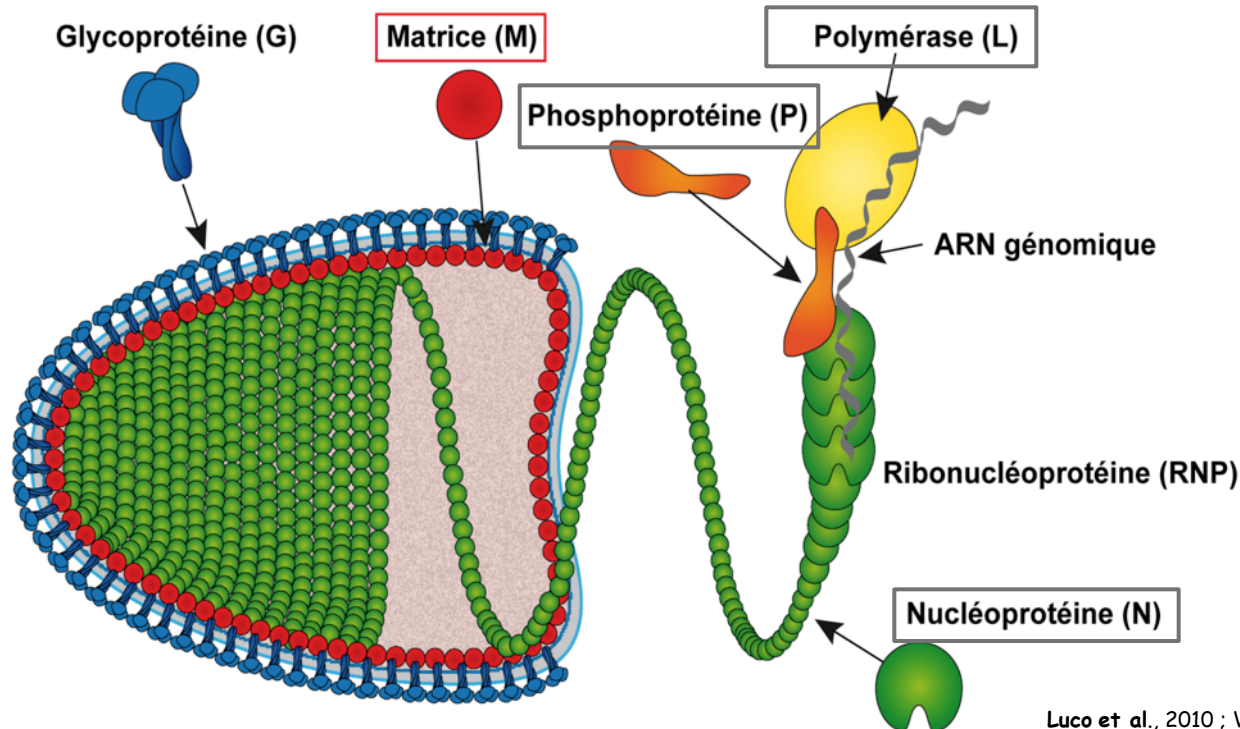
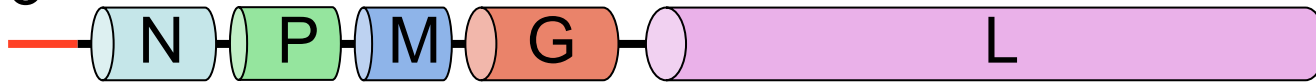
Genre *Lyssavirus*

Leader

3'

Trailer

5'

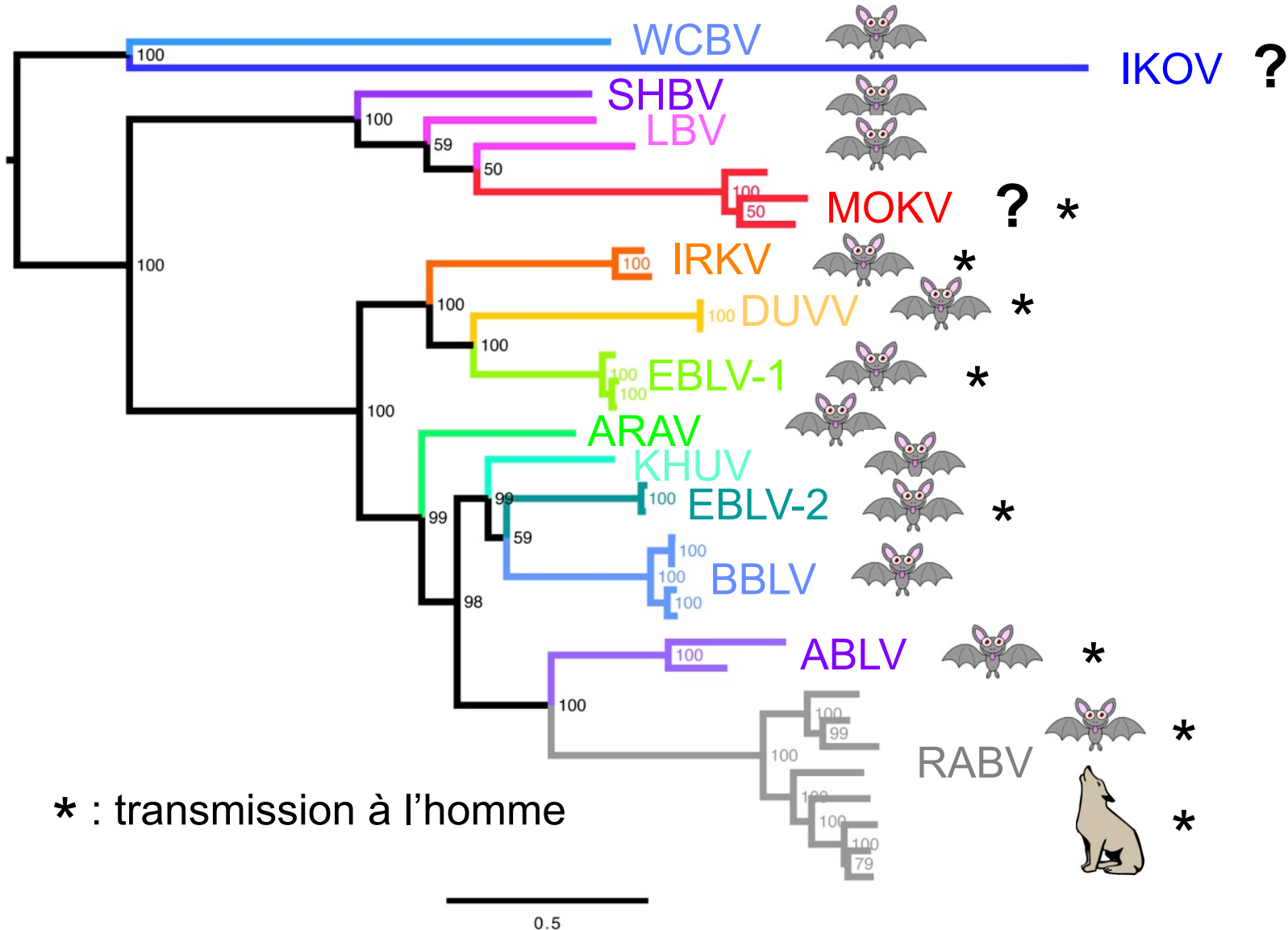




Lyssaviruses

Institut Pasteur

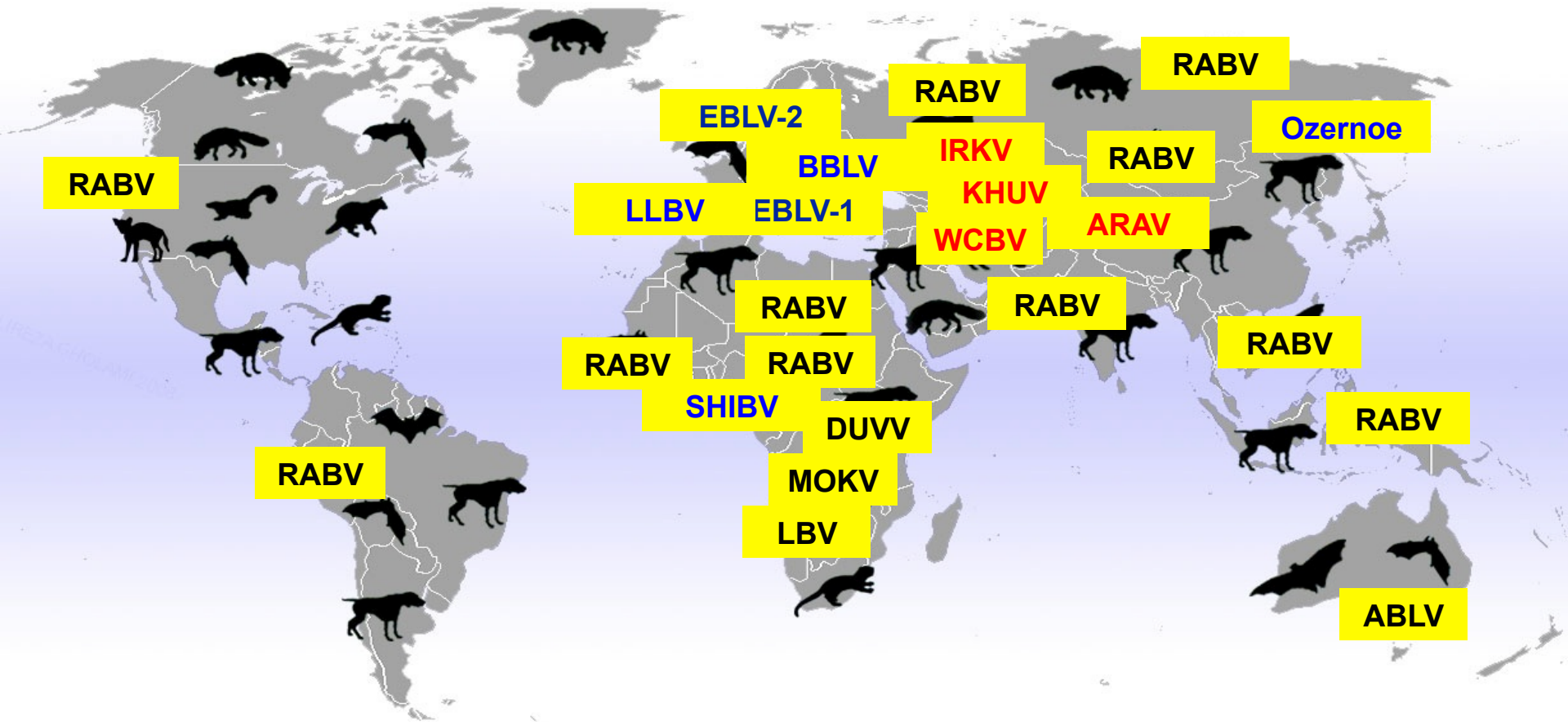
14 espèces (officielles ou en attente de classement)





Institut Pasteur

Diversité des lyssavirus dans le monde





Lyssavirus de chauves-souris en Asie du sud-ouest

Anticorps neutralisants identifiés chez des chauves-souris insectivores et frugivores :

- Phillipines (Arguin et al., 2002)
- Cambodge (Reynes et al., 2004)
- Thaïlande (Lumlertdacha, 2005)

Nouveaux lyssavirus?

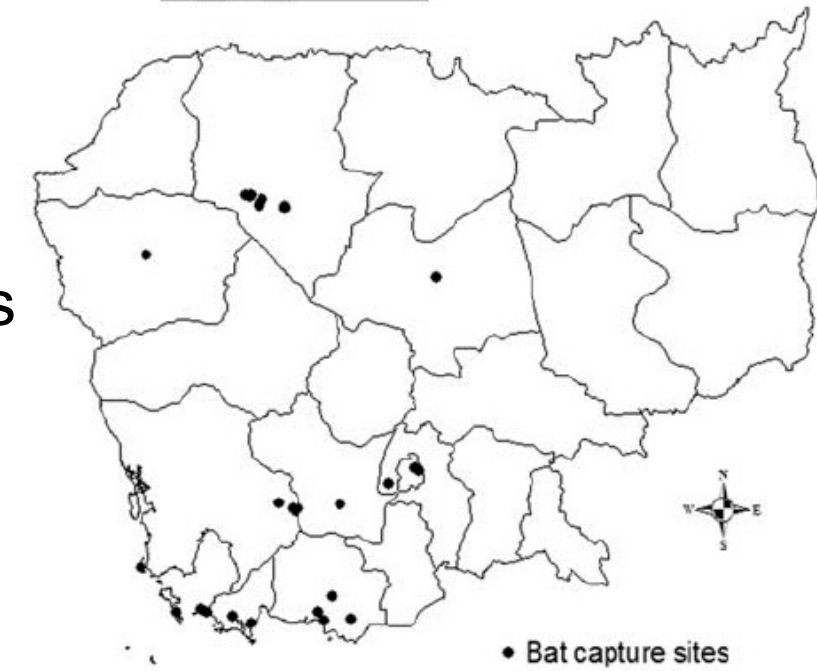
Pas d'isolement viral jusqu'à maintenant



100 50 0 100 km

Année: 2000-2001
1303 chauves-souris analysées
35 lieux de capture

Espèces	%	n
<i>Cynopterus sphinx</i>	7	81
<i>Pteropus lylei</i>	11	228
<i>Roussetus leschenaulti</i>	6	16
<i>Hyposideros larvatus</i>	3	92
<i>Scotophilus kuhlii</i>	19	110
<i>Tadarida plicata</i>	27	215
<i>Taphozous melanopogon</i>	8	72
<i>Taphozous theobaldi</i>	16	157



Frugivores

Reynes et al., EID, 2004

Insectivores

Education et prévention des populations en contact avec les chauves-souris

Pteropus lylei dans les restaurants de Phnom Penh





La rage des chauves-souris en Europe

- Premier isolement en 1954
- **Quatre espèce différentes de lyssavirus** : European bat lyssavirus subtype-1 (EBLV-1), EBLV-2, [Bokeloh Bat lyssavirus (BBLV)], [Lleida Bat lyssavirus (LLBV)]...
- + **cas importés** (Duvenhage virus and Lagos bat virus)
- **Large distribution**
- **Transmission à d'autres espèces non-volantes: rare**
 - 3 cas humains confirmés : Finlande en 1986 (EBLV-2), Russie en 1985 (EBLV-1) et Ecosse en 2002 (EBLV-2)
 - 1 fouine en Allemagne en 2001 (EBLV-1)
 - 4 moutons au Danemark en 2002 (EBLV-1)
 - 2 chats en France en 2003 et 2007 (EBLV-1)

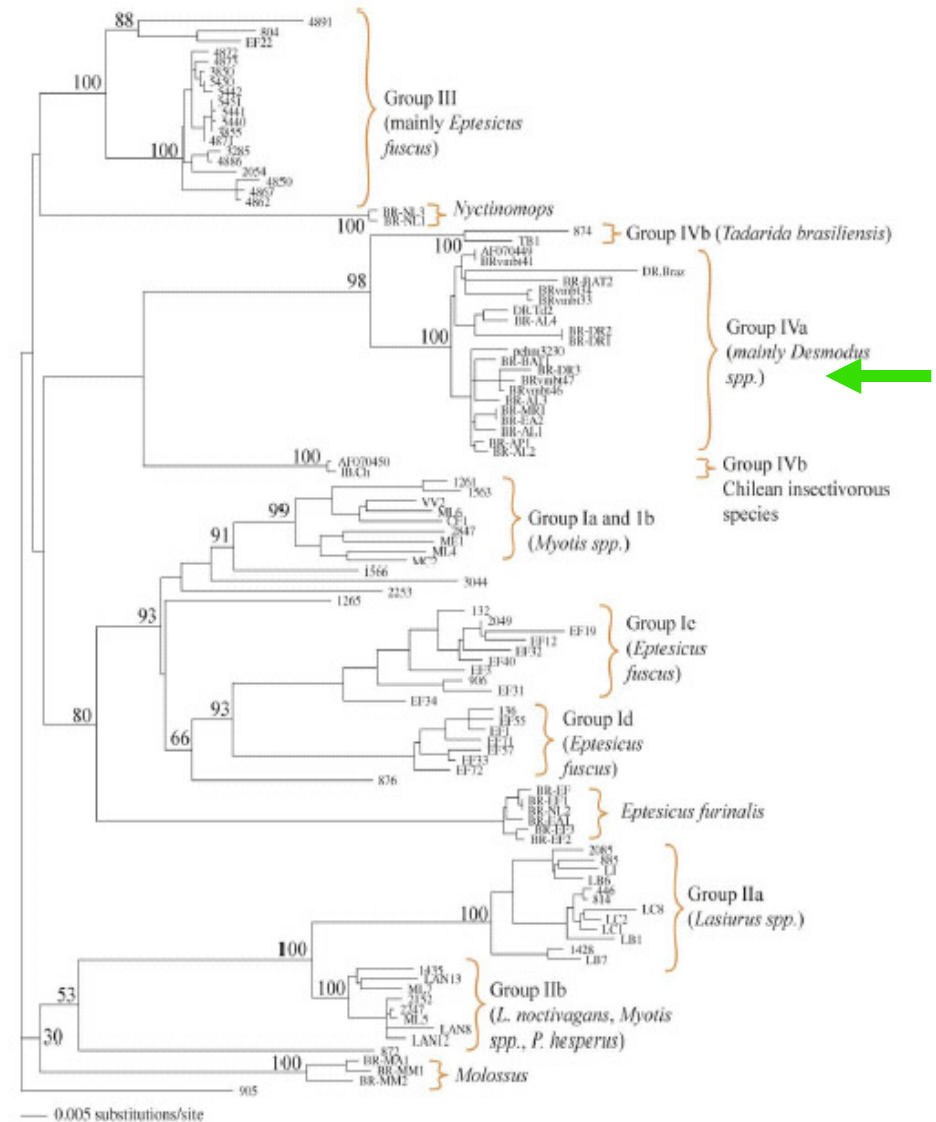


La rage des chauves-souris sur le continent américain



Institut Pasteur

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



(Davis et al., Inf. Genet. Evol. 2006)



A



B



C



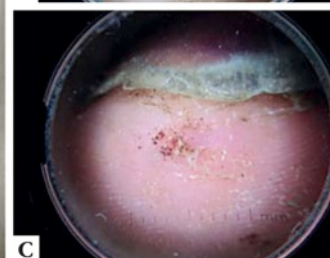
un problème de santé publique: plus de la moitié des cas humains signalés font suite à une exposition à la faune, en particulier aux chauves-souris vampires au Brésil et au Pérou.



A



B



C

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



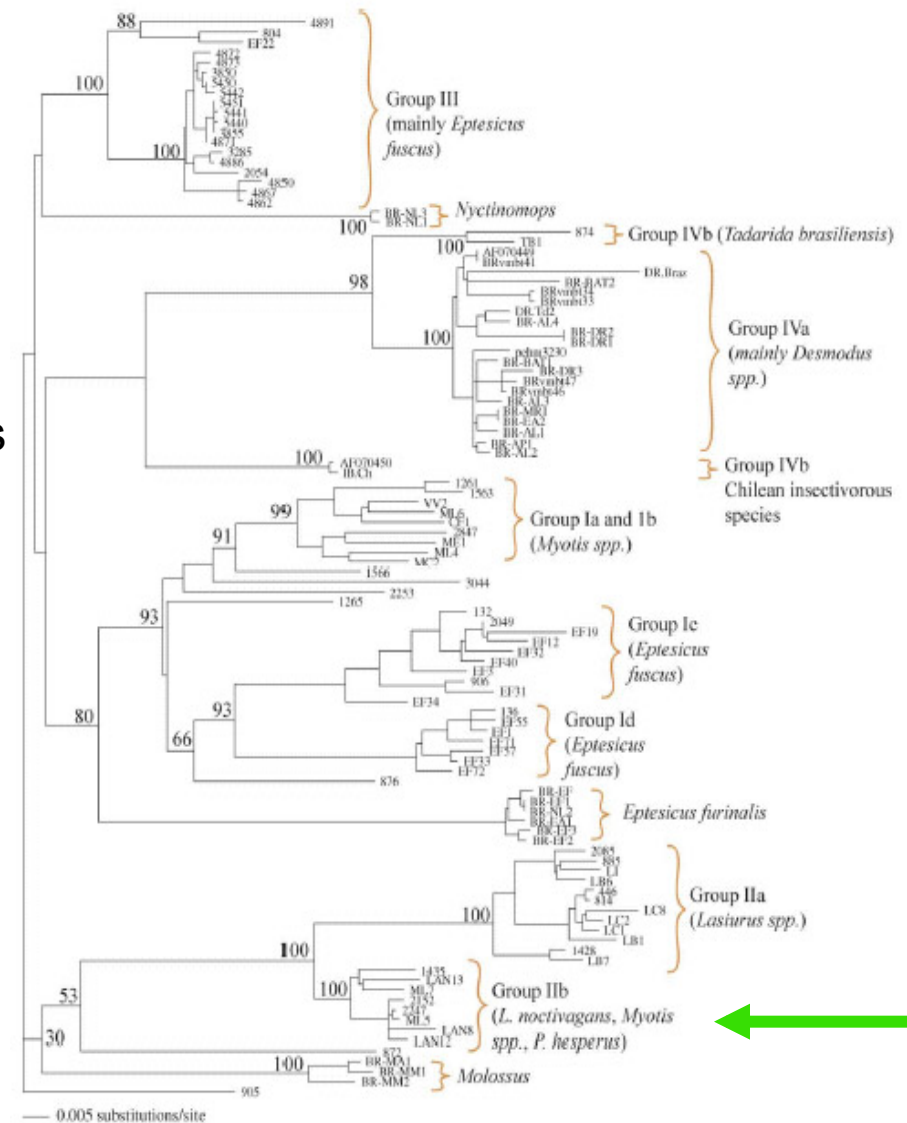
La rage des chauves-souris sur le continent américain



Institut Pasteur

Amérique du Nord: 30 espèces de chauves-souris insectivores parmi les 39 espèces (Smith et Baer, 1986)

- Au moins 12 lignées phylogénétiques (Davis et al., 2006)
- Un variant associé à *Lasionycteris noctivagans* est responsable d'environ 70% des cas humains récents aux USA



(Davis et al., Inf. Genet. Evol. 2006)



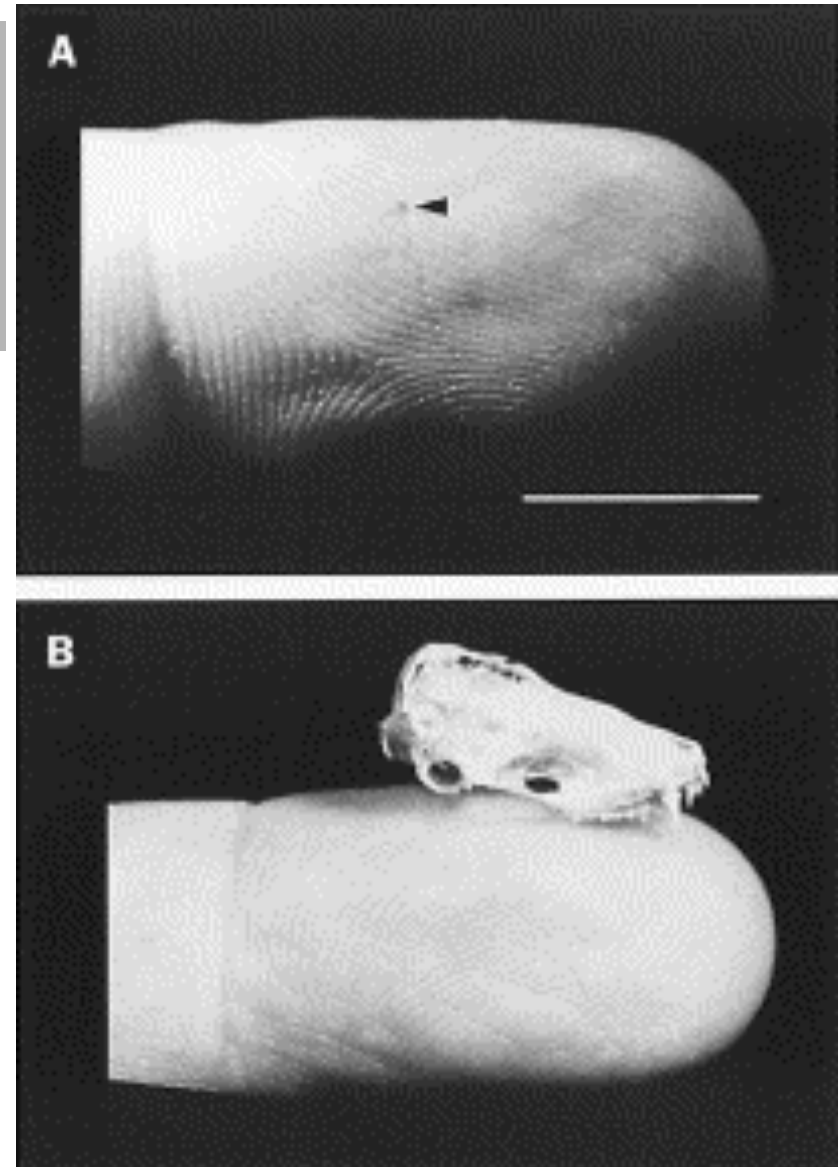
La notion de contamination passe souvent inaperçue

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

Distribution de *Lasionycteris noctivagans*



Wilson and Ruff,
1999



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



- Introduction (chauves-souris)
- Lyssavirus de chauves-souris
- **Facteurs liés à l'émergence**
- Prévention et stratégies de contrôle
- Diagnostic biologique
- Conclusion



Relations virus/chauves-souris

(Papenfuss et al.,
BMC Genomics
2012)

- Analyse des séquences du transcriptome chez *Pteropus alecto*
- Identification de 500 gènes liés à l'immunité

(Zhang et al.,
Science 2013)

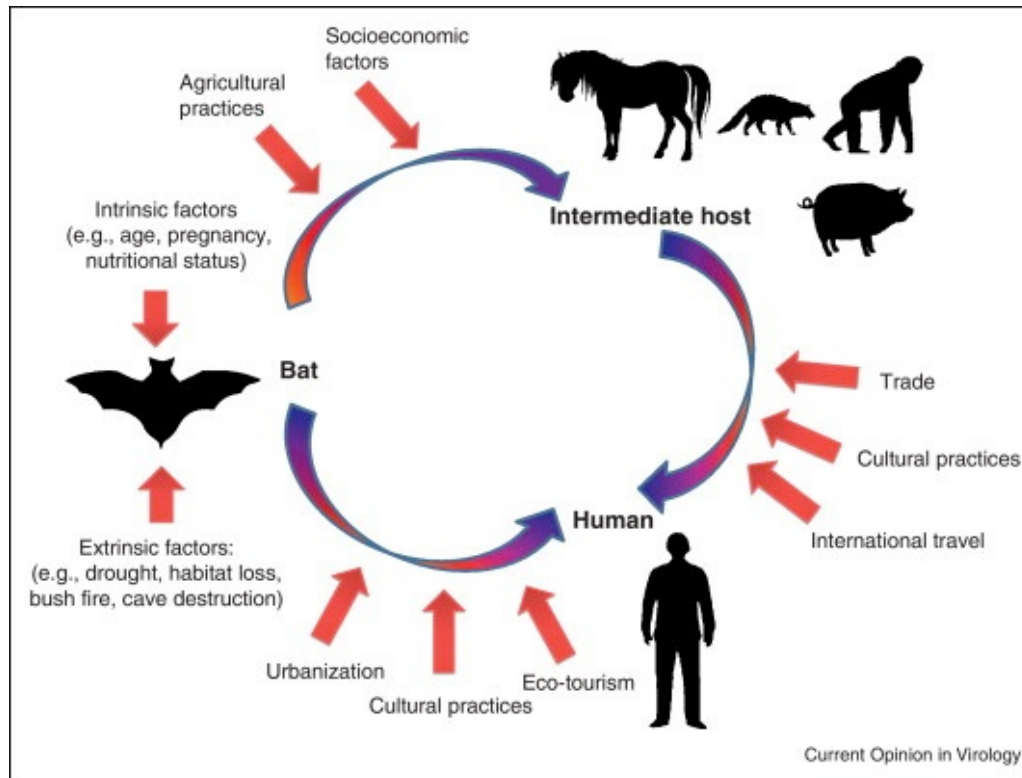
- Mise en évidence de changements génétiques impliquant à la fois les voies de contrôle de l'ADN endommagé et celles impliquées dans la réponse immunitaire innée
- Adaptation au vol a eu un effet indirect sur les fonctions immunitaires des chauves-souris et possiblement sur leur espérance de vie

(O'Shea et al.,
EID, 2014)

- Le vol, par l'élévation de température et du métabolisme induite (analogue à la réponse fébrile) induit une force sélective sur les virus



Facteurs épidémiologiques responsables de la dissémination des virus de chauves-souris



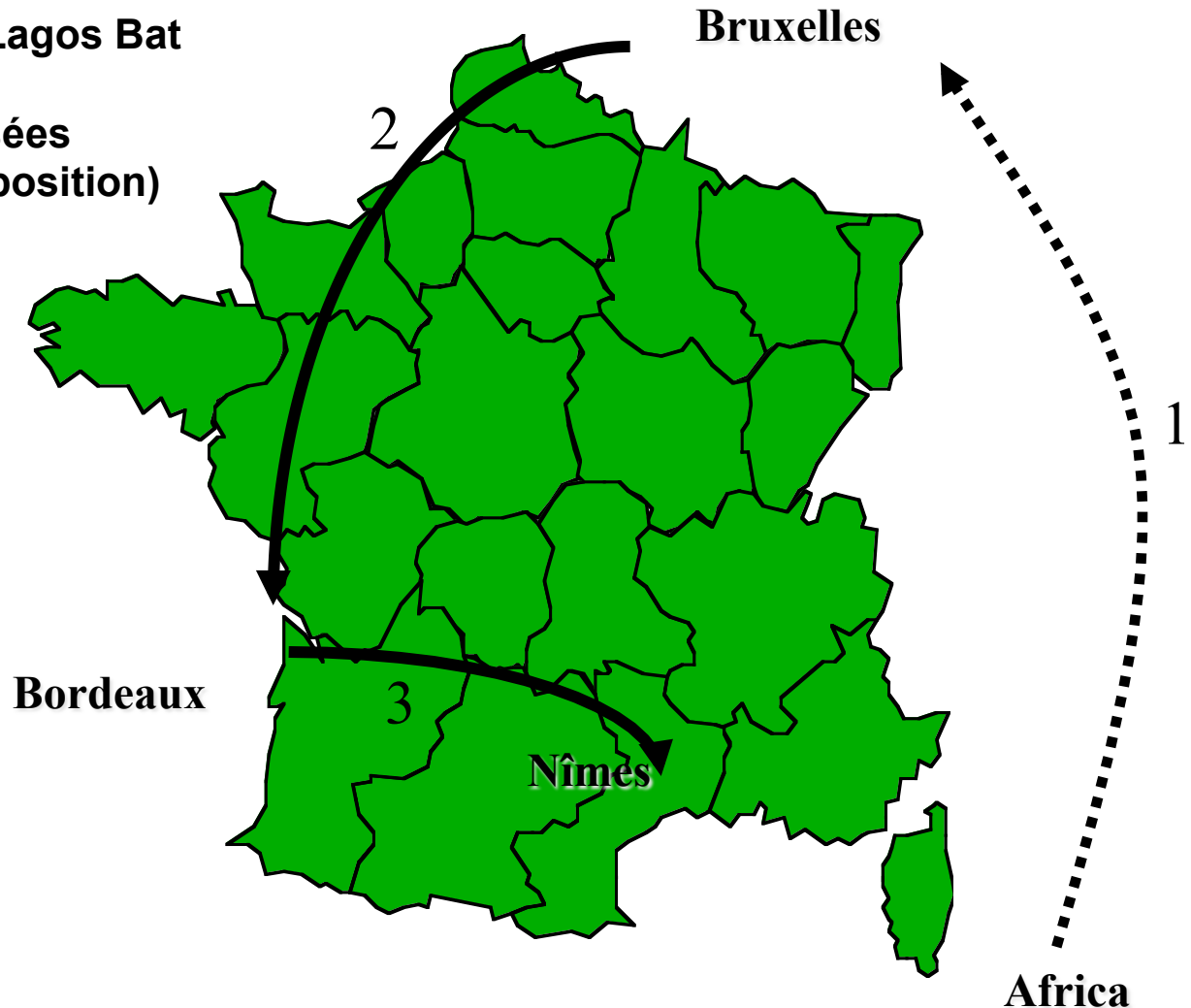
(Smith and Wang, Curr. Opin. Viro. 2013)



Facteurs extinsèques

Importation d'une *Rousettus aegyptiacus* en 1999

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





Facteurs sociologiques

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

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



(Adapté de Schneider et al., Pan Am J Health 2009)



Facteurs sociologiques

- De petits groupes de populations humaines vivant dans des régions isolées
- Logements Rudimentaires



Source: Photo courtesy of W. Uieda.

Parà, Brésil,
2004

- Manque d'information et de connaissance sur le risque de rage
- Pas d'accès aux soins (temps de Voyage, manque local de produits biologiques)

(Adapté de Schneider et al., Pan Am J Health 2009)



Cas groupés dans la forêt péruvienne (1990)

- 636 habitants de 2 communautés rurales
- 29 (5%) sont décédés rapidement après un épisode fébrile + maux de tête + hydrophobie
- Enfants âgés de 5-14 ans (17%)
- Antécédents de morsure par des chauve-souris: 96% (n = 22) chez les patients atteints par rapport à 22% (n = 66) dans la population témoin
- Typage du virus d'un patient: type de Desmodus sp.

(Lopez et al., Lancet, 1992)

La rage en Guyane Française:

15 cas depuis 1989

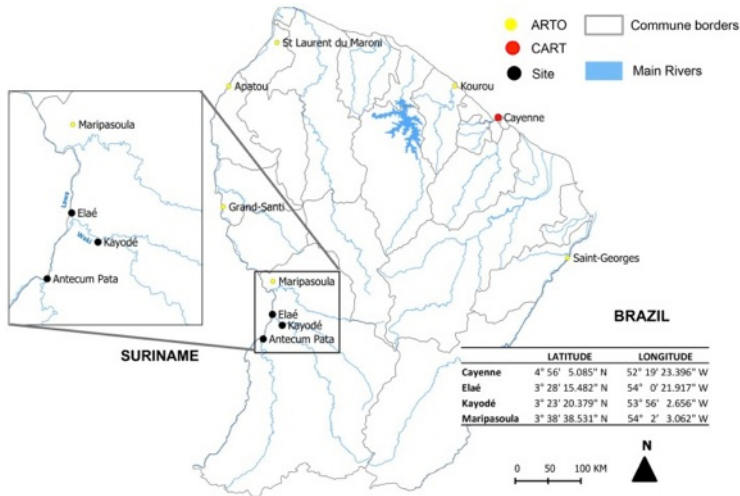
Date	Espèce	Localité
6/07/89	BOVIN	IRACOUBO
6/07/89	BOVIN	IRACOUBO
1990	CHIEN	IRACOUBO
26/11/91	BOVIN	MATOURY
26/11/91	BOVIN	MATOURY
21/11/96	BOVIN	MATOURY
13/12/96	BOVIN	MATOURY
03/01/97	BOVIN	MATOURY
24/02/97	BOVIN	MANA
27/03/97	BOVIN	MANA
27/04/98	CHAT	ST-LAURENT DU MARONI
31/08/99	BOVIN	ROURA
29/01/03	CHIEN	CAYENNE
27/05/08	HOMME	REMIRE MONTJOLY
14/10/09	CHAUVE-SOURIS	REMIRE MONTJOLY





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

Institut Pasteur



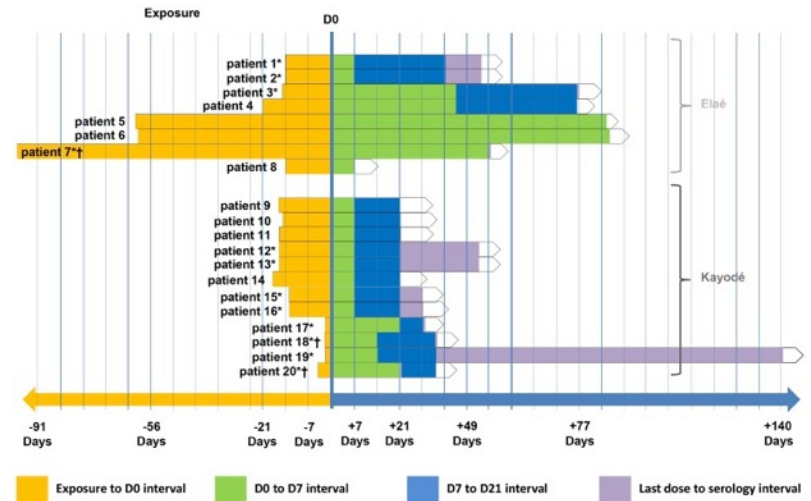
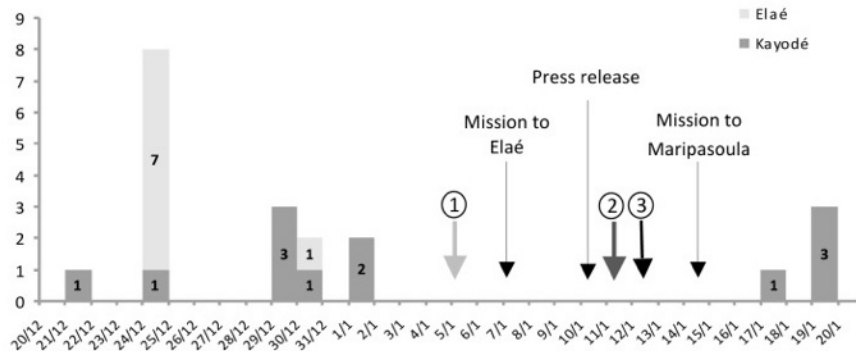
A



B



Number of bitten inhabitants



(Berger et al., Plos NTD 2013)



- Introduction (chauves-souris)
- Lyssavirus de chauves-souris
- Facteurs liés à l'émergence
- **Prévention et stratégies de controle**
- Diagnostic biologique
- Conclusion



Prévention et stratégies de contrôle

Limiter les contacts entre les chauves-souris et les humains

- Education du grand public
- Formation des professionnels de santé
- Restriction de la vente
- Restriction de la consommation de viande de chauve-souris

Prévenir la transmission

- Vaccination préventive (bovin, chiroptérologues, chauves souris)
- Utilisation de filets de protection (chauves-souris vampires)
- Port d'équipements de protection individuelle





Protocoles de PPE par voie IM

Institut Pasteur

(validés par l'OMS)



ESSEN
(5 doses, 5 visites)

1x

1x

1x

1x

1x

ESSEN réduit
(4 doses, 4 visites)

1x

1x

1x

1x

Non utilisé
en France

Personnes en bonne santé, immunocompétente, plaies soignées
+ Ig de bonnes qualité et vaccins présélectionnés par l'OMS

ZAGREB
(4 doses, 3 visites)

2x

1x

1x

RIG

(L'injection peut être
différée d'une semaine)

ERIG: 40 UI/kg

HRIG: 20 UI/kg

(En infiltration locale, le reste en IM à distance)

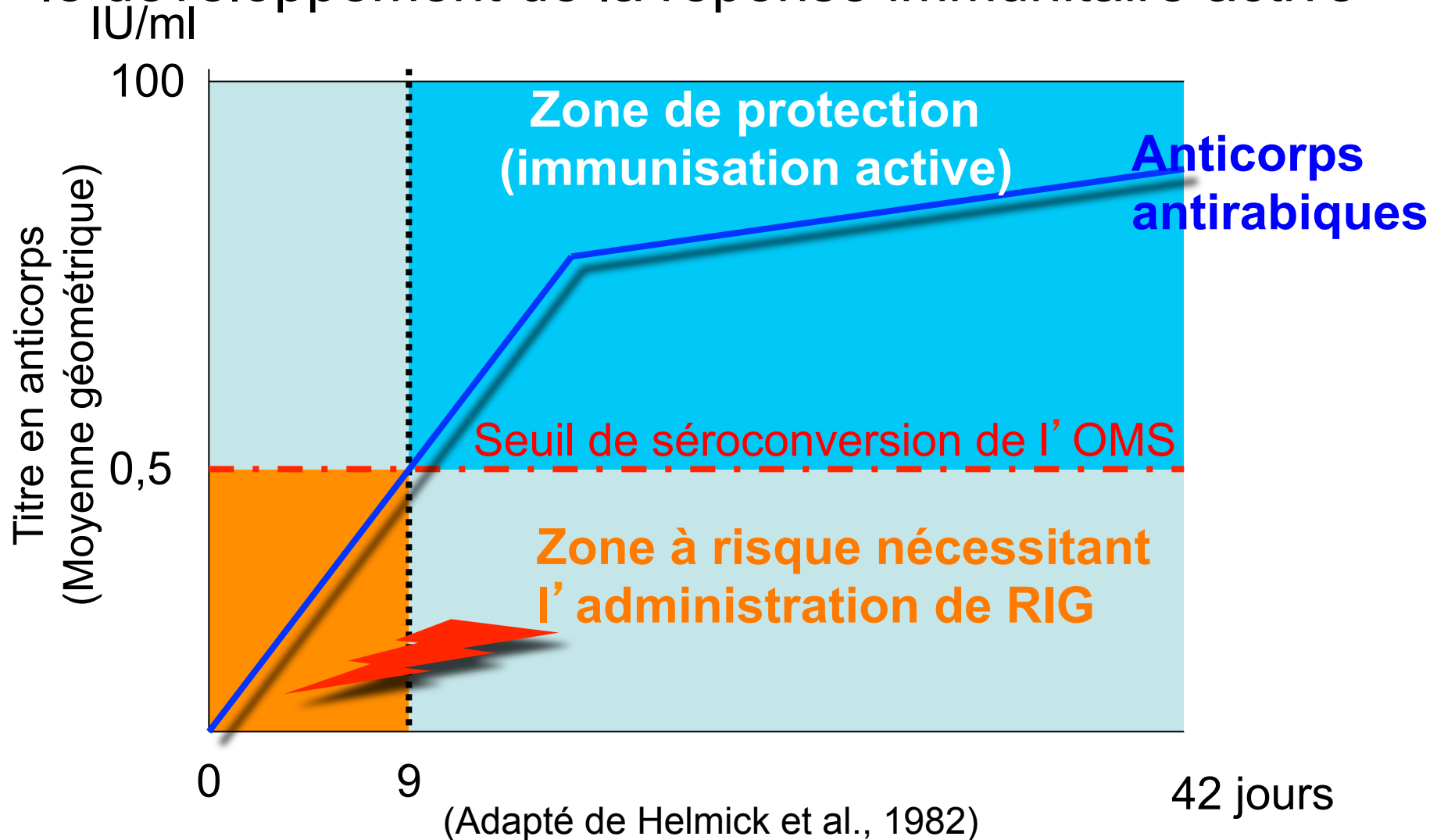


Institut Pasteur

Les immunoglobulines antirabiques:

une protection en attendant

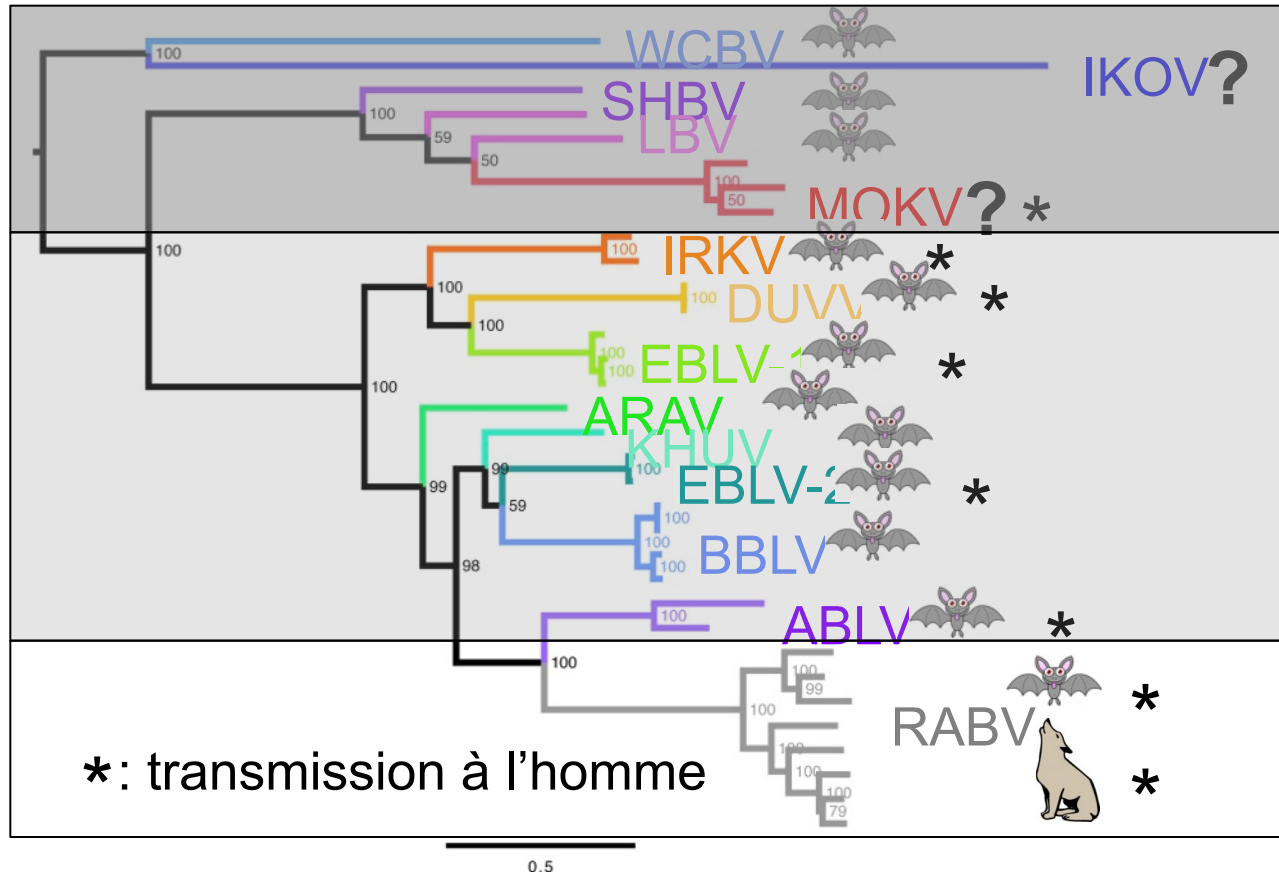
le développement de la réponse immunitaire active





Institut Pasteur

Efficacité des vaccins envers les lyssavirus



Nulle

Totale

>> Recommandations spéciales pour les personnes exposées à des chauves-souris dans plusieurs pays européens



Chiroptérologues

Vaccination pré-exposition	3 doses (J0, J7, J21-28) + contrôle sérologique à J15
Rappel et suivi sérologique *	Rappel systématique à 1 an puis sérologie annuelle avant la saison de capture et rappel si $Ac < 1$ UI/ml avec contrôle sérologique entre 3 et 15 jours + tard
Vaccination post-exposition si primovaccination complète chez un patient immunocompétent	$Ac \geq 1$ UI/ml datant de moins de 1 an → 1 dose de rappel à J0 + contrôle sérologique entre J3 et J10. Pas d' Ig $Ac \leq 1$ UI/ml ou pas de résultat connu datant de moins de 1 an → 1 dose de rappel à J0 et une à J3 + contrôle sérologique à J10 . Pas d' Ig Si $Ac \leq 1$ UI/ml : poursuite du protocole post-exposition + contrôle sérologique 10 jours après Si $Ac > 1$ UI/ml : arrêt du protocole post-exposition après 2 doses
Vaccination post- exposition si non préalablement vacciné	5 doses + Ig spécifiques (selon protocole OMS)

* Suivi sérologique effectué par technique de séroneutralisation (RFFIT) au CNR de la Rage

(Avis du CSHPF du 14/01/05 et Avis du HCSP 23/05/13:
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=316>)



- Introduction (chauves-souris)
- Lyssavirus de chauves-souris
- Facteurs liés à l'émergence
- Prévention et stratégies de contrôle
- **Diagnostic biologique**
- Conclusion



Institut Pasteur

Evolution clinique

(D'après Fisbein, D.B., 1991)

Coma
Arythmie cardiaque
Hypoventilation
Arrêt cardiaque

Aphasie, incoordination
parésie, **paralysie**, hydrophobie,
spasmes du larynx, confusion,
délires, hallucinations
hyperactivité

Anxiété, agitation, dépression

Fièvre, anorexie, nausée,
vomissement, maux de tête,
léthargie, douleur au niveau
de la morsure

Exposition

Stade Clinique	Période d'incubation	Prodromes	Phase neurol. aiguë	Mort
Durée	20-60 jours (10j-plus d'1 an)	2-10 jours	2-10 jours	0-14 jours



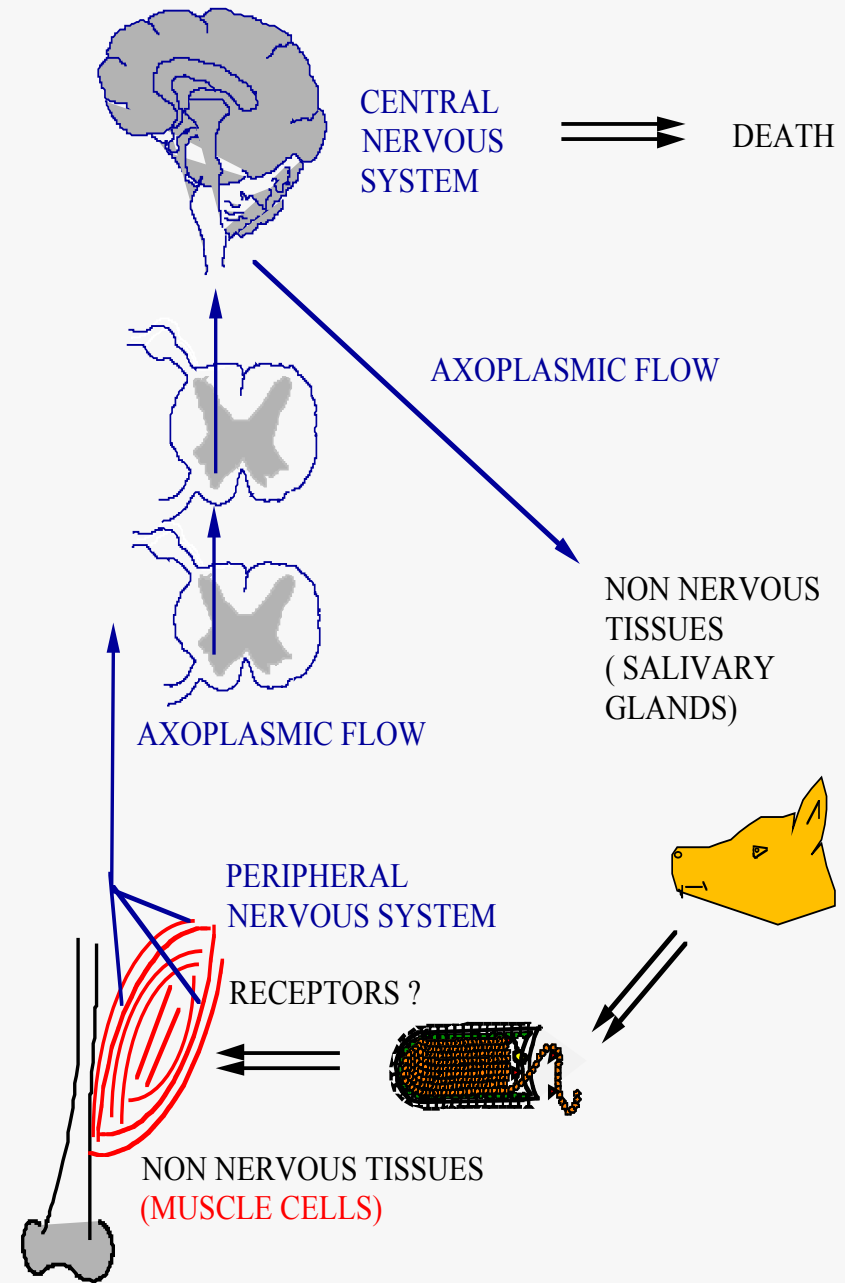
Phase tardive d' infection

- Diagnostic clinique
- Diagnostic biologique



Phase précoce d' infection

Role des tissus nerveux
et non nerveux





Les prélèvements

En phase tardive d'infection

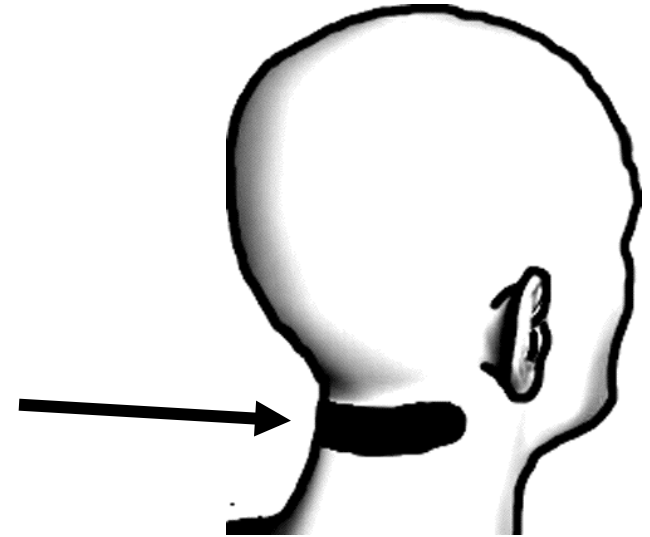
Prélèvements	Durée d ' évolution clinique		Température d ' expédition
	0-8 jours	>8 jours	
Salive	+++	+++	-20°C
Urine	++	??	-20°C
Biopsie de peau	+++	++	-20°C
Serum	+/-	++	-20°C
LCR	(+)	(+)	-20°C

En post-mortem

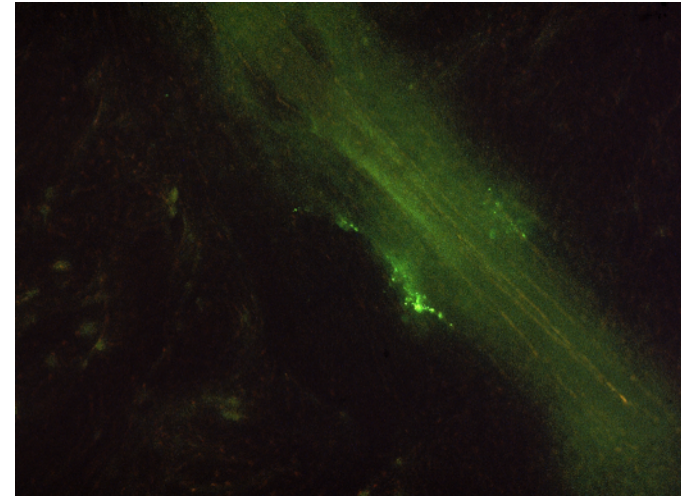
Biopsie cérébrale (diagnostic de certitude) (+4 ou -20°C)



Biopsie de peau au niveau de la nuque

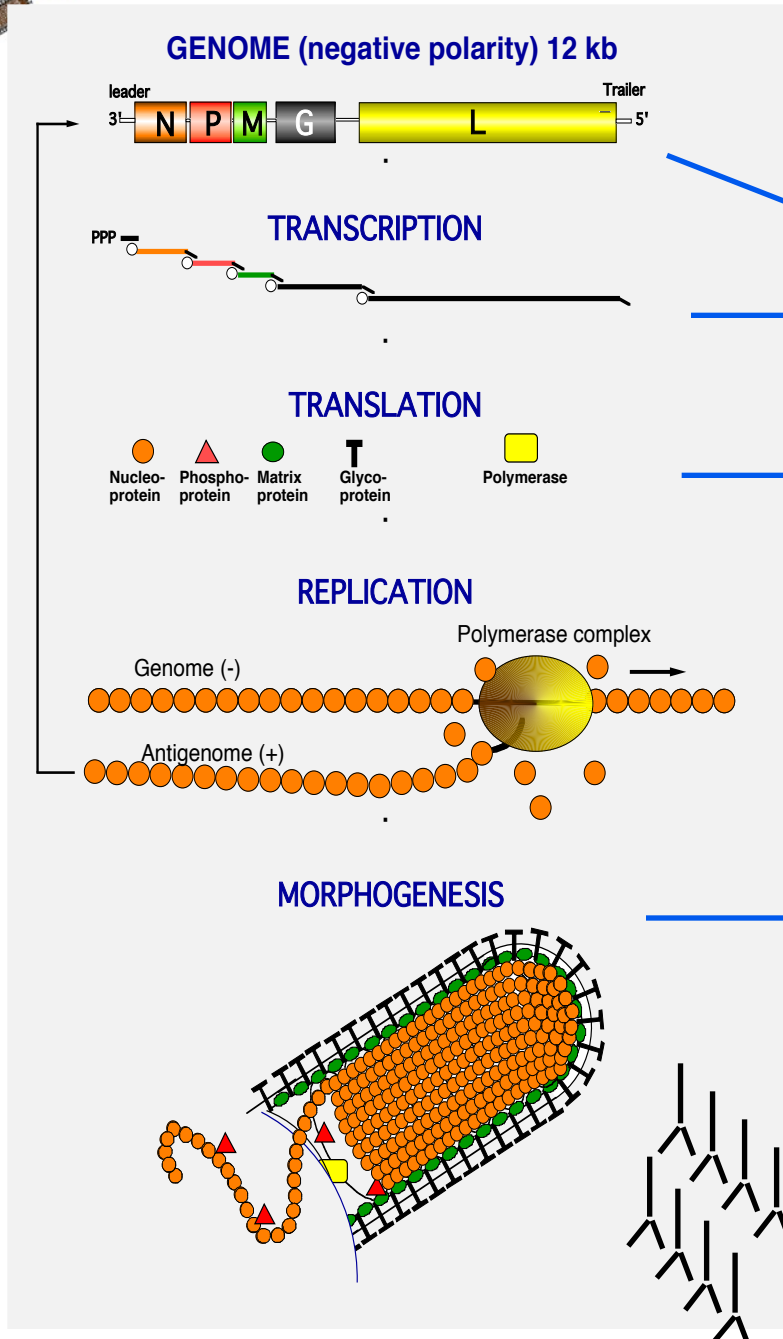


Présence de virus et d'ARN viral au
niveau des terminaisons nerveuses
des follicules pileux





Le diagnostic *Intra-vitam*



Real-time PCR

IF, ELISA

Isolement

MNT, RFFIT, ELISA



Quelques cas de survie

Institut Pasteur

Ketamine: 2 mg/kg/h

Midazolam: 1-3.5 mg/kg/h

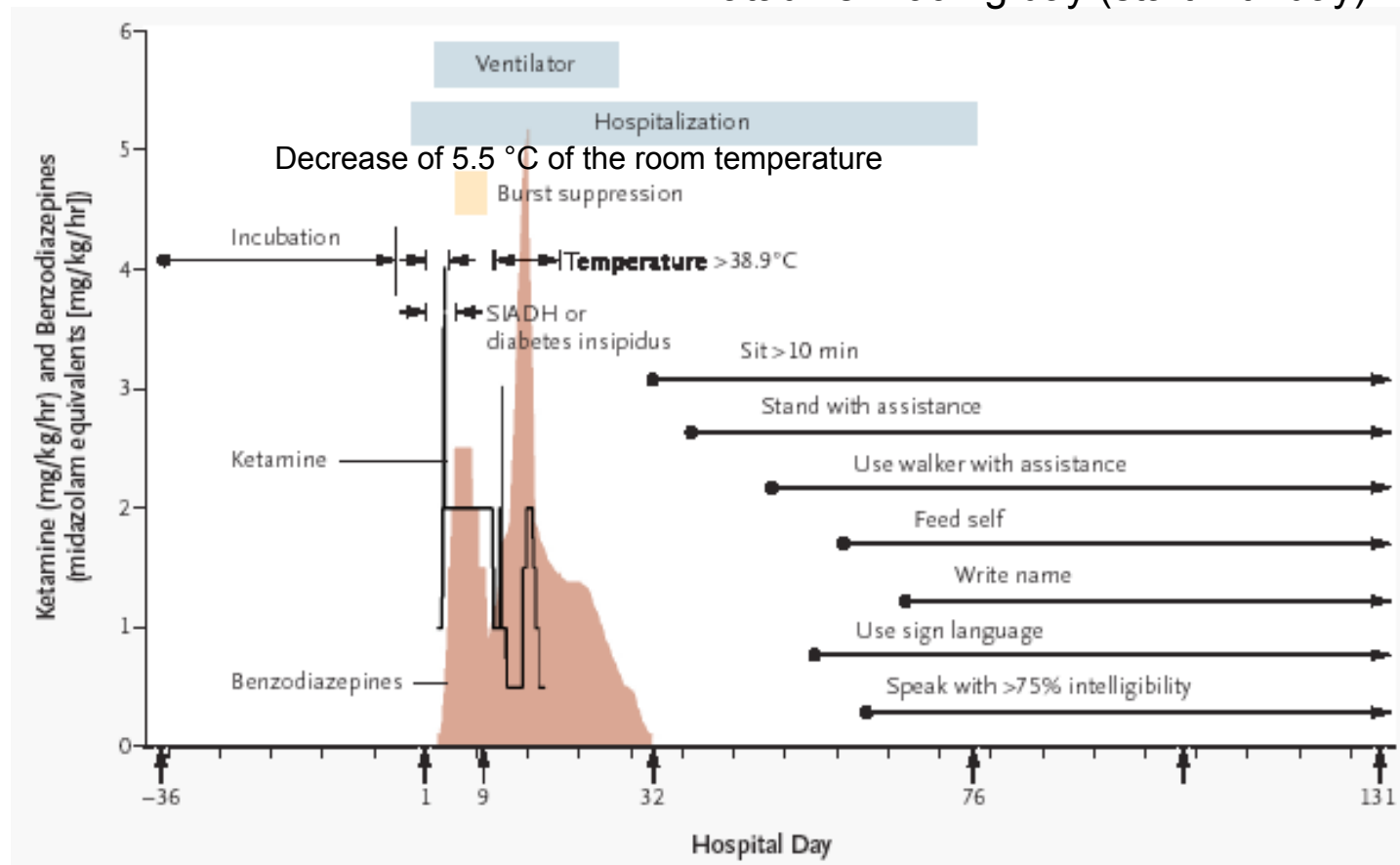
Ribavirin: 33 mg/kg/6h

Amatadine: 200mg/day (start: 4th day)



Jeanna Giese
19 yrs old

(Scientific American,
Nov, 2008)



(Adapted from Willoughby et al., N. Engl. J. Med, 2005)



Cas clinique

Patient, 42 ans , 42 ans, vit en Guyane,

Déjà consulté 3 fois les urgences (première fois 6 jours auparavant) pour un mal de gorge , maux de tête, douleur locale à la main droite.

A l'admission: confusion, hypersalivation, ponction lombaire 9 cellules /mm³ (lymphocytes); score de Glasgow: 14. Acyclovir.

Le jour suivant, score de Glasgow comatique: 8, convulsions, transféré en unité de soins intensifs, sédation.

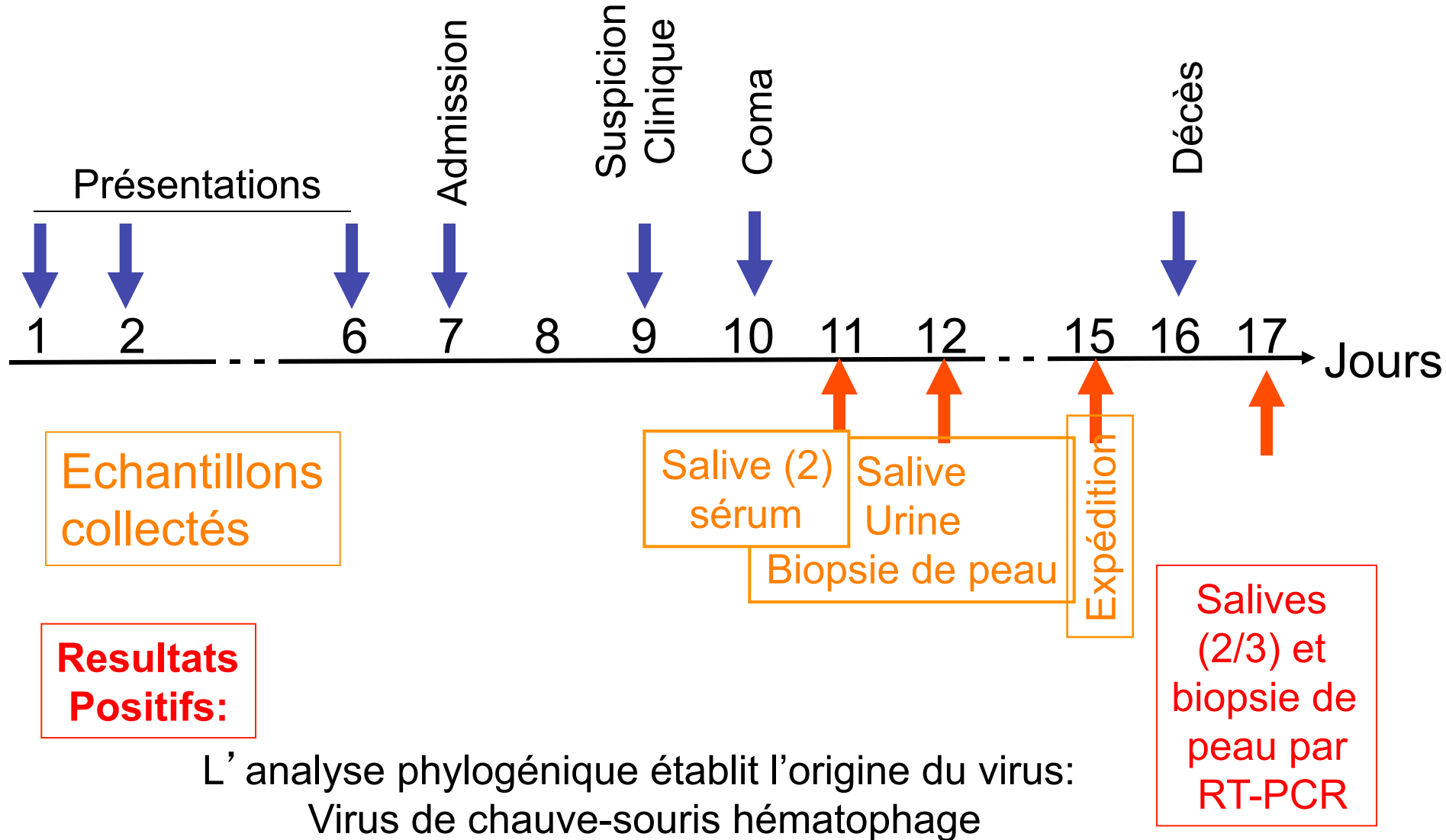
Aucun antécédent de morsure mais dort souvent en plein air

Le premier échantillon de salive est négatif

Que faites-vous?



Cas: Patient, 42 ans, vit en Guyane, aucun antécédent de morsure mais dort souvent en plein air





Conclusion

- Grande diversité des virus de chauves-souris / grande diversité d'espèces de chauves-souris
- Importance limitée de la rage des chauves-souris en santé publique (sauf en Amérique)
- Importance croissante
 - Nouveaux outils pour la caractérisation des virus
 - Perturbation de l'écosystème des chauves-souris par l'homme



Conclusion

- Peu de connaissance concernant
 - le pouvoir pathogène des lyssavirus de chauves-souris
 - La dynamique des lyssavirus de chauves-souris dans les colonies
- Importance de l'information / éducation pour prévenir le risque de rage chez les humains
- Développement en cours de méthodes de contrôle suivant le concept « une seule santé »



Merci !