

*Rapport d'activité*  
*Année 2011*



*Directeur:*

*H. Bourhy*

*Directeurs-adjoints:*

*L. Dacheux*

*F. Ribadeau-Dumas*

*Secrétariat:*

*E. Martin*

*Unité "Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'Hôte"*

*Institut Pasteur*

**Table des matières**

<b>1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1</b>	<b>Rappel des missions et objectifs majeurs du CNR de la Rage (CNRR) .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2</b>	<b>Résumé des activités du CNRR pour l'année 2011 .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3</b>	<b>Effectif et Qualification du personnel du CNRR.....</b>	<b>6</b>
1.3.1	Organigramme général .....	6
1.3.2	Effectif par catégorie de fonction .....	7
1.3.3	Personnel technique .....	7
1.3.4	Personnel cadre .....	7
<b>1.4</b>	<b>Locaux et équipements du CNRR .....</b>	<b>7</b>
1.4.1	Locaux .....	7
1.4.1.1	Locaux de l'Unité DyLAH (utilisés par le CNRR).....	7
1.4.1.2	Locaux du Centre Médical affectés au CNRR .....	8
1.4.2	Matériel et équipement actuels de la structure .....	8
<b>1.5</b>	<b>Démarche Qualité au sein du CNRR.....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Activité d'expertise .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1</b>	<b>Capacité technique du CNRR .....</b>	<b>9</b>
2.1.1	Liste des techniques de référence .....	9
2.1.1.1	Techniques disponibles.....	9
2.1.1.1.1	<u>Techniques de diagnostic <i>post-mortem</i></u> .....	9
2.1.1.1.2	<u>Techniques de diagnostic <i>intra-vitam</i></u> .....	9
2.1.1.1.3	<u>Typage des isolats</u> .....	9
2.1.1.2	Techniques en développement .....	10
2.1.2	Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles .....	10
2.1.2.1	Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine .....	10
2.1.2.2	Banque de données N°2 : Suspensions de rage humaine et suivi sérologique .....	11
2.1.2.3	Banque de données N°3 : Consultations et traitements antirabiques .....	11
2.1.2.4	Aspects réglementaires et légaux .....	11
2.1.3	Collections de souches, prélèvements et sérums de référence .....	12
2.1.3.1	Descriptions et conditions de stockage .....	12
2.1.3.2	Conditions de mise à disposition de ces collections .....	12
2.1.4	Liste des techniques recommandées par le CNRR .....	14
<b>2.2</b>	<b>Activités d'expertise de l'année 2011 : Diagnostic de la rage en France.....</b>	<b>14</b>
2.2.1	Chez les animaux suspects de contamination humaine.....	14
2.2.2	Chez l'homme.....	16

2.2.3	Analyses sérologiques	18
<b>3</b>	<b>Activités de surveillance</b>	<b>18</b>
<b>3.1</b>	<b>Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections</b>	<b>18</b>
3.1.1	Descriptions des circuits de surveillance et analyses épidémiologiques	18
3.1.1.1	Circuit humain	19
3.1.1.1.1	Suspensions de rage humaine	19
3.1.1.1.2	Prophylaxie de la rage humaine	20
3.1.1.2	Circuit animal	23
3.1.2	Conclusions	24
3.1.2.1	Surveillance de la rage animale en France	24
3.1.2.2	Prophylaxie de la rage humaine en France	24
<b>3.2</b>	<b>Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux</b>	<b>25</b>
<b>3.3</b>	<b>Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens</b>	<b>25</b>
<b>3.4</b>	<b>Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>Alertes</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>Activités d'informations, de formation et de conseil</b>	<b>26</b>
<b>5.1</b>	<b>Diffusion des résultats - Impact national et international du CNRR</b>	<b>26</b>
<b>5.2</b>	<b>Centralisation et diffusion des données sur la prophylaxie de la rage chez l'homme</b>	<b>27</b>
<b>5.3</b>	<b>Echange de données au niveau international</b>	<b>27</b>
<b>5.4</b>	<b>Activités de conseil aux professionnels</b>	<b>27</b>
5.4.1	Enseignement	28
5.4.2	Stagiaires	29
5.4.3	Invitations à des réunions d'experts	29
<b>6</b>	<b>Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNRR</b>	<b>29</b>
<b>6.1</b>	<b>Etudes sur l'évolution et l'adaptation des lyssavirus</b>	<b>29</b>
<b>6.2</b>	<b>Recherches sur l'épidémiologie et la physiopathogénie des lyssavirus de chauves-souris</b>	<b>30</b>
<b>6.3</b>	<b>Contrôle de la rage en France en provenance d'Afrique du Nord</b>	<b>30</b>
<b>6.4</b>	<b>Contrôle de la rage en Guyane</b>	<b>30</b>
<b>6.5</b>	<b>Aspects médico-économiques en contexte d'éradication de la rage</b>	<b>30</b>
<b>6.6</b>	<b>Collaboration CNRR, CIBU, PATHOQUEST, Plate-forme Santé publique, SPILF, InVS et Fondation Mérieux sur le thème des encéphalites en France, ,</b>	<b>31</b>
<b>6.7</b>	<b>Développement de la surveillance et caractérisation des agents responsables des encéphalites en Afrique de l'Ouest et du centre</b>	<b>31</b>

---

<b>6.8 Développement de molécules inhibitrices des complexes de multiplication et de transcription des virus à ARN et du virus de la rage en particulier .....</b>	<b>31</b>
<b>7 Liste des publications et communications.....</b>	<b>31</b>
<b>7.1 Publications nationales .....</b>	<b>31</b>
<b>7.2 Publications internationales .....</b>	<b>32</b>
<b>7.3 Communications nationales .....</b>	<b>32</b>
<b>7.4 Conférences internationales sur invitation .....</b>	<b>33</b>
<b>8 Programme d'activité 2012.....</b>	<b>33</b>
<b>8.1 Introduction.....</b>	<b>33</b>
<b>8.2 Diagnostic de la rage en France: Rapidité, Fiabilité et Qualité .....</b>	<b>34</b>
<b>8.3 Contribution à la surveillance et rôle d'alerte: le CNRR comme maillon initial .....</b>	<b>34</b>
<b>8.4 Conseil</b>	
8.4.1 Mesures générales.....	35
8.4.2 Surveillance épidémiologique des pratiques de prophylaxie post-exposition en France .....	35
8.4.3 Cas particulier de la prévention de la rage chez les chiroptérologues.....	35
8.4.4 Coordination entre le CNRR et les CAR .....	35
<b>9 Conclusion.....</b>	<b>36</b>
<b>9.1 Importance de l'activité du CNRR en santé publique .....</b>	<b>36</b>
<b>9.2 Importance de l'activité du CNRR à l'échelle internationale .....</b>	<b>36</b>
<b>9.3 Evolution de l'épidémiologie de la rage .....</b>	<b>36</b>
<b>10 Annexes (à diffuser).....</b>	<b>37</b>

## 1 Introduction

### 1.1 Rappel des missions et objectifs majeurs du CNR de la Rage (CNRR)

Le Centre National de Référence de la Rage (CNRR), situé dans l'Unité "Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'Hôte" (DyLAH) et au Centre Médical à l'Institut Pasteur à Paris, exerce depuis longtemps un rôle majeur dans la prophylaxie de la rage humaine en France. Depuis 1968 (date de la réintroduction de la rage en France), il analyse les prélèvements d'animaux suspects de contamination humaine. Il reçoit également les prélèvements envoyés par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers concernant les patients présentant une suspicion d'encéphalite rabique. Depuis 1982, le CNRR informe les Centres Antirabiques (CAR) et Antennes Antirabiques (AAR), centralise et analyse les données concernant le nombre et la nature des consultations et traitements antirabiques post-exposition pratiqués en France. Les données transmises par les CAR sont regroupées et publiées annuellement dans un "Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France". Le CNRR assure aussi la formation des médecins des CAR et l'information des différents partenaires impliqués au niveau national dans la prophylaxie de la rage humaine.

L'arrêté du 22 janvier 2009 relatif aux Centres Nationaux de Référence pour la lutte contre les maladies transmissibles, complété par celui du 24 novembre 2009, a renouvelé le mandat du CNRR situé à l'Institut Pasteur. Le cahier des charges spécifique, défini par l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence, demande au Centre National de Référence de la Rage de respecter les missions définies par l'arrêté du 29 novembre 2004 (modifié par l'arrêté du 5 juillet 2010), et plus spécifiquement:

- *Etablir le diagnostic de rage pour tout cas humain suspecté et pour tout animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme,*
- *Contribuer à la surveillance épidémiologique de la rage animale, en liaison avec le laboratoire de référence de la rage animale et collaborer avec les autres structures impliquées dans la surveillance et le contrôle de la rage animale (DGAL, Anses-Nancy, etc.),*
- *Contribuer à l'alerte en signalant à l'Institut de veille sanitaire toute apparition d'un cas chez l'homme ou chez un animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme et tout événement inhabituel tel que la mise en évidence de génotypes non connus en France,*
- *Participer en liaison avec l'Institut de veille sanitaire à toute évaluation des risques pour l'homme compte tenu de l'évolution épidémiologique chez différentes espèces animales (chauve-souris notamment),*
- *Contribuer en liaison avec l'Institut de veille sanitaire aux réseaux de surveillance internationaux et en particulier européens notamment dans le cadre de l'application de la directive zoonoses 2003/99/CE,*
- *Participer à la coordination des centres antirabiques et à l'évaluation de la politique vaccinale.*

Les coûts relatifs aux analyses diagnostic de la rage animale ne sont pas pris en charge par la subvention associée au CNRR. Cette activité est confiée à l'Institut Pasteur au titre de l'article R22-36 du code rural, du décret 2003-768 du 1<sup>er</sup> août 2003 relatif à la partie réglementaire du livre II du code rural et paru au JO du 07/08/03 qui indique la destination des animaux suspects de contamination humaine, et par l'arrêté du 1<sup>er</sup> mars 2002 paru au JO du 09/03/02 signé par le Ministre en charge de la santé, fixant la liste des organismes chargés des examens relatifs au diagnostic de la rage sur les animaux suspects d'être à l'origine de la contamination humaine et spécifiant l'Institut Pasteur. Cette activité fait l'objet d'une convention particulière entre l'Institut Pasteur et la DGS. Néanmoins la subvention du CNR contribuant à de nombreuses activités connexes (assurance qualité, typage, maintien des bases de données, développement de techniques, etc.) et le diagnostic animal faisant explicitement partie des missions, les résultats issus de ce domaine d'expertise sont largement décrits dans ce rapport.

En 2011, une convention a été signée avec la DGS concernant une partie des charges des activités de conseil et d'expertise aux Centres de traitement antirabique. Elle s'ajoute ainsi à la subvention de l'InVS.

## ***1.2 Résumé des activités du CNRR pour l'année 2011***

### Activités de diagnostic du CNRR

- Analyse de 1286 prélèvements animaux suspects de contamination humaine.
- Analyse de 11 suspicions d'encéphalite rabique chez l'homme.
- Réalisation de 98 contrôles d'anticorps (sérum et LCR) chez des individus exposés professionnellement, des patients en cours de traitement et des malades.
- Typage de 32 isolats de rage.
- Recherche sérologique sur 776 sérums de chauves-souris.

### Mission de surveillance épidémiologique et de conseil

- Analyse des données concernant les consultations des CAR en France (7900 patients) et édition du Bulletin sur la Prophylaxie de la rage chez l'homme en France en 2010 (disponible sur le site internet du CNRR). Les données intégrales 2011 seront disponibles courant juin 2012 et éditées durant l'année 2012.
- Réponses aux demandes de renseignements, conseils et résultats biologiques émanant de personnes mordues, de médecins, de vétérinaires praticiens, de biologistes, de CAR ainsi que des DDPP.
- Contribution à la surveillance de la rage en Europe (collaboration avec le Portugal et l'ECDC) et plus généralement dans le monde avec le réseau international des Instituts Pasteur et avec l'OMS.

### Conséquences en santé publique

- Aucun cas de rage humaine (autochtone ou d'importation) diagnostiqué en France. Un cas positif diagnostiqué concernant une patiente portugaise hospitalisée au Portugal et revenant de Guinée-Bissau.
- Un cas de rage chez un chiot originaire de Vendée, mais introduit illégalement depuis le Maroc.

### Maintien de la démarche Qualité du CNRR

- En 2011, l'accréditation du CNRR selon le référentiel ISO/CEI 17025 a été maintenue par le Cofrac suite à

un audit de surveillance réalisé sur site au cours du mois de septembre. Cette accréditation est maintenant effective dans les sections Laboratoire (diagnostic animal, N° accréditation 1-1692) et Santé Humaine (diagnostic humain, N° accréditation 8-2588).

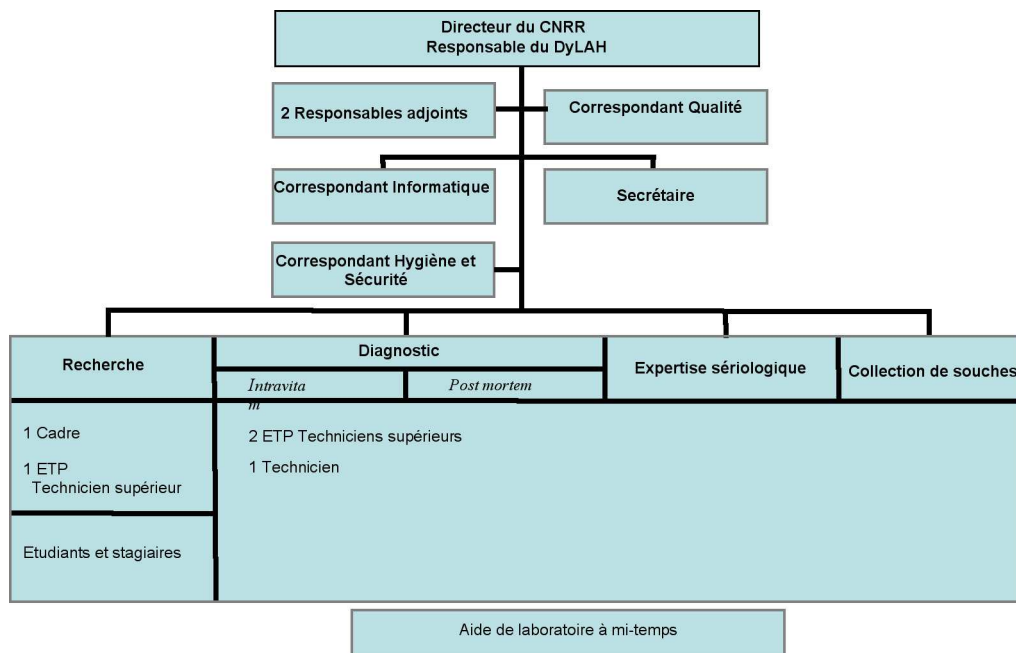
**Apports des activités de recherche**

- Mise au point d'outils d'identification rapide de virus applicables au contexte des encéphalites virales aiguës.
- Analyse rétrospective du cas de rage humaine survenu en Guyane en 2008 et des conséquences en termes de prise en charge des personnes exposées et de communication
- Analyse rétrospective des comportements et du niveau d'information concernant la rage des patients vus en consultation antirabique et revenant d'Afrique du Nord
- Proposition de techniques standardisées de diagnostic de la rage chez l'homme applicables dans les pays en développement.

**1.3 Effectif et Qualification du personnel du CNRR**

1.3.1 Organigramme général

**Figure 1 : Organigramme général du CNRR**



Le CNRR est localisé à l’Institut Pasteur de Paris au sein du Département "Infection et Epidémiologie", dans l’Unité DyLAH dirigée par le Dr. Vét. Hervé Bourhy. Il est secondé par Laurent Dacheux, Dr. Pharm., pour l’ensemble des activités de laboratoire liées aux missions du CNRR : réalisation du diagnostic de rage (à partir de prélèvements animaux et d’échantillons humains), réalisation des sérologies antirabiques (dans le cadre de diagnostic *intra-vitam* de rage chez l’homme, du suivi sérologique des patients vaccinés ou dans le cadre d’expertises), développement et évaluation de nouvelles techniques de diagnostic de rage, et réalisation des activités de recherche dans le domaine de la rage et des virus apparentés.

Hervé Bourhy est aussi secondé par Florence Ribadeau-Dumas, Dr. en médecine, responsable du CAR situé dans le Centre Médical de l'Institut Pasteur et aussi adjointe du CNRR. Florence Ribadeau-Dumas s'occupe des consultations antirabiques ainsi que de la coordination et de la formation des médecins des CAR régionaux. Elle coordonne, centralise et répond aux questions sur la rage humaine et sa prophylaxie et aux demandes, notamment de formation, concernant la prophylaxie de la rage humaine en France et dans le monde.

### 1.3.2 Effectif par catégorie de fonction

**Tableau I: Effectif par catégorie de fonctions**

	Sci./biol.	Ing.	Tech	Ag. Tech.	Adm.
<b>Effectif de la structure de Recherche</b> <i>(Nombre de postes)</i>	<b>5</b>		<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Dont pour le CNR (en Equivalent Temps Plein ETP estimés)</b>	<b>1,6</b>		<b>1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,7</b>

### 1.3.3 Personnel technique

Le personnel technique est composé d'un effectif de six personnes:

- Trois techniciens supérieurs titulaires d'un BTS
- Un technicien avec un diplôme d'opérateur de laboratoire
- Une aide de laboratoire
- Une secrétaire

### 1.3.4 Personnel cadre

Le personnel cadre est composé d'un directeur Hervé BOURHY (vétérinaire autorisé à exercer la biologie médicale), d'un directeur adjoint, Laurent DACHEUX (pharmacien) responsable des activités de laboratoire, et d'une directrice adjointe, Florence RIBADEAU-DUMAS (médecin) responsable des activités médicales en relations avec les centres antirabiques.

## **1.4 *Locaux et équipements du CNRR***

### 1.4.1 Locaux

#### *1.4.1.1 Locaux de l'Unité DyLAH (utilisés par le CNRR)*

*Locaux administratifs:*

- Bureaux pour les 6 personnes (4 techniciens + 2 scientifiques)
- Secrétariat

*Laboratoires:*

- 1 Laboratoire P3 (laboratoires, animalerie, local technique en partage pour les congélateurs)



- 1 Laboratoire P2
- 2 Laboratoires P1
- 1 Laboratoire de microscopie
- 1 Laboratoire de préparation en partage

#### 1.4.1.2 *Locaux du Centre Médical affectés au CNRR*

##### *Locaux administratifs:*

- Bureau pour le médecin (nécessaire pour assurer les conseils et les suivis médicaux, pour le stockage temporaire des archives et des dossiers médicaux dans un local avec un accès contrôlé)
- Secrétariat

#### 1.4.2 Matériel et équipement actuels de la structure

##### *Matériel et équipement utilisés en partage avec l'Unité DyLAH*

- Laboratoires réglementaires de confinement pour la manipulation des Lyssavirus
- 5 congélateurs -80°C
- 5 postes de sécurité microbiologique
- 3 étuves à CO<sub>2</sub>
- 3 conteneurs à azote liquide
- 2 microscopes à immunofluorescence
- 1 lecteur de microplaques
- 2 microscopes inversés
- 5 centrifugeuses réfrigérées
- 5 thermocycleurs (dont 1 appareil de PCR en temps réel)
- Générateurs et cuves à électrophorèse

##### *Moyens extérieurs à la structure / Structures transversales*

- Animalerie des agents pathogènes
- Plate-forme Génomique (PF1)
- Transcriptome et Epigénome (PF2)
- Plate-forme Plate-forme de Génotypage des Pathogènes et santé publique (PF8)
- Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP)
- Infrastructures du Centre Médical en partage: bureau de consultation, salle de soin et salle d'attente, téléphone, accueil.

### **1.5 Démarche Qualité au sein du CNRR**

Le fonctionnement du CNRR est conforme au GBUI (Guide de Bonne Utilisation de l'Informatique) depuis 2003. Le CNRR est accrédité selon le référentiel ISO 17025 depuis 2006 pour les techniques de détection d'antigènes rabiques par immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex (FAT) et d'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins (RTCIT N° accréditation 1-1692, section Laboratoire). En 2011, l'accréditation du CNRR selon ce référentiel a été maintenue par le Cofrac suite à un audit de surveillance réalisé sur site au cours du mois de septembre. Cette accréditation selon le

référentiel ISO 17025 est maintenant effective dans les sections Laboratoire (diagnostic animal, N° accréditation 1-1692) et Santé Humaine (diagnostic humain, N° accréditation 8-2588).

## 2 Activité d'expertise

### 2.1 Capacité technique du CNRR

#### 2.1.1 Liste des techniques de référence

##### 2.1.1.1 *Techniques disponibles*

###### 2.1.1.1.1 Techniques de diagnostic *post-mortem*

Les prélèvements cérébraux *post-mortem* d'origine humaine et animale reçus pour suspicion de rage sont examinés systématiquement suivant trois techniques référencées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Office International des Epizooties (OIE):

- l'immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex en utilisant un anticorps polyclonal anti-nucléocapside rabique conjugué à la fluorescéine (technique Fluorescent Antibody Test ou FAT),

- l'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins (technique Rabies Tissue Culture Infection Test ou RTCIT),

- la détection d'antigènes rabiques par test immuno-enzymatique utilisant la technique WELYSSA (adaptation de la technique Rapid Rabies Enzyme ImmunoDiagnosis ou RREID).

Dans le cas de prélèvements animaux pour lesquels il est impossible d'appliquer les trois techniques de référence citées précédemment (prélèvements considérés comme non conformes car putréfiés, desséchés, formolés ou sans matière cérébrale), des analyses peuvent toutefois être réalisées en utilisant des méthodes alternatives (techniques immunohistochimiques ou de biologie moléculaire).

###### 2.1.1.1.2 Techniques de diagnostic *intra-vitam*

Le diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme est réalisé par la recherche d'anticorps anti-rabiques dans le sérum et le LCR par séroneutralisation (technique Rapid Focus Fluorescent Inhibition Test ou RFFIT) et par test immuno-enzymatique (technique ELISA utilisant le kit commercial Platelia<sup>TM</sup> Rabies II Kit, Bio-Rad) ainsi que par la mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR à partir de la salive, des urines, du LCR et des biopsies de peau. Le CNRR dispose d'amorces oligonucléotidiques permettant de détecter les différentes espèces virales du genre Lyssavirus (y compris les virus des chauves-souris européennes).

###### 2.1.1.1.3 Typage des isolats

Tous les isolats de lyssavirus identifiés par le CNRR font l'objet d'un séquençage partiel ou total des gènes de la nucléoprotéine, de la glycoprotéine ou de la polymérase, voire du génome viral complet. La détermination de ces séquences conduit à l'analyse phylogénétique et à la caractérisation de l'isolat au niveau de sa classification taxinomique d'appartenance, de son origine géographique probable dans le cas d'une

importation et parfois de son biotype d'origine (espèce animale responsable du maintien du cycle épidémiologique). Ces typages sont notamment permis grâce à l'appui technique de la plate-forme Génomique des pathogènes et Santé publique (PF8) présente à l'Institut Pasteur.

#### 2.1.1.2 *Techniques en développement*

Au cours de l'année 2011, le CNRR a poursuivi le développement et l'optimisation d'une technique d'amplification et de détection en temps réel (RT-qPCR) des ARN viraux dans les prélèvements biologiques. En particulier, des essais de validation des différents systèmes de qPCR précédemment développés au laboratoire (permettant la détection des lyssavirus appartenant à l'espèce RABV ou rage classique, à l'origine de la quasi-totalité des cas de rage humaine et animale au niveau mondial, mais aussi ceux issus des autres espèces) ont continué à être réalisés en utilisant différents prélèvements biologiques "de terrain", ceci afin de procéder à une validation des conditions expérimentales de réalisation de cette technique. Suite à ces essais, l'application de cette technique dans le cadre des activités de diagnostic du CNRR, notamment dans le diagnostic *intra-vitam* de la rage humaine, a pu être initiée fin 2011.

#### 2.1.2 Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles

Le CNRR dispose de bases de données centralisées contenant les informations et les analyses effectuées sur les animaux suspects de contamination humaine analysés au laboratoire (banque de données N°1), les données relatives aux suspicions de rage humaine et au suivi sérologique des patients (banque de données N°2), et enfin les informations concernant les consultations et les traitements antirabiques effectués dans les CAR en France en post-exposition (banque de données N°3). L'ensemble de ces données peut ensuite être analysé par le CNRR et l'Unité DyLAH à l'aide de logiciels spécialisés de type Stata. Le CNRR dispose aussi d'une base de données de séquences nucléotidiques sur de nombreux gènes de lyssavirus obtenues dans le cadre d'activités de recherche et très fortement approvisionnée par sa large collection d'isolats ainsi que par ses nombreuses collaborations avec des collègues du monde entier. Le CNRR dispose, en plus des données de séquences, de l'ensemble des données spatio-temporelles ainsi que de l'espèce à l'origine de l'isolement. Cette base de données s'avère être très utile pour l'identification rapide de l'origine animale et géographique des cas d'importation. Cette dernière ne sera pas détaillée ci-dessous.

##### 2.1.2.1 *Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine*

Les Directions Départementales de la Protection des Populations (DDPP ou DDCSPP, anciennement DDSV) nous adressent tous les animaux suspects de contamination humaine décédés pendant la période de mise sous surveillance. Les données utiles à l'analyse nous sont communiquées sur un formulaire de commémoratif type (note de service DGAI/SDSPA/N.96/N°8173 du 29/07/96) et sont saisies et analysées à l'aide du logiciel Lagon (société Epiconcept). Les informations recueillies sont les suivantes: numéros d'ordre et de référence de l'envoi, espèce, sexe, date de décès, nature du décès (mort naturelle, abattage, euthanasie), commune, département et pays d'origine de l'animal, nature de la contamination humaine (morsure, griffure, léchage, soins, simple manipulation), contamination animale, résultats de chaque analyse pratiquée (immunofluorescence, isolement viral et ELISA) et résultat final de l'essai.

#### 2.1.2.2 Banque de données N°2 : Suspensions de rage humaine et suivi sérologique

Le CNRR assure le suivi sérologique de certaines catégories de personnes (chiroptérologues notamment) et centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine. Ces suspicions lui sont communiquées directement par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux, voire internationaux, ou transmises via les CAR locaux. Les informations recueillies par le CNRR sont fournies par les services hospitaliers demandeurs et concernent les identifications suivantes : identification de l'expéditeur (adresse), personnel demandeur (nom, fonction et service d'appartenance), prélèvements (date, nature, N° d'identification), patient (nom, prénom, sexe, âge, signes cliniques, N° d'identification), résultats d'analyse (techniques utilisées, date, résultats). Les données sont saisies et analysées à l'aide des logiciels Word et Excel (société Microsoft).

#### 2.1.2.3 Banque de données N°3 : Consultations et traitements antirabiques

Les données recueillies concernent tous les patients qui consultent dans un CAR suite à un risque d'exposition à la rage. Ainsi, les CAR (63) et les AAR (20), répartis dans toute la France, envoient chaque année leurs données collectées au CNRR. Cet envoi est réalisé sur la base du volontariat. Les données enregistrées sont les suivantes : âge, sexe, date d'exposition, commune, département et pays où ont eu lieu l'exposition, espèce animale en cause, statut de l'animal vis-à-vis de la rage, prescription d'un traitement antirabique, délai de mise en place du traitement (délai entre exposition et traitement), prescription d'une sérothérapie, type(s) de vaccin prescrit, observance du traitement, tolérance au traitement. Les données ci-dessous sont saisies et analysées à l'aide du logiciel Voozadoo© (société Epiconcept).

#### 2.1.2.4 Aspects réglementaires et légaux

- Dispositions relatives aux traitements automatisés de données à caractère personnel mises en œuvre par le CNRR dans le cadre de ses activités de surveillance et d'expertise :

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. Cette déclaration comporte l'engagement que le traitement satisfait aux exigences de la loi, notamment en ce qui concerne les droits des personnes dont les échantillons et données collectées sont susceptibles d'être utilisés à des fins de recherche.

- Dispositions relatives aux traitements automatisés de données à caractère personnel mises en œuvre par le CNRR dans le cadre de ses activités de recherche :

En complément de leurs activités de surveillance et d'expertise, le CNRR a également une activité spécifique de recherche dont l'objectif est de faire progresser les connaissances sur les maladies infectieuses et notamment sur les microorganismes qui y sont associés. Dans le cadre de ses missions de recherche, le CNRR respecte les dispositions du chapitre IX de la loi du 6 janvier 1978 telle que modifiée par la loi du 6 août 2004, relatif aux traitements automatisés de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, qui autorise, sous certaines conditions, les transmissions de données médicales nominatives entre professionnels de santé et organismes de recherche tout en définissant les droits des personnes concernées. En

application de ces dispositions, un avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et une autorisation de la CNIL sont requis.

### 2.1.3 Collections de souches, prélèvements et sérums de référence

#### 2.1.3.1 *Descriptions et conditions de stockage*

La collection de virus rabiques de l'unité DyLAH développée au travers des activités de recherche de l'unité, du CCOMS Rage et du CNRR comporte 2190 isolats (dont 34 collectés en 2011) provenant de plus de 80 pays étrangers différents. Cette collection s'accroît d'année en année. Environ 75% des isolats de cette collection ont été séquencés, permettant ainsi d'établir une banque de données de séquences pour la caractérisation des isolats erratiques en France et la surveillance de la diffusion des différents virus rabiques dans le monde. Les souches infectieuses sont conservées à température négative (-80°C) après avoir été propagées et amplifiées sur culture cellulaire ou cerveaux de souriceaux nouveau-nés. Les ARN viraux extraits sont également conservés à température négative (-80°C).

L'ensemble des prélèvements biologiques reçus et analysés pour diagnostic *intra-vitam* ou *post-mortem* de rage humaine dans le cadre des activités de recherche de l'Unité DyLAH, ou des activités du CNRR et du CCOMS Rage sont intégralement conservés comme précédemment décrits. De plus, les ARN extraits et les ADN complémentaires (ADNc) produits à partir de ces prélèvements sont également conservés respectivement à -80°C et à -20°C.

Le CNRR conserve également les spécimens de chauves-souris reçus dans le cadre de ses activités de diagnostic ou de recherche épidémiologique. Ces spécimens (environ 300 individus) sont stockés afin de pouvoir réaliser des recherches ultérieures, notamment en termes de détermination de nouveaux virus mais également d'analyses épidémiologiques moléculaires. Ces échantillons sont conservés à -80°C.

Enfin, le CNRR possède une collection importante de sérums humains (plus de 2900 sérums) provenant de demande de titrage d'anticorps antirabiques ou d'expertises. Il bénéficie aussi d'une collection de près de 2400 sérums de chauves-souris collectés sur le terrain au travers de diverses études épidémiologiques menées par l'Unité DyLAH en collaboration avec différents partenaires étrangers. Ces échantillons sont conservés à -20°C.

#### 2.1.3.2 *Conditions de mise à disposition de ces collections*

Les souches de référence de virus rabiques (souches d'épreuve et souches vaccinales) ainsi que les sérums de référence sont à la disposition d'autres laboratoires spécialisés dans le monde selon la réglementation en vigueur. Une intégration des virus de référence dans le Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP) a été réalisée à partir de 2006. Au cours de la période 2006-2011, un total de 35 souches ont été intégrées au sein du CRBIP et sont actuellement disponibles. Elles correspondent à des virus de référence ainsi qu'à différents isolats de terrain représentatifs des principales espèces virales de lyssavirus. Cette collection de virus est actuellement gérée sous assurance Qualité (certification norme NF S96-900). Une caractérisation complète des souches est proposée au travers de leur identification précise par séquençage des gènes de la nucléoprotéine et de la glycoprotéine ainsi que par la détermination du titre infectieux. Les souches actuellement disponibles sont retrouvées sur le site Internet du CRBIP : <http://www.crbip.pasteur.fr/>.

Concernant la cession et l'utilisation des échantillons biologiques humains du CNRR (banque de données N°2), un dossier de demande d'autorisation de préparation et de conservation d'échantillons issus du corps

humain à but de cession devra être déposé par le CNRR auprès du CPP et du Ministère de la Recherche. De plus, l'utilisation de ces échantillons devra être réalisée en collaboration avec le CNRR et fera au préalable l'objet d'un dépôt de protocole de recherche biomédicale et d'une demande d'acceptation selon une procédure interne à l'Institut Pasteur.

L'accès aux souches, aux prélèvements biologiques et données associées collectés dans le cadre de l'activité du CNRR est conditionné par la mise en place de documents contractuels spécifiques. Ainsi, est exigée pour le transfert du matériel biologique et des données associées, la mise en place *a minima* d'un accord de transfert de matériel biologique (Material Transfer Agreement -MTA) ou d'un accord de collaboration selon la nature des interactions entre les deux parties. Suivant la nature industrielle ou académique du partenaire, ces accords donneront lieu ou pas à une contrepartie financière. Ces accords ont notamment pour objet d'assurer le transfert de la détention physique du matériel au partenaire. L'unité DyLAH, reconnue CNRR, de par la valorisation de son savoir-faire et de son expertise sur le matériel biologique concerné, reste détenteur des prélèvements biologiques et données associées ou propriétaire des droits existants sur les souches et données associées y afférant.

Différents points essentiels sont appréhendés dans ces accords :

- le partenaire s'engage à n'utiliser les souches, les prélèvements biologiques et données associées que dans le cadre d'un programme de recherche défini spécifiquement.
- les résultats issus du programme de recherche devront systématiquement être communiqués par le partenaire au CNRR ; le CNRR sera également associé ou remercié dans les publications et/ou aux communications.
- le tiers partenaire s'engage à ne pas transférer les souches, les prélèvements biologiques et les données associées à des tiers et à retourner ou détruire le matériel biologique à la fin du programme de recherche.

En termes de valorisation, l'Institut Pasteur s'assure dans certaines circonstances de la copropriété des résultats issus des travaux effectués sur le matériel biologique et veille à ce que la valorisation du savoir-faire et de l'expertise du CNRR ayant conservé, traité, trié et analysé le matériel biologique soit garantis au titre de l'accord. Lorsque le matériel biologique et les données associées sont mis à disposition dans le cadre d'une collaboration scientifique par laquelle les partenaires s'associent de manière plus conséquente à la réalisation du programme de recherche, la valorisation des travaux menés conjointement devra tenir compte des apports respectifs de chacun des partenaires. Les accords excluent toute garantie relative (i) à la nature appropriée des souches, des prélèvements biologiques et données associées pour une utilisation spécifique et (ii) à la qualité non-infectieuse du matériel biologique.

L'interdiction de l'utilisation du matériel biologique sur l'homme et sur les animaux, le cas échéant, est également stipulée dans l'accord. Enfin, le CNRR n'assume aucune responsabilité quant à l'utilisation du matériel biologique par le partenaire.

#### **Réglementation relative à la collection d'échantillons biologiques humains du CNRR**

Compte tenu des contraintes réglementaires liées à la loi de bioéthique d'août 2004 et au décret d'application du 10 août 2007, le CNRR a réactualisé le recensement de sa collection d'échantillons biologiques humains (banque de données N°2). La déclaration des activités de préparation et/ou conservation à des fins scientifiques de cette collection a été intégrée au dossier de déclaration de l'Institut Pasteur DC-2009-1067 sous

la référence: "Collection N°12" soumis auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) et du Ministère de la Recherche.

#### 2.1.4 Liste des techniques recommandées par le CNRR

L'établissement du diagnostic définitif de rage est réalisé au stade *post-mortem* sur des prélèvements cérébraux (humains et animaux) par trois techniques reconnues et référencées par l'OMS et l'OIE : (i) l'immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex en utilisant un anticorps polyclonal anti-nucléocapside rabique conjugué à la fluorescéine (FAT), (ii) l'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins (RTCIT), (iii) la détection d'antigènes rabiques par test immunoenzymatique adapté du RREID (WELYSSA). Ces trois techniques sont réalisées et recommandées par le CNRR.

Le diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme est réalisé par RT-PCR à partir de la salive, des urines, du LCR et des biopsies de peau et éventuellement par la recherche d'anticorps antirabiques dans le sérum et le LCR par séroneutralisation et par test immunoenzymatique. Ces éléments sont rappelés sur le site web du CNRR (<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-reference-et-centres-collaborateurs-de-l-oms>).

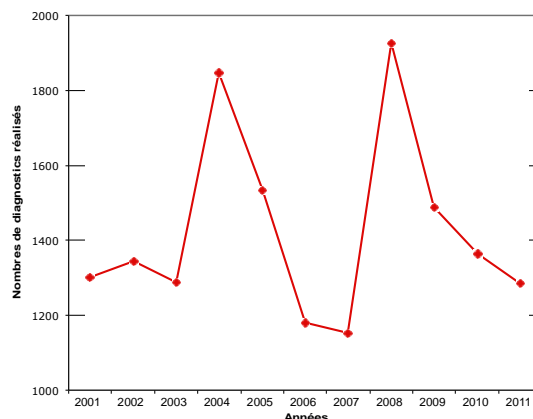
## 2.2 *Activités d'expertise de l'année 2011 : Diagnostic de la rage en France*

### 2.2.1 Chez les animaux suspects de contamination humaine

Tous les prélèvements animaux sont adressés par les Directions Départementales de la Protection des Populations (DDPP ou DDCSPP), par les Laboratoires Vétérinaires Départementaux (LVD) ou par les Ecoles Nationales Vétérinaires. Quelle que soit l'origine géographique des prélèvements, les analyses du CNRR portent exclusivement sur des animaux suspects de rage ayant pu entraîner une contamination humaine par léchage, griffure ou morsure, voire par simple manipulation. Ce sont des animaux sauvages ou domestiques, abattus ou décédés pendant la période de mise sous surveillance vétérinaire. Les prélèvements sont constitués de la tête de l'animal, voire de l'animal entier ou de l'encéphale s'il s'agit respectivement de petits ou de très gros animaux.

En 2011, le CNRR a reçu un total de 1286 prélèvements animaux, ce qui correspond à une légère baisse (environ 5,6%) par rapport à l'année 2010 (Fig. 2).

**Figure 2: Nombre de diagnostics animaux réalisés par an au CNRR depuis 2001.**



Parmi les 1286 prélèvements animaux analysés au CNRR en 2011, 1256 échantillons étaient originaires de France métropolitaine (Tableau II), 13 prélèvements provenaient de l'étranger et ont été reçus par l'intermédiaire d'une Direction Départementale ou d'un Laboratoire Vétérinaire Départemental français (Tableau III) et 15 prélèvements étaient originaires des DOM (Tableau IV).

**Tableau II: Résultats des prélèvements en provenance de France métropolitaine reçus en 2011.**

	RESULTATS			TOTAL
	NEGATIFS	POSITIFS	IMPOSSIBLES	
<b>Animaux domestiques</b>	1171	0	1*	1172
<b>Animaux sauvages</b>	81	0	3*	84
<b>TOTAL</b>	1252	0	4*	1256

\* Impossibles: absence de matière cérébrale pour 3 animaux (chauves-souris) et prélèvement formolé pour 1 animal (chien). Les examens immunohistochimiques ont été réalisés sur le prélèvement cérébrale formolé de chien et ne se sont pas révélés être en faveur d'une infection rabique.

**Tableau III: Résultats des prélèvements en provenance de l'étranger et reçus en 2011 par l'intermédiaire d'une Direction Départementale ou d'un Laboratoire Vétérinaire Départemental.**

PAYS	Type d'animal	RESULTATS		
		Organisme intermédiaire	NEGATIFS	POSITIFS
ALLEMAGNE	Chien	LDA Bas-Rhin (67)	1	
BELGIQUE	Chien	DDPP Val de Marne (94)	1	
CAMEROUN	Singe	LDA Pas-de-Calais (62)	1	
CROATIE	Chien*	DDPP Seine-Saint-Denis (93)	1	
ESPAGNE	Chien	DDPP Seine-et-Marne (77)	1	
GRECE	Chat*	LVD Rhône (69)	1	
MAROC	Chat*	LDVHA Hautes-Alpes (05)	1	
	Chat*	DDPP Seine-Saint-Denis (93)	1	
	Chien*	LDT Indre-et-Loire (37)	1	
	Chien*	LDA Vendée (85)		1
PORTUGAL	Chat	DDPP Yvelines (78)	1	
	Chat*	DDPP Val de Marne (94)	1	
ROUMANIE	Chien*	DDPP Paris (75)	1	
<b>TOTAL</b>			12	1

\* Importation illégale confirmée (indiquée sur les commémoratifs associés aux prélèvements reçus).



**Tableau IV: Résultats des prélèvements en provenance de la France d'outre-mer reçus en 2011.**

FRANCE D'OUTRE-MER		RESULTATS			
		NEGATIFS	POSITIFS	IMPOSSIBLES	TOTAL
<b>GUADELOUPE</b>	Chien	1	0	0	1
<b>GUYANE</b>	Chats	4	0	0	4
	Chiens	6	0	1*	7
<b>LA REUNION</b>	Chat	1	0	0	1
	Souris	2	0	0	2
<b>TOTAL</b>		14	0	1*	15

\* Impossible: absence de matière cérébrale pour cet animal.

Les répartitions par espèce domestique ou sauvage et par résultat ainsi que celles par département et par résultat sont données dans les Tableaux V et VI (en annexe).

Le CNRR effectue aussi le diagnostic de la rage sur des prélèvements animaux expédiés directement par des laboratoires étrangers (suite à un risque de contamination humaine ou dans le cadre d'un programme de recherche) et par les services de l'Armée Française en opération à l'étranger. Il s'agit pour certains d'entre eux d'animaux à l'origine de contaminations de ressortissants français séjournant dans des pays où les structures de diagnostic sont inexistantes. En 2011, le CNRR a reçu 2 prélèvements animaux de ce type, l'un provenant de Suisse et le second du Bénin, dont les analyses se sont révélées négatives (Tableau VII).

**Tableau VII: Résultats des prélèvements en provenance directe de l'étranger reçus en 2011.**

PAYS	Type d'animal	RESULTAT NEGATIF	RESULTAT POSITIF
<b>BENIN</b>	Lapin	1	0
<b>SUISSE</b>	Chat	1	0
<b>TOTAL</b>		2	0

### 2.2.2 Chez l'homme

Les prélèvements humains sont recueillis et envoyés par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers français, et éventuellement étrangers. Il est demandé aux

services hospitaliers d'envoyer divers prélèvements selon la nature de la demande de diagnostic : LCR, sérum, salives, urines et biopsies de peau (au niveau de la nuque) pour le diagnostic *intra-vitam* ou biopsie cérébrale et biopsie de peau pour le diagnostic *post-mortem*. Un total de 11 suspicions d'encéphalite rabique a été étudié en 2011. A ce titre, 39 prélèvements de salive, 19 sérums, 8 LCR et 8 biopsies de peau ont été analysés (Tableau VIII). Un seul de ces cas s'est révélé positif, et concernait une patiente portugaise (et hospitalisée au Portugal) revenant de Guinée-Bissau. Ce diagnostic a été réalisé à la demande du service hospitalier portugais, en raison de l'absence dans ce pays de laboratoire réalisant la recherche d'infection rabique chez l'homme. L'analyse phylogénique de la souche virale a permis de démontrer qu'il s'agissait d'un isolat proche des souches circulantes en Guinée et dans les pays limitrophes.

En comparaison des années précédentes, le nombre et la nature des prélèvements reçus par patient sont davantage conformes aux recommandations du CNRR, ceci est probablement lié aux efforts d'informations du CNRR à destination des services des Centres Hospitaliers confrontés à une suspicion de rage humaine (notamment en ce qui concerne les différents types de prélèvements biologiques nécessaires au diagnostic, telles la salive et la peau). Le CNRR rappelle systématiquement aux services des Centres Hospitaliers confrontés à une suspicion de rage humaine de réaliser les différents types de prélèvements biologiques nécessaires au diagnostic (en particulier des prélèvements de salive et de peau), ceci au travers de la télétransmission d'une fiche récapitulative ou directement par téléphone.

**Tableau VIII: Nature des prélèvements reçus au CNRR en 2011 pour établissement d'un diagnostic de rage humaine et résultats biologiques.**

CODE PATIENT	HÔPITAL DEMANDEUR	PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES				RESULTATS BIOLOGIQUES
		Salive	Sérum	LCR	Biopsie de peau	
H110001	CH Aulnay-sous-Bois (93)	3			1	Négatif
H110002	CH Hôtel-Dieu, Paris (75)	2		1		Négatif
H110003	CHU Amiens (80)	2	3		1	Négatif
H110004	GH Lariboisière, Paris (75)		1			Négatif
H110005	CH Versailles (78)	1	1	1		Négatif
H110006	CHU Metz (54)	2	2	1	1	Négatif
H110007	CH Lisbonne (Portugal)	22*	9*	4*	4*	Positif
H110008	CHU Amiens (80)	3	1		1	Négatif
H110009	GH Lyon (69)	4		1		Négatif
H110010	CHU Nancy (54)		1			Négatif
H110011	CHU Bron (69)		1			Négatif
<b>TOTAL</b>		39	19	8	8	

\* Prélèvements reçus directement du Centre Hospitalier de Lisbonne au Portugal dans le cadre des activités du CCOMS de Recherche et d'Expertise sur la Rage hébergé par l'unité DyLAH (réalisation du diagnostic biologique de la rage chez cette patiente en raison de l'absence de laboratoire réalisant ce type de diagnostic au Portugal).

### 2.2.3 Analyses sérologiques

Les anticorps antirabiques présents dans le sérum ou dans le LCR sont dosés par une technique immuno-enzymatique (Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad) ou par séroneutralisation sur culture cellulaire (RFFIT). Le titrage des anticorps antirabiques sériques est effectué à titre gratuit pour les agents de l'Etat (personnel des Directions des Services Vétérinaires, etc.). Le CNRR assure également les contrôles sérologiques des chiroptérologues conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) (avis du CSHPF du 8 juin 2001 concernant les "Recommandations pour limiter l'exposition du public aux virus de la rage des chauves-souris" publié dans le BEH N°39 de 2001 disponible à l'adresse <http://www.invs.sante.fr/beh/2001/39/index.htm> et avis du CSHPF du 14 janvier 2005 concernant les "Recommandations relatives à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine" disponible à l'adresse [www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a\\_mt\\_140105\\_rage.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_140105_rage.pdf)). Les sérums sont envoyés par des laboratoires de biologie médicale. Des titrages sont aussi effectués pour les besoins d'enquêtes menées sur les patients du Centre Antirabique de l'Institut Pasteur. En 2011, les anticorps antirabiques ont été dosés dans 98 sérums ou LCR humains. Par ailleurs le CNRR participe à des travaux collaboratifs sur la circulation des lyssavirus de chauve-souris en Guyane, en Europe (travaux menés en Espagne) et en Afrique du Nord. Dans ce cadre, 776 titrages d'anticorps ont été effectués chez les chauves-souris pour les besoins d'enquêtes épidémiologiques sur la circulation du virus rabique dans les colonies de chiroptères en 2011. Ces travaux sont menés sur des budgets autres que celui du CNRR.

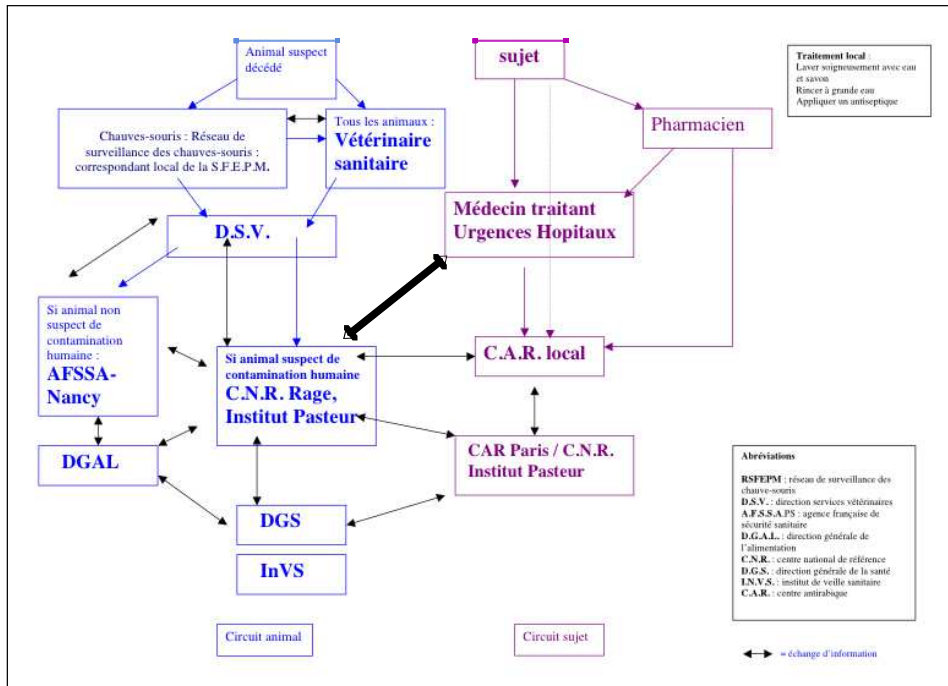
## 3 **Activités de surveillance**

### 3.1 *Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections*

#### 3.1.1 Descriptions des circuits de surveillance et analyses épidémiologiques

Le CNRR est impliqué dans un important réseau national de partenaires participant à la surveillance, et le cas échéant, au contrôle de la rage en France. En effet, de nombreux acteurs des secteurs humains et vétérinaires, au niveau local ou central, participent au contrôle de la rage en France. Le CNRR se présente comme un maillon initial et essentiel au sein de ce réseau de surveillance ainsi que dans le processus d'alerte. Plus particulièrement, le CNRR se situe à l'interface de deux types de circuits : l'un lié aux suspicions de rage humaine et à la prophylaxie de la rage humaine (circuit humain), le deuxième relié aux cas animaux susceptibles d'avoir transmis la rage à l'homme (circuit animal) (Fig. 3).

**Figure 3: Description des circuits de surveillance de la Rage en France.**



D'après Bourhy, H., Bruyère-Masson, V., Mailles A., Moutou, F. (2004). La lutte concertée contre la rage. *Epidemiol. et santé anim.*, 46 : 45-55 (Depuis la parution de cet article, l'AFSSA est devenue l'ANSES et les DSV, les DDPP).

### 3.1.1.1 Circuit humain

#### 3.1.1.1.1 Suspensions de rage humaine

Le CNRR centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine. Ces suspicions lui sont communiquées directement par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux, ou transmises via les CAR locaux. Ces suspicions concernent des patients présentant des troubles neurologiques d'étiologies indéterminées, associées ou non à un antécédent de voyage à l'étranger ou à une morsure animale. Le CNRR intervient habituellement pour établir un diagnostic de deuxième voire de troisième intention. En 2011, le nombre de suspicions de rage humaine traitées au CNRR est conforme au nombre habituel (environ une dizaine par an). Le type et le nombre de prélèvements (salive, urines, sérum, LCR et biopsie de peau pour le diagnostic *intra-vitam* ou biopsie cérébrale et biopsie de peau pour le diagnostic *post-mortem*) reçus par patient pour analyse au CNRR restent très variables, dépendant de l'évolution clinique du patient considéré mais également de l'intérêt des cliniciens à réaliser un diagnostic de rage.

Le diagnostic *post-mortem* de rage humaine est établi dans un délai de 24 à 48 heures après réception des prélèvements. Les délais de réponse du diagnostic *intra-vitam* sont variables suivant le type d'analyse entrepris. Il faut actuellement environ trois jours pour rendre un résultat de diagnostic complet (détection d'ARN viraux dans les prélèvements biologiques type urine, salive, LCR et biopsie de peau; et détection des anticorps antirabiques par séroneutralisation ou test ELISA). Le typage des virus est réalisé dans un délai maximum de 5 jours après réception des prélèvements. Les résultats sont communiqués aux responsables des services hospitaliers concernés par téléphone dès leur obtention puis par courrier. En cas de diagnostic positif, l'InVS et

la DGS sont immédiatement informés par courriel, télécopie et par téléphone suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR.

Le dernier cas de rage humaine contractée en France métropolitaine remonte à 1924. Cependant, le risque de rage humaine reste présent en France, au travers notamment des cas d'importation : 20 cas ont été recensés en France métropolitaine de 1970 à 2011 (Tableau IX). La très grande majorité (90%) de ces cas provenait d'Afrique. Le dernier a été diagnostiqué en 2003 à Lyon chez un enfant revenant du Gabon. Une proportion importante (50%) d'enfants de moins de 15 ans est notée. Ceci est une caractéristique générale de l'épidémiologie de la rage dans le monde. Enfin en 2008, le premier cas autochtone a été enregistré en Guyane chez un patient infecté par un virus rabique d'origine desmodine (virus de rage des chauves-souris hématophages d'Amérique latine). Aucun cas de rage humaine n'a été diagnostiqué en 2011.

**Tableau IX: Cas humains de rage recensés en France depuis 1970.**

<b>Année</b>	<b>Sexe</b>	<b>Age (an)</b>	<b>Pays</b>	<b>Animal</b>
1970	M	3	Niger	Chat
1973	M	10	Gabon	Chien
1976	M	5	Gabon	Chien
1976	M	18	Algérie	Chien
1976	M	28	Maroc	?
1976	M	10	Algérie	Chien
1977	M	2	Gabon	Chien
1977	M	4	Maroc	Chien
1979	F	57	Egypte	Chien
1979	M	36	Egypte	Grefte de cornée
1980	M	4	Tunisie	Chien
1982	M	40	Sénégal	Chien
1990	M	28	Mexique	Chien
1992	M	3	Algérie	Chien
1994	M	46	Mali	Chien
1996	M	3	Madagascar	Chien
1996	M	60	Algérie	Chien
1996	M	71	Algérie	Chien
1997	F	50	Inde	Chien
2003	M	3	Gabon	Chien
2008	M	42	Guyane	?

### 3.1.1.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

#### Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des expositions

La prophylaxie de la rage humaine est pratiquée en France dans les CAR et les AAR. Les antennes ne sont pas habilitées à débiter un traitement antirabique. Elles prennent en charge la poursuite des traitements commencés dans les CAR. Actuellement, 63 CAR et 20 antennes sont répartis en France et dans les DOM (Circulaire DGS/SD 5 C n° 2003-184 du 8 avril 2003 relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique ; Circulaires DGS/SD 5 C du 14 novembre 2005 et DGS/SD 5 C du 28 novembre 2007 complétant la circulaire DGS/VS2 n° 99-304 du 26 mai 1999 modifiée relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique). Les CAR et les antennes sont répartis en majorité dans les services d'urgences des Centres Hospitaliers (45%), dans les services de pathologie infectieuse (30%), dans les services de médecine interne (15%) et les centres de vaccination (10%). La répartition géographique des CAR et des antennes montre une prédominance dans les régions du nord et de l'est de la France où l'épizootie de rage vulpine était présente

jusqu'en 1998. L'évolution de l'épidémiologie de la rage animale, ainsi que la survenue de rares cas humains contractés en dehors du territoire français, ont mis en évidence le besoin de personnel médical formé sur tout le territoire.

#### Contribution à la surveillance nationale : analyse des données

La surveillance de la rage humaine et de la prophylaxie de la rage humaine est effective en France depuis 1982. La collaboration des CAR avec le CNRR permet l'édition annuelle d'un Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage humaine en France, à la demande des Autorités de tutelle, InVS et DGS. Ces données sont dorénavant disponibles sur Internet, de façon sécurisée (identifiant nominatif et mot de passe) pour les membres des CAR autorisés et les personnes habilitées des organismes de tutelle, InVS et DGS. Les données sont saisies :

- directement par les CAR ou les AAR (45 CAR ou AAR ont saisi leurs données au 15 mars 2012 via le logiciel Voozadoo),
- par le CNRR à partir des données envoyées sous format papier par les CAR,
- par la société Epiconcept à partir des données reçues sous format électronique.

La mise à disposition du logiciel Voozadoo (société Epiconcept) permet une saisie régulière tout au long de l'année. De fait, chaque CAR peut analyser et suivre son activité directement, les autorités de tutelle également.

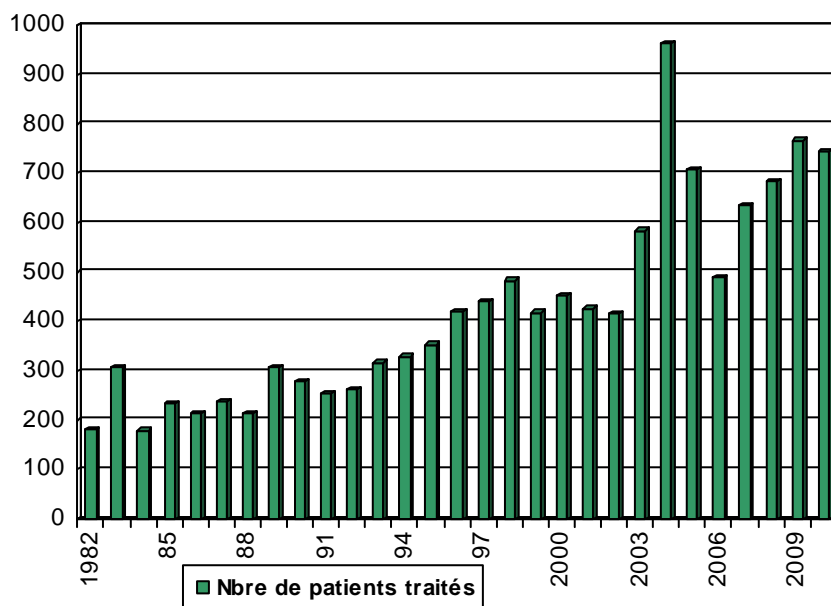
L'analyse globale des données est effectuée annuellement lors de la parution du Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage Humaine en France. Les tableaux sont directement accessibles sur Internet. Des analyses intermédiaires et/ou complémentaires peuvent être effectuées par chaque utilisateur au moyen du module statistique. L'analyse des données de l'année précédente est effectuée par le CNRR. Elle est envoyée par courrier électronique, mise sur le site Internet de l'Institut Pasteur (<http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004h-07f/bulletin-2010.pdf>) et sur l'espace partagé dédié aux CAR ([vaccilabcar@pasteur.fr](mailto:vaccilabcar@pasteur.fr)). Cette analyse peut être également envoyée sous format papier sur demande.

Le Bulletin comportant l'analyse des données 2010 est paru exceptionnellement au cours du premier trimestre de l'année 2012. Pour l'année 2010, le CNRR avait reçu et analysé les données transmises par 60 CAR, représentant au total 7900 patients. Selon ces données, le pourcentage des consultants ayant reçu un traitement antirabique post-exposition en 2010 (50,1%) est stable par rapport à l'année 2009 (Figs. 4 et 5). Dans 90,6% des cas, le contact avec un animal considéré comme suspect de rage a eu lieu en France. Pour 12% des patients traités, une sérovaccination a été mise en place et aucun patient n'a reçu de sérum seul. Le vaccin préparé sur cellules Vero® (PVRV) a été utilisé dans 97,7% des traitements. Un seul patient a reçu un traitement antirabique post-exposition après avoir été en contact avec un animal diagnostiqué positif (exposition en Espagne à un lapin en provenance du Maroc avec un diagnostic biologique réalisé à l'étranger). Enfin, 3 patients ont été traités suite à une contamination de laboratoire où était manipulé le virus de la rage.

**Figure 4 : Evolution du nombre de traitements et de consultants en post-exposition de 2003 à 2010**



**Figure 5 : Traitements antirabiques chez les patients exposés à l'étranger (1982-2010)**



Analyse des données de 2011

Les données complètes pour l'année 2011 ne seront disponibles que courant juin-juillet 2012. Elles seront complétées et validées dans le Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage en France en 2011 qui sera disponible courant 2012.

Au 15 mars 2011, les dossiers de 6561 patients dont 163 passages ont été analysés. 46,7% des patients ont été traités. Les chiens représentent 61% des expositions et 57,2% des traitements. Les chauves-souris sont responsables de 1,6% des consultations et de 3,2% des traitements (chiffre moins important que l'année précédente mais les données de la Guyane où beaucoup de patients sont exposés aux chauves-souris sont en attente), les singes de 1,9% des consultations et de 3,2% des traitements. Les patients qui ont été traités après

avoir été en contact avec un animal diagnostiqué positif au laboratoire représentent moins de 0,1% des traitements. Pour 98,2% des prophylaxies post-exposition mises en place, le vaccin utilisé est le vaccin antirabique Pasteur Vero® (PVRV). Cinq patients ont commencé un traitement avec un vaccin noté SMB (encéphale de souriceau nouveau-né). Pour 13,3% des patients traités, une sérothérapie a été mise en place, avec des immunoglobulines d'origine équine (1,2%) ou avec des immunoglobulines d'origine humaine (98,8%). L'origine de la contamination a eu lieu à l'étranger pour 9,8% des consultants et 94,4% de ces patients ont reçu un traitement antirabique. Les patients traités pour lesquels l'information sur l'observance était disponible ont été 85% à terminer leur prophylaxie post-exposition. Dans 5,4% des cas, les traitements ont été arrêtés sur décision médicale (animal diagnostiqué négatif au laboratoire, animal vivant lors de la surveillance vétérinaire, etc.) et dans 11,1% des cas, les traitements ont été abandonnés par les patients. Aucun échec de prophylaxie post-exposition n'a été rapporté. Dans 92,4% des cas, aucun effet indésirable n'a été signalé. Une réaction locale a été observée dans 2,8% des traitements et une réaction générale dans 4,8% des cas. 1050 patients ont consulté au CAR de Paris en post-exposition en 2011 dont environ 60% ont été traités.

### 3.1.1.2 *Circuit animal*

Les Directions Départementales de la Protection des Populations (DDPP ou DDCSPP), les Laboratoires Vétérinaires Départementaux (LVD) et les Ecoles Nationales Vétérinaires constituent les partenaires de ce réseau. Ils adressent au CNRR tous les prélèvements animaux suspects de rage ayant pu entraîner une contamination humaine par léchage, griffure ou morsure, voire par simple manipulation, et ceci quelle que soit l'origine géographique de ces animaux. L'ensemble de ces partenaires permet d'obtenir un maillage très serré sur le terrain, offrant ainsi une surveillance nationale (France métropolitaine et Outre-mer) permanente et la plus exhaustive possible de tous les cas animaux suspects, y compris les chauves-souris. Parallèlement, le CNRR est en relation avec l'Anses-Nancy, qui traite spécifiquement des cas animaux non susceptibles d'avoir transmis la rage à l'homme. Il contribue ainsi à l'analyse épidémiologique effectuée par l'Anses-Nancy dans laquelle sont regroupées toutes les analyses pour recherche de rage animale faites en France.

Les techniques actuelles de diagnostic de la rage au CNRR permettent de porter un diagnostic de certitude dans un délai de 24 à 48 heures suivant la réception du prélèvement. Les résultats sont alors télécopiés et envoyés par courrier aux LVD ou directement aux directeurs des DDPP qui se chargent d'en informer les personnes exposées. Le logiciel de saisie des données et d'édition des formulaires de réponse permet l'exportation des données épidémiologiques vers des logiciels d'exploitation type EpiInfo et Stata. La traçabilité assurée dans le cadre de notre système qualité nous permet de vérifier la vitesse de réponse en matière de résultats d'analyse. En 2011, le CNRR a maintenu l'objectif défini lors de l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence en termes de délais d'envoi de résultats : 71% des résultats ont été validés et envoyés dans un délai de 2 jours après réception des échantillons par le CNRR (contre 66% en 2010) et 97,8% dans un délai de 5 jours (contre 98,2% en 2010).

En cas de diagnostic positif, l'InVS et la DGS sont immédiatement informés par courriel, télécopie et par téléphone suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR. Le typage des virus est réalisé dans un délai maximum de 5 jours après réception du prélèvement. Au cours de l'année 2011, ce typage a été réalisé par le CNRR en 2 jours pour le cas positif identifié.



Parallèlement, en vue d'améliorer les conditions générales d'acheminement des prélèvements animaux envoyés au CNRR pour analyse, les délais observés entre la mort de l'animal suspecté de rage et sa réception au CNRR ont été collectés mensuellement pour chaque département et analysés. En moyenne, un délai de plus de 5 jours (5,5 pour 2011) a été observé entre la mort de l'animal et son arrivée au CNRR. Une information des conditions réglementaires de transport routier des prélèvements animaux suspects de rage a été apportée aux expéditeurs (site Internet de l'Institut Pasteur réactualisé, conseils téléphoniques, enquête satisfaction-client réalisée par le CNRR, etc.). Ces actions permettent au CNRR d'obtenir un état des lieux actualisé et de maîtriser les éléments critiques relatifs au parcours des prélèvements biologiques, de leurs expéditions par les laboratoires demandeurs à l'édition et à la transmission du rapport d'essai par le CNRR. Ces informations permettent au CNRR d'inciter certains expéditeurs à améliorer leurs conditions de transport (délai d'envoi, respect des conditions réglementaires de transport routier).

### 3.1.2 Conclusions

#### 3.1.2.1 *Surveillance de la rage animale en France*

Le dernier cas de rage vulpine en France a été diagnostiqué à l'Institut Pasteur sur un chat en provenance de Moselle en décembre 1998. Cependant, le suivi épidémiologique de la rage animale doit être maintenu. Les cas d'importation recensés les années précédentes incitent à la plus grande prudence. La surveillance est basée sur la vigilance de nombreux acteurs: vétérinaires sanitaires, médecins généralistes, CAR, DDPP. Le CNRR intervient au bout de cette chaîne par l'analyse des échantillons reçus et le conseil aux autorités de Santé. Il est à noter qu'en 2011, 8 animaux importés illégalement (selon les indications mentionnées sur les commémoratifs associés aux prélèvements) ont été reçus et analysés au CNRR, dont 4 originaires d'Afrique du Nord (Maroc) et 1 en provenance du Cameroun (Tableau III). Un chien en provenance du Maroc s'est révélé positif.

La rage des chiroptères est toujours présente en France métropolitaine. Bien qu'aucun cas n'ait été identifié au CNRR en 2011, 6 cas de chauves-souris positives ont pu être diagnostiqués par l'Anses-Nancy au travers du réseau de surveillance passive. Pour tous ces cas, l'espèce de chauves-souris identifiée correspondait à la Sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) et le lyssavirus identifié appartenait à l'espèce European bat lyssavirus type 1, sous-type b (EBLV-1b). Le nouveau lyssavirus Bokeloh identifié en Allemagne en 2010 à partir d'une chauve-souris de l'espèce *Myotis nattererii* (Freuling et al., EID, 2011) n'a pas encore été retrouvé en France.

Des mouvements d'animaux exotiques augmentent les risques d'introduction de la rage en France. Ils permettent l'introduction en France de lyssavirus n'existant pas en Europe. Ce type de problème n'a pas été à l'origine de cas durant la période examinée dans ce rapport. Un exemple antérieur nous oblige néanmoins à rester prudents (cf. introduction d'un lyssavirus Lagos bat, correspondant à l'espèce LBV, par une chauve-souris frugivore vendue dans une animalerie en 1999).

#### 3.1.2.2 *Prophylaxie de la rage humaine en France*

Aucun cas de rage humaine autochtone n'a été déploré sur le territoire métropolitain en 2011 en dépit du nombre important de personnes potentiellement exposées à l'étranger et en dépit de l'exposition aux chiroptères. Ceci résulte notamment de l'efficacité de la prise en charge des patients par le réseau des centres antirabiques et de l'efficacité du diagnostic de laboratoire effectué par le CNRR qui permet d'instaurer rapidement un traitement antirabique quand il est justifié, ou au contraire de l'interrompre si le prélèvement s'avère négatif. La prophylaxie

de la rage humaine se complexifie. Elle nécessite la présence de personnel compétent pour cette activité dans toutes les régions ainsi qu'un accès facile à des sources d'informations fiables et à jour sur l'épidémiologie et les modes de prophylaxie (protocoles de traitement, etc.). En 2011, le nombre de consultants ne semble pas avoir baissé par rapport à l'année précédente (d'après les données du CAR de l'Institut Pasteur, mais ces données restent à confirmer lorsque tous les CAR auront transmis leurs données de 2011). Le nombre de patients traités à la suite d'une exposition dans une région d'enzootie apparaît stable à ce jour en comparaison avec l'année 2010. Parallèlement, les lyssavirus qui infectent les chiroptères peuvent poser pour certains d'entre eux le problème de l'efficacité des vaccins et des immunoglobulines actuellement disponibles.

### **3.2 Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux**

Il n'y a pas de liens entre les différents cas diagnostiqués au CNRR. Nous rappelons qu'au cours de l'année 2011, le CNRR a reçu et analysé un total de 1286 prélèvements animaux liés à une suspicion de transmission de rage animale à l'homme. Parmi ces échantillons, le CNRR a déterminé un cas de rage chez un chiot originaire de Vendée, mais introduit illégalement depuis le Maroc. Le typage moléculaire de la souche virale (réalisé par RT-PCR puis séquençage) a permis de confirmer l'origine marocaine de cette souche. Le signalement de ce cas n'a pas engendré d'activité supplémentaire significative au niveau du CNRR, le nombre de cas contact (animaux et humains) s'étant révélé limité.

En parallèle, un total de 11 suspicions de cas de rage humaine a été reçu et analysé au CNRR en 2011. Le diagnostic de toutes ces suspicions a été réalisé par techniques moléculaires et/ou sérologiques. Un seul de ces cas s'est révélé positif, et concernait une patiente portugaise (et hospitalisée au Portugal) revenant de Guinée-Bissau. Ce diagnostic a été réalisé par le CNRR à la demande du service hospitalier portugais, en raison de l'absence dans ce pays de laboratoire réalisant la recherche d'infection rabique chez l'homme. L'analyse phylogénique de la souche virale a permis de démontrer qu'il s'agissait d'un isolat proche des souches circulantes en Guinée-Bissau et dans les pays limitrophes.

### **3.3 Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens**

Le CNRR travaille en étroite collaboration avec de nombreuses organisations (ECDC, OMS) et de nombreux laboratoires travaillant dans le domaine de la rage en Europe (Centre Collaborateur de l'OMS de Surveillance et de Recherche sur la Rage, Friedrich-Loeffler-Institut en Allemagne responsable du Bulletin d'information sur la rage en Europe: <http://www.who-rabies-bulletin.org>). Les responsables du CNRR travaillent avec l'OMS en tant qu'experts dans leur domaine respectif : prophylaxie et traitement après exposition contre la rage, diagnostic biologique, projets de développement, épidémiologie de la rage. En 2009, le mandat de l'Unité DyLAH en tant que centre Collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage a été renouvelé.

Le CNRR, en lien avec le CCOMS rage aussi hébergé par l'unité DyLAH, a contribué durant l'année 2011 à la surveillance et à la formation en matière de prophylaxie de la rage humaine au sein des Instituts du Réseau international des Instituts Pasteur.

Le CNRR a collaboré avec les autorités portugaises, et plus particulièrement a assuré le diagnostic biologique de la rage chez une patiente portugaise hospitalisée au Portugal et infectée en Guinée-Bissau (Santos et al., Eurosurveillance 2012).

### **3.4 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance**

En 2011, le CNRR a maintenu sa mission visant à assurer un suivi des contrôles sérologiques des chiroptérologues, conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du CSHPF. Cette surveillance sérologique annuelle (avant la saison de capture des chauves-souris) doit être réalisée par une technique de neutralisation (technique RFFIT). Son résultat détermine, en fonction du taux d'anticorps, la fréquence des rappels, voire même la recommandation de cesser toute exposition aux chiroptères si le taux d'anticorps est inférieur à 1 UI/mL. Les sérologies de contrôle doivent être réalisées au minimum 15 jours après la 3<sup>ème</sup> injection de la primo-vaccination ou 15 jours après le rappel. Cependant, un nombre très limité de sérums (n = 2) a été reçu en 2011 dans le cadre de cette surveillance. Ils proviennent de Guyane, région avec laquelle le CNRR entretient des liens étroits avec le réseau des chiroptérologues. En ce qui concerne le reste du territoire français et en dépit des annonces faites, les sérologies de contrôle sont probablement effectuées par des laboratoires de ville.

## **4 Alertes**

Chaque cas de rage diagnostiqué chez l'homme ou l'animal est signifié directement à la DGS, à l'InVS, à la DGAI et à l'Anses selon une procédure applicable depuis 2002 dans le système Qualité du CNRR (procédure RR00055). La transmission des résultats est réalisée par téléphone, courriel et télécopie. Une adresse courriel unique pour le CNRR ([cnrrage@pasteur.fr](mailto:cnrrage@pasteur.fr)) permet de joindre de manière certaine un des responsables du CNRR. Enfin deux téléphones portables assurent la possibilité de joindre un responsable du CNRR de manière quasi-continue.

Lors de la survenue de cas de rage posant des problèmes particuliers de prise en charge, le CNRR en collaboration avec les autres instances concernées met en place des mesures d'urgence telles que : la diffusion d'une mise au point par télécopie ou par courriel à destination des CAR, l'organisation de réunions téléphoniques en liaison avec la DGS et l'InVS, et la communication d'informations adaptées au grand public et à la presse.

Le CNRR est très souvent sollicité dans le cadre de ces alertes par l'Anses, la DGAI et l'Afssaps pour donner son avis sur l'analyse du risque et les mesures de prophylaxie à mettre en place en fonction de l'origine et de la nature des cas identifiés.

## **5 Activités d'informations, de formation et de conseil**

### **5.1 Diffusion des résultats - Impact national et international du CNRR**

Les techniques actuelles de diagnostic de la rage permettent de porter un diagnostic de certitude dans un délai de 24 à 48 heures suivant la réception du prélèvement. Les résultats positifs sont alors télécopiés et envoyés par courrier aux directeurs des LVD ou directement aux directeurs des DDPP ou DDCSPP qui se chargent d'en informer les personnes exposées. Le logiciel de saisie des données et d'édition des formulaires de réponse permet l'exportation des données épidémiologiques vers des logiciels d'exploitation type EpiInfo et Stata. La traçabilité

assurée dans le cadre de notre système Qualité nous permet de vérifier la vitesse de réponse en matière de résultats d'analyse.

En ce qui concerne l'enquête "satisfactions-clients" destinée à l'ensemble des LDV et des DDPP (ou DDCSPP) lancée fin 2010, le CNRR a obtenu 80% de satisfaction parmi les retours d'enquête reçus (l'analyse de l'enquête lancée pour 2011 est en cours).

Le CNRR contribue à l'analyse épidémiologique effectuée par l'Anses-Nancy et dans laquelle sont regroupées toutes les analyses pour recherche de rage faites en France. Le CNRR collabore aussi avec le Centre Collaborateur de l'OMS de Surveillance et de Recherche sur la Rage, Friedrich-Loeffler-Institut en Allemagne responsable du Bulletin d'information sur la rage en Europe: <http://www.who-rabies-bulletin.org>.

## **5.2 Centralisation et diffusion des données sur la prophylaxie de la rage chez l'homme**

Les personnes autorisées des CAR et des organismes de tutelle (InVS, DGS) se connectent sur le site <https://epidemio.pasteur.fr/rage/vaccilab/> grâce au logiciel Voozаноо et au moyen d'un identifiant et d'un mot de passe individuel donné par la société Epiconcept. Grâce à ce logiciel sécurisé et selon le niveau d'accès attribué par le CNRR et le directeur du CAR, ces personnes peuvent rentrer directement leurs données sur Internet, les analyser, utiliser les modules statistiques, etc. Ils peuvent aussi accéder aux données générales du CNRR jusqu'à l'année n-1. Le logiciel Voozаноо de saisie et d'analyse des données des CAR est utilisé depuis 2005 par le CNRR et il a été mis à la disposition des CAR depuis 2006. En 2010, il a été utilisé par 93,7% des CAR pour saisir leurs données.

Le Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France, édité par le CNRR depuis 1982, rassemble les données des CAR de France et des départements d'Outre-mer. Les données, anonymes, sont envoyées sur la base du volontariat au CNRR qui les analyse. Le Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France de 2010, de même que les éditions des années précédentes depuis 1994, sont disponibles directement sur Internet (<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-referance-et-centres-collaborateurs-de-l-oms/cnr-et-ccoms/cnr-de-la-rage/actualites-rapports>). Les données de ce Bulletin sont également disponibles sous la forme d'un fichier au format .pdf pour tous les organismes (DDASS, DDPP, écoles vétérinaires, etc.) qui en font la demande. Enfin, ce Bulletin est envoyé par courrier électronique aux membres des CAR.

## **5.3 Echange de données au niveau international**

Le directeur du CNRR est aussi le directeur du Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur la Rage et est membre du panel d'expert sur la rage de l'OMS. L'Unité DyLAH de l'Institut Pasteur a permis un suivi épidémiologique et fondamental de la rage à la fois au niveau national et international.

## **5.4 Activités de conseil aux professionnels**

Le CNRR répond quotidiennement aux nombreuses demandes de renseignements et conseils émanant de personnes mordues, de médecins, de vétérinaires, de CAR ainsi que des responsables sanitaires départementaux (réponses téléphoniques: environ 3000/an, réponses par courriel: environ 2000/an; courriers et télécopies: environ 4000/an). Les interrogations par courrier électronique sont faites à l'adresse [cnrrage@pasteur.fr](mailto:cnrrage@pasteur.fr). Sont

regroupés sous cette adresse les membres du CNRR de formation diverse, médecins, vétérinaire, pharmacien. Pour les questions exclusivement médicales, une adresse arrivant uniquement à l'équipe médicale, garantissant ainsi la confidentialité pour les patients, est disponible à l'adresse [consrage@pasteur.fr](mailto:consrage@pasteur.fr).

Le CNRR est régulièrement consulté par la DGS, l'InVS, la DGAI, l'Afssaps et l'Anses. Les ONG et les Ambassades de France font appel au CNRR pour obtenir des renseignements concernant le traitement après exposition et la fourniture de vaccins et de sérums antirabiques. Le site Internet du CNRR, présent sur le site Internet de l'Institut Pasteur, permet d'obtenir des informations pratiques mises à jour régulièrement, telle la liste des CAR en France et leur adresse (<http://www.pasteur.fr/sante>). Des articles ont régulièrement été publiés dans la presse médicale et épidémiologique internationale. Les médias trouvent auprès du CNRR une source d'informations fiables et régulièrement mises à jour. Le directeur du CNRR (H. Bourhy) et un des directeurs adjoints (F. Ribadeau-Dumas) ont participé et contribué au groupe de travail de la DGS mis en place en 2011 sur le thème de la prophylaxie post exposition de la rage.

#### 5.4.1 Enseignement

##### Cours et formations :

Cours International de Vaccinologie, DU Bordeaux 2, "La vaccination contre la rage", Ecole du Val de Grâce, Paris, le 30 mars 2011 (H. Bourhy)

Cours 3ème année enseignement Virologie à l'Institut de formation de techniciens en analyses biomédicales, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, le 5 avril 2011 (H. Bourhy)

Cours Master M2, UE Mécanismes cellulaires et moléculaires des interactions hôtes microorganismes, Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud XI - Université Versailles-St Quentin, "les infections à lyssavirus", le 12 octobre 2011 (H. Bourhy)

Formation « La Rage », Travel Santé «Voyager à l'International : les nouvelles mesures de prévention médicale et sécuritaire », Paris 9<sup>ème</sup>, le 8 novembre 2011 (F. Ribadeau-Dumas)

Cours M2, module Méthodologie de l'épidémiologie « Le réseau de l'épidémiologie de la rage », CIRAD, Montpellier, le 17 novembre 2011 (H. Bourhy)

Formation sur la Rage auprès de médecins du Centre de Vaccination SOS, Paris 6<sup>ème</sup>, le 28 novembre 2011 (F. Ribadeau-Dumas)

##### Encadrement d'étudiants en thèse de doctorat ou Master

- Melle Sophie Luco, Préparation d'une Thèse de Doctorat en Biologie (Paris VII) : « Impact de la protéine de matrice des lyssavirus sur la réponse antivirale liée à NFκB » (Directeur de thèse : H. Bourhy).
- Melle Shéhérazade Abdelkader, étudiante Master 1 Santé Publique, Faculté de Médecine Paris XI, « Surveillance épidémiologique des maladies humaines et animales » janvier à juin 2011 (Directeurs du Master : F. Ribadeau-Dumas et H. Bourhy)
- M. Medhi Archambaud, étudiant en Master 2 IMVI, Université Paris VII: "Cartographie de l'interaction entre la protéine de matrice des lyssavirus, les agents de la rage, et une protéine cellulaire impliquée dans la réponse antivirale", 1/12/2011 au 27/07/2012

##### Membre de jury de thèse et HDR

- Melle Laetitia Ninove, Faculté de médecine de Marseille, 13 janvier 2011 (H. Bourhy)

#### 5.4.2 Stagiaires

Le CNRR est chargé de la formation des médecins des CAR. Les médecins responsables de ces centres doivent réglementairement effectuer un stage de formation (1 journée au CAR situé à l'Institut Pasteur à Paris). Nous essayons d'étendre cette formation à tous les médecins exerçant dans un CAR. Ceci est effectif pour les nouveaux centres et les personnes nouvellement impliquées.

##### Reçus dans le cadre de la formation des médecins responsables des CAR:

- Dr Mathieu Bastin, Centre antirabique de Pau, le 4 février 2011
- Dr Fabienne Bozon, Centre antirabique de Besançon, le 11 février 2011
- Dr Katia Slama, Centre antirabique de Cayenne, Guyane, le 19 octobre 2011
- Dr Françoise Maréchal, Centre antirabique de Compiègne, le 9 novembre 2011
- Dr Cécile Ficko, Hôpital Béjin, Centre antirabique en voie d'ouverture, le 30 novembre 2011

##### Encadrement d'étudiants et de stagiaires scientifiques:

- Dr Minerva Cervantes Gonzalez, chercheur contractuel, 3/05/2010 au 3/05/2012
- Dr Youcef Ben Khalifa, chercheur contractuel, du 5/09/2011 au 5/9/2013
- Monique Lechene, étudiante vétérinaire en dernière année, Université de Zurich, Suisse, 24/01 au 29/01/2011
- Rokaya Ambraïsse, étudiante 1<sup>ère</sup> année LISBVID Sciences du Vivant, 11/04 au 15/04/2011
- Nicolas Saint-Alme, étudiant L3, ENS Cachan, 14-26/11/2011

#### 5.4.3 Invitations à des réunions d'experts

- Meeting of the partners for rabies prevention (PRP), Banna, Italy, 3-5 mai 2011 (H. Bourhy)
- 3èmes rencontres du Bureau des experts de la rage du continent africain (AfroREB), Casablanca, Maroc, 23-26 mai 2011 (H. Bourhy)
- Participation à des réunions du groupe d'experts sur la rage, organisées par la DGS (F. Ribadeau-Dumas et H. Bourhy)
- 2nd Regional Workshop on Infectious Encephalitis, Phnom Penh, Cambodia, May 5-6, 2011 (L. Dacheux)

## **6 Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNRR**

### ***6.1 Etudes sur l'évolution et l'adaptation des lyssavirus***

Le CNRR possède une expérience importante relayée par l'Unité Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte dans le domaine du séquençage et de l'analyse phylogénique des lyssavirus. Ces études ont été notamment poursuivies en 2011 pour essayer de comprendre la dynamique spatio-temporelle de la diffusion de la rage canine en milieu urbain. Ces travaux entrepris en relation avec le programme européen PREDEMICS (<http://predemics.biomedtrain.eu>) sont en cours d'analyse.

## **6.2 Recherches sur l'épidémiologie et la physiopathogénie des lyssavirus de chauves-souris**

L'étude de la rage des chauves-souris est un sujet qui est développé depuis longtemps à l'Institut Pasteur et au CNRR en particulier. Ces études concernent plusieurs problématiques de recherche fondamentale ayant des répercussions en santé publique.

Trente-trois espèces différentes de chauves-souris insectivores sont présentes en Europe. L'Unité DyLAH a montré par un suivi longitudinal de colonies de chauves-souris en Espagne que de nombreuses espèces peuvent être infectées par les lyssavirus de chauves-souris européennes (EBLV). En 2011, l'unité de recherche en lien avec le CNRR et le CCOMS Rage a poursuivi des études sur la dynamique de la rage dans diverses colonies de chauve-souris. Ces études ont utilisé plusieurs approches : recueil de données écologiques, sérologiques et virologiques sur le terrain, études phylogénétiques des isolats, modélisation mathématique de l'infection en essayant d'intégrer tous les paramètres recueillis afin d'obtenir des informations sur la dynamique spatio-temporelle de la rage dans les colonies de chauves-souris. Elles sont poursuivies principalement en Espagne dans le cadre du programme européen PREDEMICS (<http://predemics.biomedtrain.eu>) mais aussi en Guyane dans le cadre du programme FEDER VIRUSES.

## **6.3 Contrôle de la rage en France en provenance d'Afrique du Nord**

Une analyse rétrospective conduite en France, en collaboration entre le CNRR et le CAR de Marseille, montre qu'une proportion importante de patients exposés à des animaux potentiellement enrégés lors d'un séjour en Afrique du Nord n'avait pas reçu de conseil avant leur déplacement et pour certains d'entre eux n'ont pas reçu une prophylaxie post-exposition (PPE) correcte sur place (Gautret et al. EID, 2011). En conséquence, des cas d'importation de rage humaine continuent d'être rapportés en France et le nombre de PPE faisant suite à un voyage en Afrique du Nord ne baisse pas. Les touristes ne sont généralement pas informés des risques qu'ils encourent à adopter sur place des animaux potentiellement en incubation de rage et de la législation qui restreint les mouvements d'animaux domestiques. Cette situation entraîne des dépenses de santé supplémentaires et met en danger le statut indemne de rage de la France et d'une partie de l'Europe. Ces constats permettent de définir des priorités en termes de communication et d'information.

## **6.4 Contrôle de la rage en Guyane**

Le cas humain en Guyane en 2008 a suscité une enquête épidémiologique exhaustive visant à identifier les personnes à risques dans l'entourage du patient et le personnel soignant (Mahamat *et al.*, Am. J. Infect. Control., 2011; Meynard *et al.*, PLoS Negl. Dis, 2012). Le CNRR, en collaboration avec les institutions départementales et régionales et le CAR de l'Institut Pasteur de Guyane, a analysé les résultats de ces études. Elles illustrent l'importance de la communication en gestion de crise et les difficultés de gestion de cette crise en milieu hospitalier.

## **6.5 Aspects médico-économiques en contexte d'éradication de la rage**

Le CNRR a débuté une analyse médico-économique des pratiques nationales de prophylaxie post-exposition de la rage dans le contexte d'élimination de la rage vulpine et de la rage canine du territoire français. Cette étude s'appuie sur l'analyse rétrospective de la base de données concernant l'épidémiologie de la

prophylaxie post-exposition en France sur les périodes 1989-1998 (date du dernier cas d'origine vulpine) et 1999-2012. De l'ordre de 100 000 patients seront étudiés pour chaque période. Une étude comparative avec d'autres pays européens disposant de base de données similaire est envisagée.

#### **6.6 Collaboration CNRR, CIBU, PATHOQUEST, Plate-forme Santé publique, SPILF, InVS et Fondation Mérieux sur le thème des encéphalites en France,**

Afin d'offrir aux Centres Nationaux de Référence l'accès à toutes les technologies de la génomique, l'Institut Pasteur a créé, en janvier 2005, une plate-forme de Santé Publique (plate-forme Génomique des Pathogènes et Santé publique ou PF8) qui sert d'interface entre les CNR et la Génopole. Cette plate-forme intègre un projet visant à l'identification rapide de différents pathogènes bactériens et viraux ainsi que leurs profils génétiques par l'utilisation d'une puce à ADN haute densité (Dacheux et al., 2010) et par l'utilisation de séquençage à haut débit (Cheval et al. J. Clin Microbiol., 2011).

En collaboration avec de nombreux partenaires à l'Institut Pasteur, en particulier avec la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) et la plate-forme de Santé Publique, la Fondation Mérieux (Laboratoire des pathogènes émergents) et la société PATHOQUEST, le CNRR est impliqué dans l'analyse des étiologies responsables des encéphalites aiguës en France faisant suite à la constitution d'une cohorte par l'InVS et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (Mailles et al., CID, 2009). Hervé Bourhy coordonne le consortium retenu dans le cadre d'un appel d'offre pour l'analyse des échantillons provenant de patients pour lesquels aucune étiologie n'a pu être mise en évidence par les méthodes classiques.

#### **6.7 Développement de la surveillance et caractérisation des agents responsables des encéphalites en Afrique de l'Ouest et du centre**

L'Unité DyLAH avec le CNRR et le CCOMS Rage a débuté une étude (PTR DEVINE, L. Dacheux, coordinateur principal) visant à caractériser d'éventuels nouveaux agents viraux responsables d'encéphalites chez l'adulte sur 3 sites africains (Dakar, Bangui et Abidjan). Les inclusions et les analyses sont en cours.

#### **6.8 Développement de molécules inhibitrices des complexes de multiplication et de transcription des virus à ARN et du virus de la rage en particulier**

L'unité DyLAH poursuit ses travaux sur le développement de molécules antivirales, au travers du programme intégré de recherche européen 260644 intitulé "Small-molecule inhibitor leads versus emerging and neglected RNA viruses", acronyme SILVER (faisant suite au précédent projet FP7/2AP/PI intitulé VIZIER et qui s'est déroulé au cours de la période 2004-2008). Le CNRR bénéficiera immédiatement des avancées technologiques et thérapeutiques éventuelles issues de cette recherche.

## **7 Liste des publications et communications**

### **7.1 Publications nationales**

Dacheux L, Bourhy H. Le diagnostic de la rage, Revue Francophone des Laboratoires, 2011; 430 :33-40.



Talbi C, Bourhy H. La rage canine en Afrique au travers de l'analyse génétique spatiale et temporelle des isolats. *Virologie*, 2011; 15(5) :307-311.

## 7.2 Publications internationales

Dacheux L, Delmas O, Bourhy H. Human rabies encephalitis prevention and treatment progress since Pasteur's discovery. *Infect. Disord Drug Targets*, 2011, 11(3):291-99.

De Benedictis P, De Battisti C, Dacheux L, Marciano S, Ormelli S, Salomoni A, Caenazzo ST, Lepelletier A, Bourhy H, Capua I, Cattoli G. Lyssavirus detection and typing using pyrosequencing *J Clin Microbiol* 2011; 49(5): 1932-8.

Dacheux L. The challenge of viral encephalitis: from etiological diagnosis to efficient antiviral drug discovery. *Infectious Disorders – Drug Targets* 2011; 11(3):205.

Lembo T, Attlan M, Bourhy H, Cleaveland S, Costa P, de Balogh K, Dodet B, Fooks AR, Hiby E, Leanes F, Meslin FX, Miranda ME, Müller T, Nel LH, Rupprecht CE, Tordo N, Tumpey A, Wandeler A, Briggs DJ. Renewed global partnerships and redesigned roadmaps for rabies prevention and control. *Vet. Med. Int.*, 2011; ID 923149.

Mailles A, Boisseleau D, Dacheux L, Michalewicz C, Gloaguen C, Ponçon N, Bourhy H, Callon H, Vaillant V, Dabosville I, Morineau-Le Houssine P. Rabid dog illegally imported to France from Morocco. *Euro Surveill.*, 2011;16(33):pii=19946.

Cheval J, Sauvage V, Frangeul L, Dacheux L, Guigon G, Dumey N, Pariente K, Rousseaux C, Dorange F, Berthet N, Brisse S, Moszer I, Bourhy H, Manuguerra JC, Lecuit M, Burguiere A, Caro V, Eloit M. Evaluation of high throughput sequencing for identifying known and unknown viruses in biological samples. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(9):3268-75.

Reynes JM, Andriamandimby SF, Razafitrimo GM, Razainirina J, Jeanmaire EM, Bourhy H, Heraud JM. Laboratory surveillance of rabies in humans, domestic animals and bats in Madagascar from 2005 to 2010. *Advances in Preventive Medicine*, 2011; Volume 2011, Article ID 727821, 6 pages - doi:10.4061/2011/727821.

Gautret P, Ribadeau-Dumas F, Parola P, Brouqui P, Bourhy H. The risk of rabies for European travellers to North-African countries : the French experience. *Emerg. Infect. Dis.* 2011, 17(12):2187-93.

Stahl JP, Mailles A, Dacheux L, Morand P. Epidemiology of viral encephalitis in 2011. *Med Mal Infect.* 2011, 41(9):453-64.

Madhusudana SN, Briggs D, Bourhy H. Recent advances in prevention and control of rabies. *Adv Prev Med.* 2011, 2011:956428.

Mahamat A, Meynard JB, Djossou F, Dussart P, Demar M, Fontanella JM, Hommel D, Flamand C, Bourhy H, Spiegel A. Risk of rabies transmission and adverse effects of postexposure prophylaxis in health care workers exposed to a fatal case of human rabies. *Am J Infect Control.* 2011 Sep 8.

## 7.3 Communications nationales

### Présentations orales et posters :

- Deux domaines chevauchants de la protéine de matrice des lyssavirus impliqués dans la pathogénie. Journée départementale Infection & Epidémiologie, Institut Pasteur Paris, le 6 janvier 2011 (F. Larrous)
- Deux domaines chevauchants de la protéine de matrice des lyssavirus impliqués dans la pathogénie. Journées du département Infection & Epidémiologie, Institut Pasteur, Paris, 6 janvier 2011 et XIIIèmes Journées francophones de Virologie, 28-29 avril 2011 (F. Larrous).
- A novel variant of RelA, member of the NF- $\kappa$ B family, interacts with the lyssavirus matrix protein implications for antiviral response? XIIIèmes Journées Francophones de Virologie, 28-29 avril 2011, Paris (S. Luco).

- Séance inaugurale de l'exposition temporaire « La rage de P.V. Galtier à nos jours », Ecole vétérinaire de Lyon, Marcy l'Etoile, organisée par le musée Docteur Mérieux, le 5 novembre 2011 (H. Bourhy)
- Participation à la Journée mondiale contre la Rage, Centre antirabique, CNR de la Rage, Institut Pasteur Paris, avec envoi par voie électronique à tous les centres antirabiques d'un poster sur la prévention de la prophylaxie de la rage à tous les voyageurs, pour diffusion (F. Ribadeau-Dumas).

#### **7.4 Conférences internationales sur invitation**

Bourhy H., Cervantes Gonzalez M. Sequencing of nucleic acids for the detection of unknown pathogens. Congreso internacional de avances en medicina, Guadalajara, 24 Février -3 Mars.2011

Bourhy H. Rabies situation in Morocco. Meeting of the partners for rabies prevention, Banna, Italy, 3-5 Mai 2011.

Dacheux L. Monitoring of Lyssavirus / Resequencing microarrays for diagnosis of encephalitis viruses. Invitation to the 2<sup>nd</sup> Regional Workshop on Infectious Encephalitis, Phnom Penh, Royaume du Cambodge, 3-7 Mai 2011.

Bourhy H. Analyse de la dynamique de la rage en Afrique. 3<sup>èmes</sup> Rencontres du Bureau des experts de la rage du continent africain, Casablanca, Maroc, 23-26 May 2011.

Bourhy H. Lyssavirus dynamics in flying and non flying mammals. Symposium "Host Pathogen interaction : persistence in viral infections", Bern, Switzerland, 16-18 Juin 2011.

Bourhy H. Colloque conjoint de Parasitologie/Vet2011 « Circulation des zoonoses et des parasitoses dans l'Océan Indien », Antananarive, Madagascar, 8-11 Novembre 2011.

Bourhy H. Molecular epidemiology : newer insights into an ancient disease. Newer lyssaviruses - Where do they stand ? 3<sup>rd</sup> rabies in Asia Conference : RIACON 2011, Colombo, Sri Lanka, 26 Novembre-1er Décembre 2011.

## **8 Programme d'activité 2012**

### **8.1 Introduction**

Le cahier des charges spécifique, défini par l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de référence pour la période 2012-2016, fixe les missions du Centre National de Référence de la Rage conformément à l'arrêté du 29 novembre 2004. Ces missions sont les suivantes:

*1/ Apporter une expertise microbiologique*

*Etablir le diagnostic de rage pour tout cas humain suspecté et pour tout animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme*

*2/ Contribuer à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'Institut de veille sanitaire:*

- *en participant à l'évaluation des risques pour l'homme compte tenu de l'évolution épidémiologique chez différentes espèces animales (chauve-souris notamment).*
- *en collaborant avec le laboratoire de référence de la rage animale et les autres structures impliquées dans la surveillance et le contrôle de la rage animale (DGAL, ANSES-Nancy, etc )*
- *en contribuant aux réseaux de surveillance internationaux et en particulier européens, notamment dans le cadre de l'application de la directive zoonoses 2003/99/CE.*

3/ Contribuer à l'alerte en signalant sans délai à l'Institut de veille sanitaire toute apparition d'un cas chez l'homme ou chez un animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme et tout évènement inhabituel tel que la mise en évidence de génotypes non connus en France.

4/ Conseil :

- Apporter son expertise aux centres antirabiques,
- Contribuer à l'évaluation de la politique vaccinale.

De par son expérience acquise dans le domaine du diagnostic et de la lutte contre la rage, le CNRR possède une organisation structurale, une méthodologie et une compétence technique adaptées lui permettant de répondre à chacune des demandes spécifiques formulées dans le cahier des charges tout en assurant la traçabilité et la qualité des réponses données.

## **8.2 Diagnostic de la rage en France: Rapidité, Fiabilité et Qualité**

Le CNRR maîtrise l'ensemble des techniques nécessaires au diagnostic de la rage humaine et animale en France. Les objectifs majeurs dans ce domaine du CNRR au cours de la période 2012 sont le maintien du niveau d'Assurance-Qualité des résultats donnés ainsi que le perfectionnement des techniques diagnostiques utilisées et le maintien des délais de réponse lors d'une demande de diagnostic rage.

L'objectif du CNRR est de maintenir voire d'améliorer le niveau de Qualité atteint, notamment au travers la réalisation d'audits Qualité internes et externes. Il est à souligner que l'ensemble des techniques utilisées ou en développement pour le diagnostic *post-mortem* (technique immuno-enzymatique), pour le diagnostic *intra-vitam* (techniques de biologie moléculaire) ou pour le dosage des anticorps antirabiques (séroneutralisation et test ELISA) continueront d'être effectuées dans le même contexte d'Assurance-Qualité (norme ISO 17025) que celui suivi par les techniques accréditées par le COFRAC. Le CNRR s'oriente aussi vers une demande (prévue en 2012 ou 2013) d'accréditation des activités ayant trait à la santé humaine selon le référentiel ISO 15189.

## **8.3 Contribution à la surveillance et rôle d'alerte: le CNRR comme maillon initial**

L'expérience technique et les nombreuses collaborations nationales et internationales entretenues par le CNRR font de ce centre un maillon essentiel dans la surveillance de la rage en France et dans le processus d'alerte en cas de diagnostic positif.

Il existe depuis 2002 une procédure applicable en cas de confirmation de la suspicion de rage humaine, chiroptère ou animal importé qui a déjà démontré son efficacité à de nombreuses reprises. Lors de la survenue de cas de rage posant des problèmes particuliers de prise en charge, le CNRR en collaboration avec les autres instances concernées continuera à appliquer en 2012 les mesures d'urgence mises en place, telles que:

- la diffusion de notes d'informations par télécopie ou par courriel, à destination des CAR,
- l'organisation de réunions téléphoniques en liaison avec la DGS et l'InVS,
- la communication d'informations adaptées au grand public et à la presse.

Une adresse courriel unique pour le CNRR ([cnrrage@pasteur.fr](mailto:cnrrage@pasteur.fr)) permet de joindre de manière certaine un des responsables du CNRR. Enfin deux téléphones portables assurent la possibilité de joindre un responsable du CNRR de manière quasi-continue.

## 8.4 Conseil

### 8.4.1 Mesures générales

A la demande des organismes officiels (DGS, Comité Technique des Vaccinations, etc.), le CNRR continuera à participer à l'information des professionnels de santé et du public ainsi qu'à la diffusion des protocoles adaptés de prise en charge et des indications de vaccination ou de traitement après exposition en accord avec les recommandations OMS en matière de rage.

En collaboration avec les organismes officiels, les industriels et les CAR, le CNRR participera à l'amélioration, la mise au point, l'évaluation des produits biologiques (vaccins et immunoglobulines) et des protocoles d'utilisation de ces produits.

La surveillance sérologique de la vaccination antirabique n'est indiquée que dans le cadre des vaccinations avant exposition pratiquées chez le personnel particulièrement exposé au virus de la rage (laboratoires, vétérinaires...). La surveillance sérologique est également indiquée dans la surveillance de traitement après exposition dans certains cas où une moindre réponse (traitements immunosuppresseurs, affections concomitantes...) est suspectée. Les titrages sont effectués en routine dans des laboratoires de ville au moyen d'un test ELISA commercialisé. Les titrages de confirmation peuvent être effectués par la technique de référence de séroneutralisation (RFFIT) pratiquée au CNRR.

### 8.4.2 Surveillance épidémiologique des pratiques de prophylaxie post-exposition en France

La publication annuelle du Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage humaine, édité à partir des données collectées au niveau des CAR et analysées par le CNRR, sera poursuivie (<http://www.pasteur.fr/recherche/rage/pubfr.html>). Ce bulletin est aussi l'occasion de faire le point sur les actualités en matière de rage et de prophylaxie, et de poursuivre la mise en ligne des CAR en France (<http://www.pasteur.fr/sante/>) et les dernières publications du CNRR (notamment dans le BEH). Des liens avec d'autres sites sur la rage existent.

La mise à la disposition des CAR à titre gratuit du logiciel Vaccilab, puis du logiciel Voozanol (mis au point par la Société Epiconcept en collaboration avec le CNRR), a permis de réduire les délais de saisie des données. La généralisation de l'utilisation de ce dernier logiciel au sein des CAR devrait permettre d'améliorer la rapidité de mise à disposition des données et une meilleure réactivité.

### 8.4.3 Cas particulier de la prévention de la rage chez les chiroptérologues

De par leur activité, et de façon bénévole, les chiroptérologues ont une implication forte dans la surveillance de cette zoonose. Au cours de l'année 2012, le CNRR continuera à participer à l'information de ces personnes sur les moyens de protection permettant de réduire les risques d'exposition au virus et sur l'intérêt d'être suivies par un CAR. Le CNRR assurera, conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du CSHPF, des contrôles sérologiques des chiroptérologues, à chaque fois que des sérums répondant à cette indication seront reçus.

### 8.4.4 Coordination entre le CNRR et les CAR

Les responsables du CNRR continueront à assurer la coordination des CAR par téléphone, télécopie ou courrier électronique en se mettant à la disposition des médecins responsables pour l'interprétation des résultats

biologiques et tous les conseils techniques qui peuvent leur être nécessaires. Cette action de conseil est aussi exercée envers les ressortissants français contaminés à l'étranger, en coopération avec les structures médico-hospitalières locales. Cette coordination permet un ajustement de la thérapeutique au niveau national face à une situation épidémiologique nouvelle.

Une journée de formation est obligatoire pour tous les médecins responsables des CAR (circulaire ministérielle DGS/AP/2 N°1239, Note du 15 janvier 1987). De fait, cette journée continuera d'être proposée par le CNRR à l'ensemble des médecins de CAR.

Il est aussi proposé de continuer l'organisation de rencontres des CAR (la dernière a été organisée le 13 mars 2012 à l'Institut Pasteur à Paris).

## **9 Conclusion**

### ***9.1 Importance de l'activité du CNRR en santé publique***

Le CNRR analyse les prélèvements d'animaux suspects de contamination humaine et organise la formation et l'information des différents partenaires impliqués dans la prophylaxie de la rage chez l'homme. Le CNRR est le coordinateur au niveau national de la surveillance de la rage humaine en France. Il participe au développement de nouvelles techniques de diagnostic ainsi qu'à la caractérisation de nouveaux isolats de rage.

### ***9.2 Importance de l'activité du CNRR à l'échelle internationale***

Les techniques développées au CNRR sont maintenant appliquées dans plusieurs pays et de nombreux stagiaires étrangers viennent les apprendre. Le CNRR est aussi très souvent sollicité par des organismes internationaux telle l'OMS pour des expertises de réactifs ou de vaccins de référence dans le cadre d'études collaboratives internationales et pour des missions d'aide à des structures de surveillance de la rage à l'étranger.

### ***9.3 Evolution de l'épidémiologie de la rage***

L'épidémiologie de la rage en France a profondément changé au cours des quinze dernières années. L'élimination de la rage des animaux terrestres non-volants a été obtenue en 1998. Cependant, l'importation illicite d'animaux en provenance de zones d'enzootie fait courir un risque non seulement aux propriétaires d'animaux, mais aussi à toutes les personnes et aux animaux en contact.

Le risque de rage chez le voyageur et l'expatrié est particulièrement présent, qu'il soit lié à des animaux rencontrés dans le pays d'accueil ou bien aux animaux domestiques du voyageur ou de l'expatrié lui-même. C'est dans ces cas d'exposition particulière et prévisible que la vaccination antirabique avant exposition peut être proposée. A la suite du dernier cas de rage humaine survenu en 2003 chez un enfant infecté au Gabon, un rapport du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France a été publié en 2004 « Recommandations relatives à la conduite à tenir dans l'entourage d'un cas de rage humaine en France ».

La rage des chiroptères présente sur tout le territoire français constitue un risque qui doit être présent à l'esprit de tous ceux qui sont impliqués dans la prophylaxie de la rage humaine. Le rapport du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France est disponible sur le site du Ministère de la Santé. Les CAR doivent être particulièrement au fait de ce risque, surtout dans les populations de chiroptérologues amateurs

réunies en associations actives pour la sauvegarde des chauves-souris et particulièrement exposées au risque de morsure. De plus, le cas de rage des chiroptères identifié chez un chat domestique en Vendée en 2007 soulève le problème du risque de transmission de cette rage aux carnivores domestiques, voire à l'homme. Enfin, il convient de souligner la situation épidémiologique particulière de la Guyane pour laquelle le risque de transmission de la rage des chauves-souris hémato-phages à l'homme ou l'animal persiste, comme le démontre le cas du patient guyanais décédé en 2008 de rage desmodine et le cas positif enregistré sur une chauve-souris en 2009.

## 10 Annexes (à diffuser)

**Tableau V: Nombre de prélèvements par espèce reçu au CNRR en 2011.**

*(Tous ces animaux proviennent de France métropolitaine)*

ESPECE	NOMBRE RECU	POSITIF
<b>ANIMAUX DOMESTIQUES</b>		
BOVIN	3	
CAPRIN	2	
CHAT	540	
CHIEN	596	
EQUIN	5	
FURET	22	
LAMA	1	
<b>ANIMAUX SAUVAGES</b>		
BLAIREAU	1	
CHEVREUIL	1	
FENNEC	1	
FOUNE	2	
HERMINE	1	
MARTRE	1	
PUTOIS	1	
RENARD	30	
SANGLIER	3	
SINGE	1	
<b>INSECTIVORES</b>		
CHAUVE-SOURIS	28	
<b>RONGEURS et LAGOMORPHES</b>		
ECUREUIL	8	
RAT	9	
<b>TOTAL</b>	1 256	<b>0</b>

**Tableau VI: Répartition des animaux provenant de France métropolitaine reçus au CNRR en 2011.**

DEPARTEMENTS	ANIMAUX DOMESTIQUES			ANIMAUX SAUVAGES		
	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS
01 AIN	22			2		
02 AISNE	22			1		
03 ALLIER	10			4		
04 ALPES DE HAUTE PROVENCE	1			0		
05 HAUTES-ALPES	8			0		
06 ALPES-MARITIMES	9			0		
07 ARDECHE*	6			0		
08 ARDENNES	14			0		
09 ARIEGE	4			0		
10 AUBE	21			0		
11 AUDE	6			0		
12 AVEYRON	5			1		
13 BOUCHES-DU-RHONE	31			3		
14 CALVADOS	15			0		
15 CANTAL	1			0		
16 CHARENTE	4			1		
17 CHARENTE MARITIME	17			1		
18 CHER	5			3		
19 CORREZE	7			0		
20 CORSE	6			1		
21 COTES D'OR	20			0		
22 COTES D'ARMOR	15			1	2	
23 CREUSE	0			1		
24 DORDOGNE	10			0		
25 DOUBS	4			1		
26 DROME	10			1		
27 EURE	11			1		
28 EURE & LOIR	4			0		
29 FINISTERE	31			2		
30 GARD	25			1		
31 HAUTE-GARONNE	24			1		
32 GERS	6			1		
33 GIRONDE	26			2		
34 HERAULT	29			2		
35 ILLE & VILAINE	19			3		
36 INDRE	2			0		
37 INDRE & LOIRE	10			0		
38 ISERE	9			1		
39 JURA	6			1		
40 LANDES	9			0		
41 LOIR & CHER*	19			0		
42 LOIRE	34			1		
43 HAUTE-LOIRE	10			0		
44 LOIRE ATLANTIQUE	9	1		2		

\* Les prélèvements de l'Ardèche sont acheminés par l'intermédiaire du LDA de la Drôme, ceux du Loir & Cher par le Laboratoire de Touraine.

**Tableau VI (suite).**

DEPARTEMENTS		ANIMAUX DOMESTIQUES			ANIMAUX SAUVAGES		
		NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS
45	LOIRET	6			1		
46	LOT	4			1		
47	LOT & GARONNE*	14			0		
48	LOZERE	1			0		
49	MAINE & LOIRE	9			2		
50	MANCHE	0			1		
51	MARNE	3			3		
52	HAUTE-MARNE	3			0		
53	MAYENNE	4			0		
54	MEURTHE-ET-MOSELLE	21			0		
55	MEUSE	5			1		
56	MORBIHAN	17			0		
57	MOSELLE	15			3		
58	NIEVRE	2			0		
59	NORD	12			3		
60	OISE	16			3		
61	ORNE	10			0		
62	PAS-DE-CALAIS	18			1		
63	PUY-DE-DOME	9			2		
64	PYRENEES ATLANTIQUES	15			1		
65	HAUTES PYRENNES*	7			0		
66	PYRENEES ORIENTALES	5			2		
67	BAS-RHIN	11			0		
68	HAUT-RHIN	31			3		
69	RHONE	18			0		
70	HAUTE-SAONE	7			1		
71	SAONE & LOIRE	15			0		
72	SARTHE	9			3		
73	SAVOIE	23			0		
74	HAUTE-SAVOIE	18			0	1	
76	SEINE-MARITIME	10			1		
79	DEUX-SEVRES	6			0		
80	SOMME	10			0		
81	TARN	17			0		
82	TARN & GARONNE	3			0		
83	VAR	7			0		
84	VAUCLUSE	14			1		
85	VENDEE	8			0		
86	VIENNE*	13			0		
87	HAUTE-VIENNE	11			0		
88	VOSGES	5			0		
89	YONNE	11			3		
90	TERRITOIRE DE BELFORT	4			0		
	<b>REGION PARISIENNE :</b>						
75	PARIS	15			0		
77	SEINE & MARNE	26			4		
78	YVELINES	30			1		
91	ESSONNES	23			1		
92	HAUTS DE SEINE	11			0		
93	SEINE ST-DENIS	23			0		
94	VAL DE MARNE	28			0		
95	VAL D'OISE	12			0		
	<b>TOTAL</b>	<b>1 171</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>81</b>	<b>3</b>	<b>0</b>

\* Les prélèvements du Lot & Garonne sont acheminés par l'intermédiaire du LVD (LABSA) de la Gironde (parfois du LVD -LAGOR- des Pyrénées Atlantiques), ceux de l'Oise par le LDA de la Somme, ceux des Hautes-Pyrénées par le LVD (LAGOR) des Pyrénées Atlantiques et enfin ceux de la Vienne par le LVD des Deux-Sèvres.