



Centre National de Référence de la Rage

Rapport d'activité

Année 2014

Directeur:

H. Bourhy

Directeurs-adjoints:

L. Dacheux

P. Parize

Secrétariat:

E. Martin

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

Institut Pasteur

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Résumé analytique de l'activité du Centre National de Référence de la Rage (CNRR) | 5 |
| 1 Missions et organisation du CNR de la Rage (CNRR)..... | 7 |
| 2 Activité d'expertise | 7 |
| 2.1 Evolution des techniques au cours de l'année 2014 | 7 |
| 2.2 Activités d'expertise de l'année 2014 : Diagnostic de la rage en France..... | 7 |
| 2.2.1 Chez les animaux suspects de contamination humaine | 7 |
| 2.2.2 Chez l'homme | 10 |
| 2.2.3 Analyses sérologiques | 11 |
| 2.2.4 Distribution de souches, prélèvements et sérums de référence | 12 |
| 3 Activités de surveillance..... | 12 |
| 3.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections..... | 12 |
| 3.1.1 Description des circuits de surveillance et analyses épidémiologiques | 12 |
| 3.1.1.1 Circuit humain | 13 |
| 3.1.1.1.1 Suspensions de rage humaine | 13 |
| 3.1.1.1.2 Prophylaxie de la rage humaine | 14 |
| 3.1.1.2 Circuit animal | 17 |
| 3.1.2 Conclusions | 18 |
| 3.1.2.1 Surveillance de la rage animale en France | 18 |
| 3.1.2.2 Prophylaxie de la rage humaine en France | 18 |
| 3.2 Participation aux réseaux de surveillance..... | 19 |
| 3.3 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance | 20 |
| 4 Alertes | 21 |
| 4.1 Procédure d'alerte de l'InVS et de la DGS..... | 21 |
| 4.2 Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux | 21 |
| 5 Activités d'informations, de formation et de conseil..... | 21 |
| 5.1 Diffusion des résultats animaux..... | 21 |
| 5.2 Centralisation et diffusion des données sur la prophylaxie de la rage chez l'homme..... | 22 |
| 5.3 Activités de conseil aux professionnels..... | 22 |
| 5.4 Activités d'expertise auprès du ministère chargé de la santé, de l'Institut de Veille Sanitaire, des agences de sécurité sanitaire, de la Haute Autorité en Santé, de structures européennes (ECDC, etc.) ou internationale (OMS, etc). | 23 |
| 5.4.1 Analyse chronologique des actions au niveau national | 23 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 5.4.2 | Actions au niveau international | 24 |
| 5.5 | Enseignements | 25 |
| 5.5.1 | Cours et formations | 25 |
| 5.5.2 | Stagiaires | 26 |
| 5.6 | Conférences et participation à des réunions d'experts | 26 |
| 6 | Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNRR | 27 |
| 6.1 | Activités de recherche en cours | 27 |
| 6.1.1 | Recherches sur l'épidémiologie et la physiopathogénie des lyssavirus de chauves-souris | 27 |
| 6.1.2 | Etude des mécanismes de franchissement de la barrière d'espèce par le virus de la rage | 28 |
| 6.1.3 | Aspects médico-économiques en contexte d'éradication de la rage | 28 |
| 6.1.4 | Développement de molécules inhibitrices des complexes de multiplication et de transcription des virus à ARN et du virus de la rage en particulier | 28 |
| 6.1.5 | Echappement des lyssavirus aux mécanismes d'immunité innée de l'hôte | 29 |
| 6.1.6 | Développement de la surveillance et caractérisation des agents responsables des encéphalites en Afrique de l'Ouest et du Centre | 29 |
| 6.2 | Liste des publications et communications | 29 |
| 6.2.1 | Publications internationales | 29 |
| 6.2.2 | Publications nationales | 30 |
| 6.2.3 | Communications nationales | 30 |
| 6.2.4 | Conférences sur invitations | 30 |
| 7 | Coopération avec l'Anses-Nancy | 31 |
| 8 | Programme d'activité pour la période 2014-2015 | 31 |
| 8.1 | Introduction | 31 |
| 8.2 | Diagnostic de la rage en France: Rapidité, Fiabilité et Qualité | 31 |
| 8.3 | Contribution à la surveillance et rôle d'alerte: le CNRR comme maillon initial | 32 |
| 8.4 | Conseil | 32 |
| 8.4.1 | Mesures générales | 32 |
| 8.4.2 | Surveillance épidémiologique des pratiques de prophylaxie post-exposition en France | 32 |
| 8.4.3 | Cas particulier de la prévention de la rage chez les chiroptérologues | 33 |
| 8.4.4 | Coordination entre le CNRR et les CAR | 33 |
| 8.4.5 | Atelier sur la rage, Phnom-Penh, Cambodge | 33 |
| 8.5 | Activités de recherche en lien avec le CNRR | 33 |
| Annexe 1: Missions et organisation du CNR | | 34 |
| 1. | Rappel des missions et objectifs majeurs du CNR | 34 |
| 2. | Effectif et qualification du personnel du CNRR | 35 |

| | |
|---|------------------|
| 2.1. Organigramme général..... | 35 |
| 2.2. Effectif par catégorie de fonction..... | 35 |
| 2.3. Personnel technique | 36 |
| 2.4. Personnel cadre | 36 |
| 3. Locaux et équipements du CNRR..... | 36 |
| 3.1. Locaux | 36 |
| 3.1.1. Locaux de l'unité DyLAH utilisés par le CNRR jusqu'en décembre 2014 _____ | 36 |
| 3.1.2. Locaux de l'unité DyLAH utilisés par le CNRR à partir de décembre 2014 _____ | 37 |
| 3.1.3. Descriptif des locaux de l'Unité DyLAH utilisés par le CNRR à partir de décembre 2014 ____ | 38 |
| 3.2. Matériel et équipement actuels de la structure | 38 |
| 4. Démarche Qualité au sein du CNRR..... | 38 |
| <i>Annexe 2: Capacités techniques du CNR</i> | <i>40</i> |
| <i>1. Liste des techniques de référence</i> | <i>40</i> |
| 1.1. Techniques de diagnostic post-mortem | 40 |
| 1.2. Techniques de diagnostic intra-vitam | 40 |
| 1.3. Typage des isolats..... | 40 |
| <i>2. Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles</i> | <i>41</i> |
| 2.1. Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine..... | 41 |
| 2.2. Banque de données N°2 : Suspensions de rage humaine et suivi sérologique | 41 |
| 2.3. Banque de données N°3 : Consultations et traitements antirabiques | 42 |
| 2.4. Aspects réglementaires et légaux | 42 |
| <i>3. Collections de souches, prélèvements et sérums de référence</i> | <i>42</i> |
| 3.1. Descriptions et conditions de stockage | 42 |
| 3.2. Conditions de mise à disposition de ces collections | 43 |
| <i>4. Liste des techniques recommandées par le CNRR.....</i> | <i>44</i> |
| <i>Annexe 3 : Tableaux AII et AIII.</i> | <i>45</i> |
| <i>Annexe 4 : Programme de la Journée des CAR</i> | <i>48</i> |

Liste des tableaux et des figures

Liste des tableaux

| | |
|---|---------|
| Tableau I: Résultats des prélèvements en provenance de France métropolitaine reçus en 2014..... | Page 8 |
| Tableau II: Résultats des prélèvements en provenance de la France d'outre-mer reçus en 2014..... | Page 8 |
| Tableau III: Résultats des prélèvements en provenance de l'étranger et reçus en 2014 par l'intermédiaire d'une Direction Départementale de Protection des Populations ou d'un Laboratoire Vétérinaire Départemental..... | Page 9 |
| Tableau IV: Résultats des prélèvements en provenance directe de l'étranger reçus en 2014..... | Page 9 |
| Tableau V: Nature des prélèvements reçus au CNRR en 2014 pour établissement d'un diagnostic de rage humaine et résultats biologiques..... | Page 11 |
| Tableau VI: Cas humains de rage recensés en France depuis 1970..... | Page 14 |
| Tableau AI: Effectif par catégorie de fonctions..... | Page 35 |
| Tableau AII: Nombre de prélèvements par espèce reçu au CNRR en 2014..... | Page 45 |
| Tableau AIII: Répartition des animaux provenant de France métropolitaine reçus au CNRR en 2014..... | Page 46 |

Liste des figures

| | |
|--|-------------|
| Figure 1: Nombre de diagnostics animaux réalisés par an au CNRR depuis 2002..... | Page 8 |
| Figure 2: Description des circuits de surveillance de la rage en France..... | Page 12 |
| Figure 3 : Circuit de surveillance de la rage chez l'animal et de la prise en charge thérapeutique des expositions en France..... | Page 13 |
| Figure 4 : Evolution du nombre de traitements et de consultants en post-exposition de 2003 à 2013..... | Page 16 |
| Figure 5 : Evolution du nombre de traitements antirabiques chez les patients exposés à l'étranger (1982-2013)..... | Page 16 |
| Figure A1 : Organigramme général du CNRR..... | Page 35 |
| Figure A2 : Plans des locaux de l'unité DyLAH (utilisés par le CNRR)..... | Pages 36-37 |

Résumé analytique de l'activité du Centre National de Référence de la Rage (CNRR)

Enjeux de santé publique

La France métropolitaine est officiellement déclarée libre de rage des animaux terrestres non volants. Cependant, de **nombreuses zones d'enzootie rabique persistent dans le monde** et en particulier en Afrique et en Asie, continents avec lesquels la France entretient de nombreux échanges. En conséquence, le **danger d'importation** d'animaux de compagnie en incubation de rage subsiste. De même, de nombreux voyageurs sont exposés à des animaux suspects de rage à l'étranger. Enfin, les chauves-souris sont le réservoir de plusieurs espèces de lyssavirus qui circulent sur le territoire français métropolitain et en Guyane. Le risque associé de transmission de la rage à l'homme et aux animaux domestiques, bien que faible, continue de poser des problèmes de santé publique. Hors métropole, les risques d'importation de rage canine sont identiques.

Missions de surveillance épidémiologique et d'alerte

Le CNRR est en charge des **analyses de laboratoire** concernant toutes les **suspensions de rage humaine** ainsi que toutes les **suspensions de rage animale susceptibles d'avoir contaminé l'homme**. Le CNRR collabore avec le LNR de la Rage (Anses-Nancy) en ce qui concerne la surveillance de la rage animale. En 2014, 1345 suspicions chez l'animal et 11 suspicions chez l'homme ont été investiguées par le CNRR. **Aucun cas animal** n'a été mis en évidence. Cependant **deux cas humains** ont été identifiés.

Afin de maintenir la qualité des analyses effectuées, le **CNRR est accrédité par le Cofrac** pour les **analyses vétérinaires (ISO 17025, section Laboratoire, accréditation N°1-1692)** ainsi que pour les **analyses humaines** dans le cadre du laboratoire de référence et d'expertise multi-site de l'Institut Pasteur dont fait partie le CNRR (**ISO 15189, section Santé Humaine, accréditation N° 8-2588**).

Evaluation des risques pour l'homme compte tenu de l'évolution épidémiologique chez différentes espèces animales et conseil aux autorités de santé

La situation épidémiologique de la rage en France est aujourd'hui favorable. Cependant, le récent cas d'importation de rage humaine en France diagnostiqué par le CNRR chez un patient revenant d'un séjour en zone d'enzootie, et les multiples épisodes précédents de rage identifiés chez des animaux en période d'incubation de rage et introduits illégalement sur le territoire démontrent la nécessité de **poursuivre la surveillance** de la rage chez l'homme et chez l'animal afin **d'identifier rapidement les risques** et de **protéger la population** française par des mesures appropriées. Dans ce contexte, les actions du CNRR en 2014 ont visé à :

- l'analyse bénéfice-risque et coût-efficacité de la prophylaxie post-exposition en France métropolitaine afin de contribuer activement à l'élaboration de recommandations françaises en matière de prophylaxie post-exposition.
- la compréhension du rôle de l'écologie des chiroptères en Europe dans la dissémination des lyssavirus de chauves-souris.
- La recherche par des techniques de méta-génomique d'agents pathogènes chez les chauves-souris en contact avec l'homme en France.

- la sensibilisation des acteurs de santé aux niveaux national et international en particulier en Afrique vis-à-vis du poids de la rage et la nécessité de mettre en œuvre localement des méthodes efficaces de contrôle.
- la poursuite de la compréhension des mécanismes de virulence du virus rabique pour l'homme.

Coordination des centres antirabiques (CAR) et évaluation de la politique vaccinale

- Le CNRR **répond quotidiennement aux demandes** de renseignements, conseils et résultats biologiques émanant de médecins, de vétérinaires praticiens, de biologistes, de CAR ainsi que des services vétérinaires.
- Les données concernant **l'analyse épidémiologique de la prophylaxie de la rage humaine en France** sont disponibles pour l'année 2013 (8458 dossiers provenant des CAR en France) et ont fait l'objet d'une analyse dans le dernier Bulletin Epidémiologie et Prophylaxie de la rage humaine en France paru début 2015 (et disponible à l'adresse https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/bulletin.cnrr_.2013.pdf). Le nombre de patients exposés et celui des traités (49,5% du total) est en très faible baisse sans rapport avec la situation épidémiologique favorable.
- Le CNRR plaide depuis des années pour une **révision des pratiques en matière de prophylaxie antirabique** et leur adaptation à la situation épidémiologique favorable de la rage en France. Dans ce contexte, le CNRR travaille à la **production de données médico-économiques** afin d'étayer la position française dans ce domaine et d'adapter, sur la base de données scientifiques, les pratiques en matière de prophylaxie post exposition en France. Une analyse critique des pratiques a été publiée. Enfin l'organisation par le CNRR de la **8^{ème} journée des Centres antirabiques**, à l'Institut Pasteur à Paris le 9 décembre 2014 a permis d'échanger entre CAR et avec le CNRR sur l'avenir des pratiques en fonction de la situation épidémiologique actuelle.

Contribution aux réseaux internationaux de surveillance

Le CNRR contribue, en liaison avec le CCOMS Rage hébergé dans la même unité de recherche à l'Institut Pasteur, à la surveillance et au contrôle de la rage en Europe et plus généralement dans le monde:

- **Au niveau européen:** confirmation d'un diagnostic de rage chez un patient italien à la demande d'un centre hospitalier italien.
- **Aide aux pays en développement, en particulier africains,** pour le contrôle de la rage par des actions de **formations** (cours et conférences sur la rage) et de **lobbying** en collaboration avec des organisations internationales (OMS, Alliance mondiale pour la rage, réseau AfroREB, réseau international des Instituts Pasteur, etc.). Ces actions contribuent à la diminution du fardeau de la rage dans ces pays et par voie de conséquence à la réduction du risque d'importation d'animaux enrégés en Europe et plus particulièrement en France.

1 Missions et organisation du CNR de la Rage (CNRR)

Le Centre National de Référence de la Rage (CNRR) exerce depuis longtemps un rôle majeur dans la prophylaxie de la rage humaine en France. Situé dans l'unité "Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'Hôte" (DyLAH) au sein de l'Institut Pasteur, il est placé sous la responsabilité du Dr. Vét. Hervé Bourhy, qui est secondé par le Dr. Pharm. Laurent Dacheux¹.

Depuis 1968 (date de la réintroduction de la rage en France), le CNRR 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 CAR et Antennes Antirabiques (AAR), centralise et analyse les données concernant le nombre et la nature des consultations et prophylaxie 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. Le détail des missions et de l'organisation est retrouvé en annexe 1.

2 Activité d'expertise

2.1 Evolution des techniques au cours de l'année 2014

Aucune évolution notable des techniques mises en œuvre au CNRR n'a été réalisée en 2014 (Annexe 2).

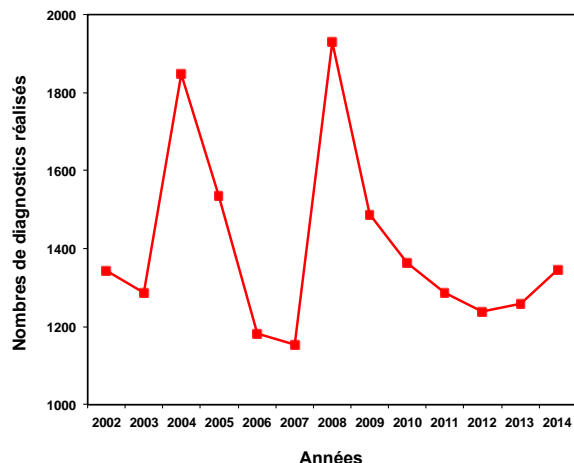
2.2 Activités d'expertise de l'année 2014 : Diagnostic de la rage en France

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 les Directions Départementales de la Cohésion Sociale et de la Protection des Populations (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 2014, le CNRR a reçu un total de **1345 prélèvements animaux** correspondant à un volume d'activité en augmentation comparé à celui des deux années précédentes (augmentation respective de 8,5 et 7 % versus 2012 et 2013).

¹ Depuis le 5/01/15, le Dr Méd. Perrine Parize a rejoint à mi-temps l'équipe du CNRR en y assurant les fonctions de directrice adjointe.

Figure 1: Nombre de diagnostics animaux réalisés par an au CNRR depuis 2002.



Parmi les 1345 prélèvements animaux réceptionnés au CNRR en 2014, **1270 échantillons étaient originaires de France métropolitaine** (Tableau I), **55 prélèvements étaient originaires des départements d’outre-mer** (Tableau II) et **19 prélèvements provenaient de l’étranger** et ont été reçus, suivant les départements, par l’intermédiaire d’une DDPP, DDCSPP ou d’un LVD français (Tableau III).

Tableau I: Résultats des prélèvements en provenance de France métropolitaine reçus en 2014.

| | RESULTATS | | | TOTAL |
|----------------------------|-----------|----------|-------------|-------|
| | NEGATIFS | POSITIFS | IMPOSSIBLES | |
| Animaux domestiques | 1209 | 0 | 1* | 1210 |
| Animaux sauvages | 59 | 0 | 1* | 60 |
| TOTAL | 1268 | 0 | 2* | 1270 |

* Impossibles: absence de matière cérébrale pour 2 animaux (1 chat et 1 souris).

Tableau II: Résultats des prélèvements en provenance de la France d’outre-mer reçus en 2014.

| FRANCE D'OUTRE-MER | | RESULTATS | | | |
|--------------------|----------------|-----------|----------|-------------|-------|
| | | NEGATIFS | POSITIFS | IMPOSSIBLES | TOTAL |
| GUYANE | Bovin | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | Chats | 3 | 0 | 0 | 3 |
| | Chiens | 6 | 0 | 2* | 8 |
| | Singe | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | Ovin | 0 | 0 | 1** | 1 |
| | Chauves-souris | 35 | 0 | 1** | 36 |
| LA REUNION | Chat | 1 | 0 | 0 | 1 |
| MARTINIQUE | Chat | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | Chiens | 3 | 0 | 0 | 3 |
| TOTAL | | 51 | 0 | 4 | 55 |

Impossibles: * prélèvements putréfiés ou ** absence de matière cérébrale.

Tableau III: Résultats des prélèvements en provenance de l'étranger et recus en 2014 par l'intermédiaire d'une Direction Départementale de Protection des Populations ou d'un Laboratoire Vétérinaire Départemental.

| PAYS | Type d'animal | RESULTATS | | |
|---------------|---------------|-----------------------------|----------|----------|
| | | Organisme intermédiaire | NEGATIFS | POSITIFS |
| Algérie | Chat* | DDPP Haute-Savoie (74) | 1 | |
| | Chien* | DDPP Bouches du Rhône (13) | 1 | |
| Côte d'Ivoire | Chat* | DDPP Pas de Calais (62) | 1 | |
| Egypte | Chat* | DDPP Seine et Marne (77) | 1 | |
| Hongrie | Chien* | DDPP Bouches du Rhône (13) | 1 | |
| Maroc | Chat* | DDPP Drôme (26) | 1 | |
| | Chat* | DDPP Hauts-de-Seine (92) | 1 | |
| Portugal | Chien* | DDPP Rhône (69) | 1 | |
| | Chien* | DDPP Seine et Marne (77) | 1 | |
| Roumanie | Chien* | DDPP Yvelines (78) | 1 | |
| Surinam | Chiens* | DAAF Guyane (973) | 2 | |
| Tunisie | Chat* | DDPP Meurthe & Moselle (54) | 1 | |
| | Chien* | DDPP Val d'Oise (95) | 1 | |
| Turquie | Chien* | DDCSPP Haute-Provence (04) | 1 | |
| | Chien* | DDCSPP Haut-Rhin (68) | 1 | |
| | Chien* | DDPP Rhône (69) | 1 | |
| Ukraine | Chat* | DDPP Hauts-de-Seine (92) | 1 | |
| Inconnu | Chien* | DDPP Val de Marne (94) | 1 | |
| TOTAL | | | 19 | 0 |

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

Les répartitions par espèce domestique ou sauvage et par résultat ainsi que celles par département et par résultat sont données dans les Tableaux A2 et A3 (Annexe 3).

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 2014, le CNRR a reçu **un seul prélèvement animal de ce type**, correspondant à un chien expédié par l'Armée Française en poste au Mali. Après analyse, il s'est révélé négatif (Tableau IV).

Tableau IV: Résultats des prélèvements en provenance directe de l'étranger recus en 2014.

| PAYS | Type d'animal | RESULTAT NEGATIF | RESULTAT POSITIF |
|--------------|---------------|------------------|------------------|
| MALI | Chien | 1 | 0 |
| TOTAL | | 1 | 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 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**, dont 5 en provenance du CHU de Cayenne, a été soumis au CNRR en 2014, représentant une augmentation d'environ 20% par rapport à l'année précédente. A ce titre, **80 prélèvements humains** (44 prélèvements de salive, 15 sérums, 2 tubes de sang total, 6 LCR, 12 biopsies de peau et 1 prélèvement d'aspiration bronchique) ont été reçus, dont la plupart a pu être analysée (Tableau V).

Parmi ces demandes de diagnostic, l'une adressée par **l'Hôpital Henri Mondor** s'est révélée positive et concernait **un patient revenant d'un séjour au Mali** et chez lequel aucun antécédent d'exposition n'a pu être établi. Cette absence d'éléments épidémiologiques, associée à un tableau clinique peu évocateur (alcalose métabolique), a conduit à retarder la recherche d'infection rabique chez ce patient, puisque la confirmation du diagnostic biologique de rage a été établie par le CNRR 17 jours après le début de son hospitalisation. Le génotypage de la souche virale a permis de confirmer l'origine africaine de ce virus, proche de ceux circulant en Afrique de l'Ouest.

Un diagnostic de rage humaine a également été réalisé dans le cadre des missions du CCOMS de Référence et de Recherche pour la Rage (CCOMS Rage) hébergé par l'unité DyLAH. Ce diagnostic fait suite à la demande du service d'Anatomopathologie du **CHU de Milan** en Italie pour une patiente hospitalisée dans un tableau de méningo-encéphalite et qui est décédée le jour même de son hospitalisation. La suspicion d'infection rabique évoquée chez cette patiente, **de retour d'un séjour au Kenya** au cours duquel elle avait été **mordue par un chiot** sans administration d'une prophylaxie antirabique de post-exposition, a été confirmée par le CNRR, avec l'établissement de l'origine est-africaine de la souche virale.

Contrairement à l'année précédente, le nombre et la nature des prélèvements reçus par patient se sont révélés **conformes aux recommandations du CNRR** (au minimum 1 biopsie de peau et 3 salives séquentielles), ceci pour la quasi-totalité des demandes d'analyse traitées en 2014. Ce résultat est en lien avec les efforts d'information du CNRR à destination des services des Centres Hospitaliers confrontés à une suspicion de rage humaine. Cette transmission d'informations est effectuée directement par téléphone auprès des services concernés, puis est systématiquement complétée par la télétransmission ou l'envoi par courriel d'une fiche récapitulative rappelant les différents types de prélèvements biologiques nécessaires au diagnostic (telles la salive et la peau) ainsi que les modalités de prélèvement, de stockage et d'expédition qui y sont associées (disponible également à l'adresse Internet du CNRR <http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-reference/les-cnr/rage>). Comme observé l'année passée, il faut noter en 2014 **une proportion importante (n=5 ; 45,5%) de suspicion de rage chez des patients guyanais**, et la part importante des prélèvements correspondants (n=23 ; 28%) dans le volume d'activité du CNRR. Pour mémoire, 3 suspicions de rage humaine en provenance de Guyane avaient été analysées au CNRR en 2013.

Tableau V: Nature des prélèvements recus au CNRR en 2014 pour établissement d'un diagnostic de rage humaine et résultats biologiques.

| CODE PATIENT | HÔPITAL DEMANDEUR | PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES | | | | | RESULTATS BIOLOGIQUES |
|--------------|-----------------------------|--------------------------|------------|-----|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| | | Salive | Sérum/Sang | LCR | Biopsie de peau | Aspiration bronchique | |
| H140001 | CHU Cayene (973) | 3 | | | 1 | | Négatif |
| H140002 | CHU Cayene (973) | 3 | | | 1 | | Négatif |
| H140003 | CHU Purpan (31) | 6 dont 3* | 1 | | | | Négatif |
| H140004 | CHU Henri Mondor (94) | 10 | 7 | 1 | 3 dont 1** | 1 | Positif |
| H140005 | CHU Amiens (80) | 6 | 2 | 1 | 2 | | Négatif |
| H140006 | CHU Cayenne (973) | 3 | 1 | 1 | 1 | | Négatif |
| H140007 | CHU L Sacco, Milan (Italie) | | | 2 | 1 | | Positif |
| H140008 | CH Garches (92) | 3 | 2 | 2 | 1 | | Négatif |
| H140009 | CH Bastia (20) | 3 | 4 | 1 | 1 | | Négatif |
| H140010 | CHU Cayenne (973) | 4 | | | 1 | | Négatif |
| H140011 | CHU Cayenne (973) | 3 | | | 1 | | Négatif |
| TOTAL | | 44 | 17 | 8 | 13 | 1 | |

* Prélèvements non exploités car arrivés décongelés et à température ambiante.

** Prélèvement non exploité (reçu et conservé en paraformaldéhyde).

2.2.3 Analyses sérologiques

Les anticorps antirabiques présents dans le sérum ou le LCR sont dosés par une technique immuno-enzymatique (ELISA) (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 Départementales des Services Vétérinaires, etc.) et dans le cadre du suivi sérologique nécessaire suite à une prophylaxie de pré et/ou de post-exposition pour certaines catégories de patients, tel que rappelé dans l'avis et le rapport du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) du 22 février 2013, relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage (voyageurs, professionnels, chiroptérologues) (disponible à l'adresse <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=316>). Le CNRR assure ainsi 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.hcsp.fr/explore.cgi/r_mt_140105_rage.pdf), et conformément à l'avis et au rapport du HCSP du 22 février 2013 cités précédemment. 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 CAR de l'Institut Pasteur. Enfin, le CNRR reçoit et analyse également des sérums dans le cadre de sa participation à des essais inter-laboratoires internationaux pour les techniques ELISA et RFFIT (un essai réalisé en 2014 avec l'Institut Suédois pour le Contrôle des Maladies Transmissibles).

Au total, les anticorps antirabiques ont été dosés dans **133 sérums ou LCR** humains au cours de l'année 2014.

2.2.4 Distribution de souches, prélèvements et sérums de référence

Au cours de l'année 2014, aucune demande de cession de souches ou d'échantillons de matériel biologique issus des collections du CNRR n'a été reçue.

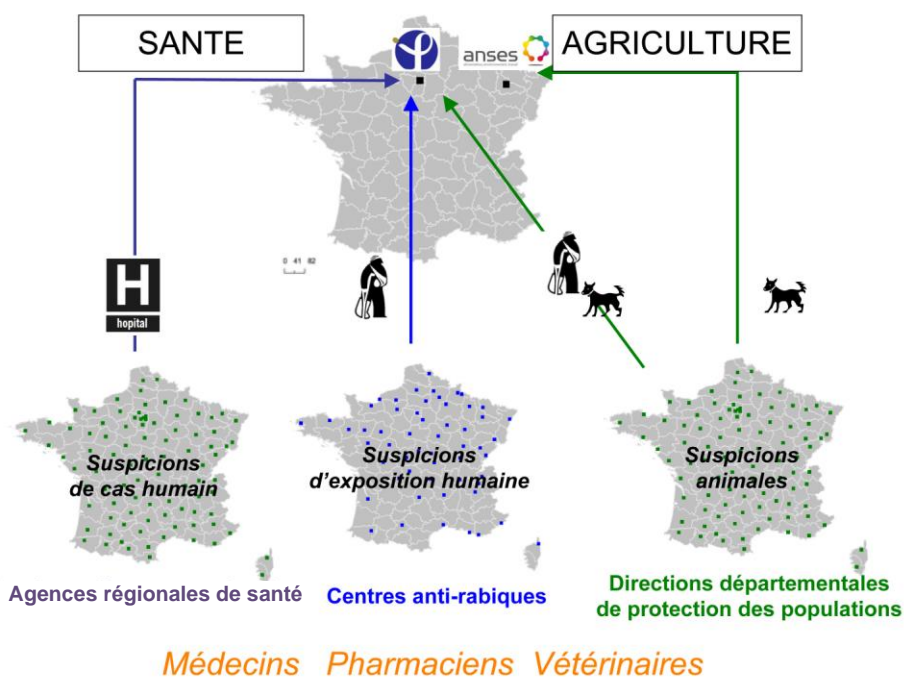
3 Activités de surveillance

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

3.1.1 Description des circuits de surveillance et analyses épidémiologiques

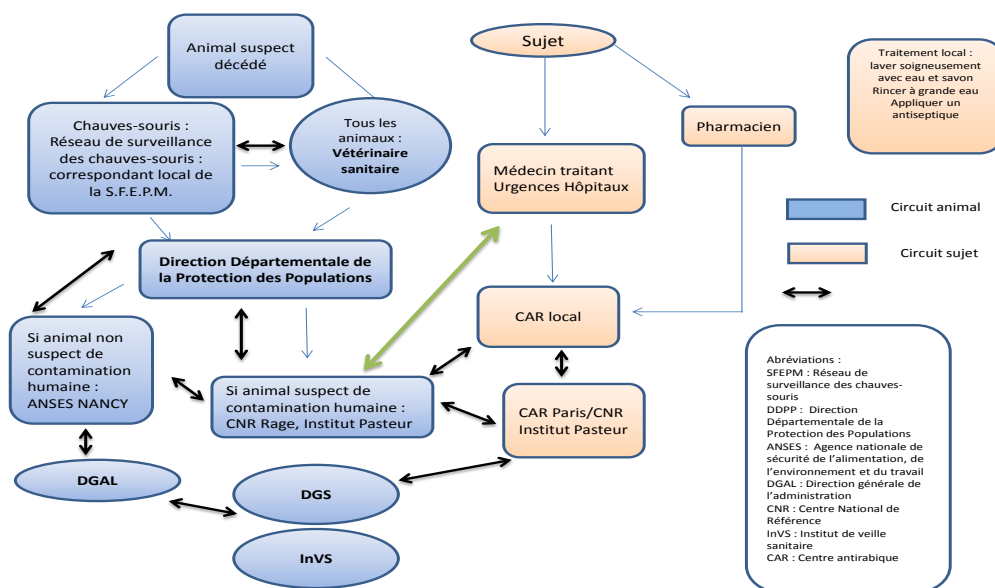
Le CNRR est impliqué dans un important réseau national de partenaires participant à la surveillance, et le cas échéant, au contrôle de la rage en France. En effet, de nombreux acteurs des secteurs humains et vétérinaires, au niveau local ou central, participent au contrôle de la rage en France. Le CNRR 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 trois types de circuits : l'un lié aux suspicions de rage humaine (circuit diagnostic humain), le deuxième relié aux cas animaux susceptibles d'avoir transmis la rage à l'homme (circuit diagnostic animal), le troisième constitué des CAR et dédié à la prophylaxie de la rage humaine (Fig. 2 et 3). Il constitue donc un exemple fonctionnel de l'organisation de la lutte contre une zoonose selon le schéma d'une « seule santé » préconisé aujourd'hui par toutes les grandes organisations internationales de santé (OIE, OMS et FAO).

Figure 2: Description des circuits de surveillance de la rage en France.



(d'après Z. Lardon)

Figure 3 : Circuit de surveillance de la rage chez l'animal et de la prise en charge thérapeutique des expositions en France.



(d'après Bourhy, H., Bruyère-Masson, V., Mailles A., Moutou, F. (2004). La lutte concertée contre la rage. *Epidémiol. et santé anim.*, 46 : 45-55).

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 (Fig. 2 et 3). Ces suspicions lui sont communiquées directement par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux voire internationaux. 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. Comme précédemment décrit, un total de **11 suspicions de rage humaine** a été adressé au CNRR en 2014 et analysées par les techniques moléculaires et/ou sérologiques.

Le diagnostic *post-mortem* de rage humaine peut être établi dans un délai de 24 à 48 heures après réception des prélèvements. Cependant, les délais de réponse du diagnostic *intra-vitam* sont variables suivant le type d'analyse entrepris, et sont retrouvés sur la fiche récapitulative décrite précédemment reprenant le descriptif technique du diagnostic de la rage humaine (et qui est communiquée directement aux demandeurs ou accessible via le site Internet du CNRR). Le CNRR s'est fixé un délai moyen d'environ 5 jours pour rendre un résultat de diagnostic complet (détection d'ARN viraux dans les prélèvements biologiques type salive, LCR et biopsie de peau et détection des anticorps antirabiques par test ELISA dans le LCR ou le sérum). La mise en œuvre de la technique de titrage des anticorps antirabiques par séroneutralisation (test RFFIT) impose un délai légèrement plus important. Les résultats sont communiqués aux responsables des services hospitaliers concernés par téléphone (et éventuellement courriel) dès leur obtention puis par courrier. En cas de diagnostic positif chez un patient hospitalisé en France, l'InVS et la DGS sont immédiatement informés par courriel, et éventuellement par télécopie et par téléphone suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR.

Pour les 11 demandes reçues par le CNRR au cours de l'année 2014, le **diagnostic biologique** complet a pu être établi en moyenne en un peu plus de **3 jours** après la réception des prélèvements. Egalement, le délai

d'obtention du **typage moléculaire** viral, défini à 2 jours par le CNRR suite à l'établissement d'un diagnostic biologique de rage, a été respecté en 2014 pour les deux cas positifs, avec un séquençage et une analyse phylogénique délivrés en **24h**.

Le dernier cas de rage humaine contractée en France métropolitaine remonte à 1924. Cependant, le risque de rage humaine reste présent en France, et plus généralement en Europe de l'Ouest, comme le démontre les deux patients diagnostiqués positifs par le CNRR en 2014, **l'un en Italie suite à un voyage au Kenya et le second en France après un séjour au Mali**. Ce dernier patient correspond au 21^{ème} cas recensé en France métropolitaine de 1970 à 2014 (Tableau VI). La très grande majorité (90%) des autres cas provenait également d'Afrique. Une proportion importante (48%) d'enfants de moins de 15 ans est notée au sein de ces cas. Ceci est une caractéristique générale de l'épidémiologie de la rage dans le monde.

Enfin, il convient de rappeler que le seul cas autochtone dans les DOM a été enregistré en Guyane en 2008 chez un patient infecté par un virus rabique d'origine desmodine (virus de rage des chauves-souris hémato-phages d'Amérique latine).

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

| Année | Sexe | Age (an) | Pays | Animal |
|-------|------|----------|------------|------------------|
| 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 | Chien |
| 2014 | M | 57 | Mali | ? |

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 Antennes Antirabiques (AAR) (Fig. 2 et 3). A l'inverse des CAR, ces AAR ne sont pas habilitées à débiter un traitement antirabique. Elles prennent en charge la poursuite des traitements commencés dans les CAR. Actuellement, **66 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 aussi directement 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 (via le logiciel Voozadoo, Société Epiconcept),
- 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 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'épidémiologie 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. Une fois réalisée par le CNRR, cette analyse globale est envoyée par courrier électronique et mise sur le site Internet de l'Institut Pasteur et sur l'espace partagé dédié aux CAR (vaccilabcar@pasteur.fr). Cette analyse peut être également envoyée sous format papier sur demande.

A ce jour, l'intégralité des données de l'année 2013 est disponible et a été analysée par le CNRR. Ces analyses peuvent être retrouvées sur le site Internet de l'Institut Pasteur à l'adresse suivante : https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/bulletin.cnrr_.2013.pdf. Les données complètes pour l'année 2014 ne seront disponibles qu'au deuxième trimestre 2015, et seule une analyse préliminaire de ces données sera présentée dans ce rapport.

Analyse des données de 2013

Au total, 60 CAR (sur un total de 66) ont directement transmis leurs données au CNRR pour l'année 2013. Les données de 9 AAR (sur 20) ont été transmises indirectement par l'intermédiaire de leur CAR de référence.

Ainsi, **8458 personnes ont été enregistrées pour l'année 2013** avec :

- **4189 patients ayant reçu une prophylaxie post-exposition (49,5%)**
- 4098 patients non traités (48,5%)
- 171 patients « de passage » (2%) ce qui correspond à des patients qui, après avoir commencé leur prophylaxie post-exposition dans un CAR, l'ont poursuivi dans un autre centre ou antenne.

Depuis 2009, le nombre de prophylaxies post-exposition est globalement stable en France avec toutefois une **légère augmentation** en 2013 peut être en lien avec l'importation illégale dans le Val d'Oise d'un chaton enragé en provenance du Maroc. On observe une **hétérogénéité de pratiques entre les CAR**, aussi bien en terme d'activité qu'en terme d'attitude de prise en charge. Ces différences de pratiques s'expliquent en partie par l'absence de recommandations nationales définissant la conduite à tenir face à une exposition à un animal

terrestre non volant sur le sol français. Les prophylaxies post-exposition prescrites suite à un contact avec un animal sauvage sur le sol français restent en particulier élevées. Ces pratiques ne sont pas justifiées par l'épidémiologie et devraient être abandonnées (contact avec des rongeurs, des renards ou des sangliers par exemple).

L'augmentation des consultants et personnes recevant une prophylaxie **après exposition aux chiroptères** se poursuit en 2013, soulignant l'importance de l'information et de la prévention chez les personnes à risque et notamment dans deux populations :

- d'une part les chiroptérologues amateurs (malheureusement, malgré les recommandations du rapport du groupe d'expert mis en place en 2005 à ce sujet et consultable sur le site de la DGS: www.sante.gouv.fr, le suivi des chiroptérologues reste très insuffisant)
- d'autre part les personnes exposées aux chauves-souris hématophages en Guyane française qui représentent 40% des patients consultant suite à une exposition aux chiroptères (pouvant être évitée par l'utilisation de moustiquaire ample pour dormir).

Avec l'essor des voyages, la part **des expositions à l'étranger** est également en augmentation. Le travail d'information des voyageurs (en particulier vers l'Afrique du Nord ou pour ce qui concerne l'exposition aux singes vers l'Asie du Sud Est) doit donc être renforcé.

Figure 4 : Evolution du nombre de traitements et de consultants en post-exposition de 2003 à 2013.

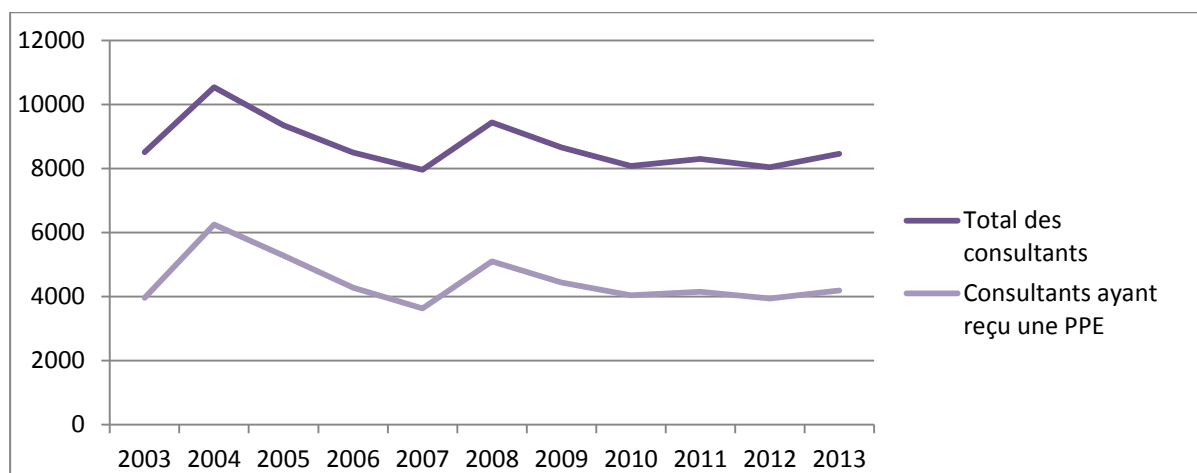
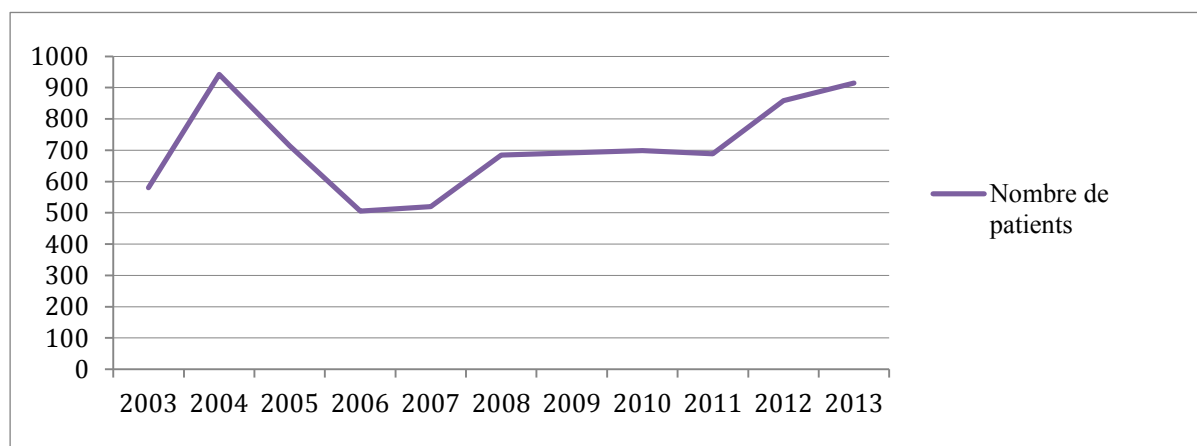


Figure 5 : Evolution du nombre de prophylaxies post-exposition chez les patients exposés à l'étranger (2003-2013).



Analyse préliminaire des données de 2014

Les données complètes pour l'année 2014 ne seront disponibles qu'au deuxième trimestre 2015. Elles seront complétées et validées dans le Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage en France qui sera disponible courant 2015. Selon l'état de la base de données Voozoo au 16 mars 2015, **7335 patients ont consulté les CAR français** en 2014 suite à un risque d'exposition à la rage, parmi lesquels **3290 (44,9%) patients ont reçu une prophylaxie post-exposition**, 3820 n'ont pas été traités et 167 ont été considérés de passage. Aucun échec de prophylaxie post-exposition n'a été rapporté.

Analyse finale des données de 2014 de Paris et sa région (données exhaustives)

Concernant le CAR de l'Institut Pasteur, qui représente chaque année environ 13% des consultants vus dans les CAR français : **1323 patients ont consulté en post-exposition** dont **836 (61,2%) ont reçu une prophylaxie post-exposition**, 465 n'ont pas été traités et 22 passages.

3.1.1.2 *Circuit animal*

Les DDPP ou DDCSPP, les LVD et les Ecoles Nationales Vétérinaires constituent les partenaires de ce réseau (Fig. 2 et 3). 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. Ils constituent aujourd'hui **près de 80% des suspicions animales en France**. De manière complémentaire, l'Anses-Nancy traite spécifiquement des cas animaux non susceptibles d'avoir transmis la rage à l'homme. L'ensemble de ces partenaires permet d'obtenir un maillage très serré sur le terrain, offrant ainsi une surveillance nationale (France métropolitaine et d'Outre-mer) permanente et la plus exhaustive possible de tous les cas animaux suspects, y compris les chauves-souris. **L'activité du CNRR contribue donc pour une très grande part à l'analyse épidémiologique** effectuée par l'Anses-Nancy qui regroupe toutes les analyses pour recherche de rage animale faites en France.

Les techniques actuelles de diagnostic *post-mortem* 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 ou DDCSPP qui se chargent d'en informer les personnes exposées. Le logiciel de saisie des données et d'édition des rapports d'essai 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 2014, le CNRR a maintenu les objectifs définis lors de l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence en termes de délais d'envoi de résultats : **62% des résultats ont été validés et envoyés dans un délai de 2 jours** après réception des échantillons par le CNRR (seuil fixé à 50%) et **94,4% dans un délai de 5 jours** (seuil fixé à 95%).

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 habituellement effectué dans un délai maximum de 5 jours après réception du prélèvement, incluant le temps de réalisation du diagnostic. 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** a été observé entre la mort de l'animal et son arrivée au CNRR. **Seuls 6 échantillons** (deux chiens, un chat, une souris, une chauve-souris et un ovine) parmi les 1345 prélèvements reçus au CNRR

en 2014 n'ont pu être analysés, de par leur état à réception au laboratoire (absence de matière cérébrale) ou échantillons dans un état de putréfaction avancée (Tableau I et II). Dans ce cas de figure, les DDPP correspondantes sont immédiatement contactées afin qu'elles puissent informer rapidement les personnes exposées. Une information des conditions réglementaires de transport routier des prélèvements animaux suspects de rage est régulièrement 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, le cas échéant (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 système de surveillance de la rage animale en France est basé sur la vigilance de nombreux acteurs : vétérinaires sanitaires, médecins généralistes, CAR, DDPP et DDCSPP. Le CNRR intervient au bout de cette chaîne par l'analyse des échantillons reçus et le conseil aux autorités de Santé.

Au niveau épidémiologique, 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. En effet, l'existence du risque d'exposition à la rage en France suite à l'importation illégale d'animaux non protégés originaires de zones d'enzootie, notamment celles situées en Afrique du Nord, persiste. Contrairement à l'année précédente, **cette situation n'a toutefois pas été observée en 2014**. Il est à noter cependant que le CNRR a reçu et traité en 2014 un total de **19 animaux importés illégalement** (selon les indications mentionnées sur les commémoratifs associés aux prélèvements), représentant ainsi une **augmentation de 73%** par rapport à ceux obtenus au cours de l'année 2013 (n=11) (Tableau III). Six d'entre eux (soit 32%) étaient originaires des pays du Maghreb. Ce risque d'importation illégale à partir de zones d'enzootie touche également la France d'outre-mer, et notamment la Guyane, comme l'illustrent les deux cas d'importation en provenance du Surinam analysés en 2014 (Tableau III).

La rage des chiroptères est toujours présente en France métropolitaine. **Trois cas de chauves-souris** (appartenant toutes à l'espèce sérotine commune ou *Eptesicus serotinus*) retrouvées infectées par le virus European bat lyssavirus type 1 (EBLV-1) ont ainsi été identifiés par l'Anses-Nancy en 2014 au travers du réseau de surveillance passive. Aucun autre cas n'a été détecté par le CNRR pendant la même période.

Enfin, 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 de l'espèce *Lagos bat virus* (LBV) par une chauve-souris frugivore vendue dans une animalerie en 1999).

3.1.2.2 *Prophylaxie de la rage humaine en France*

Le contrôle et la prophylaxie de la rage humaine en France mérite encore une attention particulière. Ainsi, un cas d'importation de rage humaine a été identifié par le CNRR en 2014 chez un patient hospitalisé pour méningo-encéphalite, de retour du Mali, et pour lequel aucun autre critère épidémiologique n'a pu être

identifié (antécédent d'exposition à un animal notamment) à l'exception de ce séjour en zone d'enzootie rabique. Suite à l'établissement de ce diagnostic de rage, un total de **52 personnes dans l'entourage du patient et au sein du personnel soignant (parmi 158 individus évalués)** ont reçu une prophylaxie de post-exposition (et l'administration conjointe d'immunoglobulines pour deux d'entre-elles). A l'exception de ce cas de rage d'importation, aucun cas de rage humaine autochtone n'a été déploré sur le territoire métropolitain en 2014. 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. Cette prophylaxie nécessite cependant 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.). Au niveau national, aucune variation notable du nombre de personnes traitées n'est observée depuis 2006, si ce n'est en 2008 suite au cas recensé en Guyane et à une série de cas animaux observée en France métropolitaine suite à l'importation d'un chien enragé fin 2007. Le nombre de prophylaxies post-expositions en France reste donc très élevé et sans rapport avec la situation épidémiologique actuelle. Une analyse des pratiques des centres antirabiques à la lumière du statut indemne de rage des animaux terrestres non volants du territoire français a été réalisée en 2012 par un groupe de travail sous l'égide de la DGS. Le rapport et ses conclusions concernant une **révision des pratiques de prise en charge des patients exposés** ont été remis par le groupe de travail. Ils n'ont cependant pas encore donné lieu à la production d'un document officiel de la part du ministère en charge de la santé. Un **résumé des travaux a été publié en 2014** au seul nom du groupe afin de faire profiter l'ensemble des CAR de cette réflexion. Enfin l'organisation par le CNRR de la **8^{ème} journée des Centres antirabiques**, à l'Institut Pasteur à Paris le 9 décembre 2014 a permis d'échanger entre CAR et avec le CNRR sur l'avenir des pratiques en fonction de la situation épidémiologique actuelle. Depuis, plusieurs CAR ont allégé leur attitude thérapeutique.

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. D'après les études publiées par des collègues allemands (*Malerczyk et al., Hum. Vaccin. Immunother. 2014*), les vaccins disponibles en France sont efficaces vis-à-vis des lyssavirus identifiés à ce jour chez les chiroptères en France (le virus de chauve-souris européenne de type 1, EBLV1, et le virus de chauve-souris Bokeloh, BBLV).

3.2 Participation aux réseaux de surveillance

Le CNRR contribue pour une très grande part à la surveillance de la rage animale (animaux domestiques et sauvages y compris chauves-souris) en France. A ce titre, il contribue à la surveillance de la rage animale coordonnée par l'Anses-Nancy et au réseau de surveillance de la rage animale en France.

Le CNRR a participé à la journée d'échange et d'information « La rage, une maladie toujours d'actualité » organisée par la DGAI et l'Anses à l'OIE, au travers d'une présentation de la « Situation sanitaire mondiale de la rage et stratégies de lutte » par H. Bourhy, le 9 octobre 2014. Le CNRR a aussi participé à la conférence téléphonique le 8 septembre 2014 organisée par l'InVS et réunissant les différents acteurs de la lutte contre la rage en France. Les discussions ont porté sur la conduite à tenir lors de la découverte d'un cadavre de chauve-souris, les modalités d'acheminement des cadavres, les protocoles d'investigation, l'interprétation des résultats et la gestion des personnes contact, des traitements post-exposition, et la place de la vaccination préventive.

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, disponible à l'adresse <http://www.who-rabies-bulletin.org>).

3.3 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Les risques de transmission de la rage par les primates non humains (Gautret et al., PLoS NTD, 2014)

L'exposition aux primates non humains (PNH) est un problème d'une importance croissante pour les centres antirabiques. Les objectifs de ce travail ont été de recueillir des données concernant la transmission de la rage à l'homme par les PNH, de rassembler les pratiques médicales concernant la prophylaxie post-exposition dans les différents pays, et de fournir une base scientifique documentée pour soutenir la décision thérapeutique dans ce contexte. Ce travail suggère que la PPE est indiquée chez les patients exposés aux PNH dans les pays où la rage est enzootique.

La rage des chiroptères (Lopez-Roig et al., Viruses, 2014)

En Europe, *Eptesicus serotinus* est l'espèce de chauve-souris la plus fréquemment rapportée infectée par des lyssavirus. Elle est donc considérée comme le réservoir des lyssavirus de chauves-souris européennes de type 1 (EBLV-1). À ce jour, le rôle des autres espèces de chauves-souris dans la diffusion et la persistance d'EBLV-1 reste inconnue. Un recueil d'information et d'échantillons biologiques a été mis en place dans un écosystème comprenant trois grottes et quatre espèces de chauves-souris (*Myotis capaccinii*, *Myotis myotis*, *Miniopterus schreibersii*, *Rhinolophus ferrumequinum*) dans les Îles Baléares, durant la période 1995-2011. Un modèle de transmission a ensuite été bâti sur la base des observations locales. Ce modèle a été utilisé pour explorer les mécanismes de persistance du virus et évaluer l'importance de chaque espèce de chauve-souris dans la dynamique de transmission.

Les risques de zoonose chez les chiroptères reçus pour diagnostic de rage au CNRR (Dacheux et al. PLoS One, 2014)

La prédiction des épidémies de zoonoses virales est devenue un enjeu majeur de santé publique. Une compréhension des populations virales présentes chez les espèces animales clés agissant comme réservoirs représente une étape importante vers cet objectif. Les chauves-souris hébergent divers virus, dont certains sont d'un intérêt particulier puisqu'entraînant des maladies humaines graves. Toutefois, la diversité de la population mondiale des virus trouvés dans les chauves-souris (virome) reste méconnue. Nous avons déterminé la diversité virale de cinq espèces différentes de chauves-souris insectivores (neuf spécimens au total) trouvées sur le territoire français en contact étroit avec l'homme. Le séquençage à haut débit avec la technologie Illumina et une analyse bioinformatique dédiée ont été utilisés sur différents tissus (cerveau, foie et poumons). De nombreuses familles virales ont été identifiées : *Retroviridae*, *Herpesviridae*, *Bunyaviridae*, *Poxviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae*, *Bornaviridae*, *Picobirnaviridae*. En particulier, nous avons détecté plusieurs nouveaux virus de mammifères, incluant les rotavirus, gammaretrovirus, bornavirus et les bunyavirus avec l'identification du premier nairovirus de chauve-souris. Ces observations démontrent que les chauves-souris sont naturellement porteuses de virus appartenant à de nombreuses familles différentes, dont la plupart infectent les mammifères.

Elles peuvent donc constituer un important réservoir de la diversité virale qui devrait être soigneusement analysé, afin de déterminer leur rôle potentiel dans la propagation des infections virales zoonotiques.

4 Alertes

4.1 Procédure d'alerte de l'InVS et de la DGS

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), et qui a été appliquée en 2014 lors de la communication du diagnostic de rage humaine chez un patient revenant du Mali. La transmission des résultats est réalisée par téléphone, courriel et/ou télécopie. Une adresse courriel unique pour le CNRR (cnrrage@pasteur.fr) permet de joindre de manière certaine un des responsables du CNRR. Enfin un téléphone portable assure 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 la DGS, l'InVS, l'Anses, la DGAI et l'ANSM 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.

4.2 Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux

Au cours de l'année 2014, le CNRR a reçu et analysé un total de 1345 prélèvements animaux liés à une suspicion de transmission de rage animale à l'homme. Un nombre relativement important d'entre eux provenait de la **Guyane**. En particulier, le CNRR a reçu **36 chauves-souris de ce département**, toutes appartenant à l'espèce *Desmodus rotundus* ou vampire, et faisant partie d'une même colonie ayant été à l'origine d'exposition chez l'homme.

En parallèle, un total de **11 suspicions de cas de rage** chez l'homme a été reçu et analysé au CNRR en 2014 et le diagnostic de toutes ces suspicions a été réalisé par des techniques moléculaires et/ou sérologiques, parmi lesquelles deux se sont révélées positives.

5 Activités d'informations, de formation et de conseil

5.1 Diffusion des résultats animaux

Les techniques actuelles de diagnostic *post-mortem* 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 parallèle, le CNRR réalise régulièrement des enquêtes "satisfactions-clients" afin d'apprécier la qualité de ses services et de ses prestations auprès de l'ensemble des LDV et des DDPP (ou DDCSPP). L'enquête pour la période 2013, et qui a été mise en œuvre début 2014, a obtenu un taux de réponse de 92% des structures contactées. Parmi ces dernières, **le taux de satisfaction au regard des délais de rendu de résultats était de près de 81%**. En parallèle, les entités interrogées n'ont émis aucune réclamation pendant la période considérée, démontrant **leur satisfaction vis-à-vis des activités du CNRR**. L'enquête satisfaction-client pour l'année 2014 devrait être mise en place courant 2015.

Le CNRR contribue à l'analyse épidémiologique de la rage animale en France (animaux domestiques et sauvages y compris chauves-souris) effectuée par l'Anses-Nancy. Les données épidémiologiques et les résultats associés à ces analyses sont ainsi communiqués à cet organisme qui les utilise pour établir le bilan annuel.

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 Voozanoo 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 consulter et effectuer des analyses simples. Ils peuvent aussi accéder aux données générales du CNRR de l'année en cours ou précédente. Le logiciel Voozanoo 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 2013, il a été utilisé par 90% des CAR et AAR pour saisir leurs données. Les données 2014 ne sont pas encore entièrement disponibles.

Le Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France, édité annuellement 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. Les éditions du Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France sont disponibles directement sur Internet (https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/bulletin.cnrr_2013.pdf). Les données de ce Bulletin sont également disponibles sous la forme d'un fichier au format .pdf pour tous les organismes (ARS, DDPP, écoles vétérinaires, etc.) qui en font la demande. Enfin, ce Bulletin est envoyé par courrier électronique aux membres des CAR.

5.3 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 400/an; réponses par courriel: environ 400/an; courriers et télécopies: environ 2000/an; consultation du site internet: 3230 consultations pour 2014). Les interrogations par courrier électronique sont faites à l'adresse 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.

Le CNRR a organisé le 8^{ème} **Journée des Centres antirabiques le 9 décembre 2014** à l'Institut Pasteur à Paris (programme de la journée en Annexe 4). Cette réunion a réuni les responsables de 36 CAR et 2 AAR, des représentants des organismes de tutelle (DGS, InVS), ainsi que des organismes partenaires DGAI et Anses-Nancy.

Cette journée a été l'occasion de faire un rappel sur l'épidémiologie de la rage en France et notamment en Guyane ainsi que dans le reste du monde mais également de discuter de cas très pratiques qui peuvent être rencontrés dans tous les CAR (gestion d'un relais de prophylaxie débutée en intradermique, prophylaxie après exposition à une chauve-souris). L'absence de recommandations nationales et l'hétérogénéité des prises en charge entre les différents CAR suite à une exposition à un mammifère terrestre en France ont été soulignées. Des échanges intéressants ont pu avoir lieu entre les membres des différents centres sur l'attitude à avoir face à une exposition à un chat en France suite aux présentations de Florence Ribadeau-Dumas et de Jean-Paul Stahl rappelant la très grande faiblesse du risque d'être exposé au virus de la rage après morsure par un chien ou un chat en France métropolitaine. Suite à cette journée, des réflexions ont été menées dans certains CAR (et notamment le CAR de Paris) aboutissant à l'abandon des PPE suite à une exposition à un chat en France qu'il soit surveillable ou non (en l'absence de notion de voyage ou d'importation).

5.4 Activités d'expertise auprès du ministère chargé de la santé, de l'Institut de Veille Sanitaire, des agences de sécurité sanitaire, de la Haute Autorité en Santé, de structures européennes (ECDC, etc.) ou internationale (OMS, etc..).

5.4.1 Analyse chronologique des actions au niveau national

Le CNRR est régulièrement consulté par la DGS, l'InVS, la DGAI, l'Ansm et l'Anses. Les ONG et les Ambassades de France font aussi 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 portail 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/fr/sante/centres-nationaux-reference/les-cnr/rage>). Des articles ont régulièrement été publiés dans la presse médicale et épidémiologique internationale. Les médias trouvent enfin auprès du CNRR une source d'informations fiables et régulièrement mises à jour.

Dans la nuit du 1^{er} au 2 avril 2014, le CNRR identifiait un cas de rage chez un patient revenant d'un séjour de 6 mois au Mali et hospitalisé depuis le 16 mars à l'hôpital Henri Mondor, Créteil, pour méningo-encéphalite. Ce diagnostic biologique de la rage a été établi par détection d'ARN viraux par technique PCR (en point final ou RT-hnPCR et en temps réel ou RT-qPCR) dans des prélèvements salivaires et dans une biopsie de peau, ainsi que par la détection d'anticorps IgG antirabiques dans des prélèvements sériques. Le typage de la souche, obtenu le lendemain par séquençage partiel du gène de la nucléoprotéine et du gène de la polymérase, a permis de démontrer qu'il s'agissait d'un lyssavirus de l'espèce RABV (virus de la rage), de type Africa 2, circulant en Afrique de l'Ouest.

Ce résultat a permis de démontrer qu'il s'agissait d'un cas de rage d'importation, compatible avec une contamination du patient survenue lors de son séjour au Mali, et ceci en dépit du fait qu'aucun autre élément épidémiologique n'ait été identifié en lien avec un risque de transmission rabique (absence d'antécédent d'exposition à un animal notamment). Le décès du patient a été annoncé le 3 avril au travers d'un communiqué de presse émanant du ministère des Affaires Sociales.

Suite à ce diagnostic, deux conférences téléphoniques ont été organisées les 2 et 4 avril par le ministère des Affaires Sociales avec les autorités sanitaires impliquées (Agence Régionale de Santé, InVS, DGAI, Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales), les services hospitaliers concernés, le CNRR ainsi que les deux CAR de l'Ile de France (Institut Pasteur et Hôpital d'instruction des Armées de Bégin). L'objectif de ces conférences était de retracer et d'identifier les contacts de l'entourage du patient, familiaux et professionnels, ainsi que les contacts parmi le personnel soignant, et d'organiser la prise en charge des personnes exposées vers les CAR de la région. Au total, 158 individus ont été pris en charge, parmi lesquelles 52 personnes dans l'entourage du patient et au sein du personnel soignant ont reçu une prophylaxie de post-exposition (et l'administration conjointe d'immunoglobulines pour deux d'entre-elles). Aucun cas secondaire de rage humaine n'a été détecté suite à cet épisode.

5.4.2 Actions au niveau international

Au niveau européen, le CNRR collabore d'une manière régulière avec le Centre Collaborateur de l'OMS de Surveillance et de Recherche sur la Rage au Friedrich-Loeffler-Institut en Allemagne, responsable du Bulletin d'information sur la rage en Europe (disponible à l'adresse <http://www.who-rabies-bulletin.org>). Il collabore aussi avec l'ECDC, par exemple en aidant au diagnostic de la rage dans certains pays.

Le directeur du CNRR est aussi directeur du Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur la Rage (CCOMS Rage) et membre du panel d'expert sur la rage de l'OMS. Ces différentes missions regroupées au sein de l'unité DyLAH de l'Institut Pasteur permettent donc un suivi épidémiologique et fondamental de la rage à la fois au niveau national et international. Des membres de l'équipe du CNRR/CCOMS ont ainsi participé aux réunions téléphoniques regroupant les Centres collaborateurs de l'OMS sur la rage le 15 janvier et le 30 avril 2014. Enfin le CNR/CCOMS a participé à une réunion avec l'OMS à Genève, le 25 septembre 2014 qui avait pour but l'analyse des axes stratégiques de collaboration entre l'OMS et l'Institut Pasteur et en particulier le montage d'un plan de collaboration dans le domaine de la rage.

A la demande de certains centres hospitaliers situés dans des pays européens, notamment ceux ne bénéficiant pas de centres nationaux de référence de la rage et/ou sur la recommandation de l'ECDC, le CNRR peut également être amené à réaliser un diagnostic *intra-vitam* ou *post-mortem* de rage pour des patients hospitalisés dans leurs services, comme ce fut le cas en 2014 chez un patient hospitalisé à Milan en Italie, après retour d'un séjour au Kenya.

En 2014, le CNRR a contribué à la diffusion internationale des fruits du travail du Bureau des Experts de la Rage du Continent Africain (AfroREB) réunis les 9 et 10 octobre 2013, à l'Institut Pasteur de Dakar au Sénégal. Ce bureau est constitué de spécialistes de la rage appartenant à treize pays francophones du continent africain et du responsable du CNRR/CCOMS Rage. Ses membres ont fait le point de la situation de la rage dans leurs pays respectifs, évalué les progrès accomplis depuis la réunion de Casablanca (mai 2011).

Le CNRR participe aussi aux liens qu'entretiennent l'unité DyLAH et le CCOMS Rage avec les laboratoires de diagnostic de la rage situés dans le Réseau International des Instituts Pasteur et les autorités de santé impliquées dans la lutte contre la rage dans les pays d'enzootie rabique. Des membres du CNRR/CCOMS ont ainsi participé à des réunions regroupant plusieurs instituts du Réseau international des Instituts Pasteur :

- Workshop "Rabies support through integrative science and salvage therapy", Institut Pasteur Paris, 27-29 janvier 2014. Organisé par A. Tarantola (Institut Pasteur du Cambodge) et H. Bourhy (Institut Pasteur, Paris). Autres participants : Soa Fy Andriamandimby, IP Madagascar; Laurent Dacheux, CNRR, IP Paris;

Ousmane Faye, IP Dakar; Philippe Pujol, CAR, IP Paris; Vincent Richard, IP Dakar; Mathurin Tedjiokem, Centre Pasteur du Cameroun; Mathilde Tetchi, Institut National d'Hygiène d'Abidjan.

- Séminaire Rage, Direction de l'Epidémiologie et de la Lutte contre les Maladies, Rabbat, Maroc, 13 juin. L'objectif de cette réunion était d'échanger des informations sur la problématique de la rage, d'identifier les axes de renforcement du programme national de lutte contre cette maladie et d'élaborer un plan d'élimination de la rage canine au Maroc sur une période de 5 ans. Réunion en présence d'experts de l'OMS (Bernadette Abela-Ridder) et de l'Institut Pasteur à Paris (Hervé Bourhy).

- Réunion de la région Afrique du Réseau International des Instituts Pasteur, Dakar, Sénégal, 18-20 juin 2014. Animation d'un atelier rage (H. Bourhy) ayant pour thème la surveillance épidémiologique, la prise en charge thérapeutique et des actions transversales de formations, de standardisation et de communication.

- Participation à l'International World Rabies Day Seminar, Institut Pasteur de Téhéran, Iran, 14-15 octobre 2014 et animation de table ronde et présentation de 2 conférences par H. Bourhy : "Rabies Diagnosis and Epidemiology in Animals" et "Other countries experiences in stray dog population control".

H. Bourhy a été invité à la septième réunion annuelle des Partenaires pour la Prévention de la Rage (Partners for Rabies Prevention, PRP) qui a eu lieu à Wolfsberg, en Suisse, du 1 au 3 avril 2014. Le groupe PRP est une plate-forme où tous les participants sont encouragés à apporter leur expertise et exprimer librement leur opinion. L'Alliance mondiale contre la rage (<http://rabiesalliance.org/fr/>) en assure le secrétariat. La réunion a été suivie par 42 participants de 15 pays différents, travaillant sur la rage au sein d'institutions académiques, des organisations internationales de la santé, de l'industrie, d'agences gouvernementales et d'organisations non-gouvernementales. Le groupe s'est réuni pour examiner les progrès accomplis et pour faire avancer la cause de la lutte contre la rage à l'échelle mondiale et trouver de nouvelles stratégies de financement à long terme (http://rabiesalliance.org/uploads/documents/PRP_minutes/Wolfsberg_2014_Meeting_summary.pdf).

5.5 Enseignements

5.5.1 Cours, formations, évaluations

- Cours International de Vaccinologie, DU Bordeaux 2, "La vaccination contre la rage", Ecole du Val de Grâce, Paris, le 12 mars 2014 (H. Bourhy).
- Cours 3ème année enseignement Virologie à l'Institut de formation de techniciens en analyses biomédicales, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, "Le diagnostic biologique de la rage", Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, le 28 avril 2014 (H. Bourhy).
- Cours, Licence Maladies infectieuses virales émergentes, Ecole Normale Supérieure ULM, Paris, « Rage et chauves-souris : une source possible de zoonose », 7 mai 2014 (H. Bourhy).
- Cours de Virologie Systématique de l'Institut Pasteur, Paris, Diagnostic et surveillance des maladies virales, « Le virus de la rage », 16 mai 2014 (H. Bourhy).
- Cours Master 2 Infectiologie Cellulaire et Moléculaire, Vaccinologie et Anticorps thérapeutique, Module Santé Publique, Université de Tours. "Principales techniques en Virologie", le 16 septembre 2014 (L. Dacheux).
- 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 2 octobre 2014 (H. Bourhy).
- Cours M2, module Méthodologie de l'épidémiologie "Le réseau de l'épidémiologie de la rage", CIRAD, Montpellier, le 18 novembre 2014 (H. Bourhy).
- Séminaire Développement sanitaire dans les pays du sud : quelles formations spécialisées pour ses acteurs, 19

novembre 2014, organisé par la Société de pathologie exotique et l'Association des professionnels de santé en coopération. « L'apport de l'enseignement en ligne personnalisé à la santé publique vétérinaire et humaine dans les pays à ressources limitées » par Hervé Bourhy, Cécile Troupin, Ousmane Faye, François-Xavier Meslin, Bernadette Abela-Ridder, Amadou Alpha Sall, Jean-Pierre Kraehenbuhl. Cette présentation relatait l'expérience acquise au travers de l'organisation du Workshop sur la rage à Dakar, Sénégal, en décembre 2013 (<http://predemics.biomedtrain.eu>).

5.5.2 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 qui se décompose en ½ journée de présence en consultation antirabique et ½ journée d'information au CNRR avec l'un des responsables). 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 Corine Dannel, CMIP Paris, le 13 janvier 2014
- Dr Allawad, CH Chartres, le 15 janvier 2014
- Dr Julia Goesch, CMIP Paris, le 20 février 2014
- Dr Laurie Javoy, CAR Saint-Quentin, le 11 mars 2014
- Dr Gérard Dubois, CAR Rouen, le 14 mai 2014
- Dr Christine Blot, CAR Saint-Quentin le 10 juin 2014
- Dr Aurore Dutertre, CAR Saint-Quentin le 11 juin 2014.

Encadrement d'étudiants et de stagiaires scientifiques:

- M. Benoit Besson, étudiant en Thèse de Doctorat B3MI, Université Paris VII : " Rôle de RelAp43 dans la modulation de la réponse à l'infection par le virus de la rage", soutenance prévue en octobre 2016 (Directeur de thèse : H. Bourhy).
- M. Florian Sonthonnax
 - * Etudiant en Master 2 IMVI (Infectiologie, Microbiologie, Virologie, Immunologie, option Virologie fondamentale), Université Paris VII : "Mécanismes d'adaptation et de virulence des lyssavirus impliquant la phosphoprotéine et la protéine de matrice", 2/12/13 au 1/06/2014.
 - * Préparation d'un Doctorat, Bio Sorbonne Paris Cité, Université Paris 7 : "Rôle de la protéine de matrice et de la phosphoprotéine des lyssavirus dans la réponse immunitaire innée", 1/09/2014 au 1/09/2017.
- Dr. Cécile Troupin, chercheur contractuel, du 16/08/2012 au 30/08/2015.
- Dr Sophie Rogee, chercheur contractuel, du 2/06/2014 au 31/07/2015.
- Maliki Ankavay, étudiant en Master 2 (Recherche en infectiologie fondamentale), Université de Lyon 1 Claude Bernard : "Identification du site d'action de molécules antivirales contre la rage et compréhension du fonctionnement des complexes de réplication viraux", 1/10/14 au 14/01/2015 et du 16/02/15 au 11/06/15.

5.6 Conférences et participation à des réunions d'experts

- Analyse des axes stratégiques de collaboration entre l'OMS et l'Institut Pasteur, en particulier dans le domaine de la rage. OMS, Genève, le 25 septembre 2014 (H. Bourhy).
- Workshop « Rabies support through integrative science and salvage therapy », Institut Pasteur Paris, 27-29 janvier 2014. Organisé par A. Tarantola (Institut Pasteur du Cambodge) et H. Bourhy (Institut Pasteur, Paris). Autres participants : Soa Fy Andriamandimby, IP Madagascar; Laurent Dacheux, CNRR, IP Paris; Ousmane Faye, IP Dakar; Philippe Pujol, CAR, IP Paris; Vincent Richard, IP

Dakar; Mathurin Tedjiokem, Centre Pasteur du Cameroun; Mathilde Tetchi, Institut National d'Hygiène d'Abidjan.

- Séminaire Rage, Direction de l'Epidémiologie et de la Lutte contre les Maladies, Rabbat, Maroc, 13 juin. L'objectif de cette réunion était de d'échanger des informations sur la problématique de la rage, d'identifier les axes de renforcement du programme national de lutte contre cette maladie et d'élaborer un plan d'élimination de la rage canine au Maroc sur une période de 5 ans. Réunion en présence d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (Bernadette Abela-Ridder), et de l'Institut Pasteur de Paris (Hervé Bourhy).
- Réunion de la région Afrique du Réseau International des Instituts Pasteur, Dakar, Sénégal, 18-20 juin 2014. Animation d'un atelier rage (H. Bourhy) ayant pour thème la surveillance épidémiologique, la prise en charge thérapeutique et des actions transversales de formations, de standardisation et de communication.
- Participation à l'International World Rabies Day Seminar, IP Teheran, Iran, 14-15 octobre 2014. Animation de table ronde et présentation de 2 conférences par H. Bourhy : « Rabies Diagnosis and Epidemiology in Animals » et « Other countries experiences in stray dog population control ».
- Septième réunion annuelle des Partenaires pour la Prévention de la Rage (Partners for Rabies Prevention, PRP), Wolfsberg, Suisse, du 1 au 3 avril 2014. Le groupe PRP est une plate-forme où tous les participants sont encouragés à apporter leur expertise et exprimer librement leur opinion. L'Alliance mondiale contre la rage (<http://rabiesalliance.org/fr/>) en assure le secrétariat. La réunion a été suivie par 42 participants de 15 pays différents (H. Bourhy).
- Workshop Nazionale di Virologia Veterinaria, zoonotic features of viral infections from the animal reservoir to pandemic emergence, Istituto Spallanzani, Rome, Italie, 26 juin 2014, "Bat and lyssaviruses: a potential source of zoonosis?" (H. Bourhy).
- Séminaire à Universitat de Barcelona, « Globalization and emerging animal diseases. Control of lyssaviruses: a challenge for public health authorities », 30 septembre 2014, (H. Bourhy).
- Séminaire Développement sanitaire dans les pays du sud : quelles formations spécialisées pour ses acteurs, 19 novembre 2014, organisé par la Société de pathologie exotique et l'Association des professionnels de santé en coopération. L'apport de l'enseignement en ligne personnalisé à la santé publique vétérinaire et humaine dans les pays à ressources limitées par Hervé Bourhy, Cécile Troupin, Ousmane Faye, François-Xavier Meslin, Bernadette Abela-Ridder, Amadou Alpha Sall, Jean-Pierre Kraehenbuhl.

6 Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNRR

6.1 Activités de recherche en cours

6.1.1 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.

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 de type EBLV-1. 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>) en collaboration avec J. Serra-Cobo (Université de Barcelone). Le CNRR a contribué à 2 publications sur ce sujet (Pons-Salort et al., Insights into persistence mechanisms of a zoonotic virus in bat colonies using a multispecies metapopulation model. *PLoS One*, 2014;

9(4):e95610 et Lopez-Roig et al., Seroprevalence dynamics of European bat lyssavirus type 1 in a multispecies bat colony. *Viruses* 2014; 6(9):3386-99).

6.1.2 Etude des mécanismes de franchissement de la barrière d'espèce par le virus de la rage

L'unité DyLAH est engagée dans différents programmes de recherche (projet européen PREDEMICS, ANR Viva&Host) visant à étudier les mécanismes moléculaires à l'origine du franchissement de la barrière d'espèce par le virus de la rage, et de son adaptation à son nouvel hôte. Au travers d'études phylogéniques antérieures, il a été suggéré que l'origine de la rage vulpine ayant émergé en Europe au milieu du XX^{ème} siècle résultait d'une adaptation réussie d'un virus rabique canin au renard roux. Cependant, les mécanismes moléculaires sous-tendant ce processus restent largement inexplicables. Afin de comprendre et de décrire ces mécanismes spécifiques, l'unité DyLAH a initié en 2012 des études visant à mimer expérimentalement ce franchissement, en utilisant des souches virales d'origine canine et vulpine déjà caractérisées au laboratoire dans des modèles d'infections homologue et hétérologue réalisées de façon successive, *in vitro* et chez l'animal (chien et renard roux). Au cours de ces études, la diversité intrinsèque des virus retrouvés à chacun de ces passages est explorée de façon exhaustive par l'utilisation de séquençage à haut débit, afin d'identifier de potentielles signatures moléculaires d'adaptation à l'hôte. Ces marqueurs moléculaires seront ensuite analysés plus finement au niveau de la réplication et de la pathogénie virale, par l'utilisation de virus recombinants porteurs ou non de ces marqueurs. Ces travaux sont menés en collaboration avec l'Anses-Nancy, partenaire de l'unité DyLAH dans le cadre du programme PREDEMICS (<http://predemics.biomedtrain.eu>) et prestataire extérieur dans le cadre de l'ANR Viva&Host.

6.1.3 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. Le CNRR a donc débuté une analyse bénéfice-risque et coût-efficacité de la prophylaxie post-exposition en France métropolitaine. Cette étude s'appuie sur l'analyse rétrospective des bases de données du CNRR. Elle montre que dans le contexte actuel français, la balance bénéfice risque et, a fortiori, le rapport coût efficacité ne sont pas en faveur de la prophylaxie après exposition à un chien non identifié en métropole et ceci tant que le risque demeure inférieur à 1,4 chiens enrégés/1000000. Ces travaux ont été menés par F. Ribadeau-Dumas, en collaboration avec D. N'Diaye et Y. Yazdanpanah (Inserm U738, AP-HP, Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, Université Paris Diderot) et l'ensemble du CNRR et des CAR qui ont contribué à la base de données. Une publication relatant ces travaux a été acceptée dans *Vaccine* et sera publiée en 2015.

6.1.4 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. Plus de 30000 molécules ont été testées et il est maintenant procédé à la phase dite d'explosion des hits afin d'affiner l'efficacité et la biodisponibilité et de diminuer la toxicité des molécules identifiés comme actives. Le CNRR bénéficiera immédiatement des avancées technologiques et thérapeutiques éventuelles issues de cette recherche.

6.1.5 Echappement des lyssavirus aux mécanismes d'immunité innée de l'hôte

Les mécanismes d'échappement à l'immunité innée déployés par les lyssavirus dépendent pour une part de 2 protéines virales, la phosphoprotéine et la protéine de matrice. En 2014, nous avons contribué à démontrer que le mécanisme unique de ciblage sélectif par la phosphoprotéine virale des protéines STAT impliquées dans la signalisation de l'interféron est conservé entre les membres les plus divergents du genre *Lyssavirus*, offrant ainsi des perspectives importantes dans la pathogénèse et le ciblage thérapeutique potentiel de lyssavirus (Wiltzer et al., Interaction of rabies virus P-protein with STAT proteins is critical to lethal rabies disease. *J. Infect Dis.* 2014; 209(11):1744-53). Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec D. Blondel, CNRS, Gif sur Yvette et des équipes australiennes et japonaises. Cette identification complète d'autres mécanismes décrits par notre groupe concernant le rôle de la protéine de matrice des lyssavirus dans la modulation d'un nouveau membre de la famille NF-kB, noté RelAp43. RelAp43 est ciblé par la protéine de la matrice de lyssavirus résultant en une inhibition de la voie NF-kB. Ces données fournissent la description de deux mécanismes qui contribuent à l'échappement des lyssavirus aux mécanismes de défense de l'hôte et donc à leur pathogénie.

6.1.6. 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 poursuivi 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). Au total, près de 80 patients ont été inclus et différents prélèvements ont pu être collectés (LCR et sérum). L'ensemble des prélèvements de LCR a été analysé par une approche métagénomique (séquençage à haut débit et microarrays), et la finalisation des analyses des résultats obtenus est en cours.

6.2 *Liste des publications et communications*

6.2.1 Publications internationales

- Dodet B, Tejiokem MC, Aguemon AR, Bourhy H. Human rabies deaths in Africa: breaking the cycle of indifference. *Int Health.* 2015 Jan; 7(1):4-6. Epub 2014 Oct 10.
- Stahl JP, Gautret P, Ribadeau-Dumas F, Strady C, Le Moal G, Souala F, Maslin J, Fremont B, Bourhy H. Update on human rabies in a dog- and fox-rabies-free country. *Med Mal Infect.* 2014 Jul; 44(7):292-301.
- Dacheux L, Cervantes-Gonzalez M, Guignon G, Thiberge JM, Vandebogaert M, Maufrais C, Caro V, Bourhy H. A preliminary study of viral metagenomics of French bat species in contact with humans: identification of new mammalian viruses. *PLoS One*, 2014; 9(1):e87194.
- Pons-Salort M, Serra-Cobo J, Jay F, Lopez-Roig M, Lavenir R, Guillemot D, Letort V, Bourhy H, Opatowski L. Insights into persistence mechanisms of a zoonotic virus in bat colonies using a multispecies metapopulation model. *PLoS One*, 2014; 9(4):e95610.
- Gautret P, Blanton J, Dacheux L, Ribadeau-Dumas F, Brouqui P, Parola P, Esposito DH, Bourhy H. Rabies in nonhuman primates and potential for transmission to humans : a literature review and examination of selected French national data. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(5):e2863.
- Wiltzer L, Okada K, Yamaoka S, Larrous F, Kuusisto HV, Sugiyama M, Blondel D, Bourhy H, Jans DA, Ito N, Moseley GW. Interaction of rabies virus P-protein with STAT proteins is critical to lethal rabies disease. *J. Infect Dis.* 2014; 209(11):1744-53.

-
- Lopez-Roig M, Bourhy H, Lavenir R, Serra-Cobo J. Seroprevalence dynamics of European bat lyssavirus type 1 in a multispecies bat colony. *Viruses* 2014; 6(9):3386-99.
 - Bourhy H, Troupin C, Faye O, Meslin FX, Abela-Ridder B, Sall AA, Kraehenbuhl JP. Enhancing medical and veterinary public health in resource-limited settings through customized online training (COLT). *WHO Bulletin*, in press.
 - Dacheux L, Bourhy H. Virus isolation in cell culture, the rapid tissue culture inoculation test (RTCIT). In: *Curent Laboratory Techniques in Rabies Diagnosis, Research, and Prevention*, in press.

6.2.2 Publications nationales

- Dacheux L, Bourhy H. La rage et les lyssavirus. *REMIC 2015*, sous presse.

6.2.3 Communications nationales

Présentations orales et posters :

- Participation aux Journées Départementales Infection & Epidémiologie de l'Institut Pasteur (Hervé Bourhy, Laurent Dacheux, Benoît Besson, Florence Larrous, Sophie Rogee, Florian Sonthonnax, Marion Tanguy, Cécile Troupin), Villiers-Le-Mahieu, 12-13 novembre 2014.
 - Laurent Dacheux: Exploration of acute viral encephalitis in adults in West and Central Africa: the DEVINE project (communication orale)
 - Sophie Rogee: Development of small inhibitor molecules against Rabies virus infection (communication orale)
 - Florence Larrous: Impact of Lyssavirus P protein on innate immunity regulation and viral replication (poster)
 - Marion Tanguy: Intrinsic genetic diversity of rabies virus and host adaptation (poster)
 - Benoît Besson: Characterization of the effect of the matrix protein of rabies virus on a RelAp43 complex involving p105, TPL2 and ABIN2 (poster).

6.2.4 Conférences sur invitations

- XIVème séminaire de formation et d'échanges en virologie clinique (VIROSEM), organisé par Bristol-Myers Squibb, "Actualités sur la rage dans le monde – lyssavirus et chiroptères", Lyon, le 19 septembre 2014 (présentation orale par H. Bourhy)
- International World Rabies Day Seminar, IP Teheran, Iran, 14-15 octobre 2014, 2 conférences par H. Bourhy : "Rabies Diagnosis and Epidemiology in Animals" et "Other countries experiences in stray dog population control".
- Workshop Nazionale di Virologia Veterinaria, zoonotic features of viral infections from the animal reservoir to pandemic emergence, Istituto Spallanzani, Rome, Italie, 26 juin 2014, "Bat and lyssaviruses: a potential source of zoonosis?" (H. Bourhy)
- Séminaire à Universitat de Barcelona, "Globalization and emerging animal diseases. Control of lyssaviruses: a challenge for public health authorities", 30 septembre 2014, (H. Bourhy)
- Séminaire Développement sanitaire dans les pays du sud : quelles formations spécialisées pour ses acteurs, 19 novembre 2014, organisé par la Société de pathologie exotique et l'Association des professionnels de santé en coopération. « L'apport de l'enseignement en ligne personnalisé à la santé publique vétérinaire et humaine dans les pays à ressources limitées » (H. Bourhy)

7 Coopération avec l'Anses-Nancy

Le CNRR, et l'unité DyLAH en particulier, ont établi différents types d'échanges et de collaborations avec l'Anses-Nancy, qui regroupe les laboratoires de référence de l'Union Européenne pour la rage et pour la

sérologie rage, le laboratoire de référence de l'OIE pour la rage, et le CCOMS pour la recherche et le management en matière de lutte contre les zoonoses.

Au travers la transmission de ses données issues des demandes de diagnostic *post-mortem* de la rage animale, le CNRR contribue à l'analyse épidémiologique effectuée par l'Anses-Nancy dans laquelle sont regroupées toutes les analyses pour recherche de rage animale faites en France.

Le CNRR participe aux essais inter-laboratoires internationaux organisés par l'Anses-Nancy.

Le CNRR entretient de très nombreux liens dans le domaine de la recherche avec l'Anses-Nancy au travers d'un programme européen (PREDEMICS, <http://predemics.biomedtrain.eu>) depuis novembre 2011 et d'un programme ANR (Viva&Host) depuis mars 2013 dans lesquels nous sommes partenaires et travaillons sur les mécanismes évolutifs impliqués dans la capacité de franchissement de la barrière d'espèce (chien, renard, homme) par les lyssavirus. Ces travaux nécessitent la mise en place de protocoles expérimentaux communs, des échanges de personnel, d'équipement et de matériel biologique, des contacts téléphoniques et rapport d'avancements dont la fréquence est au minimum mensuelle. Enfin, les 2 structures sont aussi partenaires d'un programme ANR ayant débuté fin 2013, intitulé "éco-épidémiologie des coronavirus, de la faune sauvage à l'homme et risque d'émergence" (EPICOREM).

8 Programme d'activité pour la période 2015-2016

8.1 Introduction

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 spécifié lors de l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de référence pour la période 2012-2016 (tel que décrit dans l'Annexe 1), 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 2015-2016 sont le maintien du niveau d'Assurance-Qualité, le perfectionnement des techniques diagnostiques utilisées et le maintien des délais de réponse lors d'une demande de diagnostic rage.

En complément du maintien de l'accréditation selon le référentiel ISO 17025 des techniques mises en œuvre pour le diagnostic *post-mortem* de la rage animale (techniques FAT et RTCIT) et selon le référentiel ISO 15189 pour le diagnostic post-mortem de la rage humaine, le CNRR va également poursuivre son engagement dans la démarche d'accréditation selon le référentiel ISO 15189 des autres techniques utilisées dans le diagnostic de la rage humaine. En 2016, le CNRR souhaite soumettre à l'accréditation selon ce référentiel ISO 15189 **l'ensemble des techniques utilisées ou en développement pour le diagnostic *intra-vitam*** (techniques de biologie moléculaire telle la RT-PCR en temps réel) ou **pour le dosage des anticorps antirabiques** (séroneutralisation et test ELISA).

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 pendant la période 2014-2015 les mesures d'urgence mises en place, telles que:

- la diffusion de notes d'informations par télécopie ou par courriel, à destination des CAR,
- la participation aux réunions téléphoniques organisées par la DGS, l'InVS et la DGAI,
- la communication d'informations adaptées au grand public et à la presse.

Une adresse courriel unique pour le CNRR (cnrrage@pasteur.fr) permet de joindre de manière certaine un des responsables du CNRR. Enfin un téléphone portable assure la possibilité de joindre le 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 prophylaxie 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'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 séro-neutralisation (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/fr/sante/centres-nationaux-referance/les-cnrr/rage/activites>).

Ce bulletin est aussi l'occasion de faire le point sur les actualités en matière de rage et de prophylaxie.

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 permet 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 la période 2015-2016, 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). Le CNRR s'est aussi engagé à organiser une journée des CAR à intervalle régulier. La prochaine journée de réunion des CAR aura lieu en 2016 à l'Institut Pasteur.

Enfin, le CNRR s'attachera en 2015 au travers de publications et de travaux de recherche à convaincre les CAR français de modifier leur pratique et de diminuer le nombre de prophylaxie post-exposition chez les patients en contact sur le territoire métropolitain avec un animal domestique ou sauvage disparu.

8.4.5 Atelier sur la rage, Phnom-Penh, Cambodge

Un atelier sur la rage dont l'enseignement est délivré par télé-enseignement et sur le terrain à Phnom-Penh, Cambodge, sera organisé conjointement avec l'OMS, le programme européen FP7/PREDEMICS, l'Université de Lausanne, la fondation HSET et l'Institut Pasteur du Cambodge. Il prendra pour modèle le type d'organisation mis en place pour le workshop à Dakar, Sénégal, en décembre 2013. Il devrait permettre de former une trentaine de professionnels de santé provenant de différents pays d'Asie (médecins, vétérinaires, universitaires, etc.) au concept de la lutte intégrée et de la collaboration intersectorielle (<http://predemics.biomedtrain.eu>).

8.5 *Activités de recherche en lien avec le CNRR*

Le CNRR poursuivra en 2014-2015 les thématiques de recherche décrites dans le Chapitre 6.1 (Travaux de recherche).

Annexe 1 : Missions et organisation du CNR

1. Rappel des missions et objectifs majeurs du CNR

L'arrêté du 26 décembre 2011 relatif aux Centres Nationaux de Référence pour la lutte contre les maladies transmissibles 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 CNRR de respecter les missions définies par l'arrêté du 29 novembre 2004 (modifié par l'arrêté du 21 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.*

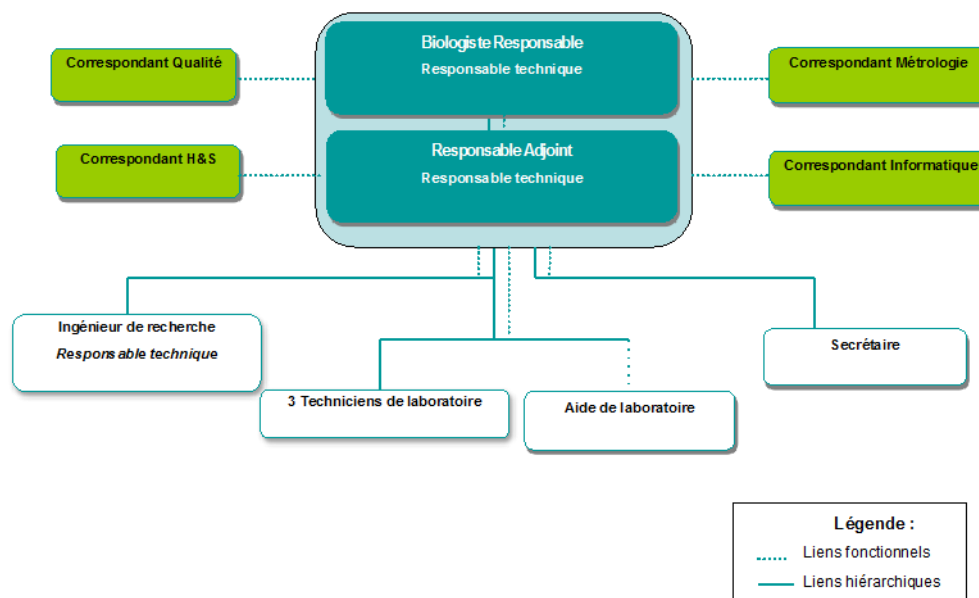
Les coûts relatifs aux analyses diagnostiques de la rage animale ne sont pas pris en charge par la subvention associée au CNRR. Cette activité est confiée à l'Institut Pasteur au titre de l'article R22-36 du code rural, du décret 2003-768 du 1^{er} août 2003 relatif à la partie réglementaire du livre 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^{er} 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 moléculaire des souches, 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.

Pour l'année 2014, une convention a été signée avec la DGS concernant une partie des charges des activités de conseil et d'expertise aux CAR. Elle s'ajoute ainsi à la subvention de l'InVS.

2. Effectif et Qualification du personnel du CNRR

2.1. Organigramme général

Figure A1 : Organigramme général du CNRR.



Le CNRR est localisé à l'Institut Pasteur à 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. Depuis le 5/01/15, le Dr. Méd. Perrine Parize a rejoint à mi-temps l'équipe du CNRR en y assurant les fonctions de directrice adjointe.

Le CNRR, en collaboration étroite avec le responsable du CAR (Dr. Méd. Philippe Poujol), situé dans le Centre Médical de l'Institut Pasteur, coordonne, centralise et répond aux questions sur la rage humaine et sa prophylaxie et aux demandes, notamment de formation des médecins des CAR, concernant la prophylaxie de la rage humaine en France et dans le monde.

2.2. Effectif par catégorie de fonction

Tableau AI: Effectif par catégorie de fonctions.

Abréviation : ETP = équivalent temps plein

| | Sci./biol. | Ing. | Tech | Ag. Tech. | Adm. |
|--|------------|----------|------------|-----------|-------------|
| Effectif de la structure de Recherche (Nombre de postes) | 6 | 1 | 3 | 0 | 1 |
| Dont pour le. CNR (en Equivalent Temps Plein ETP estimés) | 0,7 | 0 | 0,9 | 0 | 0,25 |

2.3. Personnel technique

Le personnel technique est composé d'un effectif de 6 personnes:

- Un ingénieur de recherche
- Deux techniciens supérieurs titulaires d'un BTS
- Un technicien avec un diplôme d'opérateur de laboratoire
- Une secrétaire

2.4. Personnel cadre

Le personnel cadre est composé d'un directeur Hervé BOURHY (vétérinaire autorisé à exercer la biologie médicale) et d'un directeur adjoint, Laurent DACHEUX (pharmacien) responsable des activités de laboratoire. Depuis le 5/01/15, le Dr Méd. Perrine Parize a rejoint à mi-temps l'équipe du CNRR et y assure les fonctions de directrice adjointe.

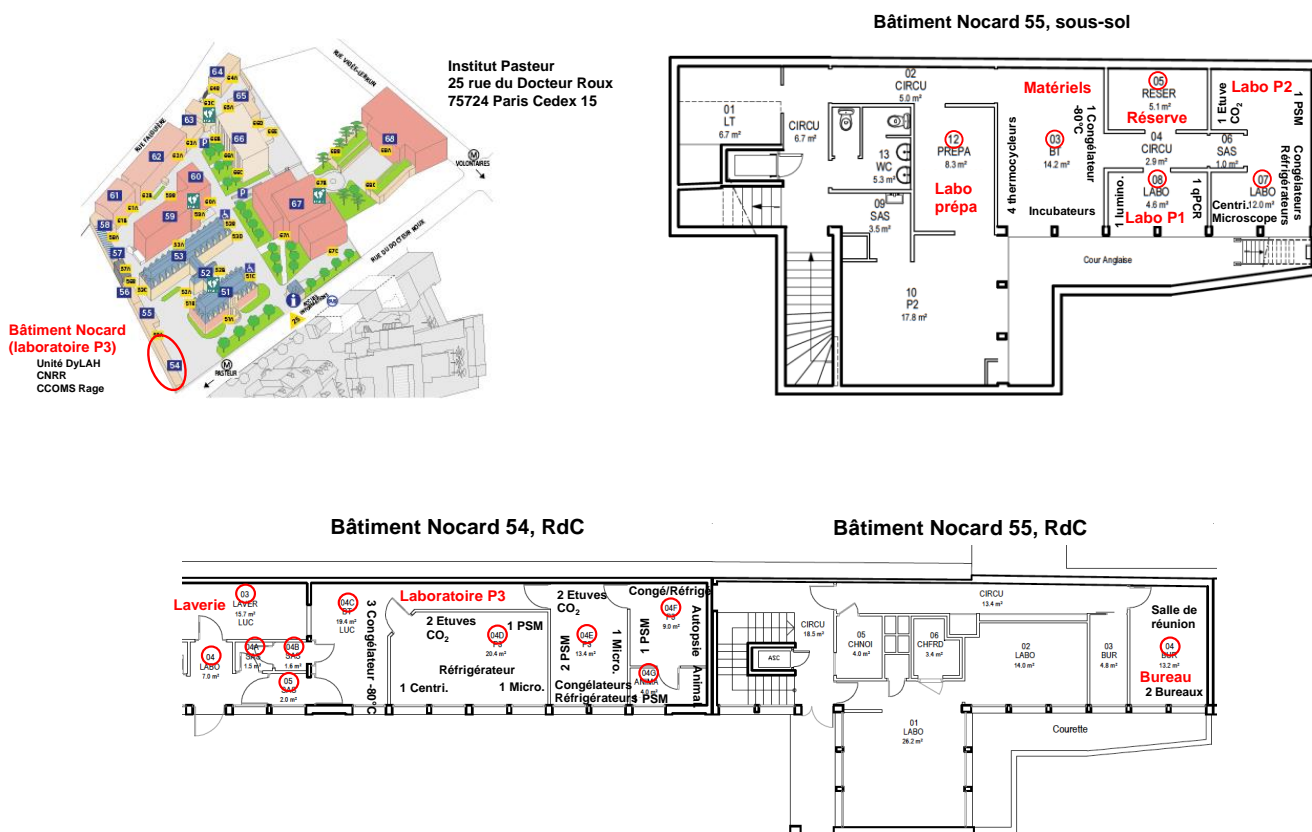
3. Locaux et équipements du CNRR

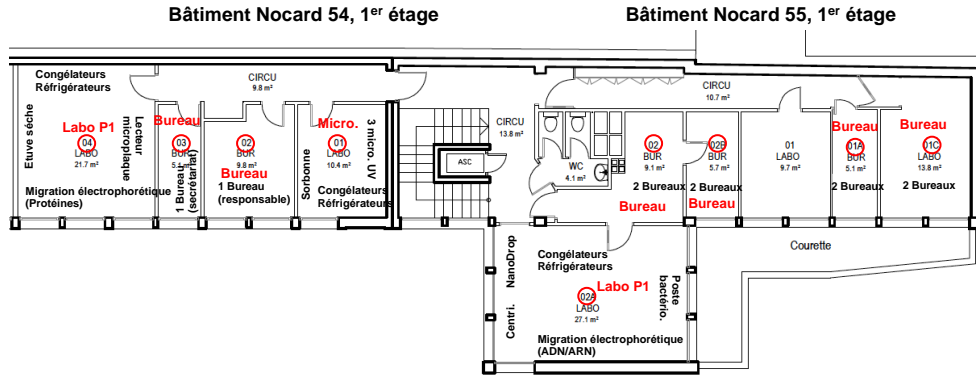
3.1. Locaux

Le CNRR a réalisé début décembre 2014 le déménagement d'une partie de ses locaux (à l'exception du laboratoire P3), au sein de l'Institut Pasteur à Paris. Il est ainsi hébergé maintenant au sein du bâtiment Lwoff.

3.1.1. Locaux de l'unité DyLAH utilisés par le CNRR jusqu'en décembre 2014

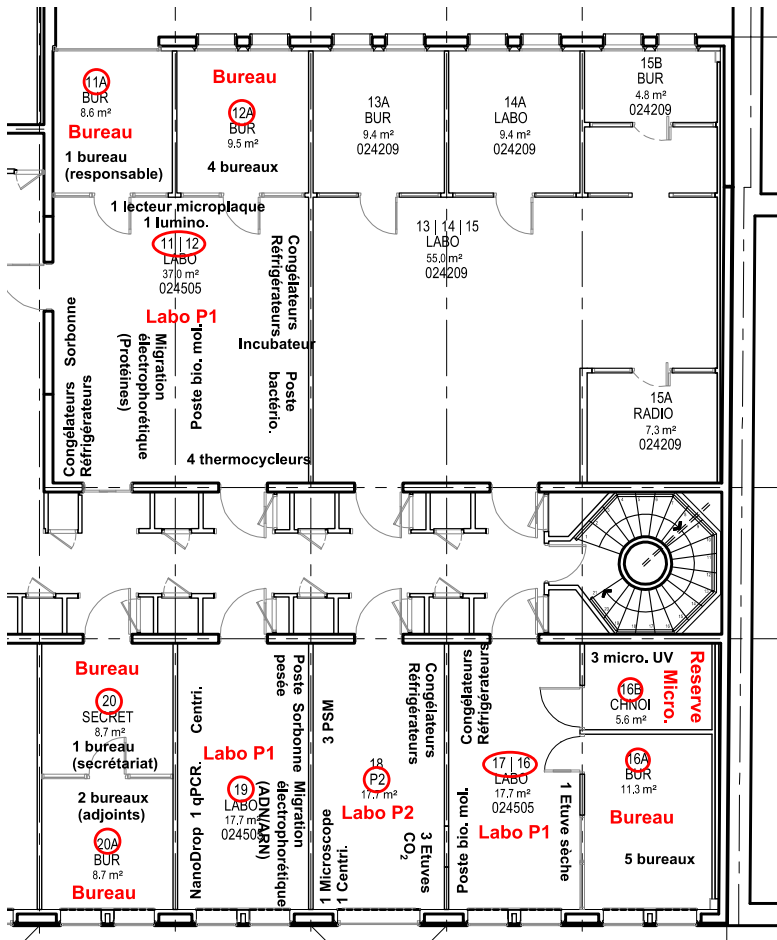
Figure A2 : Plans des locaux de l'unité DyLAH (utilisés par le CNRR) avant décembre 2014.



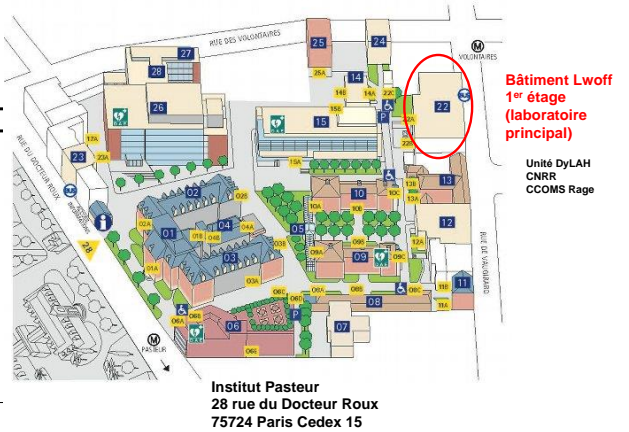


3.1.2. Locaux de l'unité DyLAH utilisés par le CNRR à partir de décembre 2014

Figure A3 : Plans des locaux de l'unité DyLAH (utilisés par le CNRR) à partir de décembre 2014.



Bâtiment Lwoff 22, 1^{er} étage (laboratoire principal)

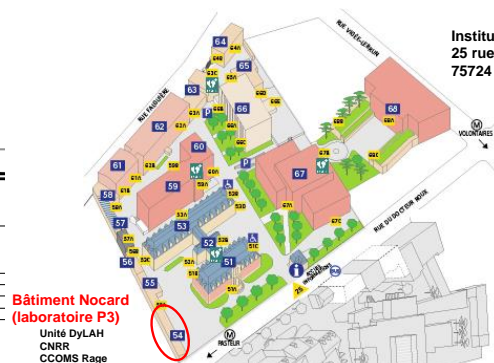
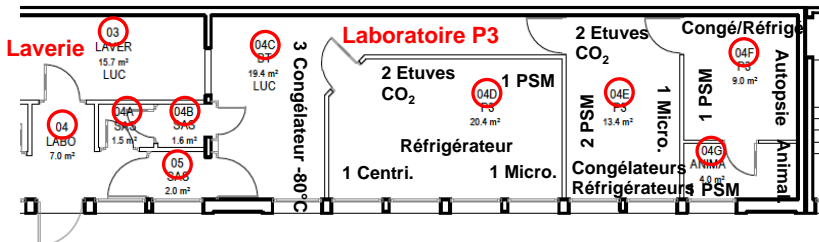


Institut Pasteur
28 rue du Docteur Roux
75724 Paris Cedex 15

Bâtiment Lwoff
1^{er} étage
(laboratoire principal)

Unité DyLAH
CNRR
CCOMS Rège

Bâtiment Nocard 54, RdC



Bâtiment Nocard
(laboratoire P3)
Unité DyLAH
CNRR
CCOMS Rège

3.1.3 Descriptif des locaux de l'unité DyLAH utilisés par le CNRR à partir de décembre 2014

Locaux administratifs:

- Bureaux pour les 6 personnes (3 techniciens et 3 scientifiques)
- Secrétariat

Laboratoires:

- 1 Laboratoire P3 (laboratoires, animalerie, local technique pour les congélateurs)
- 1 Laboratoire P2
- 3 Laboratoires P1
- 1 Laboratoire de microscopie

3.2. **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
- 6 congélateurs -80°C
- 8 postes de sécurité microbiologique
- 5 étuves à CO₂
- 3 conteneurs à azote liquide
- 3 microscopes à immunofluorescence
- 2 lecteurs de microplaques (dont 1 de luminescence)
- 3 microscopes inversés
- 6 centrifugeuses (dont 3 réfrigérées)
- 5 thermocycleurs (dont 1 appareil de PCR en temps réel)
- 1 spectrophotomètre (Nanodrop)
- Générateurs et cuves à électrophorèse

Moyens extérieurs à la structure / Structures transversales

- Laboratoire de préparation
- Animalerie des agents pathogènes
- Plate-forme Génomique (PF1)
- Plate-forme Transcriptome et Epigénome (PF2)
- Pôle de Génotypage des Pathogènes (PGP) de l'unité de recherche et d'expertise environnement et risques
- Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP)
- Pièces dédiées à la réalisation des PCR (fonctionnement de type « marche en avant »)

4. 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 par le Cofrac selon **le référentiel ISO 17025** depuis 2006 dans la section Laboratoire (diagnostic animal, accréditation N° 1-1692), 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). Un audit de surveillance a été réalisé en juin 2014 et a permis de maintenir cette accréditation dans la section Laboratoire. En 2014, l'ensemble des diagnostics de rage animale a été réalisé en utilisant ces techniques accréditées (à l'exception des échantillons pour lesquels la demande de diagnostic s'est révélée impossible, de par l'absence de matière cérébrale notamment).
- L'accréditation de ces mêmes techniques selon **le référentiel ISO 15189** est également effective pour le CNRR dans la section Santé Humaine (diagnostic humain, N° accréditation 8-2588) depuis mars 2014. Cette dernière entre dans le cadre du processus d'accréditation multi-site de l'Institut Pasteur en réponse à l'obligation faite aux CNR, au même titre que celle faite aux Laboratoires de Biologie Médicale, de se conformer au référentiel ISO 15189 pour toutes les activités en lien avec la biologie médicale. Un total de 11 diagnostics de rage humaine a été effectué par le CNRR en 2014, mais aucun d'entre eux n'a fait appel aux deux techniques accréditées (aucun prélèvement cérébral *post-mortem* n'ayant été réceptionné).
- Le CNRR participe régulièrement à des **essais inter-laboratoires internationaux** pour l'ensemble des techniques qu'il met en œuvre. Il a ainsi réalisé en 2014 un essai avec l'Institut Suédois pour le Contrôle des Maladies Transmissibles pour les techniques ELISA et RFFIT (échange de 5 échantillons de sérums anonymisés). Il a également participé à l'essai inter-laboratoire organisé annuellement par l'Anses-Nancy pour les techniques FAT, RTCIT, RT-PCR et RT-qPCR (panel de 9 échantillons de cerveaux anonymisés). Les résultats des différentes techniques évaluées se sont **tous révélés conformes**.

Au travers de cet environnement d'assurance-qualité, le CNRR permet ainsi de s'assurer de la maîtrise et de la fiabilité de l'ensemble des essais réalisés avec les différentes techniques dont il dispose.

Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

1. Liste des techniques de référence

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):

- **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),
- **Isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins** (technique Rabies Tissue Culture Infection Test ou RTCIT),
- **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 parfois être réalisées en utilisant des méthodes alternatives (techniques immunohistochimiques ou de biologie moléculaire).

1.2. Techniques de diagnostic intra-vitam

Deux types de techniques sont utilisés au CNRR pour la réalisation de ce diagnostic :

- 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™ Rabies II Kit, Bio-Rad) ;
- la **mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR et par une technique d'amplification et de détection en temps réel (RT-qPCR)** à partir de la salive, du LCR et de 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 tels le virus Bokeloh bat lyssavirus récemment identifié et le virus European bat lyssavirus type 1).

1.3. Typage des isolats

Tous les isolats de lyssavirus identifiés par le CNRR font l'objet:

- du **séquençage partiel ou total** des gènes de la nucléoprotéine, de la glycoprotéine ou de la polymérase par séquençage de type Sanger, voire du génome viral complet par séquençage à haut débit,
- de l'**analyse phylogénétique** poussée permettant le typage et l'analyse spatio-temporelle de la diffusion des souches (analyse Bayésienne, etc.).

Ces typages sont notamment permis grâce à l'appui technique au sein de l'Institut Pasteur de la plate-forme Génomique (PF1) et du Pôle de Génotypage des Pathogènes au sein de l'Unité de recherche et d'expertise Environnement et Risques Infectieux.

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),
- 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.

- les séquences nucléotidiques sur de nombreux gènes de lyssavirus obtenues dans le cadre d'activités de recherche et très fortement approvisionnées par sa large collection d'isolats ainsi que par ses nombreuses collaborations avec des collègues, en France avec l'Anses-Nancy mais également du monde entier. Le CNRR dispose, en plus des données de séquences, de l'ensemble des données spatio-temporelles ainsi que de l'espèce animale hôte 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. Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine

Les Directions Départementales de la Protection des Populations (DDPP ou DDCSPP) 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, abattus ou euthanasiés), 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.

2.2. 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. Les informations recueillies par le CNRR au travers d'une fiche standardisée (disponible sur son site Internet) 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 et biologiques, 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).

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 en 2014 le recensement de sa collection d'échantillons biologiques humains. La déclaration des activités de préparation et/ou conservation à des fins scientifiques de cette

collection a été intégrée aux dossiers de déclaration de l'Institut Pasteur DC-2009-1067 (sous la référence "Collection N°12"), DC-2012-1698 (sous la référence "Collection N°11"), et DC-2011-1471, qui ont été soumis auprès d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et du Ministère de la Recherche.

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 (66) 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 a 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-dessus sont saisies et analysées à l'aide du logiciel Voozanoo© (société Epiconcept).

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.

3. Collections de souches, prélèvements et sérums de référence

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 environ **2200 isolats** (dont 2 et 5 isolats collectés en 2014, respectivement dans le cadre des activités du CNRR et du CCOMS Rage) 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) est intégralement conservé comme précédemment décrit. 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 425 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 3200 sérums) provenant de demande de titrage d'anticorps antirabiques ou d'expertises. Il bénéficie aussi d'une collection de près de 3300 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.

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 total, **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 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 (disponible à l'adresse <http://www.pasteur.fr/fr/recherche/le-crbip-centre-ressources-biologiques-l-institut-pasteur>).

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 de l'unité DyLAH, du CCOMS Rage ou 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 détentrice 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 garantie 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.

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 immuno-enzymatique 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 et RT-qPCR à partir de la salive, 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/fr/sante/centres-nationaux-reference/les-cnr/rage>).

Annexe 3

Tableau AII: Nombre de prélèvements par espèce reçus au CNRR en 2014.

(Tous ces animaux proviennent de France métropolitaine)

| ESPECE | NOMBRE RECU | POSITIF |
|--------------------------------|--------------|----------|
| ANIMAUX DOMESTIQUES | | |
| BOVIN | 3 | |
| CHAT | 634 | |
| CHIEN | 564 | |
| EQUIN | 1 | |
| FURET | 5 | |
| ANIMAUX SAUVAGES | | |
| CHEVREUIL | | |
| FOUINE | 7 | |
| LOIR | | |
| LOUP | 1 | |
| MARTRE | 1 | |
| RATON-LAVEUR | 1 | |
| RENARD | 15 | |
| SINGE | 1 | |
| SOURIS | 5 | |
| VISION | 1 | |
| INSECTIVORES | | |
| CHAUVE-SOURIS | 24 | |
| RONGEURS et LAGOMORPHES | | |
| ECUREUIL | 3 | |
| ECUREUIL DE COREE | 1 | |
| HAMSTER | 1 | |
| RAT | 2 | |
| TOTAL | 1 270 | 0 |

Tableau AIII: Répartition des animaux provenant de France métropolitaine reçus au CNRR en 2014.

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

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

Tableau AIII (suite).

| DEPARTEMENTS | ANIMAUX DOMESTIQUES | | | ANIMAUX SAUVAGES | | |
|----------------------------|---------------------|-------------|----------|------------------|-------------|----------|
| | NEGATIFS | IMPOSSIBLES | POSITIFS | NEGATIFS | IMPOSSIBLES | POSITIFS |
| 45 LOIRET | 5 | | | 1 | | |
| 46 LOT | 2 | | | | | |
| 47 LOT & GARONNE* | 11 | 1 | | | | |
| 48 LOZERE | 1 | | | | | |
| 49 MAINE & LOIRE | 25 | | | 3 | | |
| 50 MANCHE | 14 | | | | | |
| 51 MARNE | 7 | | | | | |
| 52 HAUTE-MARNE | 3 | | | | | |
| 53 MAYENNE | 4 | | | 5 | | |
| 54 MEURTHE-ET-MOSELLE | 22 | | | | | |
| 55 MEUSE | 7 | | | | | |
| 56 MORBIHAN | 19 | | | | | |
| 57 MOSELLE | 16 | | | 1 | | |
| 58 NIEVRE | 2 | | | 1 | | |
| 59 NORD | 20 | | | 2 | | |
| 60 OISE* | 18 | | | 1 | | |
| 61 ORNE | 4 | | | | | |
| 62 PAS-DE-CALAIS | 16 | | | 1 | | |
| 63 PUY-DE-DOME | 17 | | | 1 | | |
| 64 PYRENEES ATLANTIQUES | 12 | | | | | |
| 65 HAUTES PYRENEES* | 1 | | | 1 | | |
| 66 PYRENEES ORIENTALES | 10 | | | 2 | | |
| 67 BAS-RHIN | 23 | | | | | |
| 68 HAUT-RHIN | 31 | | | 3 | | |
| 69 RHONE | 16 | | | 1 | 1 | |
| 70 HAUTE-SAONE | 13 | | | 1 | | |
| 71 SAONE & LOIRE | 19 | | | | | |
| 72 SARTHE | 9 | | | 1 | | |
| 73 SAVOIE | 15 | | | 1 | | |
| 74 HAUTE-SAVOIE | 21 | | | | | |
| 76 SEINE-MARITIME | 16 | | | | | |
| 79 DEUX-SEVRES | 6 | | | | | |
| 80 SOMME | 8 | | | | | |
| 81 TARN | 20 | | | 1 | | |
| 82 TARN & GARONNE | 6 | | | | | |
| 83 VAR | 18 | | | 1 | | |
| 84 VAUCLUSE | 12 | | | | | |
| 85 VENDEE | 14 | | | | | |
| 86 VIENNE* | 5 | | | | | |
| 87 HAUTE-VIENNE | 11 | | | | | |
| 88 VOSGES | 5 | | | | | |
| 89 YONNE | 7 | | | | | |
| 90 TERRITOIRE DE BELFORT | 2 | | | | | |
| REGION PARISIENNE : | | | | | | |
| 75 PARIS | 10 | | | | | |
| 77 SEINE & MARNE | 36 | | | | | |
| 78 YVELINES | 18 | | | 1 | | |
| 91 ESSONNES | 19 | | | | | |
| 92 HAUTS DE SEINE | 16 | | | 1 | | |
| 93 SEINE ST-DENIS | 31 | | | | | |
| 94 VAL DE MARNE | 28 | | | | | |
| 95 VAL D'OISE | 21 | | | | | |
| TOTAL | 1 209 | 1 | 0 | 59 | 1 | 0 |

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

Annexe 4

Programme de la journée des Centres antirabiques, Institut Pasteur, Paris, France 9 décembre 2014

10h Accueil, présentation de la journée (Hervé Bourhy, IP)

Modération : Evelyne Picard, Christophe Hommel

10h10 Evolution épidémiologique sur la rage dans le monde (Hervé Bourhy, IP)

10h30 Rappels épidémiologiques sur la rage en France et dans les pays d'Europe de l'Ouest (Evelyne Picard, ANSES)

10h50 L'évolution de la législation européenne en matière de mouvement d'animaux (Alexandra Troyano Groux, DGAL)

11h Etude coût – bénéfice de la PPE dans le contexte d'un pays à très faible incidence : un modèle d'arbre de décision basé sur l'expérience française (Florence Ribadeau – Dumas, Univ. Paris Dauphine)

Modération : Perrine Parize et Jean-Paul Stahl

11h15 Cas humain présentant une sévère alcalose respiratoire (Damien Contou, Groupe Henri Mondor, Créteil)

11h30 Présentation de 3 cas cliniques (15 min chacun):

- Relais ID-IM + présentation Relais ID – IM (Philippe Poujol, IP)

- Chauves-souris + recommandations pour les chauves-souris (Marie Christine Montagne, ISBA)

- Immunodéprimés et/ou faible réponse sérologique (Philippe Poujol, IP)

DEJEUNER

Modération : Alexandra Mailles, Philippe Poujol

13h30 Révisions des recommandations OMS 2012 concernant la prise en charge des patients (Hervé Bourhy, IP)

13h45 Pratiques de prophylaxie en France et présentation des résultats du groupe de travail (Jean-Paul Stahl, CHU à Grenoble)

14h45 Vers l'organisation d'une conférence de consensus (Perrine Parize, IP)

PAUSE CAFE

Modération : Marie Christine Montagne, Cécile Ficko

15h15 Retour d'expérience sur la prophylaxie de la rage en Guyane (Félix Djossou, Cayenne)

15h30 Comment anticiper une prochaine rupture de stock de vaccin ou d'immunoglobulines antirabique en France (Philippe Poujol, IP)

16h00 Questions diverses

16h30 Clôture