

# RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2023

*Année d'exercice 2022*

## CNR Rage

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire CNR	Institut Pasteur	Mr Hervé BOURHY

## GUIDE DE REMPLISSAGE

Conformément à l'arrêté du 2 mars 2022 fixant leur cahier des charges, les Centres Nationaux de Référence (CNR) sont tenus de transmettre chaque année un rapport annuel portant sur l'activité du CNR pour l'année « N » à Santé publique France avant la fin du premier semestre de l'année « N+1 ». Ce rapport doit être conforme au rapport-type national défini par le Comité des CNR aux fins de définir un cadre de présentation homogène des activités du CNR et de ses éventuels laboratoires associés.

Si le CNR comporte un ou plusieurs laboratoires associés, le CNR – Laboratoire coordonnateur doit présenter un rapport commun faisant la synthèse des activités des laboratoires concourant aux missions du CNR.

Ce rapport décrit les activités du CNR et produit une analyse des données recueillies au cours de l'année « N ». Il doit être concis, éviter les redondances, privilégier les illustrations pour les résultats (graphes, cartes, tableaux). Il s'agit de fournir un travail de synthèse mettant en exergue les points forts du bilan d'activité de l'année.

Ce rapport doit inclure un résumé analytique, en français et en anglais, de 300 mots maximum (2700 caractères) destiné à être publié sur le site de Santé publique France.

Ce rapport comporte 3 annexes, regroupées à la fin du document :

- Les annexes 1 et 2 ont pour objet de rappeler les missions et l'organisation du CNR d'une part, ses capacités techniques d'autre part. Ces éléments sont pour la plupart déjà disponibles dans votre dossier de candidature. Seuls les éléments nouveaux (changement d'organisation, de locaux, nouvelles capacités ...) doivent figurer dans le corps du rapport.
- L'annexe 3 regroupe des informations confidentielles, à l'attention de Santé publique France et de son Comité des CNR, non destinées à être rendues publiques : permanence du CNR, détenteurs d'autorisations MOT (Micro-Organismes et Toxines), détenteurs d'autorisations d'exercer la biologie médicale (AEBM), résultats de recherche non encore publiés ou sous embargo, difficultés rencontrées, liste des activités menées par le CNR en lien avec des entreprises ou établissements industriels ou commerciaux dont les produits entrent dans le champ d'expertise du CNR (cf déclarations d'intérêts et engagement déontologique signé par les responsables des CNR (en précisant la nature des activités, les financements éventuels obtenus et la destination de ces financements). Cette annexe 3 doit figurer dans un document PDF distinct ou être détachable de la version papier fournie.

Il vous est demandé de respecter rigoureusement ce plan-type qui concorde avec celui de la grille d'évaluation utilisée par les experts du Comité. A l'exception de son annexe 3, ce rapport annuel d'activité a vocation à être publié sur le site web du CNR.

**NB** : Les contrôles de contenus insérés dans la matrice du document sont supprimés dès que vous commencez la saisie, ils rappellent ce qui est attendu par les experts du Comité des CNR

<b>Guide de remplissage</b> .....	2
<b>Résumé analytique</b> .....	5
Faits marquants .....	5
<b>Executive summary</b> .....	6
Highlights .....	6
<b>1. Missions et organisation du CNR</b> .....	7
Organigramme .....	7
Mission et Organisation .....	7
Démarche Qualité .....	8
<b>2. Activités d'expertise</b> .....	10
2.1 Evolution des techniques .....	10
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et troussees .....	10
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires .....	10
2.4 Collections de matériel biologique .....	10
2.5 Activités d'expertises .....	11
2.6 Activités de séquençage .....	16
2.7 Partage de séquences produites par les CNR.....	18
<b>3. Activités de surveillance</b> .....	19
3.1 Description du réseau de partenaires .....	20
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections .....	22
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux .....	26
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux .....	26
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance .....	27
<b>4. Alertes</b> .....	28
<b>5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil</b> .....	29
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé .....	29
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires .....	31
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...).....	32
<b>6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR</b> .....	33
6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR.....	33
6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR.....	35

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux.....	36
8. Programme d'activité pour les années suivantes .....	37
1. <b>Annexe 1 : Missions &amp; organisation du CNR</b> .....	40
1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés .....	40
1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés.....	41
1.3 Locaux et équipements .....	42
1.4 Collections de matériel biologique .....	44
1.5 Démarche qualité du laboratoire .....	45
2. <b>Annexe 2 : Capacités techniques du CNR</b> .....	47
2.1 Liste des techniques de référence .....	47
2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR .....	48

## RESUME ANALYTIQUE

### Faits marquants

#### Missions de surveillance épidémiologique et d'alerte

Le Centre National de Référence de la Rage (**CNRR**) est **accrédité par le COFRAC** pour ses analyses en biologie vétérinaire (ISO 17025) et celles en biologie médicale (ISO 15189)

**1225 suspicions de rage animale responsables d'exposition humaines** investiguées et **3 cas de rage** mis en évidence.

**8 suspicions de rage humaine** investiguées.

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

Le CNRR a activement contribué à la surveillance et l'identification des espèces de lyssavirus circulant chez les chiroptères en France et en Europe, à la compréhension du rôle de l'écologie de ces chiroptères dans la dissémination de ces virus ainsi qu'au conseil des autorités de santé concernant la protection conférée par les vaccins vis-à-vis de ces nouveaux isolats.

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

Réponse **aux demandes** de renseignements, conseils et résultats biologiques.

Organisation de la **journée des Centres Antirabiques** en distanciel. Cette journée de formation et d'échanges a rassemblé 61 participants et 10 intervenants.

**Analyse épidémiologique de la prophylaxie de la rage humaine en France** : bulletin épidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France pour l'année 2021 paru en 2022 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>). une forte diminution du nombre de prophylaxie post-exposition de la rage chez les patients exposés en France a été observée.

**Contribution aux réseaux internationaux de surveillance** (en liaison avec le Centre Collaborateur de l'OMS de référence et de Recherche sur la rage: CCOMS Rage) : au niveau européen, en Afrique et en Asie, en collaboration avec des organisations internationales (OMS, OMSA, FAO, Alliance mondiale pour la rage).

## EXECUTIVE SUMMARY

### Highlights

#### **Epidemiological surveillance and alert missions**

The National Reference Centre for Rabies **is accredited by COFRAC** for its analyzes in veterinary biology (ISO 17025) and those in medical biology (ISO 15189)

**1225 suspicions of animal rabies** responsible for human exposure investigated and 3 cases of rabies revealed.

**8 suspicions of human rabies** investigated.

#### **Assessment of risks for humans taking into account the epidemiological evolution in different animal species and advice to health authorities**

The CNRR has actively contributed to the monitoring and identification of lyssavirus species circulating in bats in France and Europe, to understanding the role of the ecology of these bats in the dissemination of these viruses, and to advising health authorities regarding the protection conferred by vaccines against these new isolates.

#### **Coordination of rabies clinics (CAR) and evaluation of vaccination policy**

**Response to requests for information, advice and biological results.**

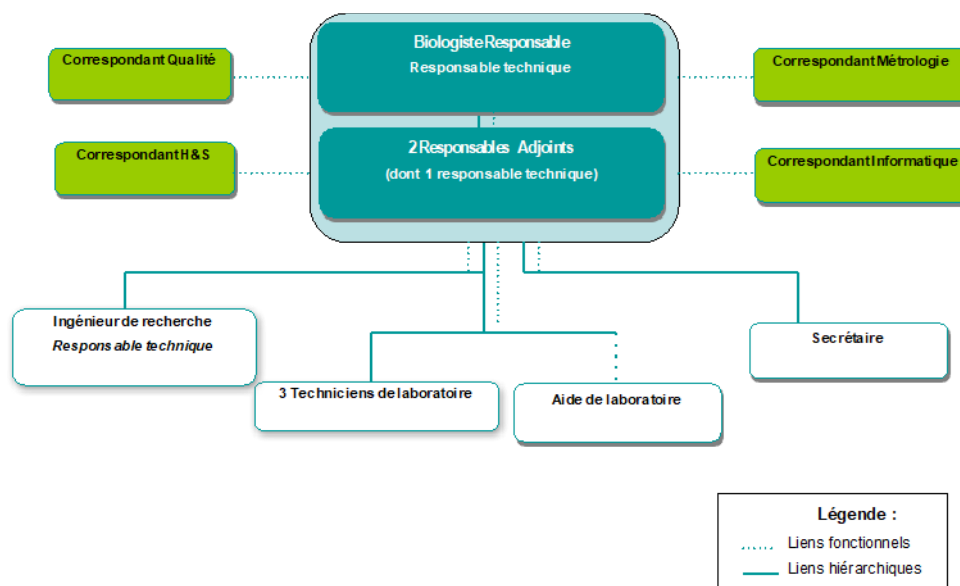
**Organization of the retreat day of CAR** remotely. This day of training and discussion brought together 61 participants and 10 speakers.

**Epidemiological analysis of human rabies prophylaxis in France:** bulletin epidemiology and prophylaxis of human rabies in France for the year 2021 published in 2022 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/activity-reports>). a sharp decrease in the number of post-exposure prophylaxis for rabies in patients exposed in France was observed.

**Contribution to international surveillance networks** (in conjunction with the WHO Collaborating Center for Reference and Research on Rabies: WHOCC Rabies): at European level, in Africa and Asia, in collaboration with international organizations (WHO, WOA, FAO, Global Alliance for Rabies).

# 1. Missions et organisation du CNR

## Organigramme



Responsable : Hervé Bourhy

Responsables adjoints : Laurent Dacheux et Perrine Parize

## Mission et Organisation

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 "*Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie*" (LyEN) au sein de l'Institut Pasteur, il est placé sous la responsabilité du Dr. Vét. et biologiste médical spécialisé en virologie, Hervé BOURHY, qui est secondé par le Dr. Méd. Perrine PARIZE et par le Dr. Pharm. Laurent DACHEUX (Figure 1). 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 Centres Antirabiques (CAR) et Antennes Antirabiques (AAR), centralise et analyse les données concernant le nombre et la nature des consultations et prophylaxies antirabiques post-exposition pratiquées en France. Les données transmises par les CAR sont regroupées et publiées annuellement dans un "Bulletin sur l'Epidémiologie 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.

Afin de maintenir la qualité des analyses effectuées, le CNRR est accrédité par le COFRAC pour deux de ses techniques utilisées dans le diagnostic *post-mortem* de la rage dans le cadre de ses analyses en biologie vétérinaire (ISO 17025, section Laboratoire, accréditation N°1-1692) et pour quatre de ses techniques utilisées dans le diagnostic de la rage humaine au travers de son appartenance au laboratoire de référence et d'expertise multi-site de l'Institut Pasteur (ISO 15189, section Santé Humaine, accréditation N° 8-2588). Dans le cadre de cette dernière accréditation, une actualisation du dossier de validation de la technique RT-qPCR et la soumission du dossier de validation de la technique de séroneutralisation (RFFIT) utilisée pour le dosage des anticorps antirabiques chez l'homme ont été acceptées par le COFRAC respectivement en 2019 et en 2020.

## Démarche Qualité

Le CNRR fait partie des Centres Nationaux de Référence placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur qui sont au nombre de 14 en 2022. Ils sont organisés en multisite et constituent, avec la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU), le Laboratoire de Référence et d'Expertise Multisite (LREMS). Le LREMS est sous démarche d'accréditation.

Cette accréditation répond à l'ordonnance du 13 janvier 2010 et à la loi du 31 mai 2013 relative aux activités de biologie médicale.

Le projet d'accréditation ISO 15189 de l'Institut Pasteur est une démarche dynamique pilotée par :

- La Direction aux Ressources Techniques et à l'Environnement et son Service Qualité, qui apporte ses ressources et son expertise dans l'accompagnement du projet d'accréditation ISO 15189 du LREMS (certifié ISO 9001 v 2015)
- La Direction de la Recherche Médicale ;
- Et la Coordination des Centres Nationaux de Référence de l'Institut Pasteur.

Les services supports de l'Institut Pasteur participent également à la démarche d'accréditation du LREMS en apportant les ressources nécessaires au bon déroulement des activités. Ils se font régulièrement auditer dans le cadre de leurs activités en interne et par les organismes de certification et d'accréditation.

Le LREMS est accrédité selon la norme ISO 15189 version 2012 sous le n° 8-2588, Examens Médicaux. L'annexe d'accréditation est disponible sur le site du [COFRAC](https://www.cofrac.fr/annexes/sect8/8-2588.pdf) (<https://www.cofrac.fr/annexes/sect8/8-2588.pdf>).

L'ensemble des CNR/CIBU participent annuellement à des contrôles externes de la qualité. Ceux-ci n'étant pas des programmes pérennes, lorsque ces CQE sont suspendus ou ne sont pas organisés annuellement, les CNR organisent/participent à des essais inter-laboratoires avec des laboratoires homologues ou confrères européens ou mondiaux.

Le CNRR est aussi 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). Le dernier audit de surveillance a été réalisé en novembre 2022 et a permis de maintenir cette accréditation. En 2022, 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).

Le CNRR participe régulièrement à des **essais inter-laboratoires internationaux** pour l'ensemble des techniques qu'il met en œuvre. Il n'a cependant pas réalisé ce type d'essai en 2022.

Les dossiers de validation de la technique de détection moléculaire des ARN de lyssavirus par RT-qPCR et de la technique de séroneutralisation (RFFIT) ont été acceptés par le COFRAC et l'accréditation de ces techniques a été obtenue en 2019.

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



L'année qualité 2022 du CNR s'est organisée comme suit :

<b>Étapes clés LRE-MS</b>	<b>Périodes de réalisation</b>
Revue qualité	22 mars 2022
Audit surveillance et extension (LREMS, section SH 15189)	27 au 29 juin 2022
Audit de surveillance R4 S2 (CNR Rage, section LAB 17025)	Novembre 2022
Audit interne qualité	7 décembre 2022

Perspectives 2023 :

<b>Étapes clés</b>	<b>Prévision de réalisation</b>
Revue qualité LRE	Tous les mois pour ISO 17025 et mars et juin 2023 pour ISO 15189
Audits internes qualité et technique	Automne 2023 pour ISO 15189 et 17025
Revue de direction LRE-MS	4 juillet 2023
Audit de surveillance COFRAC	Novembre – décembre 2023

## 2. Activités d'expertise

---

### 2.1 Evolution des techniques

Les techniques utilisées par le CNRR pour la mise en œuvre de ses missions sont restées identiques en 2022 à celles décrites antérieurement (Annexe 2).

### 2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

Le secteur du diagnostic de la rage représentant un petit marché, peu de nouveaux réactifs et de trousse commerciales sont introduits sur le marché français. Aucune activité de ce type n'a été effectuée par le CNRR en 2022.

### 2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Aucune activité de ce type en 2022.

### 2.4 Collections de matériel biologique

#### Distribution de souches

L'unité LyEN qui héberge le CNRR et le CCOMS aide les laboratoires intéressés à améliorer la surveillance de la rage et à fournir selon des normes authentifiées et qualifiées du matériel biologique nécessaire au diagnostic de laboratoire. Ainsi l'Unité LyEN dispose d'une très grande collection historique d'environ 2550 isolats et souches de lyssavirus.

L'unité LyEN contribue aussi au projet européen «European Virus Archive GLOBAL (EVAg)», Thème: H2020-INFRAIA-01-2018-2019, coordonné par le Pr Bruno Coutard, Université d'Aix-Marseille, Marseille, France (<http://www.european-virus-archive.com>). Ce consortium comprend un groupe international de 37 laboratoires répartis dans le monde entier, y compris les Amériques, l'Afrique et l'Asie, partageant chacun le même intérêt pour la génération d'une collection virale internationale. EVAg a pour objectif de répondre aux besoins des scientifiques, dans le monde entier, en générant une collection authentifiée de virus animaux, humains et de plantes, facilement accessible à tous les laboratoires qui satisfont aux normes éthiques, de sûreté et de sécurité approuvées. Dans le cadre de ce programme et en collaboration avec d'autres centres collaborateurs de l'OMS et de l'OMSA (AHPLA et Friedrich Leoffer Institute), l'unité LyEN propose 39 isolats et souches comprenant des virus vaccinaux et de référence qui sont désormais inclus dans le catalogue d'EVAg et 11 d'entre eux ont été échangés avec des institutions étrangères pendant la période de ce rapport. La totalité de ces isolats est historique (antérieure au mandat du CNR 2017-2021) et est issue d'activités de diagnostic ou de collaborations avec des pays étrangers et donc non couverte par le mandat actuel du CNRR.

## Distribution de prélèvements et sérums de référence

En 2022, 3 souches de virus rabique ou autres lyssavirus (correspondant aux différents cas positifs animaux diagnostiqués), 79 sérums et 16 autres produits biologiques ont été incorporés à la collection du CNRR.

Aucun prélèvement, sérum de référence ou souche n'a été distribué par le CNRR en 2022. L'état des collections est décrit dans l'annexe, chapitre 4.

## 2.5 Activités d'expertises

### 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 2022, le CNRR a reçu un total de 1225 prélèvements animaux correspondant à un volume d'activité en légère baisse comparé aux deux années précédentes : -0,5% vs 2021 (n=1231) et -6,3% vs 2020 (n=1308).

Parmi les **1225** prélèvements animaux réceptionnés au CNRR en 2022 (Tableau I), **1203 échantillons étaient originaires de France métropolitaine** (Tableau AII), **21 prélèvements étaient originaires des départements d'outre-mer** (Tableau II) et **60 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).

### Trois prélèvements provenant d'animaux positifs reçus en 2022.

Le diagnostic de rage a été réalisé par le CNRR chez un mammifère terrestre non volants en 2022. La rage a été ainsi diagnostiquée en octobre 2022 chez un chien de type croisé Husky demeurant dans un refuge à Evry en Essonne. Cet animal, avait été importé illégalement depuis le Maroc puis abandonné dans un refuge où il a séjourné pendant toute la période de contagiosité. La détermination et l'analyse de la séquence nucléotidique du virus rabique en cause a confirmé qu'il s'agissait d'un isolat de rage canine en provenance d'Afrique du Nord. Pour mémoire, le dernier cas de rage d'importation chez un animal remontait à février 2020. Il s'agissait d'un chien demeurant à Saint-Martin-de-Ré en Charente-Maritime infecté par un virus rabique d'origine marocaine.

Enfin, le diagnostic de rage a été réalisé chez deux chauves-souris de l'espèce sérotine commune. La première était originaire de Saint Satur dans le Cher, expédiée par la DDETSPP du Cher et reçue au CNRR le 11/08/22. Cette chauve-souris a été responsable d'une exposition humaine (morsure d'une chiroptérologue au Muséum d'Histoire naturelle de Bourges). La seconde était originaire de Ranspach dans le Haut-Rhin et avait été recueillie au centre de soins de la LPO Alsace à Rosenwiller (Bas-Rhin), expédiée par le L2A 67 et reçue au CNRR le 08/12/22. Les typages moléculaires ont démontré qu'il s'agissait dans les deux cas de virus European bat lyssavirus 1 (EBLV-1) (espèce *Lyssavirus hamburg*, remplaçant l'ancienne dénomination EBLV-1) de sous-type b, appartenant respectivement aux clusters B7 et B1. Ces clusters rassemblent des souches virales circulant préférentiellement dans le centre de la France (B7) et dans le nord-est de la France (B1) (Troupin et al., Genome Biol Evol, 2017).

Tableau I: Résultats des prélèvements en provenance de France métropolitaine reçus en 2022

	RESULTATS			
	NEGATIFS	POSITIFS	IMPOSSIBLES	TOTAL
<b>Animaux domestiques</b>	1143	1	1	1145
<b>Animaux sauvages</b>	57		1	58
<b>TOTAL</b>	1200	1	2	1 203

\* Impossibles : absence de matière cérébrale pour 2 animaux (1 chat, 1 chauve-souris)

Tableau II: Résultats des prélèvements en provenance de la France d'outre-mer reçus en 2022

FRANCE D'OUTRE-MER		RESULTATS		
		NEGATIFS	POSITIFS	TOTAL
<b>GUYANE</b>	Chien	12	0	12
	Singe	1	0	1
<b>REUNION</b>	Chien	7	0	7
<b>GUADELOUPE</b>	Chien	1	0	1
<b>TOTAL</b>		21	0	21

**Tableau III: Résultats des prélèvements en provenance de l'étranger et recus en 2022 par l'intermédiaire d'une Direction Départementale de Protection des Populations ou d'un Laboratoire Vétérinaire Départemental (le chien positif en provenance du Maroc est inclus dans cette liste en dépit du fait qu'initialement cette importation n'était pas mentionnée dans l'anamnèse)**

PAYS	Type d'animal	RESULTATS			
		Organisme intermédiaire	NEGATIFS	POSITIFS	
Algérie	Chat	DDPP du Vaucluse (84)	1		
	Chat	DDPP Val de Marne (94)	1		
	Chat*	DDPP Val-d'oise (95)	1		
Allemagne	Chien*	DDPP Moselle (57)	1		
Biélorussie	Chat	DDTESPP Haut Rhin (68)	1		
	Chien	DDPP Paris (75)	1		
Bulgarie	Chien	DDPP Seine et Marne (77)	1		
Croatie	Chat	DDPP Alpes-Maritimes (06)	1		
	Chat*	DDPP Seine Saint Denis (93)	2		
Espagne	Chien	DDPP Pyrénées-Orientales (66)	1		
	Chat*	DDPP Essonne (91)	1		
Italie	Chien	DDPP Ain (01)	1		
	Chien	DDPP Deux-Sèvres (79)	1		
Maroc	Chat*	DDPP Gard (30)	1		
	Chat*	DDPP Haute-Savoie (74)	1		
	Chien	DDPP Essonne (91)		1	
Moldavie	Chat*	DDPP Marne (51)	1		
	Chat*	DDPP Moselle (57)	1		
	Chat*	DDPP Seine Saine Denis (93)	1		
	Chien*	DDPP Val-d'oise (95)	1		
Pologne	Chien	DDPP Loir-et-Cher (41)	1		
Portugal	Chien	DDPP Ain (01)	1		
	Chien	DDPP Seine et Marne (77)	1		
	Chat	DDPP Seine et Marne (77)	1		
	Chien	DDPP Var (83)	1		
	Chien	DDPP Essonne (91)	1		
	Chien	DDPP Seine Saine Denis (93)	1		
	Chien	DDPP Seine Saine Denis (93)	1		
	Chien*	DDPP Val de Marne (94)	1		
	Chat*	DDPP Val-d'oise (95)	1		
	Roumanie	Chat	DDPP Alpes-Maritimes (06)	1	
		Chien	DDPP Gard (30)	1	
		Chien	DDPP Hérault (34)	1	
Chien*		DDPP Vendée (85)	1		
Chien		DDPP Seine Saine Denis (93)	1		
Chien		DDPP Seine Saine Denis (93)	1		
Chien		DDPP Seine Saine Denis (93)	1		
Chat		DDPP Seine Saine Denis (93)	1		
Russie	Chat	DDPP Drôme (26)	1		
	Chien	DDTESPP Haut Rhin (68)	1		
Serbie	Chien*	DDPP Jura (39)	1		
Tchécoslovaquie	Chien	DDPP Essonne (91)	1		
Tunisie	Chat	DDPP Alpes-Maritimes (06)	2		
	Chat*	DDPP Calvados (14)	1		
	Chien	DDPP Seine et Marne (77)	1		
	Chien	DDPP Val de Marne (94)	1		
Turquie	Chien*	DDPP Val de Marne (94)	1		
Ukraine	Chat	DDPP Alpes-Maritimes (06)	1		
	Chat	DDPP Charente-Maritime (17)	1		
	Chat*	DDPP Nord (59)	1		
	Chat*	DDPP Paris (75)	3		
	Chat	DDPP Yvelines (78)	2		
	Chat*	DDPP Essonne (91)	1		
Origine inconnue	Chien	DDPP Cher (18)	2		
	Chien*	DDPP Cher (18)	1		
<b>total</b>			60	1	

\* 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 All et AIII (Annexe 3).

Le CNRR peut également être amené à effectuer le diagnostic de la rage sur des prélèvements animaux expédiés directement par des laboratoires étrangers (prélèvements liés 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 la majorité 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 2022, le CNRR a reçu 1 prélèvement animal de ce type en provenance du Tchad.

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 sont alors envoyés par messagerie sécurisée 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. Les résultats sont envoyés de manière dématérialisée. 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 2022, 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 complets : **64,3% des résultats ont été validés et envoyés dans un délai maximum de 2 jours** après réception des échantillons par le CNRR (seuil fixé à 50%) et **94,8% dans un délai maximum de 5 jours** (seuil fixé à 95%).

En cas de diagnostic positif, Santé publique France (SpF) et la Direction Générale de la Santé (DGS) sont immédiatement informés par courriel, et éventuellement par 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. Trois animaux ont été confirmés au laboratoire en 2022, avec un **délai moyen de 5,3 jours** pour leur typage. Un total de **2 échantillons** (1 chat et une chauve-souris) parmi les 1225 prélèvements animaux reçus au CNRR en 2022 n'a pu être analysé, du fait de leur état à réception au laboratoire (absence de matière cérébrale) (Tableau I). Dans ce cas de figure, la DDPP correspondante est immédiatement contactée afin qu'elle puisse informer rapidement les individus exposés. Une information concernant les 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 leur expédition 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).

## 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. En 2022, le CNRR a reçu 7 demandes de diagnostic de rage humaine pour des patients pris en charge dans des centres hospitaliers français, et 1 demande anecdotique provenant directement d'un médecin généraliste. Parmi ces 8 demandes de diagnostic reçues en 2022, une seule était conforme aux exigences et recommandations du CNRR en termes de nature, nombre et état des prélèvements attendus ce qui représente un recul par rapports aux années précédentes (pour mémoire 44% de demandes conformes en 2021). Les services cliniques ont été avertis de la non-conformité des prélèvements à la réception des échantillons et ont décidé de ne pas adresser de prélèvements supplémentaires et d'annuler la demande de diagnostic (évolution clinique non compatible avec le diagnostic de rage ou diagnostic différentiel réalisé entre temps). Pour rappel, la mise en œuvre du

diagnostic *intra-vitam* de la rage humaine, repose a minima sur l'analyse d'une biopsie cutanée et de 3 prélèvements de salive (effectués à 3-6 heures d'intervalle), représentant les prélèvements minimums requis pour la mise en œuvre de ce diagnostic. En l'absence de réception de l'ensemble de ces prélèvements, la recherche de rage n'est pas mise en œuvre, conformément à la description de notre processus analytique, les prélèvements étant considérés comme non conformes pour le diagnostic de rage humaine. La biopsie cutanée et les salives peuvent éventuellement être accompagnés de prélèvements de LCS et/ou de sérum. Pour le diagnostic *post-mortem* de la rage humaine une biopsie cérébrale et/ou une biopsie cutanée réalisée après le décès du patient constituent les prélèvements de choix.

La demande de diagnostic analysée par le CNRR et provenant du service de réanimation médico-chirurgicale pédiatrique de Necker s'est révélée négative pour la recherche de rage. Dans le cadre de cette suspicion d'encéphalite rabique, un total de 8 échantillons biologiques humains (6 salives, 1 sérum et 1 biopsie cutanée) a été reçu et analysé.

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 reprenant le descriptif technique du diagnostic de la rage humaine. Cette fiche est communiquée directement aux demandeurs ou accessible via le site Internet du CNRR ([www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage](http://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage)). 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, LCS et biopsie de peau), à partir de la validation de la demande (réception conforme des échantillons en termes de nombre, de type et de conservation). Ce fut ainsi le cas en 2022 (sur un effectif restreint de 1 demande de diagnostic conforme (cf. Tableau IV).

En cas de diagnostic positif chez un patient hospitalisé en France, SpF 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.

**Tableau IV: Nature des prélèvements reçus au CNRR en 2022 pour établissement d'un diagnostic de rage humaine et résultats biologiques.**

CODE PATIENT	HÔPITAL DEMANDEUR	PRELEVEMENT BIOLOGIQUE				RE SULTAT BIOLOGIQUE
		Salive	Sérum / Sang	LC S	Biopsie de peau	
H22-0001	CHU Henri Mondor (94)	1	1			Demande annulée
H22-0002	CHU Bordeaux (33)		1			Demande annulée
H22-0003	CHU Lariboisière (75)	1	1	1		Demande annulée
H22-0004	CHU Necker (75)	6	1		1	Négatif
H22-0005	CH Cayenne (973)	3				Demande annulée
H22-0006	LBM, Romilly sur Seine (10)	3	1			Demande annulée
H22-0007	CHU Limoges (87)		1			Demande annulée
H22-0008	CH Angoulême (16)		1			Demande annulée
TOTAL		14	7	1	1	

### Analyses sérologiques

Un total de **72 sérums** humains (hors demande de diagnostic de rage humaine, d'essais inter-laboratoires et protocoles de recherche clinique) a été reçu au CNRR en provenance de LABM et de centres hospitaliers au cours de l'année 2022 et analysé selon les techniques habituelles (cf. Annexe 2). Ceci représente une baisse d'activité modérée par rapport à l'année 2021 (n=83). Douze de ces prélèvements de sérum provenaient de patients pris en charge après une exposition à des chauves-souris ou de suivi de chiroptérologues.

Les résultats sont communiqués aux laboratoires de biologie médicale concernés de manière dématérialisée. Le CNRR s'est fixé de communiquer 95% des résultats sérologiques obtenus par séroneutralisation dans un délai inférieur ou égal à 12 jours ouvrés. En 2022, 69,6% des résultats ont été communiqués dans ce délai (51,6% en 2021), démontrant, en dépit des progrès réalisés, la difficulté d'atteindre ce délai en routine.

## 2.6 Activités de séquençage

### Accès à une plateforme de séquençage à haut débit

Le CNRR utilise la plateforme dite Plateforme de Microbiologie Mutualisée (P2M) de l'Institut Pasteur, qui est ouverte à l'ensemble des CNR ainsi qu'aux laboratoires de référence dans le Réseau International des Instituts Pasteur et instituts associés. Dans un esprit de mutualisation technologique, P2M regroupe les demandes et permet ainsi l'utilisation en routine du séquençage à haut débit multipathogènes.

La technologie utilisée par cette plateforme de séquençage est la technologie Illumina (fabrication des banques + séquenceurs). Les banques sont préparées avec le kit Nextera XT et engagées sur le séquenceur NextSeq 500. Une série de matériels est également utilisée pour réaliser les contrôles de qualité tout au long du processus de fabrication de séquence. Des robots pipeteurs et extracteurs permettent d'homogénéiser et de normaliser les ADN et amplicons avant d'entrer dans le pipeline de production.

### Accès à une expertise bio-informatique

Le CNRR fait appel aux bio-informaticiens du Centre de Bio-informatique, Bio-statistique et Biologie Intégrative (C3BI) de l'Institut Pasteur pour les opérations de démultiplexage. Pour le reste des analyses, le CNRR fait appel à des membres permanents de l'équipe de recherche de l'unité, des membres employés sur contrat dédié et des collaborateurs extérieurs dans des équipes à l'étranger qui ont une expérience en bio-informatique.

Les outils utilisés pour l'analyse des séquences (alignements multiples, analyses phylogénétiques) sont disponibles sur la plateforme Galaxy ou disponibles open source: BioEdit, MUSCLE, CLUSTALW2, ModelTest2, BEAST, MEGA, TRACERv1.6, FigTree V1.4.2, PhyML, Tablet, CLC.

### Séquençage à haut débit réalisé dans le cadre des activités du CNRR

Le CNRR a fait appel aux techniques de séquençage en 2022 à des fins d'investigation de cas de rage chez l'animal. Le génome complet des lyssavirus isolés chez les 3 cas animaux (1 chien et deux chauves-souris) en France métropolitaine en 2022 ont été obtenus par séquençage à haut débit. Ces analyses ont permis de compléter l'analyse du gène de la nucléoprotéine obtenue par séquençage Sanger qui est moins précise. Toutes ces séquences ont été déposées ou sont en cours de dépôt sur la base de données publique GenBank, avec quelques métadonnées associées.



Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
<input type="checkbox"/> NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
× OUI	P2M
	NextSeq 500

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
<input type="checkbox"/> NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
× OUI	Le CNRR est globalement autonome sauf pour l'étape de démultiplexage

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?	
<input type="checkbox"/> NON	Si NON, est-ce prévu ? A quelle échéance ?
× OUI	Le CNRR a séquençé les virus reçus dans le cadre du mandat 2022 et les a caractérisé (genre, espèce de lyssavirus et si virus rabique, rage selvatique ou rage canine et origine géographique) ce qui permet de mettre en place les mesures de santé publiques adéquates cotés humain et vétérinaire.

**Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrivez ci-dessous les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) et précisez si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquez alors lesquelles)**

Le CNRR au travers de son appartenance à l'unité LyEN dispose d'une forte compétence en matière d'évolution et de caractérisation des rhabdovirus en général et des lyssavirus en particulier, d'analyse phylogénétique, d'analyse de la dynamique spatiotemporelle des virus rabiques et de la détermination des facteurs épidémiologiques et écologiques responsables de la persistance et de la diffusion du virus rabique dans les populations animales.

**Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :**

Le virus rabique n'est pas responsable d'épidémie.

**Séquençage utilisé à des fins de surveillance :**

3

Aucune sélection, séquençage de tous les isolats.

**Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences :génomés assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?**

Dans les bases de données fermées : **Non**

Dans des bases de données publiques (European Nucleotide Archive (ENA) par exemple) avec ou sans métadonnées associées : **GenBank avec quelques métadonnées associées.**

## 2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Toutes les séquences produites par le CNRR sont déposées sur GenBank et sont donc disponibles pour la communauté scientifique et médicale. Ces séquences font aussi l'objet de publications dans un deuxième temps. Enfin l'ensemble des résultats informe en temps réel la décision en santé publique (décision thérapeutique chez les patients exposés, mesure de prophylaxie sanitaire et médicale dans le secteur vétérinaire).

## 3. Activités de surveillance

### Analyses de laboratoire concernant toutes les suspicions de rage humaine ainsi que toutes les suspicions de rage animale susceptibles d'avoir contaminé l'homme en 2022

- **8 demandes de diagnostic de laboratoire de la rage chez l'homme.** Une seule était conforme aux exigences et recommandations du CNRR. Un total de 8 échantillons biologiques humains (6 salives, 1 sérum et 1 biopsie cutanée) a été reçu et analysé.
- **1225** prélèvements animaux, **dont 1203 originaires de France métropolitaine, 21 prélèvements originaires des départements d'outre-mer et 60 provenant de l'étranger** expédiés, par l'intermédiaire d'une DDPP, DDCSPP ou d'un LVD français

### Résultats

- La suspicion de rage humaine a été infirmée.
- 3 cas de rage animale ont été confirmés au laboratoire  
Chez un chien de type croisé Husky demeurant dans un refuge à Evry en Essonne. La détermination et l'analyse de la séquence nucléotidique du virus rabique en cause a confirmé qu'il s'agissait d'un isolat de rage canine en provenance d'Afrique du Nord.  
Chez deux chauves-souris de l'espèce sérotine commune. La première était originaire de Saint Satur dans le Cher, expédiée par la DDETSPP du Cher. La seconde était originaire de Ranspach dans le Haut-Rhin et avait été recueillie au centre de soins de la LPO Alsace à Rosenwiller (Bas-Rhin), expédiée par le L2A 67. L'analyse phylogénétique a montré qu'il s'agissait dans les deux cas de virus Européen bat lyssavirus 1 (EBLV-1) (espèce *Lyssavirus hamburg*, remplaçant l'ancienne dénomination EBLV-1) de sous-type b,

### Sérologie

- Un total de 72 sérums humains a été analysé par séroneutralisation (RFFIT)

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

- Les données complètes pour l'année 2022 ne sont pas encore disponibles. Pour l'année 2021, 60 CAR (sur un total de 70) ont directement transmis leurs données au CNRR. Les données de 9 AAR ont été transmises indirectement par l'intermédiaire de leur CAR de référence. Un total de 3876 patients consultant au moins à une reprise dans un CAR français a été enregistré
- Analyse épidémiologique de la prophylaxie de la rage humaine en France disponible pour l'année 2021 et publiée dans le dernier Bulletin Epidémiologie et Prophylaxie de la rage humaine en France paru en 2019 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>). Une diminution progressive du nombre de consultants et de patients ayant reçus une prophylaxie post-exposition. Les expositions survenues hors de France ont également été marquées par une diminution nette depuis 2020 en lien avec les restrictions de déplacements internationaux dues à la pandémie COVID-19.

### 3.1 Description du réseau de partenaires

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 constitue un maillon 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 par le réseau des CAR est 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 (OMSA, OMS et FAO).

Figure 2 : Description des circuits de surveillance de la rage en France (d'après Z. Lardon).

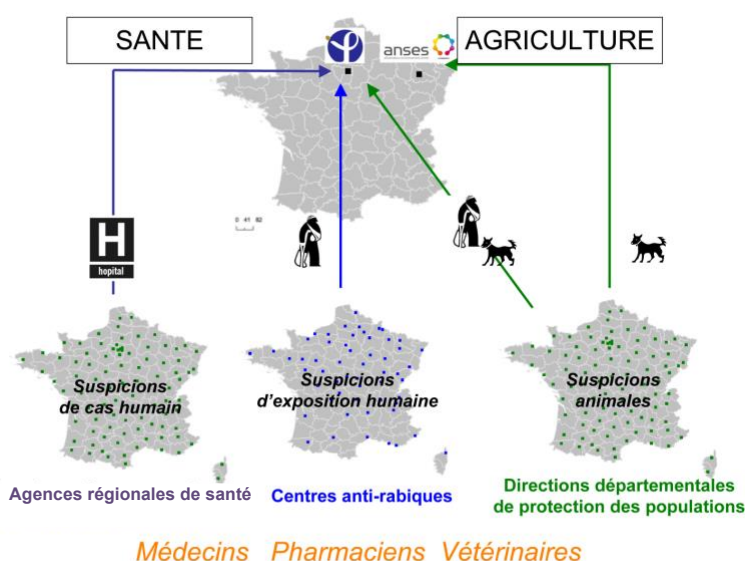
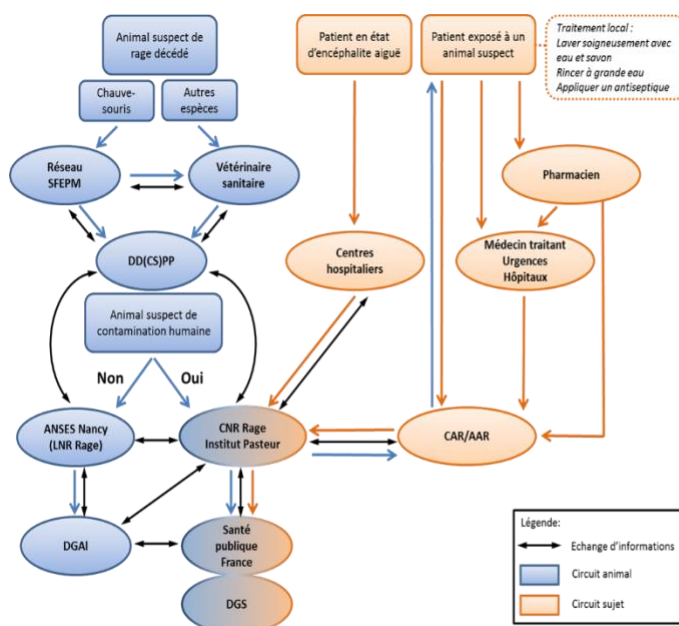


Figure 3 : Circuit de surveillance de la rage chez l'animal et de la prise en charge thérapeutique des expositions en France.



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

### 3.1.1 Circuit humain

#### 3.1.1.1 Suspensions de rage humaine

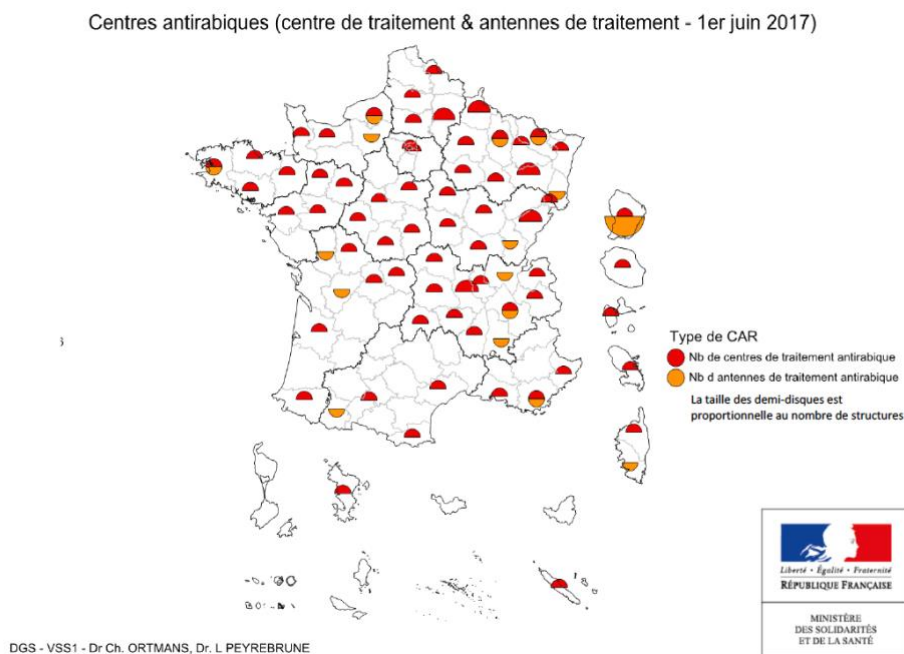
Le CNRR centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine (Fig. 2 et 3). Ces cas de suspicion sont communiqués directement au CNRR par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux voire internationaux. Ces suspicions concernent des patients présentant des troubles neurologiques d'étiologies indéterminées compatibles avec le diagnostic de rage, associés ou non à un antécédent de voyage à l'étranger ou à une exposition animale. Le CNRR intervient habituellement dans la démarche diagnostique d'une encéphalite d'origine indéterminée en deuxième voire troisième ligne des examens à visée étiologique. Les procédures d'alerte restent inchangées et sont décrites en Annexe 1.

#### 3.1.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

La prophylaxie de la rage humaine est délivrée en France par les CAR et les AAR (Fig. 2 et 3). A l'inverse des CAR, les AAR ne sont pas habilités à débiter un traitement antirabique mais peuvent prendre en charge la poursuite des traitements commencés dans les CAR. Actuellement, 70 CAR et 19 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, DGS/SD 5 C du 28 novembre 2007 et DGS/RI1/2016 du 5 janvier 2016 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) (Fig. 4).

**Figure 4 : Distribution des CAR/AAR sur le territoire français en 2017**

(Source : Dr Ortman, Sous-direction de la Prévention des Risques Infectieux, Direction Générale de la Santé)



Les CAR et les antennes sont répartis en majorité dans les services de pathologie infectieuse (42%), dans les services d'urgences des Centres Hospitaliers (22%), dans les services de médecine interne (14%) 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. La surveillance de la rage humaine et de sa prophylaxie est effective en France depuis 1982. La collaboration des CAR avec le CNRR permet l'édition annuelle d'un Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France (cf. Chapitres 3.2.1.2 et 5.1)

### 3.1.2 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. Ces prélèvements correspondent habituellement à **près de 80% des suspicions animales en France (source ANSES-Nancy)**. 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.

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 LVD et des DDPP (ou DDCSPP). La dernière enquête concerne la période 2020-21, et a été mise en œuvre en janvier 2022. Un taux de réponse de 73,3% des départements contactés a été noté. Parmi ces derniers, **le taux de satisfaction au regard des délais de rendu de résultats était de 64,1%**. Le contenu disponible sur notre site internet était jugé satisfaisant pour 69,6% des départements. Enfin, 63% de nos correspondants étaient satisfaits de la mise en place de la transmission dématérialisée des résultats de diagnostic de rage animale.

En effet, afin de répondre aux exigences de qualité de transmission des résultats du diagnostic de la rage animale en termes de sécurité et rapidité de diffusion, et de répondre aux demandes des LVD et DDPP (ou DDCSPP) qui étaient de plus en plus nombreux à abandonner les transmissions par télécopie, le CNRR a décidé de modifier son circuit de diffusion des résultats de rage animale à partir de novembre 2020. Les résultats négatifs sont depuis cette date transmis par la solution BlueFiles (transmission chiffrée de bout en bout et sécurisée) dès la validation biologique, le niveau de sécurité et confidentialité choisi pour le téléchargement des résultats par les LVD et DDPP (ou DDCSPP) est le niveau élevé (création de compte par le client). Les transmissions par fax et par courrier des résultats ne sont plus réalisées. La procédure d'alerte pour les résultats positifs n'est quant à elle pas modifiée (communication en urgence des résultats par téléphone et mail d'alerte). L'enquête satisfaction-client pour les années 2022-23 sera menée au cours de l'année 2024.

## 3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques de la rage

### 3.2.1 Circuit humain

#### 3.2.1.1 Suspensions de rage humaine

Aucun cas positif de rage n'a été diagnostiqué pour un patient hospitalisé en 2022 en France. Pour mémoire, le dernier diagnostic de rage humaine avait été confirmé par le CNRR en 2020 chez un patient adulte décédé au CHU de Limoges en août 2019 dans un tableau d'encéphalite. Le diagnostic de rage n'avait pas été évoqué par les cliniciens pendant le séjour en réanimation du patient et le diagnostic a été porté dans le cadre d'un programme de métagénomique clinique (convention entre

l'Hôpital Necker et l'Institut Pasteur) visant à identifier les étiologies des encéphalites non documentées grâce à l'analyse de prélèvements *post-mortem*. Le typage moléculaire réalisé sur le gène complet de la nucléoprotéine virale avait confirmé l'infection par un lyssavirus de l'espèce *European bat 1 lyssavirus* (EBLV-1), de sous-type a, et appartenant au cluster A2 incluant des souches originaires du Limousin (Troupin et al., Genome Biol Evol, 2017).

Pour rappel, le dernier cas de rage humaine contractée en France métropolitaine remonte à 1924 alors 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 hématophages d'Amérique latine).

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

(\* cas de 2016 analysé rétrospectivement en 2017)

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	Greffe 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	?
2017*	M	41	Bangladesh	Chien
2017	M	10	Sri Lanka	Chien
2019	M	59	France	?

### 3.2.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

Le Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France en 2021 a été communiqué le 1<sup>er</sup> août 2022 et est disponible au lien suivant : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>.

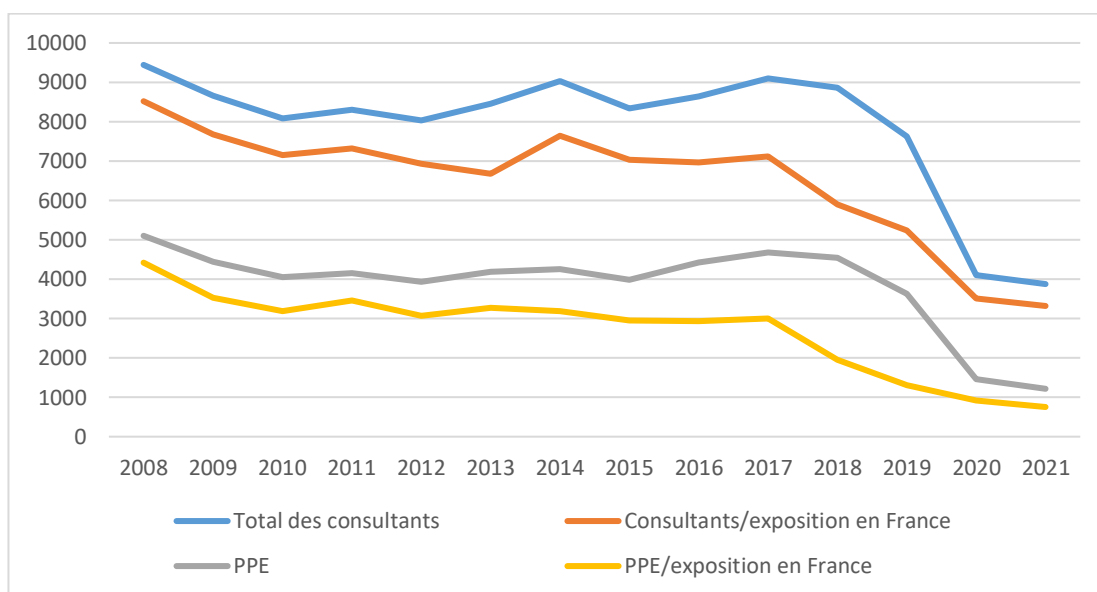
Les données complètes pour l'année 2022 ne sont pas encore disponibles. Pour l'année 2021, 60 CAR (sur un total de 70) ont directement transmis leurs données au CNRR. Les données de 9 AAR ont été transmises indirectement par l'intermédiaire de leur CAR de référence. Un total de 3876 patients consultant au moins à une reprise dans un CAR français a été enregistré avec :

- 1216 patients ayant reçu une prophylaxie post-exposition (PPE) (31,4%).
- 2627 patients non traités (67,8%).
- 33 patients « de passage » (0,9%) ce qui correspond à des patients qui, après avoir commencé la PPE dans un CAR, l'ont poursuivie dans un autre centre ou antenne.

On observe depuis 2017 une diminution progressive du nombre de consultants et de patients ayant reçus une PPE (Figure 5). Le nombre de PPE délivrées à la suite d'une exposition en France est ainsi passé de 2295 en 2017 à 753 en 2021, soit une diminution de 67%. Cette diminution des prophylaxies est à mettre en lien avec la communication de l'avis du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) relatif au traitement post-exposition de la rage. Ce projet de recommandations a en effet été présenté dès 2017 à l'occasion de la Journée des Centres Antirabiques puis aux Journées Nationales d'Infectiologie en 2019. Pour mémoire, cet avis recommande de ne pas administrer de PPE après exposition à un animal domestique sur le territoire français hors Guyane, y compris si l'animal ne peut pas bénéficier d'une surveillance vétérinaire.

Les expositions survenues hors de France ont également été marquées par une diminution nette depuis 2020 en lien avec les restrictions de déplacements internationaux dues à la pandémie COVID-19. En 2021, seulement 523 consultations dans un CAR ont eu lieu à la suite d'une exposition à l'étranger donnant lieu à 463 (88,5%) PPE.

**Figure 5 : Evolution du nombre de patients consultants dans un CAR ou une AAR et du nombre de PPE délivrées (2008 à 2021)**



### Conclusion

On note un impact net des recommandations d'indication de PPE publiées par le HCSP en 2020 sur le nombre total de consultations dans les CAR et sur les prescriptions de PPE chez les patients



exposés en France en 2021. Ces modifications des pratiques reflètent la très bonne connaissance de l'épidémiologie de la rage en France par les médecins exerçant dans les CAR et AAR, leur adhésion aux recommandations et leur volonté de faire évoluer les pratiques.

### 3.2.2 Circuit animal

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. Bien que la France ait ainsi acquis le statut de pays indemne de la rage canine des mammifères terrestres non volants dès 2001, ce dernier est régulièrement menacé au travers de la circulation ou de l'importation illégale d'animaux non protégés originaires de zones d'enzootie, notamment celles situées en Afrique du Nord. Ainsi, le CNRR a détecté en octobre 2022 un cas de rage chez un chien de type croisé Husky demeurant dans un refuge à Evry en Essonne. Cet animal, avait été importé illégalement depuis le Maroc puis abandonné dans un refuge où il a séjourné pendant toute la période de contagiosité. Le typage moléculaire a établi qu'il s'agissait d'un lyssavirus appartenant à l'espèce virus de la rage (*Rabies lyssavirus*), du clade phylogénétique Cosmopolitan et de la lignée phylogénétique Africa 1. Plus précisément, ce virus était très proche phylogénétiquement des isolats circulant au Maroc, et notamment de séquences d'isolats ayant été retrouvés dans une région assez large incluant les villes de Casa, Benslimane, Settat, Agadir et Chichaoua. En parallèle, le CNRR a reçu et traité en 2022 un total de **61 autres prélèvements d'animaux importés dont 20 illégalement** (selon les indications mentionnées sur les commémoratifs associés aux prélèvements). Parmi l'ensemble de ces 61 cas d'importation, 8 étaient indiquées comme originaires des pays du Maghreb (Tableau III).

Les chiroptères représentent toujours, en France métropolitaine, un risque de transmission de lyssavirus à l'homme, comme cela a été démontré durant l'année 2020 avec le diagnostic rétrospectif d'un patient décédé en août 2019 des suites d'une encéphalite rabique liée à une infection par un lyssavirus appartenant à l'espèce *Lyssavirus hamburg* (EBLV-1), circulant activement dans les populations de sérotines communes en France et en Europe. Ce risque de transmission existe également pour les autres mammifères terrestres non volant (cf cas de rage par lyssavirus EBLV-1 chez un chat domestique originaire du département de la Côte d'Or en mai 2020). En 2022, le CNRR a diagnostiqué deux chauves-souris positives sur le territoire français pour ce lyssavirus EBLV-1, de sous-type b, provenant de Saint Satur dans le Cher en août et de Ranspach dans le Haut-Rhin en décembre.

A titre informatif et afin de présenter une vue plus exhaustive de la situation épidémiologique de la rage des chiroptères en France, nous signalons dans ce rapport que le Laboratoire de la Rage et de la Faune Sauvage de L'Anses à Nancy a également identifié 9 chauves-souris positives par l'intermédiaire du réseau de surveillance passive au cours de l'année 2022. Il s'agissait de 8 sérotines communes provenant respectivement de Troyes dans l'Aube, de Nevoy dans le Loiret, de Ferté-Saint-Cyr dans le Loir-et-Cher, de Bringolo dans les Côtes d'Armor, de Saint-Amand-Montrond dans le Cher (2 spécimens), d'Abrets en Isère et de Besançon dans le Doubs, toutes retrouvées positives avec le lyssavirus EBLV-1b. De façon exceptionnelle, une pipistrelle de Nathusius originaire d'Erstein dans le Bas-Rhin a été retrouvée positive avec le lyssavirus EBLV1-a (Source ANSES-Nancy).

Enfin, les mouvements d'animaux exotiques augmentent les risques d'introduction de la rage en France. Ils représentent un risque d'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.

### 3.3 Surveillance de la résistance des lyssavirus à la prophylaxie médicale

Chaque année plus d'une centaine de patients consultent un CAR en France après avoir été exposés à une chauve-souris en métropole. Certains de ces patients pourraient être exposés à des chauves-souris enrégées confirmées en laboratoire. Or, l'isolement et la caractérisation de nouvelles espèces de lyssavirus circulant chez les chauves-souris en France et en Europe posent des problèmes potentiels de franchissement de la barrière d'espèce et d'infection de l'homme. Il est donc important de continuer à analyser la capacité de couverture vaccinale apportée par les vaccins antirabiques actuels vis-à-vis de ces nouvelles espèces de lyssavirus.

Les recommandations françaises concernant la vaccination préventive systématique de toutes les personnes travaillant avec des chauves-souris et concernant la PPE de toutes les personnes exposées aux chauves-souris restent inchangées (Haut Conseil de la santé publique, 2013, Lafeuille et al., 2005), mais une nouvelle analyse de ces recommandations à la lumière de ces nouvelles connaissances devrait être envisagée. Ceci est d'autant plus vrai que deux nouvelles espèces de lyssavirus, appartenant à des phylogroupes habituellement non couvert par la vaccination antirabique actuelle, ont été observées récemment en France ou en Europe de l'Ouest. Ce fut notamment le cas en 2018 en France avec la détection de l'espèce *Lyssavirus lleida* (LLEBV) en France métropolitaine, et en 2020 en Italie avec le diagnostic de rage chez un chat infecté par l'espèce *Lyssavirus caucasicus* (WCBV).

### 3.4 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

Il n'y a pas de résistance des lyssavirus aux anti-infectieux. Il existe cependant un problème de perte d'efficacité de la vaccination vis-à-vis des lyssavirus de chauves-souris circulant dans certaines régions du monde et en Europe et en France en particulier. C'est le cas de l'espèce *Lyssavirus caucasicus* (WCBV) et de l'espèce *Lyssavirus lleida* (LLEBV) isolées respectivement Italie et en France (cf. § 3.3)

### 3.5 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

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 (cf. chapitre 3.1.2.)

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>). Il participe aussi très activement à la surveillance de la rage au sein du réseau international des instituts Pasteur particulièrement en Asie et en Afrique.

Le CNRR contribue, en liaison avec le CCOMS Rage à la surveillance et au contrôle de la rage en Europe et plus généralement dans le monde :

- **Au niveau européen** : contribution à la surveillance de la rage en Europe, échange de données et collaborations avec les autres institutions nationales et européennes en charge de la rage.

- **Aide aux pays en développement, en particulier en Afrique et en Asie**, pour le contrôle de la rage par des actions de **formations** (cours et conférences sur la rage) et activité de **lobby** en collaboration avec des organisations internationales (OMS, OMSA, FAO, Alliance mondiale pour la rage, Réseau Pan-African Rabies Control Network (PARACON), réseau Rabies in West Africa (RIWA), réseau Middle East and Eastern Europe Rabies Expert Bureau (MeeREB), réseau international des instituts Pasteur, etc.). Plus particulièrement des actions sont menées en collaboration avec les autorités marocaine ainsi qu'avec l'Institut Pasteur du Cambodge et l'Institut Pasteur de Madagascar, qui sont les centres de référence nationaux pour la rage. Les membres du CNRR participent à un programme de recherche EDCTP (BlockRabies) coordonné par le Professeur Jakob Zinsstag (Swiss TPH, Basel, Suisse) visant à accroître la surveillance de la rage et l'accessibilité des populations humaines à la PPE au Mali et en Côte d'Ivoire par la mise en place d'un système de type « Block chain » (<https://research.pasteur.fr/fr/project/blockchain-high-coverage-rabies-post-exposure-prophylaxis-to-achieve-zero-human-rabies-deaths-in-africa-blockrabies/>). Enfin, Les membres du CNRR participent à un programme, de 5 ans démarré en 2022, d'aide aux autorités du Cameroun pour le contrôle de la rage. Ce programme financé par l'OMSA est coordonné par Hervé Bourhy. Ces actions effectuées en liaison étroites avec les autorités des différents pays contribuent à une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la rage dans ces pays, à la diminution du fardeau de la rage dans ces pays et par voie de conséquence à la réduction du risque d'importation de cas de rage en Europe et plus particulièrement en France. Ces programmes permettent aussi aux membres du CNRR d'identifier les problématiques de diagnostic et de surveillance de la rage en zone d'enzootie.

### 3.6 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

#### **Evaluation des connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français (Batkap).**

Une étude visant à évaluer les connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français a été lancée par le CNRR en 2022 en collaboration avec le Muséum National d'Histoire Naturelle (Julie Marmet) et l'Anses-Malzéville (Evelyne Picard-Meyer). Menée par questionnaire au sein du plus grand réseau de chiroptérologues pratiquant la capture de chauves-souris en France (réseau CACCHI), elle permettra de décrire les potentielles situations et expositions à risque de transmission de lyssavirus lors de ces activités, d'évaluer l'adhérence aux mesures préventives et d'identifier les difficultés et obstacles relatifs à ces mesures préventives dans le but d'améliorer le niveau de protection des chiroptérologues contre le risque d'infection à lyssavirus. Ce point est particulièrement important dans le contexte de l'émergence de nouveaux lyssavirus de chauves-souris posant des problèmes de protection croisée avec les vaccins.

## 4. Alertes

---

Trois diagnostics de rage animale ont été réalisés par le CNRR en 2022 et ont donné lieu à une procédure d'alerte. La procédure d'alerte n'a pas changé et est décrite en Annexe 1. Suite à ces déclarations de cas positifs, le CNRR a participé aux réunions de gestion de crise organisées par les différentes tutelles.

## 5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil

---

Le CNRR a délibérément choisi de rapporter ici ses activités d'enseignement et de formation car elles sont très spécifiques, s'adressent aux professionnels de santé responsables de la surveillance et du diagnostic de la rage ainsi que de la prise en charge thérapeutique des patients exposés, actions qui sont au cœur des missions du CNRR. Enfin ces activités ne sont liées à aucune fonction universitaire de ses membres.

### 5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

Ces activités de conseils et de d'expertise prennent de nombreuses formes.

#### **Réponses par téléphone et par courriel**

Le CNRR répond quotidiennement aux nombreuses demandes de renseignements et conseils émanant de personne 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 transmis par l'application BlueFiles: environ 2000/an). Les interrogations par courrier électronique sont faites à l'adresse [cnrrage@pasteur.fr](mailto:cnrrage@pasteur.fr). Sont regroupés sous cette adresse les membres du CNRR de formation diverse : médecin, vétérinaire, pharmacien. Pour les questions exclusivement médicales, une adresse arrivant uniquement à l'équipe médicale, garantissant ainsi la confidentialité pour les patients, est disponible à l'adresse : [consrage@pasteur.fr](mailto:consrage@pasteur.fr).

#### **Articles publiés dans la presse médicale et épidémiologique internationale (cf. chapitre 6.2)**

Ces articles visent à informer les professionnels de santé au travers de revues spécialisées dans le diagnostic et à la prophylaxie de la rage dans un contexte épidémiologique changeant :

- *Bourhy H, Dacheux L, Parize P. La rage et les lyssavirus. In : Référentiel en Microbiologie Médicale (REMIC) : Société Française de Microbiologie, Société Française de Mycologie Médicale et Société Française de Parasitologie, Remic 2022, Chapitre 98.*

#### **Journée des CAR**

Le CNRR organise périodiquement une journée d'information à destination des professionnels de santé des CAR. La dernière journée des Centres Antirabiques a été organisée début 2022 en distanciel. Cette journée de formation et d'échanges a rassemblé 61 participants et 10 intervenants. Le thème principal de la journée était la rage des chauves-souris, sujet d'actualité suite aux diagnostics d'infection à EBLV-1 réalisés en 2020 en France chez l'homme et chez le chat, ou au diagnostic d'infection à lyssavirus West Caucasian bat virus (*Lyssavirus caucasicus*, WCBV) réalisé chez un chat en Italie la même année. Les échanges entre participants ont été favorisés par la boîte de discussion qui permettait de poser des questions pendant les interventions et de partager des liens ou documents. Une session interactive ayant pour thème la vaccination après une exposition à une chauve-souris a également été réalisée (cas cliniques interactifs avec votes des participants). Cette journée a été enregistrée et est toujours disponible au lien suivant pour être (re)visionnée : <https://youtu.be/YKWWfUzH4zQ>

La prochaine journée des CAR aura lieu à l'Institut Pasteur fin 2023.

## Diffusion des données sur la prophylaxie de la rage chez l'homme

Les personnes autorisées des CAR et des organismes de tutelle (SpF, DGS) peuvent se connecter sur le site <https://epidemiopasteur.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 sont autorisées à rentrer directement leurs données sur l'application Voozanoo dédiée, les consulter et effectuer des analyses simples. Ils peuvent aussi accéder aux données générales du CNRR de l'année en cours ou précédente. En 2021, il a été utilisé par 81% des CAR pour saisir leurs données. Les données 2022 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/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>). 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 responsables des CAR.

## Cours, formations, évaluations

Ces cours et formations délivrés par des membres du CNRR sont labellisés par les universités. Ils contribuent de manière importante à la formation des nombreux médecins et vétérinaires qui y assistent.

- Diplôme inter-universitaire (DIU) de Vaccinologie, Université Claude Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, France, 14 mars 2022. « Vaccination contre la rage » (L. Dacheux).

- Master 2, Virologie moléculaire et pathogénèse, Université Paris-Diderot, France, 5 Octobre 2022 « Rhabdovirus » (H. Bourhy).

- Master Virologie, Université de Paris – Cours Pasteur Virologie fondamentale, 20 Octobre 2022, « Rabies virus » (H. Bourhy).

- Master 2, MBPV « mécanismes moléculaires et cellulaires des interactions hôtes micro-organismes », Université Paris Sud, France, 2 novembre 2022. « Physiopathologie de la rage » (H. Bourhy).

- Master SEMHA « Surveillance épidémiologiques des maladies humaines et animales ; CES Epidémiologie animale, Université de Montpellier-CIRAD, Montpellier, France, 17 Novembre 2022. « Le réseau d'épidémiosurveillance de la rage » (H. Bourhy).

- Cours Pasteur : Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque, Ecole Pasteur-CNAM de Santé Publique, Paris, 1 février 2022. « Rage et lyssavirus : aspects épidémiologiques, réservoirs et prévention » (H. Bourhy).

- Diplôme inter-universitaire (DIU) dermatologie infectieuse et tropicale, Sorbonne Université, Paris, 17 novembre 2022. « Conduite à tenir devant une morsure animale » (P. Parize).

- MOOC Global Health at the human-animal – ecosystem interface, Université de Genève, "Major Research Challenges & Opportunities in the fight against Rabies" (H. Bourhy, Institut Pasteur); "Research & Innovation: Examples from Institut Pasteur's fight against Rabies" (H. Bourhy) (<https://www.unige.ch/medecine/fr/enseignement1/formationcontinue/moocs/global-health-at-the-human-animal-ecosystem-interface/>).

- Cours international francophone de vaccinologie, Centre René Labusquière, Université de Bordeaux, 6 avril 2022. Vaccination rabique (H. Bourhy).

**Organisation d'un MOOC pour vaincre la rage (MOOC Rage) 8 novembre 2022 – 14 février 2023.**  
**Co-direction du cours : H. Bourhy et N. Tordo (<https://www.fun-mooc.fr/fr/cours/rabies/> ; <https://www.fun-mooc.fr/fr/actualites/5-raisons-de-suivre-la-formation-rage/>)**

Avec pour objectif de transmettre leurs connaissances et expériences, des chercheurs du CNRR et du Pasteur Network ont mis en place le MOOC « Rage ». Conçu dans le cadre d'un appel à financement de cours, ce MOOC rassemble 25 experts internationaux dont 6 du Pasteur Network II a été financé par le Pasteur Network, l'Institut Pasteur, l'Institut Pasteur du Cambodge et l'Institut Pasteur de Guinée.

Ce MOOC, composé de 7 chapitres abordant le contrôle de la rage tant chez les humains que chez les animaux dans le respect de l'approche One Health comporte des connaissances générales sur la maladie, telles que la virologie, l'épidémiologie, et le diagnostic ; une description des vaccins disponibles et de leurs stratégies vaccinales associées ; des perspectives thérapeutiques ; la présentation du rôle des organisations internationales dans l'objectif d'élimination d'ici 2030 et enfin des exemples concrets d'approche multidisciplinaire mis en place sur le terrain. Laurent Dacheux a contribué au chapitre « Diagnosis in humans », Hervé Bourhy aux chapitres « Introduction » et « Therapeutic perspectives : monoclonal antibodies ». Perrine Parize a assuré le rôle de community manager.

**Recus dans le cadre de la formation des médecins responsables des CAR**

Une journée de formation au CNRR est obligatoire pour tous les médecins responsables des CAR (circulaire ministérielle DGS/AP/2 N°1239, Note du 15 janvier 1987). Les docteurs CARLES et CUA du CAR de Nice ainsi que le Dr ROUSSET du CAR de Annonay ont été formés en 2022.

**Informations présentes sur le site internet**

Le site internet du CNRR est disponible à l'adresse <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage>. Les informations disponibles sur ce site comprennent le rappel des missions et des activités du CNR, les informations nécessaires à l'envoi des échantillons et les rapports d'activité et bulletins (rapport d'activité 2021 mis en ligne en août 2022). Ce site est actualisé environ 2 fois par an (dernière actualisation le 14 juin 2022).

## 5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

### Actions au niveau national

Le CNRR est régulièrement consulté par la DGS, SpF, la DGAI, HCSP 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>). Le CNRR participe aussi aux réunions de crise organisés par les différentes tutelles et faisant suite à la déclaration de cas positifs.

### Actions au niveau international

Le directeur du CNRR est aussi directeur du CCOMS Rage et membre du panel d'expert sur la rage de l'OMS. Ces différentes missions, regroupées au sein de l'unité LyEN de l'Institut Pasteur, permettent donc un suivi épidémiologique et fondamental de la rage à la fois au niveau national et 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 situé 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>). A la demande de certains centres hospitaliers situés dans des pays européens, ou extra européens notamment ceux ne bénéficiant pas de centre national 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. Aucune demande n'a été reçue au CNRR en 2022. Enfin, le CNRR contribue, en liaison avec le CCOMS Rage à la surveillance et au contrôle de la rage dans le monde :

- **Au niveau européen** : contribution à la surveillance de la rage en Europe, échange de données et collaborations avec les autres institutions nationales et européennes en charge de la rage.
- **Aide aux pays en développement, en particulier en Afrique et en Asie**, pour le contrôle de la rage par des actions de **formations** (cours et conférences sur la rage) et actions de **lobby** en collaboration avec des organisations internationales (OMS, OMSA, FAO, Alliance mondiale pour la rage, Réseau Pan-African Rabies Control Network (PARACON), réseau Rabies in West Africa (RIWA), réseau Middle East and Eastern Europe Rabies Expert Bureau (MeeREB), 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.
- **Collaboration avec les institutions internationales impliquées dans le contrôle de la rage** Strengthening international engagement to support the Zero by 30 Global Strategic Plan (Zero by 30) , 13th Meeting of the Partners for Rabies Prevention Fondation Merieux Les Pensières, Center for Global Health, Veyrier-du-Lac, France, 13-15 June 2022 (H. Bourhy)

### Enseignements internationaux

Le CNR collabore avec l'unité LyEN et le CCOMS à l'organisation d'un cours international sur la surveillance et le contrôle de la rage. Ce cours est dirigé par Hervé Bourhy et Perrine Parize. Il est réalisé en collaboration avec l'OMS, l'Université de Lausanne, Suisse, la fondation HSET, le réseau international des instituts Pasteur, l'OMSA et avec la participation active de la FAO et de l'Alliance mondiale pour la lutte contre la rage (GARC). La 6ème édition a eu lieu en Côte d'Ivoire en 2022. La prochaine sera organisée au Cameroun en 2023. Il s'agit aujourd'hui du cours de référence pour le contrôle de la rage destiné aux acteurs de santé publique, au niveau mondial ([https://www.pasteur.fr/fr/enseignement/programmes-cours/cours-pasteur?id\\_cours=32178](https://www.pasteur.fr/fr/enseignement/programmes-cours/cours-pasteur?id_cours=32178)).

## 5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)

Les médias trouvent enfin auprès du CNRR une source d'informations fiables et régulièrement mises à jour. Le CNRR contribue au travers des médias à l'information du public. Des communications ont été réalisées par voie de presse et au travers du site Internet du CNRR, suite notamment au cas de rage identifié en 2022 chez un chien positif importé du Maroc, avec une interview pour Le Parisien (Perrine Parize, Laurent Dacheux, 28/10/22), BFM Paris (Laurent Dacheux, 28/10/22) et 30 millions d'amis (Laurent Dacheux, 03/11/22).



## 6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR

---

### 6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Etude des circonstances de contact à risque de transmission de lyssavirus entre les chauves-souris et l'homme sur le territoire français

L'étude de la rage des chauves-souris est un sujet qui est développé depuis longtemps au sein de l'Unité LyEN et au CNRR en particulier. Les contacts entre l'homme et les chauves-souris ne sont pas rares notamment en raison du caractère anthrophophile de certaines espèces européennes. Cependant le risque de transmission des lyssavirus à l'homme par les chauves-souris est très mal connu du grand public. Cette mauvaise perception du risque est probablement responsable de comportements inadaptés : manipulation de chauves-souris sans protection, absence de signalement d'une chauve-souris malade ou morte aux services vétérinaires, absence de consultation dans un centre antirabique après une exposition à une chauve-souris. Le premier cas de rage humaine due à un lyssavirus de chauve-souris a été diagnostiqué en France (cf ci-dessous). Dans ce cadre, nous avons aussi souhaité analyser le risque d'exposition aux lyssavirus des chiroptérologues.

- **Premier cas d'encéphalite virale en Europe de l'Ouest et en France dû à virus EBLV-1**

Le lyssavirus de la chauve-souris européenne de type 1 (EBLV-1), un virus apparenté au virus de la rage, est endémique chez les chauves-souris européennes. Aucun cas humain n'a encore été signalé en Europe occidentale. Un patient de 59 ans sans antécédent particulier est décédé d'une encéphalite. Une colonie de chauves-souris vivait dans une dépendance de sa maison. Aucun diagnostic n'a été porté en utilisant les procédures standard. La rage n'avait pas été évoqué. Le diagnostic a finalement été porté par séquençage de nouvelle génération dans le cadre d'un programme de recherche sur les agents d'encéphalites non étiquetées, et confirmé par les techniques habituelles au sein du CNRR. Ce cas souligne la méconnaissance des risques liés aux contacts avec les chauves-souris et rappelle qu'il est fortement conseillé aux personnes exposées aux chauves-souris de se rendre dans un centre antirabique afin d'y recevoir les soins appropriés.

- *Regnault B, Evrard B, Plu I, Dacheux L, Troadec E, Cozette P, Chrétien D, Duchesne M, Vallat JM, Jamet A, Leruez M, Pérot P, Bourhy H, Eloit M, Seilhean D. First Case of Lethal Encephalitis in Western Europe Due to European Bat Lyssavirus Type 1. Clin Infect Dis. 2022 Feb 11;74(3):461-466. doi: 10.1093/cid/ciab443. PMID: 33991184*

- **Evaluation des connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français (Batkap)**

Une étude visant à évaluer les connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français a été lancée par le CNRR en 2022 en collaboration avec le Muséum National d'Histoire Naturelle (Julie Marmet) et l'Anses-Malzéville (Evelyne Picard-Meyer). Menée par questionnaire au sein du plus grand réseau de chiroptérologues pratiquant la capture de chauves-souris en France (réseau CACCHI), elle permettra de décrire les potentielles situations et expositions à risque de transmission de lyssavirus lors de ces activités, d'évaluer l'adhérence aux mesures préventives et d'identifier les difficultés et obstacles relatifs à ces mesures préventives dans le but d'améliorer le niveau de protection des chiroptérologues contre le risque d'infection à lyssavirus. Cette étude est encore en cours.

## Sur la piste de la thérapie de la rage

L'infection par le virus de la rage est mortelle à près de 100 % si elle n'est pas traitée et tue plus de 50 000 personnes chaque année, dont de nombreux enfants. Cette infection peut être efficacement prévenue par la prophylaxie post-exposition (PEP), composée de vaccins et d'immunoglobulines antirabiques (RIG) ; cependant, aucun traitement n'existe pour la rage symptomatique. Le protocole PEP fait face à des obstacles d'accès et de mise en œuvre dans des contextes à ressources limitées, qui pourraient être partiellement surmontés en remplaçant les RIG par des anticorps monoclonaux (mAbs). Les mAbs offrent des coûts inférieurs de production, une disponibilité d'approvisionnement constante, un stockage/stabilité à long terme et un profil de sécurité amélioré. Nous avons résumé les principales caractéristiques des différents mAbs disponibles contre la rage, en nous concentrant sur leur application dans la PPE et en soulignant leur potentiel dans une nouvelle approche thérapeutique.

Ensuite, nous avons rapporté la structure de la glycoprotéine du virus rabique obtenue par cryo-microscopie électronique. La structure correspond à la forme trimérique complexée avec RVA122, un anticorps humain puissant neutralisant. RVA122 se lie à un épitope quaternaire au sommet de la spicule de glycoprotéine, stabilisant les protomères de glycoprotéine dans un état de conformation de type préfusion. Ce travail permet de révéler les interactions entre les monomères, et les interactions entre les boucles de fusion à la base de la glycoprotéine. Ces résultats fournissent une base de connaissances à partir desquelles il apparaît possible de développer des vaccins antirabiques améliorés basés sur des trimères de glycoprotéine stabilisés dans une conformation de préfusion.

- de Melo GD, Hellert J, Gupta R, Corti D, Bourhy H. Monoclonal antibodies against rabies: current uses in prophylaxis and in therapy. *Curr Opin Virol.* 2022 Apr;53:101204. doi: 10.1016/j.coviro.2022.101204. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35151116
- Callaway HM, Zyla D, Larrous F, de Melo GD, Hastie KM, Avalos RD, Agarwal A, Corti D, Bourhy H, Saphire EO. Structure of the rabies virus glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Sci Adv.* 2022 Jun 17;8(24):eabp9151. doi: 10.1126/sciadv.abp9151. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35714192

## Susceptibilité des cellules du système nerveux central vis-à-vis du virus rabique

Les susceptibilités et les réponses immunitaires des types de cellules du système nerveux central ont été comparées à la suite de l'infection avec deux souches de virus rabique, Tha et sa variante atténuée Th2P-4M, mutée sur la phospho- (protéine P) et la protéine de matrice (protéine M). Ce travail a démontré que le virus rabique se réplique dans les neurones et les astrocytes dérivés de cellules souches humaines, mais ne parvient pas à infecter la microglie dérivée d'iPSC humaine. De plus, nous avons observé des différences majeures dans les profils de transcription et la quantification des niveaux de protéines intracellulaires entre les réponses immunitaires antivirales médiées par les neurones, les astrocytes (IFNB1, CCL5, CXCL10, IL1B, IL6 et LIF) et la microglie (CCL5, CXCL10, ISG15, MX1, et IL6) lors de l'infection par le virus Tha. Nous montrons également que les protéines P et M de Tha contribuent à l'évasion des réponses de l'hôte contrôlées par les voies NF- $\kappa$ B et JAK-STAT dans les types de cellules neuronales contrairement aux cellules gliales, expliquant potentiellement le fort tropisme spécifique du virus rabique pour les neurones. L'ensemble de ces résultats fournit de nouvelles informations sur le tropisme du virus rabique et montre l'intérêt d'étudier l'interaction entre les différents types de cellules du système nerveux central au cours de l'infection par le virus rabique.

- Feige L, Kozaki T, Dias de Melo G, Guillemot V, Larrous F, Ginhoux F, Bourhy H. Susceptibilities of CNS Cells towards Rabies Virus Infection Is Linked to Cellular Innate Immune Responses. *Viruses.* 2022 Dec 29;15(1):88. doi: 10.3390/v15010088. PMID: 36680128

## Dynamique de persistance et de diffusion de la rage canine en Afrique

Les travaux sur la compréhension de la dynamique de persistance et de diffusion de la rage canine en Afrique ont été poursuivis.

- Mauti S, Voupapwoe G, Bonas S, Kamara V, Bourhy H, Gourlaouen M, De Benedictis P, Zinsstag J, Dacheux L. Complete Genome Sequences of Five Rabies Virus Strains Obtained from Domestic Carnivores in Liberia. *Microbiol Resour Announc.* 2022 Jan 20;11(1):e0104721. doi: 10.1128/mra.01047-21.
- Pyana PP, Mbilo C, Lannoy J, Bonas S, Luntadila B, Kabongo JB, Ngayi Lukusa I, Ntunuanga L, Zinsstag J, Mauti S, Dacheux L. Nearly Complete Genome Sequences of Eight Rabies Virus Strains Obtained from Domestic Carnivores in the Democratic Republic of the Congo. *Microbiol Resour Announc.* 2022 Jan 20;11(1):e0110921. doi: 10.1128/MRA.01109-21.

## 6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

### Publications nationales

- Bourhy H, Dacheux L, Parize P. La rage et les lyssavirus. Remic 2022, Chapitre 98.

### Publications internationales

- Kuhn JH, Adkins S, Alkhovsky SV, Avšič-Županc T, Ayllón MA, Bahl J et al. 2022 taxonomic update of phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. *Arch Virol.* 2022 Dec;167(12):2857-2906. doi: 10.1007/s00705-022-05546-z. PMID: 36437428.
- Walker PJ, Bigarré L, Kurath G, Dacheux L, Pallandre L. Revised Taxonomy of Rhabdoviruses Infecting Fish and Marine Mammals. *Animals (Basel).* 2022 May 26;12(11):1363. doi: 10.3390/ani12111363. PMID: 35681827.
- Mauti S, Voupapwoe G, Bonas S, Kamara V, Bourhy H, Gourlaouen M, De Benedictis P, Zinsstag J, Dacheux L. Complete Genome Sequences of Five Rabies Virus Strains Obtained from Domestic Carnivores in Liberia. *Microbiol Resour Announc.* 2022 Jan 20;11(1):e0104721. doi: 10.1128/mra.01047-21.
- Pyana PP, Mbilo C, Lannoy J, Bonas S, Luntadila B, Kabongo JB, Ngayi Lukusa I, Ntunuanga L, Zinsstag J, Mauti S, Dacheux L. Nearly Complete Genome Sequences of Eight Rabies Virus Strains Obtained from Domestic Carnivores in the Democratic Republic of the Congo. *Microbiol Resour Announc.* 2022 Jan 20;11(1):e0110921. doi: 10.1128/MRA.01109-21.
- de Melo GD, Hellert J, Gupta R, Corti D, Bourhy H. Monoclonal antibodies against rabies: current uses in prophylaxis and in therapy. *Curr Opin Virol.* 2022 Apr;53:101204. doi: 10.1016/j.coviro.2022.101204. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35151116
- Callaway HM, Zyla D, Larrous F, de Melo GD, Hastie KM, Avalos RD, Agarwal A, Corti D, Bourhy H, Sapphire EO. Structure of the rabies virus glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Sci Adv.* 2022 Jun 17;8(24):eabp9151. doi: 10.1126/sciadv.abp9151. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35714192
- Feige L, Kozaki T, Dias de Melo G, Guillemot V, Larrous F, Ginhoux F, Bourhy H. Susceptibilities of CNS Cells towards Rabies Virus Infection Is Linked to Cellular Innate Immune Responses. *Viruses.* 2022 Dec 29;15(1):88. doi: 10.3390/v15010088. PMID: 36680128
- Regnault B, Evrard B, Plu I, Dacheux L, Troadec E, Cozette P, Chrétien D, Duchesne M, Vallat JM, Jamet A, Leruez M, Pérot P, Bourhy H, Eloit M, Seilhean D. First Case of Lethal Encephalitis in Western Europe Due to European Bat Lyssavirus Type 1. *Clin Infect Dis.* 2022 Feb 11;74(3):461-466. doi: 10.1093/cid/ciab443. PMID: 33991184

### Conférences nationales et internationales sur invitation

- 13th Workshop for Rabies, Warsaw, Poland (organized by the European Union Reference Laboratory for Rabies, Anses-Nancy), 15 June 2022. "Human rabies: the diagnostic challenge" (L. Dacheux).
- Webinaire Chiroptères et veille sanitaire - Etat des connaissances et implications pour la conservation des espèces, jeudi 24 novembre 2022 : « Outils de laboratoire pour l'étude des pathogènes de chauves-souris: Exemples appliqués aux lyssavirus » (L. Dacheux).
- Webinaire Chiroptères et veille sanitaire - Etat des connaissances et implications pour la conservation des espèces, jeudi 24 novembre 2022 : « Etat des lieux de la surveillance de la rage des chauves-souris en France métropolitaine » (E. Picard-Meyer, A. Servat, L. Dacheux).
- 6e Cours international sur la surveillance et le contrôle de la rage, Bingerville, Côte d'Ivoire, 7 avril 2022. « Choix et importance des prélèvements dans le diagnostic biologique de la rage » (L. Dacheux)
- 6e Cours international sur la surveillance et le contrôle de la rage, Bingerville, Côte d'Ivoire, 7 avril 2022. « Les techniques de diagnostic de la rage : détection des antigènes, détection du virus » (L. Dacheux)
- Webinaire REMIC, 15 décembre 2022. « La rage et les lyssavirus » (L. Dacheux, P. Parize)
- Journée scientifique du département de virologie de l'Institut Pasteur d'Algérie, Alger, 20 septembre 2022. « Importance des zoonoses virales et focus sur la rage » (H. Bourhy)
- The last word belongs to microbes. Celebrating the 2000th anniversary of the birth of Louis Pasteur, 29-30 novembre, 2022. "New developments in rabies post-exposure prophylaxis and therapy" (H. Bourhy)
- 23<sup>ème</sup> Journées Nationales d'Infectiologie, Bordeaux, 16 juin 2022. « Rage et chauves-souris, la situation en France et en Europe » (H. Bourhy)

## 7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux

---

Le CNRR a 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 de la rage, le laboratoire de référence de l'OMSA pour la rage, et le CCOMS pour la recherche et le management en matière de lutte contre les zoonoses.

### **Investigation autour de cas animaux susceptibles d'être éventuellement à l'origine de cas humains**

Un accord de collaboration entre le CNRR et l'Anses-Nancy a été mis en place pour assurer la continuité du diagnostic de la rage animale lors des entretiens respectifs de leur P3. En 2022, aucun échange de prélèvements animaux n'a eu à être entrepris.

### **Participation au réseau de surveillance épidémiologique de la rage en France et échange de données épidémiologiques**

Au travers de 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.

### **Comparabilité des méthodes analytiques**

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

### **Etudes communes**

Une étude (BatKap) visant à évaluer les connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français a été lancée par le CNRR en 2022 en collaboration avec le Muséum National d'Histoire Naturelle (Julie Marmet) et l'Anses-Malzéville (Evelyne Picard-Meyer). Menée par questionnaire au sein du plus grand réseau de chiroptérologues pratiquant la capture de chauves-souris en France (réseau CACCHI), elle permettra de décrire les potentielles situations et expositions à risque de transmission de lyssavirus lors de ces activités, d'évaluer l'adhérence aux mesures préventives et d'identifier les difficultés et obstacles relatifs à ces mesures préventives dans le but d'améliorer le niveau de protection des chiroptérologues contre le risque d'infection à lyssavirus.

## 8. Programme d'activité pour les années 2023-2024

---

### 8.1 Du diagnostic au rôle d'alerte : le CNRR comme maillon initial de la surveillance de la rage

De par son expérience acquise dans le domaine du diagnostic et de la lutte contre la rage, le CNRR possède une organisation, une structure, une méthodologie et une compétence technique adaptées lui permettant de répondre à chacune des demandes formulées dans le cahier des charges spécifié lors de l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence pour la période 2017-2022 (tel que décrit dans l'Annexe 1), tout en assurant la traçabilité et la qualité des réponses données. Ainsi au cours de la période 2021-2022, le CNRR maintiendra son expertise technique dans le domaine du diagnostic de la rage humaine et animale en France. Il continuera également à jouer son rôle central dans la surveillance de la rage en France et dans le processus d'alerte en cas de diagnostic positif, dont l'efficacité a été démontrée à de nombreuses reprises.

### 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 et à la caractérisation des isolats de lyssavirus ainsi identifiés. Les objectifs majeurs dans ce domaine du CNRR au cours de la période 2023-2024 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. Il poursuivra son engagement dans la démarche d'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 *intra-vitam* et *post-mortem* de la rage humaine (techniques FAT, RTCIT, RT-PCR en temps réel et RFFIT). Au cours de l'année 2023, le CNRR incorporera la technique ELISA de dosage des anticorps IgG antirabiques humains sériques (kit Platélia, BioRad) dans la liste de ses techniques accréditées par le Cofrac selon le référentiel ISO 15189.

### 8.3 Contribution à la surveillance et rôle d'alerte : le CNRR comme maillon essentiel pour l'alerte

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 2021-2022 les mesures d'urgence mises en place, telles que :

- la diffusion de notes d'informations par courriel, à destination des CAR,
- la participation aux réunions téléphoniques organisées par la DGS, SpF, les ARS 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](mailto: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 en dehors des heures ouvrables.

## 8.4 Conseil

### Mesures générales

A la demande des organismes officiels (DGS, Comité Technique des Vaccinations, HAS 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. Le CNRR poursuivra en 2023 et 2024 ses fonctions de conseils dans le cadre des saisines éventuelles de la HAS et du HCSP.

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.

### 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-cnr/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 la généralisation de l'utilisation de ce dernier logiciel au sein des CAR et ainsi de faciliter la mise à disposition des données et une meilleure réactivité.

### 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 des années 2023 et 2024, 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. Cette information sera notamment réalisée au travers de l'étude BatKap, organisée en collaboration avec le Muséum National d'Histoire Naturelle (Julie Marmet) et l'Anses-Malzéville (Evelyne Picard-Meyer), et qui vise à évaluer les connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français.

Cette étude est menée par questionnaire au sein du plus grand réseau de chiroptérologues pratiquant la capture de chauves-souris en France (réseau CACCHI) sont de décrire les potentielles situations et expositions à risque de transmission de lyssavirus lors de ces activités, d'évaluer l'adhérence aux mesures préventives et d'identifier les difficultés et obstacles relatifs à ces mesures préventives dans le but d'améliorer le niveau de protection des chiroptérologues contre le risque d'infection à lyssavirus. Cette étude est menée par questionnaire au sein du plus grand réseau de chiroptérologues pratiquant la capture de chauves-souris en France (réseau CACCHI) et permettra de décrire les potentielles situations

et expositions à risque de transmission de lyssavirus lors de ces activités, d'évaluer l'adhérence aux mesures préventives et d'identifier les difficultés et obstacles relatifs à ces mesures préventives dans le but d'améliorer le niveau de protection des chiroptérologues contre le risque d'infection à lyssavirus.

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.

## Coordination entre le CNRR et les CAR

Les responsables du CNRR continueront à assurer des fonctions de conseil auprès 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.

Le CNRR s'attachera plus particulièrement au cours de la période 2023-2024 à élaborer en concertation avec la DGS un modèle de formation initiale et continue, en ligne, sur la prophylaxie de la rage humaine en France à destination des personnels de santé des CAR.

Enfin, la 11ème journée des CAR organisée par le CNRR s'est déroulé le 12 janvier 2023. La prochaine sera organisée fin 2023.

## 8.5 Activités de recherche en lien avec le CNRR

Le CNRR poursuivra en 2023-2024 les thématiques de recherche décrites dans le Chapitre 6.1 (Travaux de recherche) et plus spécifiquement les thématiques listées ci-dessous :

- Amélioration de l'accès à la PPE
  - Développement d'un système blockchain d'approvisionnement pour les populations défavorisées dans les pays en développement,
  - Analyse de la réponse sérologique à long terme des patients ayant reçu un schéma court de PPE par voie ID en 3 doses
- Renforcement de la surveillance dans les pays en développement : développement, évaluation et mise en place d'outils de diagnostic rapides et applicables en condition de terrain
- Compréhension de la dynamique de persistance et de diffusion de la rage canine en Afrique
- Analyse des lyssavirus de chauves-souris
  - Cartographie de la diversité génétique de ces virus au sein des chiroptères,
  - Compréhension des mécanismes naturels de diffusion de ces virus au sein des colonies,
  - Evaluation du risque de transmission à l'homme (par des études de séroprévalence et de détection moléculaire),
  - Analyse des mécanismes d'infection en modèle cellulaire.

# 1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

---

## 1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

L'arrêté du 7 mars 2017 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 spécifiques, défini par l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence, demande au CNRR de respecter les missions définies par le décret N°2016-806 du 16 juin 2016, et plus spécifiquement:

### 1. Expertise

- en établissant le diagnostic de rage pour tout cas humain suspecté et pour tout animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme ;
- en définissant les conditions de délocalisation du diagnostic primaire dans les laboratoires disposant d'un laboratoire P3 ;

### 2. Conseil

- en apportant son expertise aux centres antirabiques ;
- en contribuant à l'évaluation de la politique vaccinale.

### 3. Contribution à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'agence nationale de santé publique

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

### 4. Contribution à l'alerte

- en signalant sans délai à l'agence nationale de santé publique 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.

L'activité de surveillance épidémiologique de la rage animale est confiée à l'Institut Pasteur au titre de l'article R22-36 du code rural, du décret 2003-768 du 1<sup>er</sup> août 2003 relatif à la partie réglementaire du livre II du code rural et paru au JO du 07/08/03 qui indique la destination des animaux suspects de contamination humaine, et par l'arrêté du 1<sup>er</sup> mars 2002 paru au JO du 09/03/02 signé par le Ministre en charge de la santé, fixant la liste des organismes chargés des examens relatifs au diagnostic de la rage sur les animaux suspects d'être à l'origine de la contamination humaine et spécifiant l'Institut Pasteur.



## 1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

### 1.2.1 Organigramme général

**Figure A1 : Organigramme général du CNRR (cf. page 11).**

Le CNRR est localisé à l'Institut Pasteur à Paris au sein du Département « Infection et Epidémiologie », dans l'unité LyEN 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 janvier 2015, le Dr. Méd. Perrine Parize a rejoint à mi-temps l'équipe du CNRR en y assurant les fonctions de directrice adjointe et en prenant en charge les activités de conseil, de coordination et de formation des médecins des CAR, d'analyse des pratiques concernant la prophylaxie de la rage humaine en France et de recherche clinique sur les protocoles de vaccination.

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 Il répond également aux demandes de formation des médecins des CAR, notamment concernant la prophylaxie de la rage humaine en France et dans le monde.

### 1.2.2 Effectif par catégorie de fonction

**Tableau A1: Effectif par catégorie de fonctions.**

*Abréviation : ETP = équivalent temps plein*

	Sci./biol.	Ing.	Tech	Ag. Tech.	Adm.
Effectif de la structure de Recherche <i>(Nombre de postes)</i>	3	1	3	0	1
<b>Dont pour le CNR (en Equivalent Temps Plein ETP estimés)</b>	1	0,1	2,2	0	0,50

### 1.2.3 Personnel technique

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

- Un ingénieur de recherche
- Trois techniciens supérieurs titulaires d'un BTS
- Une assistante administrative

### 1.2.4 Personnel cadre

Le personnel cadre est composé d'un directeur Hervé BOURHY (docteur vétérinaire, docteur d'université, autorisé par le Ministre de la Santé à exercer la biologie médicale depuis 2001), d'un directeur adjoint, Laurent DACHEUX (docteur en pharmacie, docteur d'université) responsable des activités de laboratoire, et d'une directrice adjointe Perrine PARIZE (docteur en médecine) responsable des activités médicales en relations avec les centres antirabiques. La hauteur de la prise en charge financière allouée Santé publique France pour chacun des membres de ce personnel cadre en termes d'ETP en lien avec les activités du CNRR est respectivement de 0,1 ETP (Hervé BOURHY), 0,5 ETP (Laurent DACHEUX) et 0,4 ETP (Perrine PARIZE). Leurs curriculum vitae sont retrouvés ci-dessous:

## 1.3 Locaux et équipements

Il n'y a pas de local spécifique pour le CNRR. La description qui suit concerne donc les locaux de l'Unité LyEN qui héberge le CNRR.

### 1.3.1 Locaux

Le CNRR est hébergé à l'Institut Pasteur, 28 rue du Docteur, Roux, 75724 Paris cedex 15, au sein du bâtiment Lwoff, à l'exception du laboratoire P3 situé dans le bâtiment Nocard.

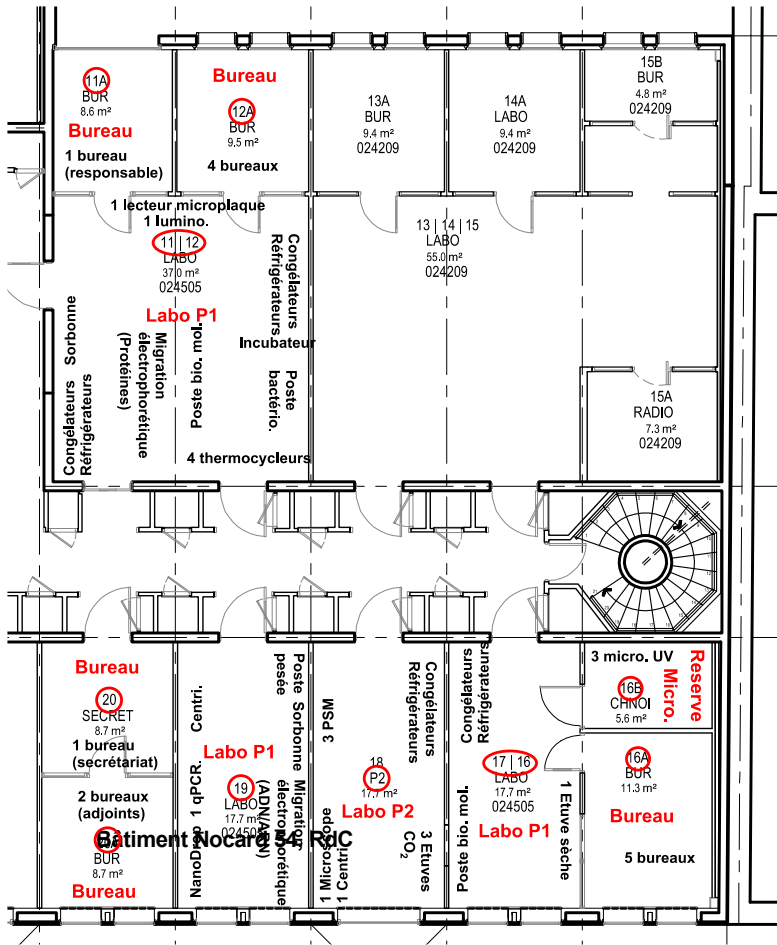
#### ***Locaux administratifs :***

- Bureaux pour les 7 personnes (3 techniciens et 3 cadres et 1 administratif)

#### ***Laboratoires :***

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

Figure 7 : Plans des locaux de l'unité LyEN (utilisés par le CNRR) et du laboratoire de confinement de niveau 3.



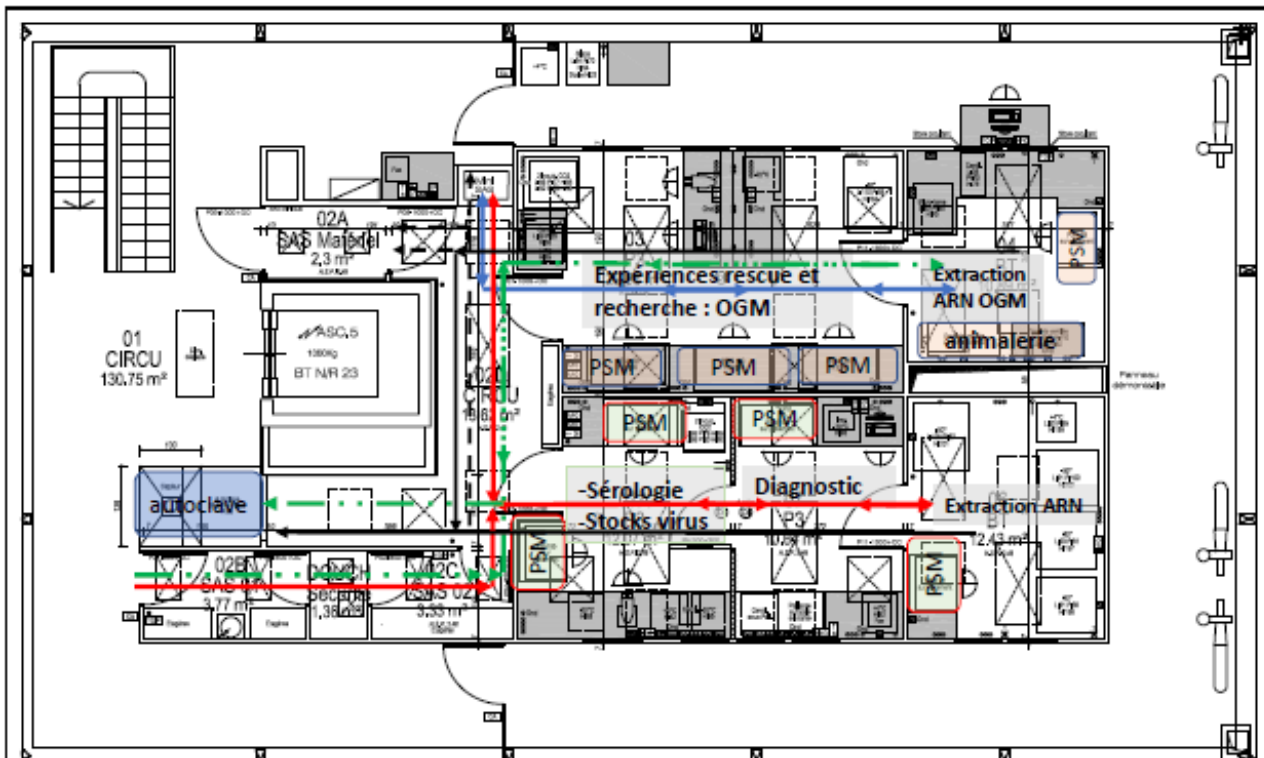
Bâtiment Lwoff 22, 1<sup>er</sup> étage (laboratoire principal)



Bâtiment Lwoff 1<sup>er</sup> étage (laboratoire principal)

Unité DyLAH  
CNRR  
CCOMS Rage

Institut Pasteur  
28 rue du Docteur Roux  
75724 Paris Cedex 15



### 1.3.2 Matériel et équipement actuels de la structure

*Matériel et équipement utilisés en partage avec l'unité LyEN*

- Laboratoires réglementaires de confinement pour la manipulation des lyssavirus
- 6 congélateurs -80°C
- 11 postes de sécurité microbiologique
- 7 étuves à CO<sub>2</sub>
- 2 conteneurs à azote liquide
- 4 microscopes à immunofluorescence
- 2 lecteurs de microplaques (dont 1 de luminescence)
- 3 microscopes inversés
- 7 centrifugeuses (dont 4 réfrigérées)
- 4 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 Générique
- Plate-forme Transcriptome et Epigénome
  - Pôle de Génotypage des Pathogènes (PGP) de l'unité de recherche et d'expertise environnement et risques
  - Plate-forme de Microbiologie Mutualisée (P2M) au sein du réseau international des ressources biologiques de l'Institut Pasteur (PIBnet).
- Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP)
  - Pièces dédiées à la réalisation des PCR (fonctionnement de type « marche en avant »)

### 1.4 Collections de matériel biologique

Le CNRR valorise son savoir-faire et son expertise en matière de lyssavirus et virus de la rage en mettant à disposition de tiers académiques et industriels des duplicatas des souches initialement reçues (à noter que la collection CNR est donc préservée).

L'accès au matériel biologique collecté dans le cadre de l'activité du CNR est conditionné :

- à ce que l'utilisation envisagée du matériel biologique réponde à un objectif de santé publique ;
- à la mise en place de documents contractuels spécifiques.

Ainsi, est exigée pour le transfert du matériel biologique et des données associées à des équipes extérieures, la mise en place a minima d'un accord de transfert de matériel biologique (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 non à une contrepartie financière, contrepartie financière qui reste limitée au remboursement des coûts induits pour l'obtention et la conservation du matériel biologique transféré. Ces accords ont notamment pour objet d'assurer le transfert de la détention physique du matériel au partenaire.

Il est bien entendu que l'utilisation du matériel biologique par le tiers est strictement limitée au projet initial.

En termes de valorisation, l'Institut Pasteur s'assure que le CNR soit remercié ou associé dans chacune des publications et communications des résultats du projet. L'Institut Pasteur s'assure également dans certaines circonstances de la copropriété des résultats issus des travaux effectués sur le matériel biologique.

A tout le moins, les résultats du projet sont systématiquement communiqués au CNR.

En 2022, 3 souches de virus rabique (correspondant aux différents cas positifs diagnostiqués, animal ou humain) ont été incorporées à la collection du CNRR.

Total 2022 des sérums du CNR, reçus dans le cadre d'une demande de dosage sérologique des anticorps antirabiques chez l'homme (hors cadre du diagnostic de rage humaine) : 72

Total 2022 des autres produits biologiques du CNR, reçus dans le cadre d'une demande de diagnostic de la rage chez l'homme : 23

## 1.5 Démarche qualité du laboratoire

Afin de maintenir la qualité des analyses effectuées, le CNRR est accrédité par le COFRAC pour deux de ses techniques utilisées dans le diagnostic *post-mortem* de la rage dans le cadre de ses analyses en biologie vétérinaire (ISO 17025, section Laboratoire, accréditation N°1-1692) et pour quatre de ses techniques utilisées dans le diagnostic de la rage humaine au travers de son appartenance au laboratoire de référence et d'expertise multi-site de l'Institut Pasteur (ISO 15189, section Santé Humaine, accréditation N° 8-2588). Dans le cadre de cette dernière accréditation, une actualisation du dossier de validation de la technique RT-qPCR et la soumission du dossier de validation de la technique de séroneutralisation (RFFIT) utilisée pour le dosage des anticorps antirabiques chez l'homme ont été acceptées par le COFRAC respectivement en 2019 et en 2020.

Le CNRR fait partie des Centres Nationaux de Référence placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur qui sont au nombre de 14 en 2022. Ils sont organisés en multisite et constituent, avec la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU), le Laboratoire de Référence et d'Expertise Multisite (LREMS). Le LREMS est sous démarche d'accréditation.

Cette accréditation répond à l'ordonnance du 13 janvier 2010 et à la loi du 31 mai 2013 relative aux activités de biologie médicale.

Le projet d'accréditation ISO 15189 de l'Institut Pasteur est une démarche dynamique pilotée par :

- La Direction aux Ressources Techniques et à l'Environnement et son Service Qualité, qui apporte ses ressources et son expertise dans l'accompagnement du projet d'accréditation ISO 15189 du LREMS (certifié ISO 9001 v 2015)
- La Direction de la Recherche Médicale ;
- Et la Coordination des Centres Nationaux de Référence de l'Institut Pasteur.

Les services supports de l'Institut Pasteur participent également à la démarche d'accréditation du LREMS en apportant les ressources nécessaires au bon déroulement des activités. Ils se font

régulièrement auditer dans le cadre de leurs activités en interne et par les organismes de certification et d'accréditation.

Le LREMS est accrédité selon la norme ISO 15189 version 2012 sous le n° 8-2588, Examens Médicaux. L'annexe d'accréditation est disponible sur le site du [COFRAC](https://www.cofrac.fr/annexes/sect8/8-2588.pdf) (<https://www.cofrac.fr/annexes/sect8/8-2588.pdf>).

L'ensemble des CNR/CIBU participent annuellement à des contrôles externes de la qualité. Ceux-ci n'étant pas des programmes pérennes, lorsque ces CQE sont suspendus ou ne sont pas organisés annuellement, les CNR organisent/participent à des essais inter-laboratoires avec des laboratoires homologues ou confrères européens ou mondiaux.

Le CNRR est aussi 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). Le dernier audit de surveillance a été réalisé en novembre 2022 et a permis de maintenir cette accréditation. En 2022, 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).

Le CNRR participe régulièrement à des **essais inter-laboratoires internationaux** pour l'ensemble des techniques qu'il met en œuvre. Il n'a cependant pas réalisé ce type d'essai en 2022.

Les dossiers de validation de la technique de détection moléculaire des ARN de lyssavirus par RT-qPCR et de la technique de séroneutralisation (RFFIT) ont été acceptés par le COFRAC et l'accréditation de ces techniques a été obtenue en 2019.

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

L'année qualité 2022 du CNR s'est organisée comme suit :

Étapes clés LRE-MS	Périodes de réalisation
Revue qualité	22 mars 2022
Audit surveillance et extension (LREMS, section SH 15189)	27 au 29 juin 2022
Audit de surveillance R4 S2 (CNR Rage, section LAB 17025)	Novembre 2022
Audit interne qualité	07 décembre 2022

Perspectives 2023 :

Étapes clés	Prévision de réalisation
Revue qualité LRE	Tous les mois pour ISO 17025 et mars et juin 2023 pour ISO 15189
Audits internes qualité et technique	Automne 2023 pour ISO 15189 et 17025
Revue de direction LRE-MS	4 juillet 2023
Audit de surveillance COFRAC	Novembre – décembre 2023

## 2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

---

### 2.1 Liste des techniques de référence

Ces éléments sont rappelés sur le site web du CNRR (<http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-referance/les-cnr/rage>).

#### 2.1.1 Techniques de diagnostic post-mortem de rage (animale et humaine)

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'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OMSA):

- **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),
- **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 biopsies de cerveau. 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 les virus Bokeloh bat lyssavirus et Lleida bat lyssavirus récemment identifiés, ainsi que le virus European bat lyssavirus 1).

Dans le cas de prélèvements animaux pour lesquels il est impossible d'appliquer les deux 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).

#### 2.1.2 Techniques de diagnostic intra-vitam de la rage humaine

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

- La **recherche d'anticorps antirabiques dans le sérum et le LCS** 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 LCS et de biopsies de peau, identiques à celles décrites pour le diagnostic *post-mortem*.

#### 2.1.3 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, de la plateforme de microbiologie Mutualisée (P2M).

## 2.1.4 Sérologie

Les anticorps antirabiques présents dans le sérum ou le LCS 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 concerné des Directions Départementales de la Protection des Populations, etc.). Il n'est pas facturé non plus 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.SPF.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](http://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.

## 2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR

Le CNR est le seul laboratoire à effectuer le diagnostic biologique de la rage chez l'homme et partage son activité de surveillance de la rage animale avec le Laboratoire National de Référence de la Rage (ANSES-Nancy). Aucun autre laboratoire ne pratique en France ces techniques. En ce qui concerne la sérologie chez l'homme, le CNRR recommande la technique RFFIT pour la séroneutralisation et la technique Platelia Rage pour la sérologie par ELISA.



### Liste des techniques accréditées par le CNRR

BM VB03	Recherche et identification de virus spécifiques	Cerveau, biopsie cérébrale	<p><b>Méthode manuelle</b> de type qualitatif</p> <p>Détermination phénotypique, après culture – Principe général des techniques :</p> <p>-</p> <p>Immunochromatographie - Immunofluorescence</p>	Accréditée mars 2014 Accréditation initiale
BM MG01	Recherche, identification (détection) et/ou détermination de la concentration d'antigènes spécifiques d'agents infectieux Type d'agents : virus (Lyssavirus)	Cerveau, biopsie cérébrale	<p>Méthode immunologique <b>manuelle</b> de type qualitatif et/ou quantitatif</p> <p>Principe général des techniques :</p> <p>- Immuno-enzymatique (ELISA et dérivées), - Immunoblotting, - Immunofluorescence, - Agglutination (VDRL, TPHA), - Fixation du complément, - Immunoprécipitation, - Radio-Immunoanalyse (RIA)</p>	Accréditée mars 2014 Accréditation initiale
BM VB01	Recherche et identification de virus spécifiques (génotypage)	Cerveau, biopsie cérébrale, LCR, salive, biopsie de peau	<p>Méthode de type qualitatif</p> <p>Détection d'acides nucléiques avec ou sans amplification, après extraction et purification (hybridation, PCR, ...) Equipement: Thermocycleur n°IP 10800320</p>	Extension Accrédité mars 2018
BM VB03	Recherche, identification (détection) et/ou détermination de la concentration d'anticorps spécifiques contre des agents infectieux	Liquide(s) biologique(s) d'origine humaine : sérum, plasma, LCR	<p>Méthode immunologique <b>manuelle</b> de type qualitatif et/ou quantitatif</p> <p>Principe général des techniques :</p> <p>- Immuno-enzymatique (ELISA et dérivées), - Immunoblotting,</p>	Ajout Accréditée 2020

Type d'agents : virus (Lyssavirus) RFFIT	- Immunofluorescence, - Agglutination (VDRL, TPHA), - Fixation du complément, - Immunoprécipitation, - Radio-Immunoanalyse (RIA)
--	---