

Rapport d'activité
Année 2009



Directeurs:

Y. Rotivel

H. Bourhy

Directeurs-adjoints:

M. Goudal

L. Dacheux

F. Ribadeau-Dumas

Secrétariat:

E. Martin

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

Centre Médical

Institut Pasteur

Table des matières

1	Introduction.....	4
1.1	Rappel des missions et objectifs majeurs du CNR pour la Rage (CNRR)	4
1.2	Résumé des activités du CNRR pour l'année 2009	5
2	Moyens de la structure du CNRR.....	6
2.1	Effectif et Qualification du personnel du CNRR	6
2.1.1	Organigramme général	6
2.1.2	Effectif par catégorie de fonction	7
2.1.3	Personnel technique	7
2.1.4	Personnel cadre	7
2.2	Locaux et équipements du CNRR	7
2.2.1	Locaux	7
2.2.1.1	Locaux de l'Unité DyLAH (utilisés par le CNRR)	7
2.2.1.2	Locaux spécifiquement affectés au CNRR (infrastructures au sein du Centre Médical)	8
2.2.2	Matériel et équipement actuels de la structure	8
3	Mise en place de la démarche Qualité au sein du CNRR	8
4	Activité d'expertise	9
4.1	Capacité technique du CNRR.....	9
4.1.1	Liste des techniques de référence	9
4.1.1.1	Techniques disponibles	9
4.1.1.1.1	Techniques de diagnostic <i>post-mortem</i>	9
4.1.1.1.2	Techniques de diagnostic <i>intra-vitam</i>	9
4.1.1.1.3	Typage des isolats	10
4.1.1.2	Techniques en développement	10
4.1.2	Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles	10
4.1.2.1	Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine	10
4.1.2.2	Banque de données N°2 : Suspensions de rage humaine et suivi sérologique	11
4.1.2.3	Banque de données N°3 : Consultations et traitements antirabiques	11
4.1.2.4	Aspects réglementaires et légaux	11
4.1.3	Collections de souches, prélèvements et sérums de référence	12
4.1.3.1	Descriptions et conditions de stockage	12
4.1.3.2	Conditions de mise à disposition de ces collections	12
4.1.4	Liste des techniques recommandées par le CNRR	13
4.2	Activités d'expertise de l'année 2009 : Diagnostic de la rage en France	13
4.2.1	Chez les animaux suspects de contamination humaine	13

4.2.2	Chez l'homme _____	16
4.2.3	Analyses sérologiques _____	17
5	<i>Activités de surveillance</i>	18
5.1	Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	18
5.1.1	Descriptions des circuits de surveillance et analyses épidémiologiques _____	18
5.1.1.1	Circuit humain _____	19
5.1.1.1.1	Suspensions de rage humaine _____	19
5.1.1.1.2	Prophylaxie de la rage humaine _____	20
5.1.1.2	Circuit animal _____	24
5.1.2	Conclusions _____	25
5.1.2.1	Surveillance de la rage animale en France _____	25
5.1.2.2	Prophylaxie de la rage humaine en France _____	26
5.2	Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux	26
5.3	Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens	26
5.4	Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	27
5.4.1	Etude de la couverture vaccinale des chiroptérologues _____	27
6	<i>Alertes</i>	28
7	<i>Activités d'informations, de formation et de conseil</i>	28
7.1	Diffusion des résultats - Impact national et international du CNRR	28
7.2	Centralisation et diffusion des données sur la prophylaxie de la rage chez l'homme	29
7.3	Echange de données au niveau international	29
7.4	Activités de conseil aux professionnels	29
7.4.1	Enseignement _____	30
7.4.2	Stagiaires _____	31
7.4.3	Invitations à des réunions d'experts _____	31
8	<i>Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNRR</i>	31
8.1	Etudes sur l'évolution et l'adaptation des lyssavirus	31
8.2	Recherches sur l'épidémiologie et la physiopathogénie des lyssavirus de chauves-souris ..	31
8.3	Contrôle de la rage en Afrique du Nord	32
8.4	Collaboration Plate-forme Santé publique et CNRR	32
8.5	Standardisation des techniques de diagnostic de la rage	32
8.6	Développement de la surveillance, du traitement et de la prévention de la rage en Afrique de l'Ouest et du centre	33

9	Liste des publications et communications	33
9.1	Publications nationales	33
9.2	Publications internationales	34
9.3	Communications nationales	34
9.4	Conférences internationales sur invitation	34
10	Programme d'activité 2010-2011	35
10.1	Introduction	35
10.2	Diagnostic de la rage en France: Rapidité, Fiabilité et Qualité	35
10.3	Contribution à la surveillance et rôle d'alerte: le CNRR comme maillon initial	35
10.3.1	Processus d'alerte en cas de diagnostic positif	35
10.3.2	Coordination entre le CNRR et les CAR	36
10.4	Evaluation des risques, des thérapeutiques, recommandations	36
10.4.1	Mesures générales	36
10.4.2	Cas particulier de la prévention de la rage chez les chiroptérologues	36
10.4.3	Contribution à la surveillance européenne et internationale	37
11	Conclusion	37
11.1	Importance de l'activité du CNRR en santé publique	37
11.2	Importance de l'activité du CNRR à l'échelle internationale	37
11.3	Evolution de l'épidémiologie de la rage	37
12	Faits marquants en 2009	38
13	Annexes (à diffuser)	40
	Résumé du rapport d'activité 2009	46

1 Introduction

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

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

L'arrêté du 16 mars 2006 relatif aux Centres Nationaux de Référence pour la lutte contre les maladies transmissibles, complété par celui du 22 janvier 2009, 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 Centre National de Référence pour la Rage de respecter les missions définies par l'arrêté du 29 novembre 2004 et plus spécifiquement:

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

1.2 Résumé des activités du CNRR pour l'année 2009

La prophylaxie de la rage humaine en France se complexifie du fait des nouveaux aspects de l'épidémiologie et de la possibilité de survenue d'un cas n'importe où sur le territoire français, ce qui nécessite une formation et une information de tous les acteurs.

Au cours de l'année 2009, le CNRR a reçu et analysé un total de 1487 prélèvements animaux liés à une suspicion de transmission de rage animale à l'homme. Parmi ces prélèvements, quatre se sont révélés positifs au laboratoire. Deux de ces cas concernaient des chauves-souris retrouvées en France métropolitaine (sérotine commune ou *Eptesicus serotinus*) originaires, par ordre chronologique, des Pyrénées Atlantiques (dept. 64) et de la Charente (dept. 16). Le typage des souches isolées de ces deux chauves-souris a mis en évidence un lyssavirus de génotype 5 (European bat lyssavirus type 1 ou EBLV-1) de sous-type a (EBLV-1a), proches des autres lyssavirus de même sous-type précédemment isolés en France métropolitaine. Il est à noter que le sous-type viral EBLV-1a représente le sous-type minoritairement retrouvé chez les chauves-souris insectivores en France. Le troisième cas concernait une chauve-souris frugivore (famille des *Phyllostomidae*, sous-famille des *Stenodermatinae*) originaire de la Guyane et pour laquelle un lyssavirus circulant habituellement chez les chauves-souris hémato-phages (*Desmodus rotundus*) de cette région a été identifié. Enfin, le dernier cas intéressait un chien expédié par les services vétérinaires de l'Armée Française en poste à Kaboul en Afghanistan et pour lequel un virus de génotype 1 canin circulant dans cette région a été identifié. Parallèlement à ces cas de rage animale, 12 suspicions de rage humaine ont été reçues et analysées au CNRR en 2009 pour des patients présentant des signes d'encéphalites sans étiologie connue. Aucune d'entre elles n'a été confirmée au laboratoire. Enfin, un audit de surveillance réalisé par le COFRAC le 29 mai 2009 a permis de maintenir l'accréditation du CNRR (N° d'accréditation 1-1692, référentiel ISO 17025) pour la réalisation des techniques de détection d'antigènes rabiques par immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex et d'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins.

D'après les données recueillies début mars 2010 par le CNRR (données non définitives en cours de saisie), le nombre de consultants des CAR en France était de 6341 patients. Au 1^{er} mars 2010, 47 centres sur 63 CAR et 3 AAR sur 20 ont adressé leurs données au CNRR, dont 37 en utilisant le logiciel Voozoo (société Epiconcept). Pour l'année 2008, le CNRR avait reçu et analysé les données transmises par 58 CAR et AAR, représentant au total 9443 patients. Le pourcentage des consultants ayant reçu un traitement antirabique post-exposition en 2008 (54%) est en légère augmentation par rapport à l'année 2007 (49%). Dans 92% des cas, le contact avec un animal considéré comme suspect de rage a eu lieu en France. Pour 14,4% des patients traités, une séro-vaccination a été mise en place et aucun patient n'a reçu de sérum seul. Le vaccin préparé sur cellules Vero (PVCV) a été utilisé dans 98,3% des traitements. Enfin, 4,1% des patients ont reçu un traitement antirabique post-exposition après avoir été en contact soit avec un animal diagnostiqué positif au laboratoire soit avec le cas humain de Cayenne.

2 Moyens de la structure du CNRR

Les informations concernant le personnel et les moyens techniques mis à disposition pour la réalisation des activités du CNRR sont identiques à celles largement décrites dans l'appel à candidature pour son renouvellement pour la période 2006-2009 ainsi que dans la demande de subvention annuelle. Ces différents éléments seront donc rappelés dans ce rapport de façon synthétique.

2.1 Effectif et Qualification du personnel du CNRR

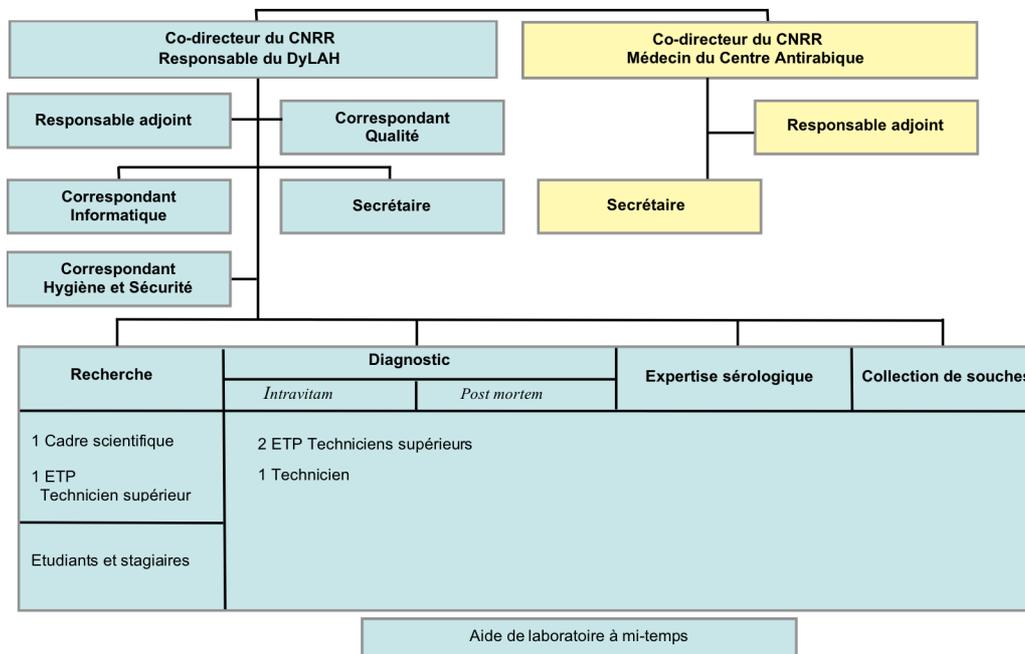
2.1.1 Organigramme général

Le CNRR est localisé à l'Institut Pasteur de Paris dans deux entités distinctes, rattachées toutes les deux au Département "Infection et Epidémiologie", et réalisant des activités spécifiques en étroite collaboration :

- l'Unité DyLAH dirigée par le Dr. Vet Hervé Bourhy. Cette unité regroupe 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.

- le CAR situé dans le Centre Médical de l'Institut Pasteur. Ce CAR est placé sous la responsabilité du Dr. Yolande Rotivel puis du Dr Florence Ribadeau Dumas à partir de fin 2009. Il s'occupe essentiellement des consultations antirabiques ainsi que de la coordination et de la formation des médecins des CAR régionaux. Il coordonne, centralise et répond aux questions sur la rage humaine et sa prophylaxie et aux demandes, notamment de formation, concernant la prophylaxie de la rage humaine en France et dans le monde. Le Dr Maryvonne Goudal ayant fait valoir ses droits à la retraite fin septembre 2009 a été remplacé au titre du Directeur adjoint du CNR de la rage par le Dr Florence Ribadeau-Dumas.

Figure 1 : Organigramme général du CNRR



2.1.2 Effectif par catégorie de fonction

Tableau I: Effectif par catégorie de fonctions

	Sci./biol.	Ing.	Tech	Ag. Tech.	Adm.
Effectif de la structure de Recherche <i>(Nombre de postes)</i>	3+2		4	1	1
Dont pour le CNR (en Equivalent Temps Plein ETP estimés)	1,3		1	0,2	0,7

2.1.3 Personnel technique

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

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

2.1.4 Personnel cadre

Le personnel cadre est composé de deux co-directeurs: Yolande ROTIVEL (médecin) et Hervé BOURHY (vétérinaire autorisé à exercer la biologie médicale) et de deux directeurs adjoints: Maryvonne GOUDAL (médecin) puis Florence Ribadeau-Dumas (médecin) à partir de novembre 2009 et Laurent DACHEUX (pharmacien).

2.2 *Locaux et équipements du CNRR*

2.2.1 Locaux

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

Locaux administratifs:

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

Laboratoires:

- 1 Laboratoire P3 (laboratoires, animalerie, local technique en partage pour les congélateurs)
- 1 Laboratoire P2
- 2 Laboratoires P1
- 1 Laboratoire de microscopie
- 1 Laboratoire de préparation en partage

2.2.1.2 Locaux spécifiquement affectés au CNRR (infrastructures au sein du Centre Médical)

Locaux administratifs:

- Bureaux pour les 2 médecins (nécessaires pour assurer les conseils et les suivis médicaux, pour le stockage temporaire des archives et des dossiers médicaux dans un local avec un accès contrôlé)
- Secrétariat

2.2.2 Matériel et équipement actuels de la structure

Matériel et équipement utilisés en partage avec l'Unité DyLAH

- Laboratoires réglementaires de confinement pour la manipulation des lyssavirus
- 5 congélateurs -80°C
- 5 postes de sécurité microbiologique
- 3 étuves à CO₂
- 3 conteneurs à azote liquide
- 2 microscopes à immunofluorescence
- 1 lecteur de microplaques
- 2 microscopes inversés
- 5 centrifugeuses réfrigérées
- 5 thermocycleurs (dont 1 appareil de PCR en temps réel)
- Générateurs et cuves à électrophorèse

Moyens extérieurs à la structure / Structures transversales

- Animalerie des agents pathogènes
- Plate-forme Génomique (PF1)
- Plate-forme Puces à ADN (PF2)
- Plate-forme Santé Publique (PF8)
- Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP)
- Infrastructures du Centre Médical en partage: bureau de consultation, salle de soin et salle d'attente, téléphone, accueil.

3 Mise en place de la démarche Qualité au sein du CNRR

La mise en place de l'Assurance-Qualité dans les CNR est, depuis l'année 2000, un objectif prioritaire de la Direction de l'Institut Pasteur. La Direction déléguée à l'hygiène, la sécurité, la qualité, l'environnement et au développement durable (HSQE-DD) de l'Institut Pasteur coordonne cette action. Le Service Formation assure des formations à la gestion de la Qualité adaptées aux besoins spécifiques, et de nombreux services support de l'Institut Pasteur (tel le service du Matériel Scientifique, le service de Logistique Externe, le service Exploitation-Maintenance, etc.) appuient le CNRR de leurs prestations.

Le fonctionnement du CNRR est conforme au GBUI (Guide de Bonne Utilisation de l'Informatique) depuis 2003. Un correspondant Qualité chargé d'animer la démarche Qualité au sein du laboratoire a été nommé parmi le personnel du CNRR. Les membres de l'équipe du CNRR ont suivi les formations à la norme ISO 17025 et, pour certains d'entre eux, à des domaines plus spécifiques: métrologie, audit, gestion documentaire, etc. Le

laboratoire du CNRR s'est engagé dans une démarche d'accréditation (référentiel ISO 17025) des techniques de diagnostic de la rage auprès du COFRAC, lui permettant d'acquérir une reconnaissance nationale et internationale en matière de Qualité. En 2005, le COFRAC a réalisé un audit initial d'accréditation les 7 et 8 novembre pour les techniques de détection d'antigènes rabiques par immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex et d'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins. Le résultat de cet audit initial a conduit à l'accréditation du CNRR pour ces deux techniques le 1^{er} février 2006 (N° d'accréditation 1-1692). Depuis 2005, différents audits de surveillance réalisés par le COFRAC ont été effectués, le dernier en date du 29 mai 2009, et ont conclu au maintien de cette accréditation. Parallèlement, les locaux de soins du Centre Médical de l'Institut Pasteur bénéficient de l'agrément des autorités de Santé et sont visités régulièrement par celles-ci conformément à la législation.

4 Activité d'expertise

4.1 Capacité technique du CNRR

4.1.1 Liste des techniques de référence

4.1.1.1 *Techniques disponibles*

4.1.1.1.1 *Techniques de diagnostic post-mortem*

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

- l'immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex en utilisant un anticorps polyclonal anti-nucléocapside rabique conjugué à la fluorescéine (technique Fluorescent Antibody Test ou FAT),
- l'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins (technique Rabies Tissue Culture Infection Test ou RTCIT),
- la détection d'antigènes rabiques par test immuno-enzymatique utilisant la technique WELYSSA (adaptation de la technique Rapid Rabies Enzyme ImmunoDiagnosis ou RREID).

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

4.1.1.1.2 *Techniques de diagnostic intra-vitam*

Le diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme est réalisé par la recherche d'anticorps anti-rabiques dans le sérum et le LCR par séroneutralisation (technique Rapid Focus Fluorescent Inhibition Test ou RFFIT) et par test immuno-enzymatique (technique ELISA utilisant le kit commercial Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad) ainsi que par la mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR à partir de la salive, des urines, du LCR et des

biopsies de peau. Le CNRR dispose d'amorces oligonucléotidiques permettant de détecter l'ensemble des génotypes des lyssavirus (y compris les virus des chauves-souris européennes).

4.1.1.1.3 Typage des isolats

Tous les isolats de lyssavirus identifiés par le CNRR font l'objet d'un séquençage partiel ou total des gènes de la nucléoprotéine, de la glycoprotéine ou de la polymérase, voire du génome viral complet. La détermination de ces séquences conduit à l'analyse phylogénétique et à la caractérisation de l'isolat au niveau de son génotype d'appartenance, de son origine géographique probable dans le cas d'une importation et parfois de son biotype d'origine (espèce animale responsable du maintien du cycle épidémiologique). Ces typages sont notamment dus à l'appui technique de la plate-forme Génotypage des pathogènes et Santé publique (PF8) présente à l'Institut Pasteur.

4.1.1.2 Techniques en développement

Au cours de l'année 2009, le CNRR a poursuivi le développement et l'optimisation d'une technique d'amplification et de détection en temps réel (qPCR) des ARN viraux dans les prélèvements biologiques. En particulier, des essais de validation des différents systèmes de qPCR précédemment développés au laboratoire (permettant la détection des lyssavirus appartenant au génotype 1, à l'origine de la quasi-totalité des cas de rage humaine et animale au niveau mondial, mais aussi ceux issus des autres génotypes) ont continué à être réalisés en utilisant différents prélèvements biologiques "de terrain", ceci afin de procéder à une validation des conditions expérimentales de réalisation de cette technique.

4.1.2 Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles

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

4.1.2.1 Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine

Les Directions Départementales des Services Vétérinaires (DDSV) nous adressent tous les animaux suspects de contamination humaine décédés pendant la période de mise sous surveillance. Les données utiles à l'analyse nous sont communiquées sur un formulaire de commémoratif type (note de service DGAI/SDSPA/N.96/N°8173 du 29/07/96) et sont saisies et analysées à l'aide du logiciel Lagon (société Epiconcept). Les informations recueillies sont les suivantes: numéros d'ordre et de référence de l'envoi, espèce,

sexe, date de décès, nature du décès (mort naturelle, abattage, euthanasie), commune, département et pays d'origine de l'animal, nature de la contamination humaine (morsure, griffure, léchage, soins, simple manipulation), contamination animale, résultats de chaque analyse pratiquée (immunofluorescence, isolement viral et ELISA) et résultat final de l'essai.

4.1.2.2 *Banque de données N°2 : Suspensions de rage humaine et suivi sérologique*

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

4.1.2.3 *Banque de données N°3 : Consultations et traitements antirabiques*

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

4.1.2.4 *Aspects réglementaires et légaux*

La surveillance de la rage animale et humaine est inscrite dans les missions du CNRR depuis 1982. Le mandat du CNRR a été renouvelé pour la période 2006-2009. Les banques de données N°1 et N°3 ont été décrites et déclarées par le CNRR à la CNIL en 1996 et ont fait l'objet d'une autorisation. L'exploitation de ces banques de données à des fins épidémiologiques est inscrite dans ces dossiers. Les déclarations comportent la description des locaux, logiciels et ordinateurs utilisés ainsi que leur protection et leur restriction d'accès. Une demande d'avis pour le traitement automatisé des données nominatives a été déposée en 2006 pour les trois banques auprès du CCTIRDS. Un avis négatif a été obtenu au cours de l'année 2007. Un dossier de soumission globale des banques de données des CNR en tenant compte de leur spécificité a été constitué avec l'InVS et a été soumis à nouveau pour avis à la CNIL en janvier 2010. Nous attendons actuellement la réponse. En terme d'anonymat, il convient de préciser que la banque de données N°3 pour les consultations et traitements antirabiques post-exposition ne comporte pas de données nominatives. En ce qui concerne la banque de données N°1 pour les animaux suspects de contamination humaine, les données sont recueillies au travers du formulaire de commémoratif type. Enfin, compte tenu des contraintes réglementaires liées à la loi de bioéthique d'août 2004 et au décret d'application du 10 août 2007, le CNRR a réactualisé en 2008 le recensement de sa collection

d'échantillons biologiques humains (banque de données N°2) au cours de la campagne de recensement lancée par l'Institut Pasteur depuis avril 2007. Le dossier initial de déclaration des activités de préparation et/ou conservation à des fins scientifiques de cette collection a été soumis auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) et du Ministère de la Recherche. Il est important de noter également que les analyses plus poussées faites par le CNRR et faisant appel à l'utilisation de ses bases de données font au cas par cas l'objet au préalable d'un dépôt de protocole de recherche biomédicale sur données personnelles et d'une demande d'acceptation selon une procédure interne à l'Institut Pasteur.

4.1.3 Collections de souches, prélèvements et sérums de référence

4.1.3.1 *Descriptions et conditions de stockage*

La collection de virus rabiques du CNRR comporte environ 2080 isolats (dont 35 collectés en 2009) provenant de plus de 80 pays étrangers différents. Cette collection s'accroît d'année en année. Environ 75% des isolats de cette collection ont été séquencés, permettant ainsi d'établir une banque de données de séquences pour la caractérisation des isolats erratiques en France et la surveillance de la diffusion des différents virus rabiques dans le monde. Les souches infectieuses sont conservées à température négative (-80°C) après avoir été propagées et amplifiées sur culture cellulaire ou cerveaux de souris nouveau-nés. Les ARN viraux extraits sont également conservés à température négative (-80°C).

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

Le CNRR conserve également les spécimens de chauves-souris reçus dans le cadre de ses activités de diagnostic ou de recherche épidémiologique. Ces spécimens (environ 280 individus) sont stockés afin de pouvoir réaliser des recherches ultérieures, notamment en termes de détermination de nouveaux virus mais également d'analyses épidémiologiques moléculaires. Ces échantillons sont conservés à -80°C.

Enfin, le CNRR possède une collection importante de sérums humains (plus de 2700 sérums) provenant de demande de titrage d'anticorps antirabiques ou d'expertises, ainsi qu'une collection de près de 1500 sérums de chauves-souris collectés sur le terrain au travers de diverses études épidémiologiques. Ces échantillons sont conservés à -20°C.

4.1.3.2 *Conditions de mise à disposition de ces collections*

Les souches de référence de virus rabiques (souches d'épreuve et souches vaccinales) ainsi que les sérums de référence sont à la disposition d'autres laboratoires spécialisés dans le monde selon la réglementation en vigueur. Une intégration des virus de référence dans le Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP) a été réalisée à partir de 2006. Cette collection de virus est actuellement gérée sous assurance Qualité (certification norme NF S96-900). Une caractérisation complète des souches est proposée au travers de leur identification précise par séquençage des gènes de la nucléoprotéine et de la glycoprotéine ainsi que par la détermination du titre infectieux. Les souches actuellement disponibles sont retrouvées sur le site Internet du CRBIP : <http://www.crbip.pasteur.fr/>. Dix souches ont été distribuées à un même institut de recherche en Pologne au cours de l'année 2009.

Concernant la cession et l'utilisation des échantillons biologiques humains du CNRR (banque de données N°2), un dossier de demande d'autorisation de préparation et de conservation d'échantillons issus du corps humain à but de cession devra être déposé par le CNRR auprès du CPP et du Ministère de la Recherche. De plus, l'utilisation de ces échantillons devra être réalisée en collaboration avec le CNRR et fera au préalable l'objet d'un dépôt de protocole de recherche biomédicale et d'une demande d'acceptation selon une procédure interne à l'Institut Pasteur.

4.1.4 Liste des techniques recommandées par le CNRR

L'établissement du diagnostic définitif de rage est réalisé au stade *post-mortem* sur des prélèvements cérébraux (humains et animaux) par trois techniques reconnues et référencées par l'OMS et l'OIE : (i) l'immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex en utilisant un anticorps polyclonal anti-nucléocapside rabique conjugué à la fluorescéine (FAT), (ii) l'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins (RTCIT), (iii) la détection d'antigènes rabiques par test immuno-enzymatique adapté du RREID (WELYSSA). Ces trois techniques sont réalisées et recommandées par le CNRR. L'isolement du virus sur souriceaux nouveau-nés (Mouse Inoculation Test ou MIT) est également pratiqué dans de nombreux centres de diagnostic internationaux. Suivant les indications de l'OMS et de l'OIE, le CNRR a cherché à promouvoir le remplacement de cette technique (longue en termes d'obtention de résultat et utilisant des animaux de laboratoire) par la technique d'isolement viral sur culture cellulaire (plus rapide et utilisant des lignées cellulaires), notamment en facilitant la mise en place de cette technique localement dans plusieurs Instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (au travers d'un projet d'Action Concertée Inter Pasteurienne ou ACIP qui a débuté en 2006 et s'est poursuivi jusqu'en 2009).

Le diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme est réalisé par RT-PCR à partir de la salive, des urines, du LCR et des biopsies de peau et éventuellement par la recherche d'anticorps antirabiques dans le sérum et le LCR par séroneutralisation et par test immunoenzymatique.

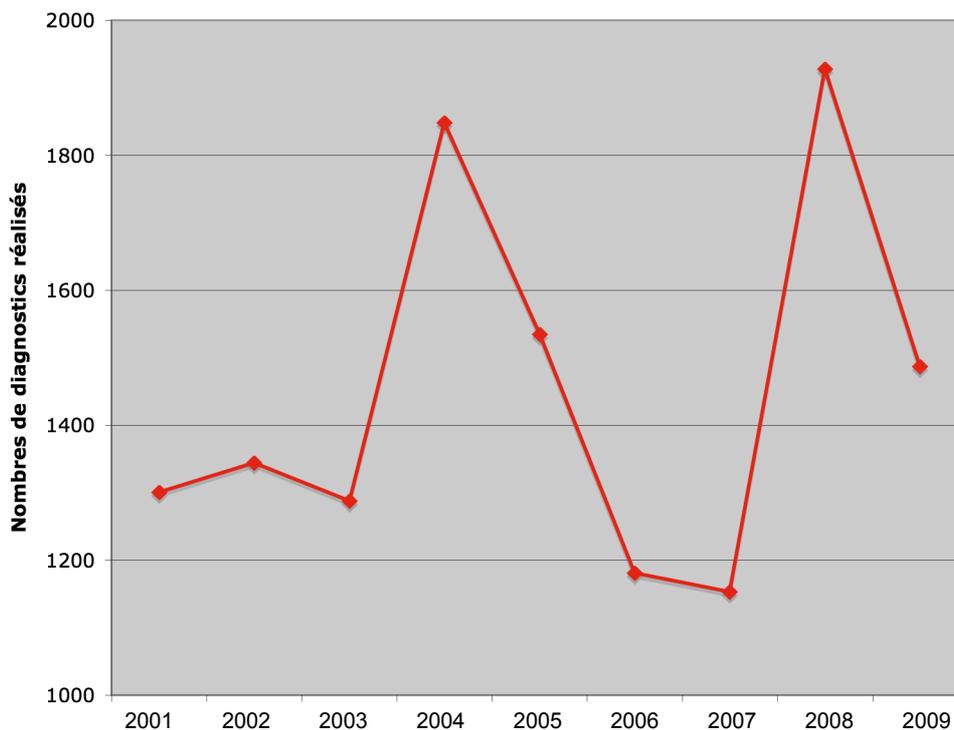
4.2 *Activités d'expertise de l'année 2009 : Diagnostic de la rage en France*

4.2.1 Chez les animaux suspects de contamination humaine

Tous les prélèvements animaux sont adressés par les Directions Départementales des Services Vétérinaires (DDSV), 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 2009, le CNRR a reçu un total de 1487 prélèvements animaux, ce qui correspond à une baisse (environ 23%) par rapport à l'année 2008 qui avait été exceptionnelle (Fig. 2).

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



Parmi les 1487 prélèvements animaux analysés au CNRR en 2008, 1443 échantillons étaient originaires de France métropolitaine (Tableau II), 24 prélèvements proviennent de l'étranger et ont été reçus par l'intermédiaire d'une Direction Départementale ou d'un Laboratoire des Services Vétérinaires français (Tableau III) et 19 prélèvements sont originaires des DOM (Tableau IV).

Tableau II: Résultats des prélèvements en provenance de France métropolitaine reçus en 2009.

	RESULTATS			TOTAL
	NEGATIFS	POSITIFS	IMPOSSIBLES	
Animaux domestiques	1343	0	3	1346
Animaux sauvages	94	2*	1	97
TOTAL	1437	2*	4**	1443

* Positifs: ces animaux correspondent à 2 chauves-souris (sérotypes communes ou *Eptesicus serotinus*).

** Impossibles: absence de matière cérébrale pour 3 animaux (1 chauve-souris, 1 chien et 1 chat domestique) et prélèvement formolé pour 1 animal (chien). Les examens histopathologiques et immunohistochimiques n'ont pas été réalisés sur le prélèvement cérébral formolé de chien car le diagnostic de rage a été exclu à posteriori par le service vétérinaire demandeur de ce diagnostic.

Tableau III: Résultats des prélèvements en provenance de l'étranger et reçus en 2009 par l'intermédiaire d'une Direction Départementale ou d'un Laboratoire des Services Vétérinaires.

PAYS	Type d'animal	RESULTATS		
		Organisme intermédiaire	NEGATIFS	POSITIFS
ALGERIE	Chien*	DDSV Rhône (69)	1	
ALLEMAGNE	Chien	DDSV Hérault (34)	1	
BRESIL	Chien*	DDSV Guyane (973)	1	
CONGO	Chien	DDSV Yvelines (78)	1	
ESPAGNE	Chien	DDSV Loir-et-Cher (41)	1	
IRAN	Ecureuil	DDSV Val-de-Marne (94)	1	
MAROC	Chat*	LABSA Gironde (33)	1	
	Chat*	LVD Bas-Rhin (67)	1	
	Chat*	DDSV Paris (75)	1	
	Chat*	DDSV Seine-Saint-Denis (93)	1	
	Chien*	DDSV Haute-Loire (43)	1	
	Chien*	DDSV Seine-Saint-Denis (93)	1	
PORTUGAL	Chien	DDSV Seine-et-Marne (77)	1	
REPUBLIQUE DOMINICAINE	Chien	DDSV Nord (59)	1	
REPUBLIQUE SLOVAQUE	Chien*	DDSV Bouches-du-Rhône (13)	1	
ROUMANIE	Chiens*	LVD Bas-Rhin (67)	5	
SLOVENIE	Chien*	LVD Loire (42)	1	
SUEDE	Chien	DDSV Charente-Maritime (17)	1	
TUNISIE	Chat*	DDSV Seine-Saint-Denis (93)	1	
	Chien*	DDSV Val-de-Marne (94)	1	
TOTAL			24	0

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

Tableau IV: Résultats des prélèvements en provenance de la France d'outre-mer reçus en 2009.

FRANCE D'OUTRE-MER		RESULTATS		
		NEGATIFS	POSITIFS	TOTAUX
GUADELOUPE	Chiens	4	0	4
GUYANE	Chats	3	0	3
	Chiens	6*	0	6
	Chauve-souris	0	1**	1
LA REUNION	Chien	2	0	2
MARTINIQUE	Chat	1	0	1
	Chien	1	0	1
NOUVELLE-CALEDONIE	Chien	1	0	1
TOTAL		18	1**	19

* Dont un chien importé illégalement du Brésil (déjà comptabilisé dans le tableau III) et 1 chien ayant transité par l'IDAC de la Loire Atlantique (44).

** Chauve-souris frugivore (famille des *Phyllostomidae*, sous-famille des *Stenodermatinae*).

Les répartitions par espèce domestique ou sauvage et par résultat ainsi que celles par département et par résultat sont données dans les Tableaux V et VI (en annexe). Trois prélèvements ont été trouvés positifs (Tableaux II et IV). Deux d'entre eux concernaient des chauves-souris circulant en France métropolitaine (sérotine commune ou *Eptesicus serotinus*) originaires, par ordre chronologique, des Pyrénées Atlantiques (dept. 64) et de la Charente (dept. 16). Le typage des souches isolées de ces deux chauves-souris a mis en évidence un lyssavirus de génotype 5 (European bat lyssavirus type 1 ou EBLV-1) de sous-type a (EBLV-1a), proches des autres lyssavirus de même sous-type précédemment isolés en France métropolitaine. Il est à noter que le sous-type viral EBLV-1a représente le sous-type minoritairement retrouvé chez les chauves-souris insectivores en France. Le troisième cas concernait une chauve-souris frugivore (famille des *Phyllostomidae*, sous-famille des *Stenodermatinae*) originaire de la Guyane et pour laquelle un lyssavirus circulant habituellement chez les chauves-souris hématoophages (*Desmodus rotundus*) de cette région a été identifié.

Le CNRR effectue aussi le diagnostic de la rage sur des prélèvements animaux expédiés directement par des laboratoires étrangers (suite à un risque de contamination humaine ou dans le cadre d'un programme de recherche) et par les services de l'Armée Française en opération à l'étranger. Il s'agit pour certains d'entre eux d'animaux à l'origine de contaminations de ressortissants français séjournant dans des pays où les structures de diagnostic sont inexistantes. En 2009, le CNRR a reçu 2 prélèvements animaux de ce type, tous expédiés par les services vétérinaires de l'Armée Française en opération en Afghanistan, dont l'un s'est révélé positif et pour lequel un virus de génotype 1 canin circulant dans cette région a été identifié. (Tableau VII).

Tableau VII: Résultats des prélèvements en provenance directe de l'étranger reçus en 2009.

PAYS	Type d'animal	RESULTAT NEGATIF	RESULTAT POSITIF
AFGHANISTAN	Chiens	1	1
TOTAL		1	1

4.2.2 Chez l'homme

Les prélèvements humains sont recueillis et envoyés par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers. Il est demandé aux services hospitaliers d'envoyer divers prélèvements selon la nature de la demande de diagnostic : LCR, sérum, salives, urines et biopsies de peau (au niveau de la nuque) pour le diagnostic *intra-vitam* ou biopsie cérébrale et biopsie de peau pour le diagnostic *post-mortem*. Un total de 12 suspicions d'encéphalite rabique a été étudié en 2009. A ce titre, 32 prélèvements de salive, 3 prélèvements d'urines, 10 sérums, 5 LCR et 3 biopsies de peau ont été analysés (Tableau VIII). Toutes ces suspicions se sont révélées négatives. Outre ces suspicions, il est à noter que des biopsies cérébrales formolées provenant du Centre Hospitalier de Sétif en Algérie et prélevées chez deux patients algériens décédés de rage (cas H090002 et H090003) ont été reçues au CNRR dans le cadre d'une collaboration scientifique. Enfin, deux prélèvements de sérum collectés chez un patient (H090009) présentant une suspicion de réaction post-

vaccinale suite à l'administration d'un traitement antirabique ont été réceptionnés au CNRR mais n'ont pas été traités (absence de suspicion de rage humaine).

En comparaison des années précédentes, le nombre et la nature des prélèvements reçus par patient sont d'avantage conformes aux recommandations du CNRR, ceci est probablement lié aux efforts d'informations du CNRR à destination des services des Centres Hospitaliers confrontés à une suspicion de rage humaine (notamment en ce qui concerne les différents types de prélèvements biologiques nécessaires au diagnostic comme la salive et la peau). Une fiche récapitulative (remise à jour en 2009) soulignant l'importance des prélèvements de salive et de biopsie de peau est en effet transmise par télécopie, par téléphone et/ou par courrier à chaque demande de diagnostic de rage humaine. Il faut néanmoins noter qu'il reste difficile d'obtenir une biopsie de peau, un des prélèvements pourtant les plus sensibles, en cas de suspicion.

Tableau VIII: Nature des prélèvements reçus au CNRR en 2008 pour établissement d'un diagnostic de rage humaine et résultats biologiques.

CODE PATIENT	HÔPITAL DEMANDEUR	PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES						RESULTATS BIOLOGIQUES
		Salive	Urines	Sérum	LCR	Biopsie de peau	Biopsie cérébrale	
H090001	CH Agen (47)	3		1		1		Négatif
H090002	CHU Setif (Algérie)						1* (formolée)	Non traité
H090003	CHU Setif (Algérie)						1* (formolée)	Non traité
H090004	CH Nancy (54)			1				Négatif
H090005	CHU Cayenne (973)	3	1	1	1	1		Négatif
H090006	CH Etampes (91)	1		1	1			Négatif
H090007	CHU Lyon (69)	7						Négatif
H090008	CHRU Clermont-Ferrand (63)	1	2					Négatif
H090009	CHU Saint-Louis, Paris (75)			2**				Non traité
H090010	CHU Nice (06)	4				1		Négatif
H090011	CHU Nice (06)	4		1				Négatif
H090012	CHU Limoges (87)	3		2	1			Négatif
H090013	CH Avignon (84)	3						Négatif
H090014	CHU Grenoble (38)	3***		1	1***			Négatif
H090015	CH Garches (92)			2	1			Négatif
TOTAL		32	3	12	5	3	2*	

* Prélèvements (biopsies cérébrales formolées) reçus directement du Centre Hospitalier de Sétif en Algérie dans le cadre d'une collaboration scientifique.

** Prélèvements non traités car reçus dans le cadre d'une suspicion de réaction post-vaccinale suite à un traitement antirabique.

*** Prélèvements non interprétables car reçus non-conformes (décongelés).

4.2.3 Analyses sérologiques

Les anticorps antirabiques présents dans le sérum ou dans le LCR sont dosés par une technique immuno-enzymatique (Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad) ou par séroneutralisation sur culture cellulaire (RFFIT). Le titrage des anticorps antirabiques sériques est effectué à titre gratuit pour les agents de l'Etat (personnel des Directions des Services Vétérinaires, etc.). Le CNRR assure également les contrôles sérologiques des chiroptérologues conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) (avis du CSHPF du 8 juin 2001 concernant les "Recommandations pour limiter l'exposition du public aux virus de la rage

des chauves-souris" publié dans le BEH N°39 de 2001 disponible à l'adresse <http://www.invs.sante.fr/beh/2001/39/index.htm> et avis du CSHPF du 14 janvier 2005 concernant les "Recommandations relatives à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine" disponible à l'adresse www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_140105_rage.pdf). Cependant, il est à souligner qu'un nombre limité de sérums (n = 2), tous provenant du département 69, ont été reçus dans ce cadre en 2009 au CNRR. En 2009, les anticorps antirabiques ont été dosés dans 114 sérums humains au CNRR.

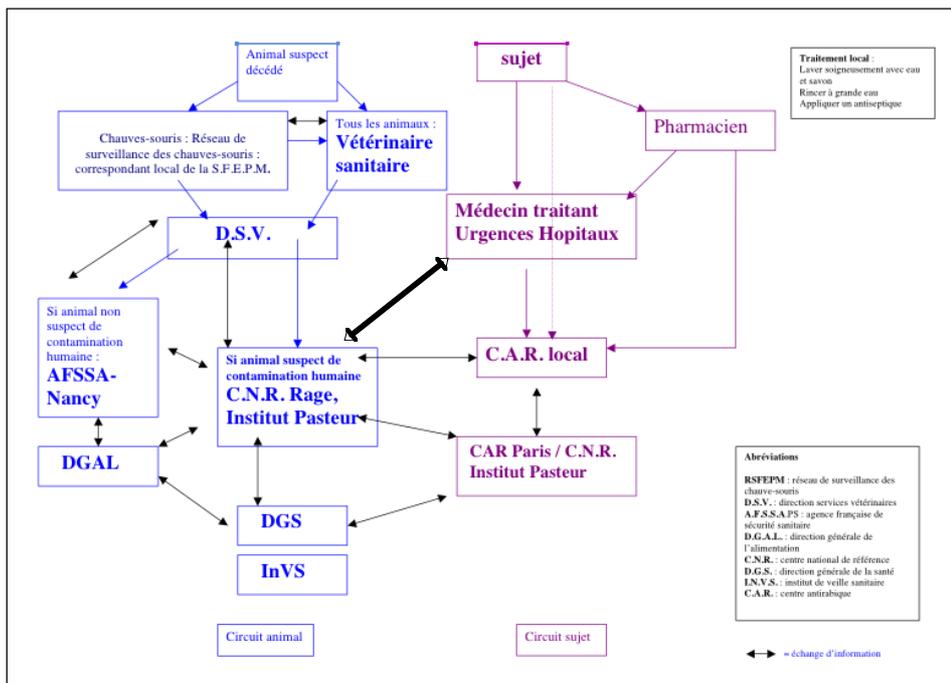
5 Activités de surveillance

5.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

5.1.1 Descriptions des circuits de surveillance et analyses épidémiologiques

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

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



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

5.1.1.1 Circuit humain

5.1.1.1.1 Suspensions de rage humaine

Le CNRR centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine. Ces suspicions lui sont communiquées directement par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux, ou transmises via les CAR locaux. Ces suspicions concernent des patients présentant des troubles neurologiques d'étiologies indéterminées, associées ou non à un antécédent de voyage à l'étranger ou à une morsure animale. Le CNRR intervient habituellement pour établir un diagnostic de deuxième voire de troisième intention. En 2009, le nombre de suspicions de rage humaine traitées au CNRR est conforme au nombre habituel (environ une dizaine par an). Le type et le nombre de prélèvements (salive, urines, sérum, LCR et biopsie de peau) pour le diagnostic *intra-vitam* ou biopsie cérébrale et biopsie de peau pour le diagnostic *post-mortem*) reçus par patient pour analyse au CNRR restent très variables, dépendant de l'évolution clinique de ce patient mais également de l'intérêt des cliniciens à réaliser un diagnostic de rage. Néanmoins, une amélioration de la conformité quant au nombre et à la nature de ces prélèvements reçus a été observée en 2009, probablement liée à la diffusion systématique pour chaque demande de diagnostic d'une fiche de renseignements indiquant les prélèvements de choix.

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

Le dernier cas de rage humaine contractée en France métropolitaine remonte à 1924. Cependant, le risque de rage humaine reste présent en France, au travers notamment des cas d'importation : 20 cas ont été recensés en France métropolitaine de 1970 à 2009 (Tableau IX). La très grande majorité (90%) de ces cas provenait d'Afrique. Le dernier a été diagnostiqué en 2003 à Lyon chez un enfant revenant du Gabon. Une proportion importante (50%) d'enfants de moins de 15 ans est notée. Ceci est une caractéristique générale de l'épidémiologie de la rage dans le monde. Enfin en 2008, le premier cas autochtone a été enregistré en Guyane chez un patient infecté par un virus rabique d'origine desmodine (virus de rage des chauves-souris hémato-phages d'Amérique latine). Aucun cas de rage humaine n'a été diagnostiqué en 2009.

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

Année	Sexe	Age (an)	Pays	Animal
1970	M	3	Niger	Chat
1973	M	10	Gabon	Chien
1976	M	5	Gabon	Chien
1976	M	18	Algérie	Chien
1976	M	28	Maroc	?
1976	M	10	Algérie	Chien
1977	M	2	Gabon	Chien
1977	M	4	Maroc	Chien
1979	F	57	Egypte	Chien
1979	M	36	Egypte	Grefe 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	?

5.1.1.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des expositions

La prophylaxie de la rage humaine est pratiquée en France dans les CAR et les AAR. Les antennes ne sont pas habilitées à débiter un traitement antirabique. Elles prennent en charge la poursuite des traitements commencés dans les CAR. Actuellement, 63 CAR et 20 antennes sont répartis en France et dans les DOM (Circulaire DGS/SD 5 C n° 2003-184 du 8 avril 2003 relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique ; Circulaires DGS/SD 5 C du 14 novembre 2005 et DGS/SD 5 C du 28 novembre 2007 complétant la circulaire DGS/VS2 n° 99-304 du 26 mai 1999 modifiée relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique). Les CAR et les antennes sont répartis en majorité dans les services d'urgences des Centres Hospitaliers (45%), dans les services de pathologie infectieuse (30%), dans les services de médecine interne (15%) et les centres de vaccination (10%). La répartition géographique des CAR et des antennes montre une prédominance dans les régions du nord et de l'est de la France où l'épizootie de rage vulpine était présente jusqu'en 1998. L'évolution de l'épidémiologie de la rage animale, ainsi que la survenue de rares cas humains contractés en dehors du territoire français, ont mis en évidence le besoin de personnel médical formé sur tout le territoire. Depuis l'été 2007, le CAR de Melun (77) ne reçoit plus de patients, ceux-ci sont dirigés vers le CAR de Paris bien que la notification officielle de sa fermeture ne soit toujours pas parvenue au CNRR. Comme en 2008, et pour une durée non précisée, les patients qui consultent le CAR de Moulins (03) sont orientés vers le CAR de Clermont-Ferrand (63).

Contribution à la surveillance nationale : analyse des données

La surveillance de la rage humaine et de la prophylaxie de la rage humaine est effective en France depuis 1982. La collaboration des CAR avec le CNRR permet l'édition annuelle d'un Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage humaine en France, à la demande des Autorités de tutelle, InVS et DGS. Ces données

sont dorénavant disponibles sur Internet, de façon sécurisée (identifiant nominatif et mot de passe) pour les membres des CAR autorisés et les personnes habilitées des organismes de tutelle, InVS et DGS. Les données sont saisies :

- directement par les CAR ou les AAR (74% des 50 CAR ou CAR ayant transmis leurs données au 1^{er} mars 2010 ont saisi leurs données via le logiciel Voozanoo),
- par le CNRR à partir des données envoyées sous format papier par les CAR,
- par la société Epiconcept à partir des données reçues sous format électronique.

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

L'analyse globale des données est effectuée annuellement lors de la parution du Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage Humaine en France. Les tableaux sont directement accessibles sur Internet. Des analyses intermédiaires et/ou complémentaires peuvent être effectuées par chaque utilisateur au moyen du module statistique. L'analyse des données de l'année précédente est effectuée par le CNRR. Elle est envoyée par courrier électronique, mise sur le site Internet de l'Institut Pasteur (<http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/rage/rage-actualites.html>), et sur l'espace partagé dédié aux CAR (vaccilabcar@pasteur.fr). Cette analyse peut être également envoyée sous format papier sur demande.

Le Bulletin comportant l'analyse des données 2008 est paru exceptionnellement au cours du premier semestre de l'année 2010 pour des raisons de changement de personnel et de reformatage de la base de données. Pour l'année 2008, le CNRR avait reçu et analysé les données transmises par 58 CAR, représentant au total 9443 patients. Selon les données partielles disponibles, le pourcentage des consultants ayant reçu un traitement antirabique post-exposition en 2008 (54%) est en légère augmentation par rapport à l'année 2007 (49%). Dans 92% des cas, le contact avec un animal considéré comme suspect de rage a eu lieu en France. Pour 14,4% des patients traités, une séro-vaccination a été mise en place et aucun patient n'a reçu de sérum seul. Le vaccin préparé sur cellules Vero (PVCV) a été utilisé dans 98,3% des traitements. Enfin, 4,1% des patients ont reçu un traitement antirabique post-exposition après avoir été en contact avec un animal diagnostiqué positif au laboratoire ou avec le cas humain diagnostiqué à Cayenne en 2008. Quatre vingt-cinq traitements ont été instaurés suite à ce cas humain.

Analyse des données de 2009

Les données complètes pour l'année 2009 ne seront disponibles que courant juin-juillet 2010. Elles seront complétées et validées dans le Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage en France qui sera disponible courant 2010.

A ce jour, les dossiers de 6341 patients ont été analysés. Les chiens représentent 61% des expositions et 54% des traitements. Les chauves-souris sont responsables de 2,7% des consultations et de 5,1% des traitements, les singes de 1,9% des consultations et de 3,7% des traitements. Les patients qui ont été traités après avoir été en contact avec un animal diagnostiqué positif au laboratoire représentent 0,4% des traitements. Pour 99,2% des traitements mis en place, le vaccin utilisé est le vaccin antirabique Pasteur Vero*. Cinq patients ont commencé un traitement avec un vaccin noté SMB. Pour 14,2% des patients traités, une sérothérapie a été mise en place, avec des immunoglobulines d'origine équine (18%) ou avec des immunoglobulines d'origine humaine (82%). L'origine de la contamination a eu lieu à l'étranger pour 9,7% des consultants et 83% de ces patients ont reçu un traitement antirabique. Les patients traités ont été 77% à terminer leur traitement. Dans 4,4% des cas, les

traitements ont été arrêtés sur décision médicale (animal diagnostiqué négatif au laboratoire, animal vivant lors de la surveillance vétérinaire, etc.) et dans 8.2% des cas, les traitements ont été abandonnés par les patients. Aucun échec de traitement n'a été rapporté. Dans 74% des cas, aucun effet indésirable n'a été signalé. Une réaction locale a été observée dans 1,7% des traitements et une réaction générale dans 4.6% des cas.

. Le CAR de Paris a enregistré 2249 consultations (pré et post-exposition) en 2009 ce qui est relativement stable (+7%) par rapport à 2007 et 2006 mais représente une nette baisse (28%) par rapport à 2008 qui avait été une année exceptionnelle avec 3142 consultations suite à différents épisodes mentionnés dans le rapport 2008.

Figure 4 : Evolution du nombre de consultants et traités en fonction du nombre de centres déclarants (1982-2008)

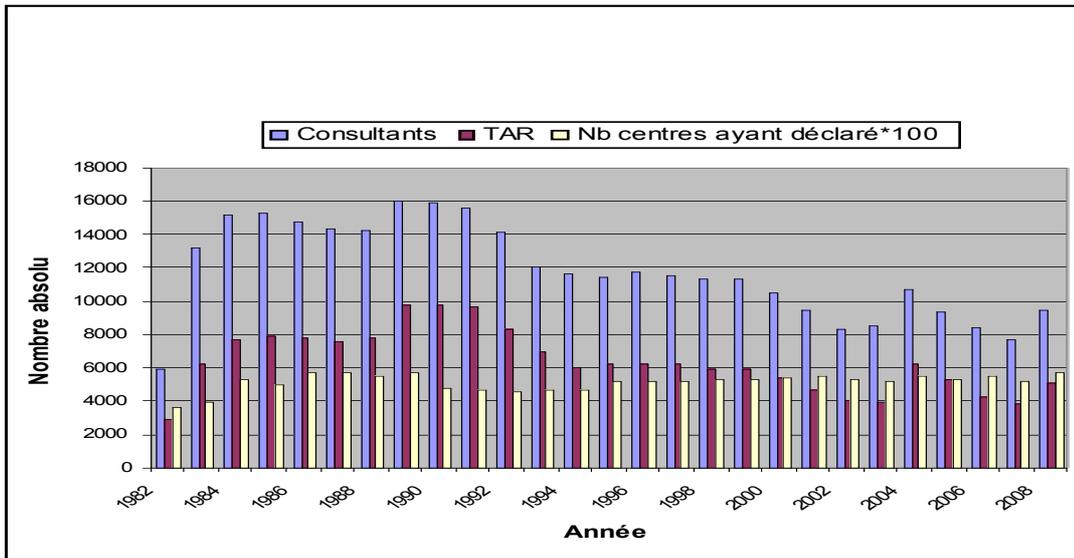


Figure 5 : Surveillance de la rage en France (1982-2008)

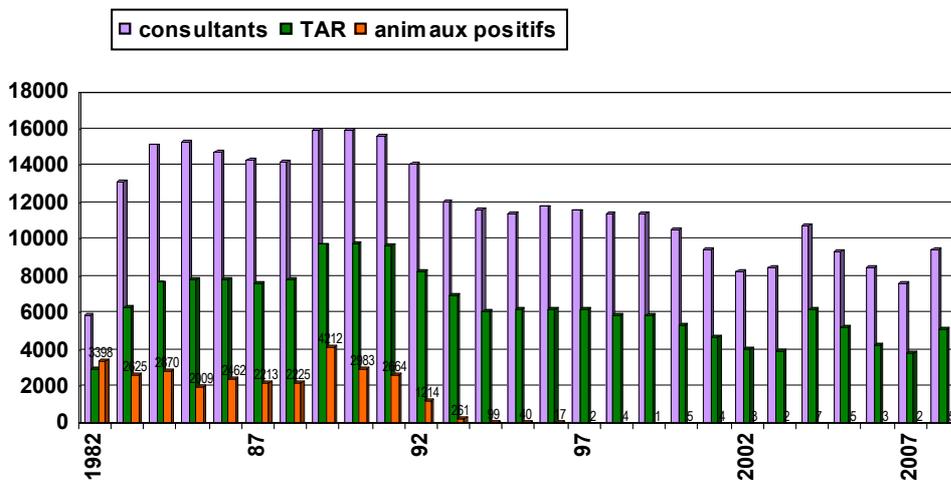


Figure 6 : Nombre de TAR après exposition à un singe ou à une chauve-souris (1982-2008)

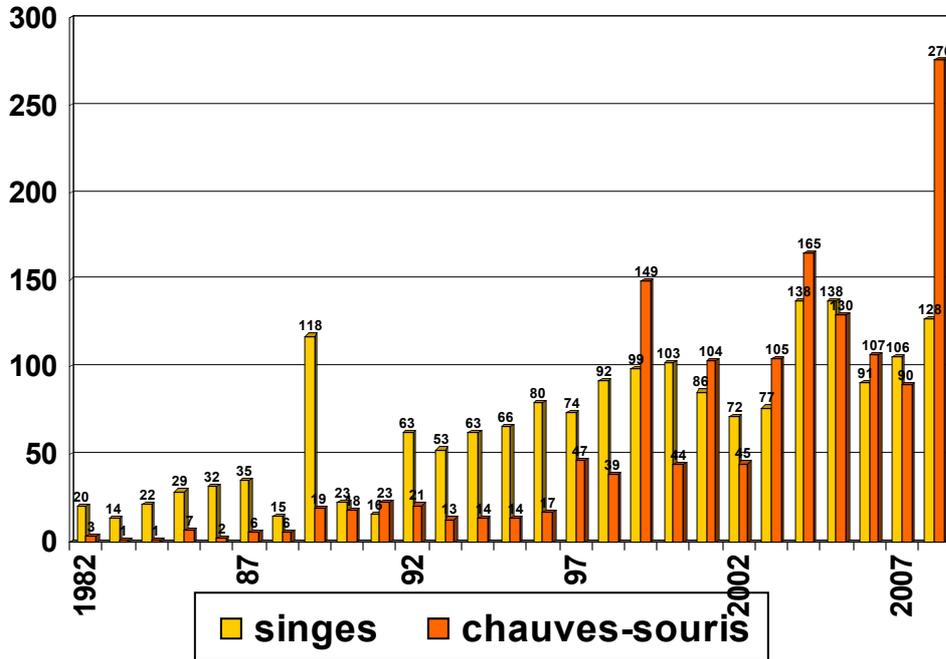
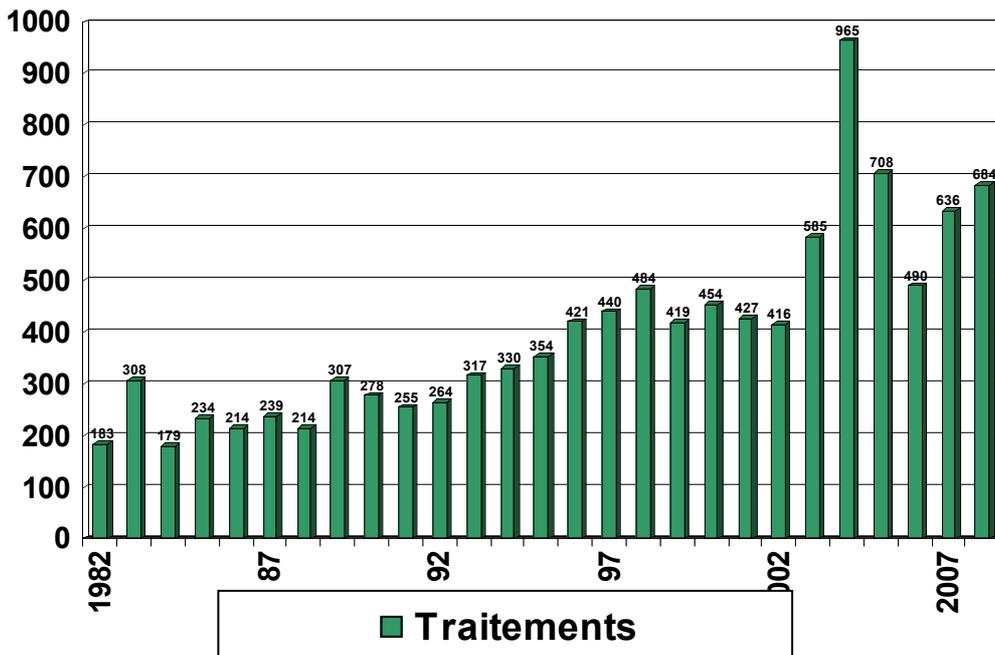


Figure 7: TAR après exposition à l'étranger (1982 –2008)



5.1.1.2 *Circuit animal*

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

Les techniques actuelles de diagnostic de la rage au CNRR permettent de porter un diagnostic de certitude dans un délai de 24 à 48 heures suivant la réception du prélèvement. Les résultats sont alors télécopiés et envoyés par courrier aux LVD ou directement aux directeurs des DDSV qui se chargent d'en informer les personnes exposées. Le logiciel de saisie des données et d'édition des formulaires de réponse permet l'exportation des données épidémiologiques vers des logiciels d'exploitation type EpiInfo et Stata. La traçabilité assurée dans le cadre de notre système qualité nous permet de vérifier la vitesse de réponse en matière de résultats d'analyse. Le CNRR a maintenu l'objectif défini lors de l'appel à candidature 2006-2009 pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence en termes de délais d'envoi de résultats : 68,4% des résultats ont été validés et envoyés dans un délai de 2 jours après réception des échantillons par le CNRR (contre 64,6% en 2008 et 64% en 2007) et 99,2% dans un délai de 5 jours (contre 94,5% en 2008 et 98,5% en 2007).

En cas de diagnostic positif, l'InVS et la DGS sont immédiatement informés par courriel, télécopie et par téléphone suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR. Le typage des virus est réalisé dans un délai maximum de 5 jours après réception du prélèvement. Au cours de l'année 2009, ce typage a été réalisé par le CNRR en moins de 2 jours en moyenne pour les 4 cas positifs identifiés.

Parallèlement, en vue d'améliorer les conditions générales d'acheminement des prélèvements animaux envoyés au CNRR pour analyse, les délais observés entre la mort de l'animal suspecté de rage et sa réception au CNRR ont été collectés mensuellement pour chaque département et analysés. En moyenne, un délai de plus de 5 jours (5,3 +/- 3,5 jours) a été observé entre la mort de l'animal et son arrivée au CNRR, avec un délai maximal de plus de 3 mois et un délai minimal de 1 jour. En 2009, une meilleure information des conditions réglementaires de transport routier des prélèvements animaux suspects de rage a été apportée aux expéditeurs (site Internet de l'Institut Pasteur réactualisé, conseils téléphoniques, enquête satisfaction-client réalisée par le CNRR, etc.). Ces actions permettent au CNRR d'obtenir un état des lieux actualisé et de maîtriser les éléments critiques relatifs au parcours des prélèvements biologiques, de leurs expéditions par les laboratoires demandeurs à l'édition et à la transmission du rapport d'essai par le CNRR. Ces informations permettent au CNRR d'inciter certains expéditeurs à améliorer leurs conditions de transport (délai d'envoi, respect des conditions réglementaires de transport routier).

5.1.2 Conclusions

5.1.2.1 *Surveillance de la rage animale en France*

Le dernier cas de rage vulpine en France a été diagnostiqué à l'Institut Pasteur sur un chat en provenance de Moselle en décembre 1998. Cependant, le suivi épidémiologique de la rage animale doit être maintenu.

Les cas d'importation recensés les années précédentes incitent à la plus grande prudence. La surveillance est basée sur la vigilance de nombreux acteurs: vétérinaires sanitaires, médecins généralistes, CAR, DDSV. Le CNRR intervient au bout de cette chaîne par l'analyse des échantillons reçus et le conseil aux autorités de Santé. Il est à noter qu'en 2009, 17 animaux importés illégalement ont été reçus et analysés au CNRR, dont 9 originaires d'Afrique du Nord (1 en provenance d'Algérie, 6 du Maroc et 2 de Tunisie), 7 d'Europe centrale (République Slovaque, Roumanie et Slovénie) et 1 du Brésil (retrouvé dans le département de la Guyane) (Tableau III). Tous ces animaux se sont révélés négatifs.

La rage des chiroptères est toujours présente en France métropolitaine. Le CNRR a ainsi identifié deux chauves-souris (sérotine commune ou *Eptesicus serotinus*) positives originaires des Pyrénées Atlantiques (dept. 64) et de la Charente (dept. 16). Le typage des souches isolées de ces deux chauves-souris a mis en évidence un lyssavirus de génotype 5 (European bat lyssavirus type 1 ou EBLV-1) de sous-type a (EBLV-1a), proche des autres lyssavirus de même sous-type précédemment isolés en France métropolitaine. Parallèlement, l'Afssa-Nancy a diagnostiqué plusieurs individus de chauve-souris *Eptesicus serotinus* infectées par un lyssavirus EBLV-1b et issus d'une même colonie située au sein d'une habitation d'Ancy-sur-Moselle dans le département de la Moselle (dept. 55), ainsi que trois autres chauves-souris *Eptesicus serotinus* positives originaires des départements de Meurthe-et-Moselle (dept. 54), de la Haute-Saône (dept. 70) et de l'Indre (dept. 18), toutes retrouvées infectées par un lyssavirus EBLV-1b. Il s'agit du principal sous-type viral circulant chez les chauves-souris insectivores en France métropolitaine. La répartition des cas de rage des chauves-souris obtenus depuis de nombreuses années laisse supposer une large distribution de l'enzootie sur le territoire français.

En Guyane, les chiroptères hématophages infectent des bovins (le dernier cas positif a été diagnostiqué par le CNRR en 1999) mais aussi parfois des carnivores terrestres. C'est le cas d'un diagnostic de rage positif effectué sur un chien en 2003 pour lequel le typage de l'isolat a identifié un lyssavirus de génotype 1 d'origine desmodine. En 2009, la surveillance dans ce DOM a été maintenue et 10 prélèvements ont été reçus et analysés au CNRR. Un seul a été retrouvé positif: il concernait une chauve-souris frugivore (famille des *Phyllostomidae*, sous-famille des *Stenodermatinae*) pour laquelle un lyssavirus circulant habituellement chez les chauves-souris hématophages (*Desmodus rotundus*) de cette région a été identifié.

Un quatrième cas de rage a été diagnostiqué par le CNRR en 2009 chez un chien expédié par les services vétérinaires de l'Armée Française en poste à Kaboul en Afghanistan et pour lequel un virus de génotype 1 canin circulant dans cette région a été identifié.

Enfin, les mouvements d'animaux exotiques augmentent les risques d'introduction de la rage en France. Ils permettent l'introduction en France de lyssavirus n'existant pas en Europe. Ce type de problème n'a pas été à l'origine de cas durant la période examinée dans ce rapport. Un exemple antérieur nous oblige néanmoins à rester prudents (cf. introduction d'un virus Lagos bat, correspondant au génotype 2 des lyssavirus, par une chauve-souris frugivore vendue dans une animalerie en 1999).

5.1.2.2 Prophylaxie de la rage humaine en France

Aucun cas de rage humaine autochtone n'a été déploré sur le territoire métropolitain en 2009 en dépit du nombre important de personnes potentiellement contaminées à l'étranger et en dépit de l'exposition aux chiroptères. Ceci résulte de l'efficacité de la prise en charge des patients par le réseau des centres antirabiques et de l'efficacité du diagnostic de laboratoire effectué par le CNRR qui permet d'instaurer rapidement un traitement anti-rabique quand il est justifié ou au contraire de l'interrompre si le prélèvement s'avère négatif.

La prophylaxie de la rage humaine se complexifie. Elle nécessite la présence de personnel compétent pour cette activité dans toutes les régions ainsi qu'un accès facile à des sources d'informations fiables et à jour sur l'épidémiologie et les modes de prophylaxie (protocoles de traitement, etc.). En 2009, le nombre de consultants et de traitements semble avoir légèrement baissé mais cela reste à confirmer car les données d'un certain nombre de CAR sont encore en attente. Le nombre de patients traités à la suite d'une exposition dans une région d'enzootie reste stable. Parallèlement, les lyssavirus qui infectent les chiroptères posent le problème de l'efficacité des vaccins et des immunoglobulines actuellement disponibles.

5.2 Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux

Au cours de l'année 2009, le CNRR a reçu et analysé un total de 1487 prélèvements animaux liés à une suspicion de transmission de rage animale à l'homme. Parmi ces prélèvements, quatre se sont révélés positifs au laboratoire. Deux de ces cas concernaient des chauves-souris retrouvées en France métropolitaine (séroline commune ou *Eptesicus serotinus*) originaires, par ordre chronologique, des Pyrénées Atlantiques (dept. 64) et de la Charente (dept. 16). Le typage des souches isolées de ces deux chauves-souris a mis en évidence un lyssavirus de génotype 5 (European bat lyssavirus type 1 ou EBLV-1) de sous-type a (EBLV-1a), proche des autres lyssavirus de même sous-type précédemment isolés en France métropolitaine. Il est à noter que le sous-type viral EBLV-1a représente le sous-type minoritairement retrouvé chez les chauves-souris insectivores en France. Le troisième cas concernait une chauve-souris frugivore (famille des *Phyllostomidae*, sous-famille des *Stenodermatinae*) originaire de la Guyane et pour laquelle un lyssavirus circulant habituellement chez les chauves-souris hématophages (*Desmodus rotundus*) de cette région a été identifié. Enfin, le dernier cas intéressait un chien expédié par les services vétérinaires de l'Armée Française en poste à Kaboul en Afghanistan.

Parmi les 12 suspicions de rage humaine analysées au CNRR en 2009, aucun cas n'a été confirmé au laboratoire. Pour les 3 cas positifs identifiés, le typage des virus a été réalisé et envoyé dans un délai de moins de 2,5 jours en moyenne à l'InVS et à la DGS, grâce notamment à l'appui technique de la plate-forme Génotypage des Pathogènes et Santé publique (PF8) présente à l'Institut Pasteur.

5.3 Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens

Le CNRR travaille en étroite collaboration avec de nombreux laboratoires travaillant dans le domaine de la rage en Europe. Le CNRR participe au Bulletin Epidémiologique Trimestriel de la Rage en Europe (Rabies Bulletin Europe) édité par le Centre Collaborateur de l'OMS de Surveillance et de Recherche sur la Rage de Wüsterhausen en Allemagne (<http://www.who-rabies-bulletin.org>). Il collabore également avec l'OMS à la rédaction du rapport annuel sur la rage dans le monde, disponible en ligne sur Internet à l'adresse <http://www.who.int/rabies/rabnet/en>. Les responsables du CNRR travaillent avec l'OMS en tant qu'experts dans

leur domaine respectif : prophylaxie et traitement après exposition contre la rage, diagnostic biologique, projets de développement, épidémiologie de la rage. En 2009, le mandat de l'Unité DyLAH en tant que centre Collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage a été renouvelé.

L'Unité DyLAH a été le coordinateur administratif d'un projet européen FP6/2AP/INCO-MPC2 (acronyme RABMEDCONTROL), qui a débuté en 2006 et s'est terminé en décembre 2009. Ce projet avait pour objectif de contrôler la rage en Afrique du Nord.

Le CNRR est également le coordinateur d'un projet de standardisation biologique des techniques utilisées pour le diagnostic de la rage (acronyme RAGESTANDBIO) dans les Instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP), sous la forme d'une Action Concertée InterPasteurienne (ACIP). Il a pour but de transférer dans les laboratoires de référence pour la rage situés dans ces Instituts, certaines techniques utilisées pour le diagnostic de laboratoire de la rage et le suivi sérologique des patients traités ou vaccinés, puis de réaliser un essai inter-laboratoire de ces techniques. Ce projet implique 14 Instituts du RIIP (Belgique, Cameroun, Côte d'Ivoire, République Centrafricaine, Madagascar, Sénégal, Algérie, Maroc, Tunisie, Iran, Cambodge et Viêt-Nam) situés dans 13 pays différents. Cet essai inter-laboratoire a été étendu à certains partenaires européens, ainsi qu'aux différents partenaires du projet européen RABMEDCONTROL (en particulier l'Italie, l'Espagne et l'Égypte). Ce projet a débuté au cours de l'année 2007 et s'est terminé en 2009.

Le CNRR participe aussi depuis 2008 à un programme de surveillance, de traitement et d'organisation de la prévention de la rage en Afrique centrale et de l'ouest (acronyme STOPRAGE) sous forme d'ACIP. Ce projet se propose de mettre en place un réseau de surveillance de la rage humaine et animale en Afrique de l'ouest et du centre, en collaboration avec les Instituts Pasteur du Sénégal, de Côte d'Ivoire, de République Centrafricaine et de Paris. Quatre axes majeurs sont développés : i) la mise en place et le renforcement d'un circuit de surveillance locale des cas de rage humaine et animale mobilisant les ressources locales, ii) la normalisation et la standardisation de la prise en charge médicale des patients, iii) le développement des techniques de diagnostic biologique et des outils d'études moléculaires, et iv) l'implémentation des données épidémiologiques de la rage disponible au niveau des pays concernés. Enfin, le CNRR contribue à la surveillance et à la formation en matière de prophylaxie de la rage humaine au sein des Instituts du RIIP qui pratiquent ce type d'activité.

5.4 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

5.4.1 Etude de la couverture vaccinale des chiroptérologues

En 2009, le CNRR a maintenu sa mission visant à assurer un suivi des contrôles sérologiques des chiroptérologues, conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du CSHPF. Cette surveillance sérologique annuelle (avant la saison de capture des chauves-souris) doit être réalisée par une technique de neutralisation (technique RFFIT). Son résultat détermine, en fonction du taux d'anticorps, la fréquence des rappels, voir même la recommandation de cesser toute exposition aux chiroptères si le taux d'anticorps est inférieur à 1 UI/mL. Les sérologies de contrôle doivent être réalisées au minimum 15 jours après la 3^{ème} injection de la primo-vaccination ou 15 jours après le rappel. Cependant, un nombre très limité de sérums (n = 2) a été reçu en 2009 dans le cadre de cette surveillance.

6 Alertes

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

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

Le CNRR est très souvent sollicité dans le cadre de ces alertes par l'Afssa, la DGAI et l'Afssaps pour donner son avis sur l'analyse du risque et les mesures de prophylaxie à mettre en place en fonction de l'origine et de la nature des cas identifiés. Le CNRR a participé à une conférence téléphonique à l'initiative de la DGS à la suite d'une alerte concernant un chien illégalement importé dans le département 94 au cours du 2ème semestre 2009. Cette alerte a été infirmée par la suite par les résultats d'analyse biologique. La situation épidémiologique de 2009 n'a pas nécessité la création de groupes de travail spécialisés.

7 Activités d'informations, de formation et de conseil

7.1 Diffusion des résultats - Impact national et international du CNRR

Les techniques actuelles de diagnostic de la rage permettent de porter un diagnostic de certitude dans un délai de 24 à 48 heures suivant la réception du prélèvement. Les résultats positifs sont alors télécopiés et envoyés par courrier aux directeurs des LVD ou directement aux directeurs des DDSV qui se chargent d'en informer les personnes exposées. Le logiciel de saisie des données et d'édition des formulaires de réponse permet l'exportation des données épidémiologiques vers des logiciels d'exploitation type EpiInfo et Stata. La traçabilité assurée dans le cadre de notre système Qualité nous permet de vérifier la vitesse de réponse en matière de résultats d'analyse. Au cours de l'année 2009, nous avons atteint l'objectif défini lors de l'appel à candidature 2006-2009 pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence en termes de délais d'envoi de résultats : 68,4% des résultats ont été validés et envoyés dans un délai de 2 jours après réception des échantillons par le CNRR (contre 64,6% en 2008 et 64% en 2007) et 99,2% dans un délai de 5 jours (contre 94,5% en 2008 et 98,5% en 2007). Depuis l'enquête "satisfactions-clients" destinée à l'ensemble des LDV et des DDSV mise en oeuvre par le CNRR en 2008, une autre enquête a été initiée début 2010. Les résultats seront disponibles au cours de l'année 2010.

Le CNRR contribue au Bulletin Epidémiologique Mensuel édité par l'Afssa-Nancy dans lequel sont regroupées toutes les analyses pour recherche de rage faites en France ainsi qu'au Bulletin Epidémiologique Trimestriel de la Rage en Europe (Rabies Bulletin Europe) édité par le Centre Collaborateur OMS de

Surveillance et de Recherche sur la Rage de Wüsterhausen en Allemagne (www.who-rabies-bulletin.org). Il collabore également aux rapports sur la surveillance de la rage dans le monde édités par l'OMS et disponible sur le site Internet (<http://www.who.int/rabies/rabnet/en>).

7.2 Centralisation et diffusion des données sur la prophylaxie de la rage chez l'homme

Le Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France, édité par le CNRR depuis 1982, rassemble les données des CAR de France et des départements d'Outre-mer. Les données, anonymes, sont envoyées sur la base du volontariat au CNRR qui les analyse. Les données de 2008, de même que celles des années précédentes depuis 1994, sont disponibles directement sur Internet. Les personnes autorisées des CAR et des organismes de tutelle (InVS, DGS) se connectent sur le site <https://epidemie.pasteur.fr/rage/vaccilab/> grâce au logiciel Voozanoo et au moyen d'un identifiant et d'un mot de passe individuel donné par la société Epiconcept. Grâce à ce logiciel sécurisé et selon le niveau d'accès attribué par le CNRR et le directeur du CAR, ces personnes peuvent rentrer directement leurs données sur Internet, les analyser, utiliser les modules statistiques, etc. Ils peuvent aussi accéder aux données générales du CNRR jusqu'à l'année n-1. L'analyse des données du Bulletin par le CNRR est accessible sur internet depuis 2000 à l'adresse suivante : <http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/rage/rage-actualites.html> et sur l'espace partagé (serveur de l'Institut Pasteur) de la liste de discussion des médecins des CAR (vaccilabcar@pasteur.fr). Les données de ce Bulletin sont également disponibles sous la forme d'un fichier au format .pdf pour tous les organismes (DDASS, DDSV, écoles vétérinaires, etc.) qui en font la demande. Enfin, ce Bulletin est envoyé par courrier électronique aux membres des CAR. Le logiciel Voozanoo de saisie et d'analyse des données des CAR est utilisé depuis 2005 par le CNRR et il a été mis à la disposition des CAR depuis 2006. En 2009, il a été utilisé par plus de 70% des CAR pour saisir leurs données.

7.3 Echange de données au niveau international

Un des directeurs du CNRR est aussi le directeur du Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur la Rage. L'Unité DyLAH de l'Institut Pasteur a permis un suivi épidémiologique et fondamental de la rage à la fois au niveau national et international. Les directeurs du CNRR participent chacun dans leur domaine de compétence aux réunions des Comités d'Experts OMS de la rage.

7.4 Activités de conseil aux professionnels

Le CNRR répond quotidiennement aux nombreuses demandes de renseignements et conseils émanant de personnes mordues, de médecins, de vétérinaires, de CAR ainsi que des responsables sanitaires départementaux (réponses téléphoniques: environ 3000/an, réponses par courriel: environ 2000/an; courriers et télécopies: environ 4000/an). Les interrogations par courrier électronique sont faites à l'adresse cnrrage@pasteur.fr. Sont regroupés sous cette adresse les membres du CNRR de formation diverse, médecins, vétérinaire, pharmacien. Pour les questions exclusivement médicales, une adresse arrivant uniquement à l'équipe médicale, garantissant ainsi la confidentialité pour les patients, est disponible à l'adresse consrage@pasteur.fr.

Le CNRR est régulièrement consulté par la DGS, l'InVS, la DGAI, l'Affsaps et l'Affssa. Le médecin co-directeur du CNRR est inscrit sur la liste des experts auprès de la Haute Autorité de Santé. Les ONG et les

.....

Ambassades de France font appel au CNRR pour obtenir des renseignements concernant le traitement après exposition et la fourniture de vaccins et de sérums antirabiques. Le site Internet du CNRR, présent sur le site Internet de l'Institut Pasteur, permet d'obtenir des informations pratiques mises à jour régulièrement, telle la liste des CAR en France et leur adresse (<http://www.pasteur.fr/sante>). Des articles ont régulièrement été publiés dans la presse médicale. Les médias trouvent auprès du CNRR une source d'informations fiables et régulièrement mises à jour.

7.4.1 Enseignement

Cours et formations :

- Collaboration scientifique et formation à Dakar, République du Sénégal : ACIP StopRage et 2^{ièmes} rencontres du bureau des experts de la rage du continent africain (AfroREB), du 15 au 20 mars 2009 (H. Bourhy, L. Dacheux, M. Goudal)
- Séminaire dans l'Unité du Professeur Drancourt à Marseille, le 10 juillet 2009 (H. Bourhy)
- Séminaire à l'Université de Zürich "Update on rabies epidemiology in Europe", Zürich, 13-14 octobre 2009 (H. Bourhy)
- Collaboration avec l'équipe du Laboratory for Clinical and Evolutionary Virology, Leuven, Belgique, 24-26 août 2009 (C. Talbi)
- Cours donné au CIRAD à Montpellier dans le module Méthodologie de l'épidémiologie : « Le réseau d'épidémiologie de la rage », le 10 novembre 2009 (H. Bourhy).
- Séminaire à l'Institut Pasteur de Cayenne, le 26 novembre 2009 (H. Bourhy).
- Training meeting on « rabies laboratory surveillance ; the techniques for rabies neutralizing antibody detection », Nanning City, China, 28 oct. – 4 Nov. 2009 (H. Bourhy).
- Cours 3^{ème} année enseignement Virologie à l'Institut de formation de techniciens en analyses biomédicales, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, le 6 avril 2009 (H. Bourhy)
- Cours Master M2 Mention « Médicaments et autres produits de santé », Spécialité « Dynamique cellulaire, microbiologie et biotechnologie », Parcours « Ecologie microbienne, Pathogénie des microorganismes et anti-infectieux », Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud XI, le 21 octobre 2009 (H. Bourhy).

Encadrement d'étudiants en thèse de doctorat :

- Melle Chiraz Talbi, Thèse de Doctorat en Biologie (Paris 6) : « Evolution et dynamique de la rage canine en Afrique », Soutenance le 29 septembre 2009 (Directeur de thèse : H. Bourhy).
- Melle Sophie Luco, Préparation d'une Thèse de Doctorat en Biologie (Paris VII) : « Impact de la protéine de matrice des lyssavirus sur la réponse antivirale liée à NFκB » (Directeur de thèse : H. Bourhy).

Membre de jury de thèse et HDR

- Mme Patricia Renson, AFSSA Ploufragan, 7 décembre 2009 (H. Bourhy)
- M. Benjamin Morin, Faculté des Sciences de Luminy, Marseille, 18 décembre 2009 (Examineur : H. Bourhy)
- Jury HDR de Mme Anne Lavergne, Institut Pasteur de Cayenne, Guyane, le 25 novembre 2009 (H. Bourhy).

7.4.2 Stagiaires

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

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

- Dr Issaka Tiembre, Centre de vaccination antirabique de l'Institut National d'Hygiène Publique à Abidjan, Côte d'Ivoire, le 16 juillet 2009
- Sophie Pailhes, Centre antirabique de Nice, le 7 août 2009

Encadrement d'étudiants et de stagiaires scientifiques:

- Dr. Olivier Delmas, stagiaire post-doctoral, IP Paris, France.
- Sophie Luco, Elève de l'ENS en Master 2 IMVI, Université Paris 7
- Sylvain Porrot, étudiant BTS Analyses biologiques et médicales, 19/01 au 20/02/09
- Barbara Zecchin, collaboration scientifique dans le cadre du projet RABMEDCONTROL, 20/04 au 24/04/09
- Issaka Tiembre, Chef de Service du Centre de vaccination antirabique de l'Institut National d'Hygiène Publique à Abidjan, Côte d'Ivoire, 15/07 au 31/07/09
- Vincent Gouzer, étudiant à l'ENV de Maisons-Alfort, 7/09 au 11/09/09 et 21/09 au 30/09/09
- Cécile Maalouf, étudiante en BTS Biotechnologies à l'ENCPB, 14/12 au 24/12/09.

7.4.3 Invitations à des réunions d'experts

- Third international meeting of the partners for rabies prevention (PRP), Banna, Italy, 27-29 avril 2009 (H. Bourhy).

8 Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNRR

8.1 *Etudes sur l'évolution et l'adaptation des lyssavirus*

Le CNRR possède une expérience importante dans le domaine du séquençage et de l'analyse phylogénique des lyssavirus. Cependant, les données de séquences génomiques actuellement disponibles pour ces virus sont limitées ou incomplètes. Au cours de l'année 2009, le CNRR a également réalisé différentes études phylogéniques afin de déterminer les conditions de diffusion de la rage canine dans le monde et en Afrique centrale et de l'ouest (Talbi *et al.*, 2009).

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

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

Trente-trois espèces différentes de chauves-souris insectivores sont présentes en Europe. L'Unité DyLAH a montré par un suivi longitudinal de colonies de chauves-souris en Espagne que de nombreuses espèces peuvent être infectées par les lyssavirus de chauves-souris européennes (EBLV). En 2009, ces études ont été poursuivies sur la dynamique de la rage dans diverses colonies d'une zone géographique donnée. Ce type d'étude utilise plusieurs approches : recueil de données écologiques, sérologiques et virologiques sur le terrain, études phylogénétiques des isolats, modélisation mathématique de l'infection en essayant d'intégrer tous les paramètres recueillis afin d'obtenir des informations sur la dynamique spatio-temporelle de la rage dans les colonies de chauves-souris. Ces études sont réalisées en Espagne en collaboration avec le service d'Ecopathologie de l'Université de Barcelone.

Enfin la virulence des virus des chauves-souris pour les espèces non-volantes de mammifères, y compris l'homme, reste peu connue. Nous avons pour la première fois en Europe montré le passage du virus EBLV-1 au chat dans des conditions naturelles (Dacheux *et al.*, 2009).

8.3 Contrôle de la rage en Afrique du Nord

L'Unité DyLAH a été coordinateur administratif d'un projet européen FP6/2AP/INCO-MPC2 : (acronyme RABMEDCONTROL) qui a débuté en 2006 et s'est terminé fin 2009. Il vise à contrôler la rage dans les pays d'Afrique du Nord : Egypte, Tunisie, Algérie et Maroc afin de limiter le risque d'introduction de la rage en Europe. Ce projet est particulièrement d'actualité dans le contexte épidémiologique actuel. Il est basé entre autres sur une standardisation des modalités nationales de surveillance, sur le recueil de données épidémiologiques, écologiques, virologiques, et socio-culturelles en lien avec la rage. L'objectif final est d'obtenir une image de la dynamique spatio-temporelle de la rage dans ces pays et de proposer des mesures rationnelles d'intervention. Les résultats sont en cours d'interprétation.

8.4 Collaboration Plate-forme Santé publique et CNRR

Afin d'offrir aux Centres Nationaux de Référence l'accès à toutes les technologies de la génomique, l'Institut Pasteur a créé, en janvier 2005, une plate-forme de Santé Publique (plate-forme Génotypage des Pathogènes et Santé publique ou PF8) qui sert d'interface entre les CNR et la Génopole. Cette plate-forme intègre un projet visant à l'identification rapide de différents pathogènes bactériens et viraux ainsi que leurs profils génétiques par l'utilisation d'une puce à ADN haute densité. Ce projet a été développé en collaboration avec la société Affymetrix dans le cadre d'un financement du NIH de trois ans. Le CNRR a été sollicité dans le cadre de ce projet en qualité d'expert dans son domaine de compétence. Après avoir participé à la validation de la première et de la deuxième génération de cette puce à ADN, le CNRR a poursuivi cette collaboration en 2009, notamment en testant la capacité de cette puce de deuxième génération à identifier et caractériser différents rhabdovirus encore non classés. Le spectre de détection s'est révélé très large. Cet outil s'avère donc intéressant pour l'identification de nouveaux agents pathogènes.

8.5 Standardisation des techniques de diagnostic de la rage

En 2009, le projet de standardisation biologique des techniques de diagnostic de la rage (acronyme RAGESTANDBIO) a été poursuivi et finalisé. Il avait pour but de transférer certaines techniques utilisées pour

le diagnostic de laboratoire de la rage et le suivi sérologique des patients traités ou vaccinés dans les laboratoires de référence pour la rage situés dans les Instituts du RIIP, puis de réaliser un essai inter-laboratoire de ces techniques. Ce projet impliquait 14 Instituts du RIIP (Belgique, Cameroun, Côte d'Ivoire, République Centrafricaine, Madagascar, Sénégal, Algérie, Maroc, Tunisie, Iran, Cambodge, VietNam) situés dans 13 pays différents.

Ce projet correspondait à une nécessité de standardisation biologique de ces techniques au niveau international. Il représentait une étape préalable incontournable et essentielle à toute étude multicentrique ou programme collaboratif de recherche entre les laboratoires dans le domaine de la rage. Quatre techniques reconnues internationalement par l'OIE et par l'OMS ont été évaluées: la détection d'antigènes rabiques par immunofluorescence (FAT), l'isolement du virus rabique sur culture cellulaire (RTCIT), le titrage des anticorps antirabiques par la technique de réduction des foyers de fluorescence (RFFIT) et le dosage des IgG antirabiques par une technique ELISA utilisant un kit commercial (Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad). Ce projet a bénéficié de l'accréditation du CNRR par le COFRAC (01/02/06) pour sa compétence à réaliser les analyses concernant l'isolement du virus de la rage sur culture cellulaire et la détection d'antigènes rabiques par immunofluorescence sur frottis de cerveau.

8.6 Développement de la surveillance, du traitement et de la prévention de la rage en Afrique de l'Ouest et du centre

Un projet de surveillance, de traitement et d'organisation de la prévention de la rage en Afrique centrale et de l'Ouest (acronyme STOPRAGE) a été poursuivi et finalisé au cours de l'année 2009. Ce projet, d'une durée de 2 ans, visait à mettre en place un réseau de surveillance de la rage humaine et animale en Afrique centrale et de l'Ouest, en collaboration avec les Instituts Pasteur de Dakar au Sénégal, de Côte d'Ivoire, de République Centrafricaine et de Paris. Quatre axes majeurs ont été développés : i) la mise en place et le renforcement d'un circuit de surveillance locale des cas de rage humaine et animale mobilisant les ressources locales, ii) la normalisation et la standardisation de la prise en charge médicale des patients, iii) le développement des techniques de diagnostic biologique et des outils d'études moléculaires, et iv) l'implémentation des données épidémiologiques de la rage disponible au niveau des pays concernés.

9 Liste des publications et communications

9.1 Publications nationales

- Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Goudal MG, Bourhy H. La Rage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie/Maladies infectieuses, 2009, sous presse.
- Betty Dodet, Hervé Bourhy. *L'élimination de la rage : une réalité pour demain ?* La Science au Présent 2009, Encyclopaedia Universalis, 2009, p. 226-36.
- Dacheux L, Peigue-Lafeuille, H., Bourhy H. Virus de la rage. Traité de Biologie Clinique, Biologie Clinique, 2009.

9.2 Publications internationales

- Talbi C, Holmes EC, de Benedictis P, Faye O, Nakouné E, Gamatié D, Diarra A, Ould Elmamy B, Sow A, Adjogoua EV, Sangare O, Dundon WG, Capua I, Sall AA, Bourhy H. The evolutionary history and dynamics of dog rabies virus in west and central Africa. *J Gen Virol.* 2009Apr;90(Pt 4):783-91.
- Dacheux L, Larrous F, Mailles A, Boisseleau D, Delmas O, Biron C, Bouchier C, Capek I, Muller M, Ilari F, Lefranc T, Raffi F, Goudal M, Bourhy H. European bat Lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:280-4.
- Dodet B, Adjogoua EV, Aguemon AR, Baba BA, Bara Adda S, Boumandouki P, Bourhy H, Brahimi M, Briggs D, Diallo MK, Diarra L, Diop B, Diop SA, Fesriry B, Gosseye S, Kharmachi H, Le Roux K, Nakoune Yandoko E, Nel L, Ngome JM, Nzengue E, Ramahefalalao EF 2nd, Ratsitorahina M, Rich H, Simpoire L, Soufi A, Tejiokem MC, Thiombiano R, Tiembre I, Traore AK, Wateba MI, Yahaye H, Zaouia I(Africa Rabies Bureau (AfroREB)). The fight against rabies in Africa : from recognition to action. *Vaccine* 2009; 27(37): 5027-32.
- Ly S, Buchy P, Heng NY, Ong S, Chhor N, Bourhy H, Vong S. Rabies situation in Cambodia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3(9):e511.
- Bourhy H, Goudal M, Mailles A, Sadkowska-Todys M, Dacheux L, Zeller H. Is there a need for anti-rabies vaccine and immunoglobulins rationing in Europe ? *Euro Surveill.* 2009 Apr 2;14(13):19166.
- De Benedictis, P. Sow, A. Fusaro, A. Veggiato, C. Talbi, C. Kabore, A. Dundon, W. G. Bourhy, H. Capua, I. Phylogenetic Analysis of Rabies Viruses from Burkina Faso, 2007. *Zoonoses Public Health*, 2009, sous presse.

9.3 Communications nationales

Présentations orales :

- La matrice des lyssavirus : un modulateur de la voie NFκB » Journées Départementales Infection et Epidémiologie, 5-6 novembre 2009. Le Croisic (O. Delmas).

9.4 Conférences internationales sur invitation

- "Update on the Rabies situation in Europe", Rabies meeting (ECDC), Stockholm, Suède, 15 Janvier 2009 (H. Bourhy)
- "Etude de l'Union européenne menée sur la rage en Afrique" , 2ièmes Rencontres du bureau des experts de la rage du continent africain (AfroREB), Dakar, République du Sénégal, 17 mars 2009 (H. Bourhy)
- Third international meeting of the partners for rabies prevention in Banna, Italy, 27-29 avril 2009 (H. Bourhy)
- Réunion au Ministère de la Santé des Baléares pour le suivi longitudinal des chauves-souris, Palma, Espagne, 13-14 mai 2009 (H. Bourhy)
- "Rabies in Europe", in Rabies and viral emerging diseases in North Africa and Western Europe, Tunis, 5-9 juin 2009 (H. Bourhy)
- "Towards the elimination of rabies in ASIA" at National Institute of Hygiene and Epidemiology, 2nd meeting Rabies in ASIA Conference (RIACON 2009), Hanoi, Vietnam, 6-11 Septembre 2009 (H. Bourhy)
- "Best practices in clinical microbiology : diagnosis of viral central nervous system infections", 49th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (ICAAC), San Francisco, USA, 12-16 septembre 2009 (H. Bourhy)

- EU Veterinary Week 2009 “One Health” Conference, Bruxelles, Belgique, 27-28 septembre 2009 (H. Bourhy)
- Meeting WHO Consultation on Human and Dog Rabies Prevention and Control, Annecy, du 7 au 9 octobre 2009 (H. Bourhy).

10 Programme d'activité 2010-2011

10.1 Introduction

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

10.2 Diagnostic de la rage en France: Rapidité, Fiabilité et Qualité

Le CNRR maîtrise l'ensemble des techniques nécessaires au diagnostic de la rage humaine et animale en France. Les objectifs majeurs dans ce domaine du CNRR au cours de la période 2009-2010 sont le maintien du niveau d'Assurance-Qualité des résultats donnés ainsi que le perfectionnement des techniques diagnostiques utilisées.

L'objectif du CNRR est de maintenir voire d'améliorer le niveau de Qualité atteint, notamment au travers la réalisation d'audits Qualité internes et externes (l'audit de surveillance n°3 du COFRAC a été réalisé le 29 mai 2009 et a renouvelé le maintien de cette accréditation). Un audit de renouvellement de l'accréditation réalisé par le COFRAC est programmé en juin 2010. Il est à souligner que l'ensemble des techniques utilisées ou en développement pour le diagnostic *post-mortem* (technique immuno-enzymatique), pour le diagnostic *intra-vitam* (techniques de biologie moléculaire) ou pour le dosage des anticorps antirabiques (séroneutralisation et test ELISA) continueront d'être effectuées dans le même contexte d'Assurance-Qualité (norme ISO 17025) que celui suivi par les techniques accréditées par le COFRAC.

10.3 Contribution à la surveillance et rôle d'alerte: le CNRR comme maillon initial

L'expérience technique et les nombreuses collaborations nationales et internationales entretenues par le CNRR font de ce centre un maillon essentiel dans la surveillance de la rage en France et dans le processus d'alerte en cas de diagnostic positif. L'année 2009 a de ce point de vue confirmé l'efficacité de ce processus d'alerte. Trois alertes ont été déclenchées par le CNRR en 2009 (non inclus le cas positif diagnostiqué sur un chien expédié par l'Armée Française en poste à Kaboul en Afghanistan) et à ce jour aucun cas secondaire n'est à déplorer. Cette contribution à la surveillance sera poursuivie en 2010.

10.3.1 Processus d'alerte en cas de diagnostic positif

Il existe depuis 2002 une procédure applicable en cas de confirmation de la suspicion de rage humaine, chiroptère ou animal importé qui a déjà démontré son efficacité à de nombreuses reprises. Lors de la survenue de

cas de rage posant des problèmes particuliers de prise en charge, le CNRR en collaboration avec les autres instances concernées continuera à appliquer en 2010 les mesures d'urgence mises en place, telles que:

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

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

10.3.2 Coordination entre le CNRR et les CAR

Les responsables du CNRR continueront à assurer la coordination des CAR par téléphone, télécopie ou courrier électronique en se mettant à la disposition des médecins responsables pour l'interprétation des résultats biologiques et tous les conseils techniques qui peuvent leur être nécessaires. Cette action de conseil est aussi exercée envers les ressortissants français contaminés à l'étranger, en coopération avec les structures médico-hospitalières locales. Cette coordination permet un ajustement de la thérapeutique au niveau national face à une situation épidémiologique nouvelle.

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

Il est proposé de continuer l'organisation de rencontres des CAR. Cinq réunions des CAR ont déjà été organisées (1989, 1994, 2003, 2005, 2007 et 2009). La prochaine journée est prévue en 2011.

10.4 *Evaluation des risques, des thérapeutiques, recommandations*

10.4.1 Mesures générales

A la demande des organismes officiels (DGS, Comité Technique des Vaccinations, etc.), le CNRR continuera à participer à l'information des professionnels de santé et du public ainsi qu'à la diffusion des protocoles corrects de prise en charge et des indications de vaccination ou de traitement après exposition en accord avec les recommandations OMS en matière de rage. En collaboration avec les organismes officiels, les industriels et les CAR, le CNRR participera à l'amélioration, la mise au point, l'évaluation des produits biologiques (vaccins et immunoglobulines) et des protocoles d'utilisation de ces produits. En particulier, des études sur l'immunité à long terme induite par la vaccination antirabique ainsi que sur l'analyse qualitative de l'immunité induite par la vaccination sont en cours. L'information du corps médical plus particulièrement en direction des infectiologues, des pédiatres, des urgentistes et aussi des généralistes est une priorité pour l'année 2010. Cette information est prévue par le biais de présentations dans les journées et réunions nationales ou régionales des spécialistes et par le biais de publications dans des revues spécialisées telles que l'Encyclopédie médico-chirurgicale.

10.4.2 Cas particulier de la prévention de la rage chez les chiroptérologues

De par leur activité, et de façon bénévole, les chiroptérologues ont une implication forte dans la surveillance de cette zoonose. Au cours de l'année 2010, le CNRR continuera à participer à l'information de ces

personnes sur les moyens de protection permettant de réduire les risques d'exposition au virus et sur l'intérêt d'être suivies par un CAR. Le CNRR assurera conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du CSHPF des contrôles sérologiques des chiroptérologues, à chaque fois que des sérums répondant à cette indication seront reçus.

10.4.3 Contribution à la surveillance européenne et internationale

L'Unité DyLAH a été coordinateur administratif d'un projet européen FP6/2AP/INCO-MPC2 (acronyme RABMEDCONTROL) d'une durée de 3 ans et demi et qui s'est achevé en 2009. Ce projet visait à contrôler la rage en Afrique du Nord. Des collaborations étroites ont été initiées et consolidées au cours de ce projet, en particulier avec les pays partenaires situés au Maghreb. Le CNRR a été également coordinateur d'un projet de standardisation biologique des techniques utilisées dans le diagnostic de la rage (acronyme RAGESTANDBIO) au sein des laboratoires de référence pour la rage situés dans les Instituts du RIIP. Ce projet, d'une durée de 2 ans et qui s'est terminé en 2009, impliquait initialement 14 Instituts du RIIP (Belgique, Cameroun, Côte d'Ivoire, République Centrafricaine, Madagascar, Sénégal, Algérie, Maroc, Tunisie, Iran, Cambodge, VietNam). Il sera potentiellement renouvelé et étendu aux autres pays européens qui le souhaitent. Le CNRR participait également au projet de surveillance, de traitement et d'organisation de la prévention de la rage en Afrique centrale et de l'ouest (acronyme STOPRAGE) en collaboration avec les Instituts Pasteur de Dakar au Sénégal, de Côte d'Ivoire et de République Centrafricaine. Finalisé fin 2009, ce projet s'est déroulé sur une période de 2 ans et a été à l'origine de la constitution d'un nouveau projet de recherche (acronyme PASTEUR) visant à renforcer les axes d'amélioration mis en place et développés au cours du projet STOPRAGE.

11 Conclusion

11.1 Importance de l'activité du CNRR en santé publique

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

11.2 Importance de l'activité du CNRR à l'échelle internationale

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

11.3 Evolution de l'épidémiologie de la rage

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

d'animaux, mais aussi à toutes les personnes et aux animaux en contact. Suite à l'un des cas survenu en 2007 et à l'origine de 2 cas secondaires sur le territoire français, la France a perdu en 2008 son statut indemne de rage des animaux non volants.

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

La rage des chiroptères présente sur tout le territoire français constitue un risque qui doit être présent à l'esprit de tous ceux qui sont impliqués dans la prophylaxie de la rage humaine. Le rapport du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France est disponible sur le site du Ministère de la Santé. Les CAR doivent être particulièrement au fait de ce risque, surtout dans les populations de chiroptérologues amateurs réunies en associations actives pour la sauvegarde des chauves-souris et particulièrement exposées au risque de morsure. De plus, le cas de rage des chiroptères identifié chez un chat domestique en Vendée en 2007 soulève le problème du risque de transmission de cette rage aux carnivores domestiques, voire à l'homme. Enfin, il convient de souligner la situation épidémiologique particulière de la Guyane pour laquelle le risque de transmission de la rage des chauves-souris hématophages à l'homme ou l'animal persiste, comme le démontre le cas du patient guyanais décédé en 2008 de rage desmodine et le cas positif enregistré sur une chauve-souris en 2009.

Les personnes sont actuellement exposées à de nombreux génotypes et variants des lyssavirus que ce soit sur le territoire français ou lors de voyages. La plupart de ces nouveaux génotypes sont des virus des chiroptères et beaucoup ont été isolés chez l'homme, à l'autopsie (virus Duvenhage en Afrique du Sud, virus EBLV en Europe central, etc).

12 Faits marquants en 2009

Diagnostiques de rage positifs identifiés au CNRR

Parmi les 1487 prélèvements reçus au CNRR pour diagnostic de rage, quatre se sont révélés positifs au laboratoire. Deux de ces cas concernaient des chauves-souris retrouvées en France métropolitaine (sérotype commune ou *Eptesicus serotinus*) originaires, par ordre chronologique, des Pyrénées Atlantiques (dept. 64) et de la Charente (dept. 16). Le typage des souches isolées de ces deux chauves-souris a mis en évidence un lyssavirus de génotype 5 (European bat lyssavirus type 1 ou EBLV-1) de sous-type a (EBLV-1a), proche des autres lyssavirus de même sous-type précédemment isolés en France métropolitaine. Il est à noter que le sous-type viral EBLV-1a représente le sous-type minoritairement retrouvé chez les chauves-souris insectivores en France. Le troisième cas concernait une chauve-souris frugivore (famille des *Phyllostomidae*, sous-famille des *Stenodermatinae*) originaire de la Guyane et pour laquelle un lyssavirus circulant habituellement chez les chauves-souris hématophages (*Desmodus rotundus*) de cette région a été identifié. Enfin, le dernier cas intéressait

un chien expédié par les services vétérinaires de l'Armée Française en poste à Kaboul en Afghanistan et pour lequel un virus de génotype 1 canin circulant dans cette région a été identifié.

Suspensions de rage humaine reçues et analysées au CNRR

Un total de 12 suspicions de rage humaine ont été reçues et analysées au CNRR en 2009 pour des patients présentant des signes d'encéphalites sans étiologie connue. Aucune d'entre elles n'a été confirmée au laboratoire.

Accréditation par le COFRAC (norme ISO 17025) du CNRR

Suite à l'audit de surveillance N°3 effectué par le COFRAC le 29 mai 2009, l'accréditation du CNRR (N° d'accréditation 1-1692, référentiel ISO 17025) a été maintenue pour la réalisation des techniques de détection d'antigène rabique par immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex et d'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins.

Organisation de la 6^{ème} réunion des CAR

Le CNRR a organisé la réunion des CAR qui s'est tenue à l'Institut Pasteur le 24 septembre 2009 (programme en annexe). Cette 6^{ème} réunion des CAR a réuni près de 60 personnes, dont 37 responsables de centres et 6 personnes des organismes de tutelle (DGS, Afssa-Nancy, InVS, DGAI, ENVA).

13 Annexes (à diffuser)

Tableau V: Nombre de prélèvements par espèce reçu au CNRR en 2009.

(Tous ces animaux proviennent de France métropolitaine)

ESPECE	NOMBRE RECU	POSITIF
ANIMAUX DOMESTIQUES		
BOVIN	7	
CAPRIN	1	
CHAT	616	
CHIEN	691	
EQUIN	5	
FURET	17	
ANIMAUX SAUVAGES		
BLAIREAU	1	
BELETTE	1	
CHAT SAUVAGE	2	
FOUINE	5	
GENETTE	1	
MARTRE	3	
PUTOIS	1	
RENARD	27	
SINGE	1	
INSECTIVORES		
CHAUVE-SOURIS	42	2
RONGEURS et LAGOMORPHES		
ECUREUIL	6	
RAT	10	
RONGEURS DIVERS	2	
SOURIS	2	
TOTAL	1 441	2

Tableau VI: Répartition des animaux provenant de France métropolitaine reçus au CNRR en 2009.

DEPARTEMENTS	ANIMAUX DOMESTIQUES			ANIMAUX SAUVAGES		
	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS
01 AIN	17			3		
02 AISNE	29			2		
03 ALLIER	8			1		
04 ALPES DE HAUTE PROVENCE	6			0		
05 HAUTES-ALPES	8			0		
06 ALPES-MARITIMES	11			4		
07 ARDECHE*	14			0		
08 ARDENNES	11			0		
09 ARIEGE	3			1		
10 AUBE	26			0		
11 AUDE	3			1		
12 AVEYRON	4			0		
13 BOUCHES-DU-RHONE	31			2		
14 CALVADOS	23			0		
15 CANTAL	2			1		
16 CHARENTE	8			3		1
17 CHARENTE MARITIME	8			2		
18 CHER	12			0		
19 CORREZE	7			2		
20 CORSE	5			0		
21 COTES D'OR	18			1		
22 COTES D'ARMOR	11			0		
23 CREUSE	2			1		
24 DORDOGNE	7			0		
25 DOUBS	10			0		
26 DROME	17			0		
27 EURE	17			0		
28 EURE & LOIR	6			2		
29 FINISTERE	46			0		
30 GARD	21			3		
31 HAUTE-GARONNE	35			1		
32 GERS	2			0		
33 GIRONDE	20			5	1	
34 HERAULT	20			2		
35 ILLE & VILAINE	16			1		
36 INDRE	5			0		
37 INDRE & LOIRE	11			0		
38 ISERE	19			2		
39 JURA	9			0		
40 LANDES	5			0		
41 LOIR & CHER*	14			0		
42 LOIRE	21	1		1		
43 HAUTE-LOIRE	4			0		
44 LOIRE ATLANTIQUE	10	1		1		

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

Tableau VI (suite).

DEPARTEMENTS	ANIMAUX DOMESTIQUES			ANIMAUX SAUVAGES		
	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS
45 LOIRET	6			1		
46 LOT	3			0		
47 LOT & GARONNE*	21			0		
48 LOZERE	0			1		
49 MAINE & LOIRE	21			1		
50 MANCHE	6			2		
51 MARNE	9			0		
52 HAUTE-MARNE	9			1		
53 MAYENNE	7			3		
54 MEURTHE-ET-MOSELLE	28			4		
55 MEUSE	9			0		
56 MORBIHAN	20			0		
57 MOSELLE	49			2		
58 NIEVRE	5			0		
59 NORD	17	1		0		
60 OISE	11			1		
61 ORNE	25			1		
62 PAS-DE-CALAIS	12			1		
63 PUY-DE-DOME	10			2		
64 PYRENEES ATLANTIQUES	14			2		1
65 HAUTES PYRENNES*	4			0		
66 PYRENEES ORIENTALES	15			4		
67 BAS-RHIN	10			1		
68 HAUT-RHIN	33			3		
69 RHONE	33			0		
70 HAUTE-SAONE	6			0		
71 SAONE & LOIRE	12			1		
72 SARTHE	11			0		
73 SAVOIE	16			1		
74 HAUTE-SAVOIE	36			1		
76 SEINE-MARITIME	19			1		
79 DEUX-SEVRES	11			1		
80 SOMME	12			0		
81 TARN	12			0		
82 TARN & GARONNE	5			0		
83 VAR	12			2		
84 VAUCLUSE	14			0		
85 VENDEE	12			0		
86 VIENNE*	12			1		
87 HAUTE-VIENNE	7			3		
88 VOSGES	6			1		
89 YONNE	11			1		
90 TERRITOIRE DE BELFORT	4			0		
REGION PARISIENNE :						
75 PARIS	14			1		
77 SEINE & MARNE	37			4		
78 YVELINES	15			3		
91 ESSONNES	22			0		
92 HAUTS DE SEINE	20			0		
93 SEINE ST-DENIS	22			0		
94 VAL DE MARNE	28			1		
95 VAL D'OISE	8			0		
TOTAL	1 343	3	0	94	1	2

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

Programme de la VIème réunion des Centres antirabiques du 24 Septembre 2009

VI^{ème} REUNION DES CENTRES ANTIRABIQUES

AMPHITHEATRE Jacques MONOD

INSTITUT PASTEUR, 25 rue du Docteur Roux – 75015 PARIS

- **10H- 10h30**
Faits marquants de l'année 2008
Laurent DACHEUX
Maryvonne GOUDAL
- **10H30-10H45**
Retour expérience Tikki
Hervé BOURHY
- **10H45-11H00**
Evolution des pratiques
Maryvonne GOUDAL
- **11H00-11H15**
Evolution des pratiques
Maryvonne GOUDAL
- ∞ *P A U S E (15')* ∞
- **11H30-12H30**
Discussion
Modérateur
Alain STRADY
- ∞ *D E J E U N E R (12H30-14H)* ∞
- **14H00-14H20**
Cas de rage humaine en Guyane en 2008
Franck BERGER
- **14H20-14H40**
Nouveaux protocoles de prise en charge des patients enragés
Florence RIBADEAU
- **14H40-15H10**
Discussion
Modérateurs
Alexandra MAILLES
- **15H10-15H40 Questions diverses**
Modérateur
Marie-Claire PATY
- **15H40-16H00**
Retour et discussion des recommandations sur les pratiques
de prophylaxie antirabique post-expo en France
Hervé BOURHY
Florence RIBADEAU

Note de synthèse sur les discussions de la VI^{ème} journée des Centres Antirabiques.

Concernant la prise en charge des morsures, griffures par un félin en France :

Parmi plus de 6000 chats suspects analysés de 1997 à 2009, aucun n'a été retrouvé infecté, à l'exception de 2 chats (un en 2003 et un autre en 2008 infectés par un virus transmis par les chauves-souris (lyssavirus des chauves souris européennes de type 1 ou EBLV-1)). Aucun cas d'importation féline de la rage n'a été rapporté sur cette période.

Le passage de la barrière d'espèce d'EBLV-1 a déjà été observé mais il est resté à ce jour une impasse écologique. Il n'a jamais été observé de transmission en série d'EBLV-1 sur une espèce hétérologue.

Il faudrait rediscuter aux vues de ces données de l'opportunité de la prophylaxie en cas de morsure par un chat disparu en France.

Concernant la prise en charge des morsures par renard en France :

Il a été rappelé qu'il n'y a pas d'indication à la vaccination de même qu'en cas de morsure de loup. En Italie, il n'en est pas de même près de la frontière slovène où des cas de rage vulpine ont été rapportés.

Concernant la prise en charge des morsures de rongeur :

Il n'y a pas d'indication à la vaccination des personnes exposées, les rongeurs n'étant pas un réservoir du virus de la rage. Dans les autres pays, les rongeurs ne sont pas non plus un réservoir de la rage selon l'OMS. Cependant, en zone d'enzootie rabique la nécessité de la prophylaxie doit être évaluée au cas par cas, la possibilité de retrouver un gros rongeur (rat par exemple) atteint par la rage ne pouvant être totalement écartée.

Concernant la prise en charge des morsures par des mustélidés (martre, fouine, furet)

qui sont des prédateurs des chauves-souris en France : il a été rappelé qu'il existe un risque théorique d'atteinte de ceux-ci par la rage des chiroptères mais comme pour le chat, on ne dispose pas à ce jour d'observations de contamination secondaire par leur intermédiaire.

La prise en charge de ces morsures devrait également être évoquée lors de recommandations nationales.

Concernant la prise en charge des morsures par un chien disparu en France :

Il a été rappelé que les seuls cas de rage canine observés depuis 1998 étaient en lien direct ou indirect avec des importations illégales. Les patients mordus par un animal errant en France reçoivent classiquement une vaccination (mais pas d'immunoglobulines) alors que les patients mordus par un chien errant en Espagne (pourtant plus proche du Maroc) ne reçoivent souvent aucune prophylaxie. Les Anglais (qui rapportent comme la France des cas de rage chez les chauves-souris) seraient en train de discuter de ne plus traiter les patients mordus par des chats ou des chiens (même errants) sur leur territoire. Le cas des animaux appartenant à des gens du voyage ou des marginaux susceptibles d'avoir voyagé en zone d'enzootie avec leur animal est à traiter à part.

Il apparaît nécessaire de rediscuter des pratiques et d'émettre des recommandations officielles sur le sujet aux vues de l'évolution de l'épidémiologie durant ces 15 dernières années.

Concernant la prise en charge des morsures de singe à l'étranger :

Il a été rappelé qu'en zone d'enzootie rabique il est nécessaire de mettre en route une prophylaxie post-exposition.

Concernant la prise en charge des chiroptérologues :

Il a été rapporté que contrairement aux recommandations du CSHPF ceux-ci consultaient très peu les Centres Antirabiques pour vérifier et mettre à jour leur prophylaxie antirabique pré-exposition.

Un rappel à ce sujet en lien avec les autorités compétentes devrait être fait aux chiroptérologues par l'intermédiaire des sociétés de chiroptérologues.

Concernant l'épidémiologie de la rage :

Il a été rappelé que la Chine souffrait actuellement d'une augmentation importante du nombre de cas de rage et que cela doit être rappelé aux voyageurs. Les Iles Flores et Bali en Indonésie sont de nouveau considérées comme zones enzootiques pour la rage.

En Conclusion :

Il est apparu nécessaire aux vues de l'évolution de l'épidémiologie durant ces 15 dernières années de rediscuter des pratiques de prise en charge post-exposition sur le territoire français (en traitant à part le cas de la Guyane). Cela pourrait se faire au sein d'un groupe d'experts en lien avec les autorités sanitaires (DGS, InVS, DGAL), l'AFSSA, la SPILF, le CNR Rage et les CAR français. La mission de ce groupe serait d'émettre des recommandations françaises concernant la prise en charge du risque rabique en France.

RESUME DU RAPPORT D'ACTIVITE 2009 DU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE POUR LA RAGE

Activités de diagnostic du CNRR

- Analyse de 1487 prélèvements animaux suspects de contamination humaine.
- Analyse de 12 suspicions d'encéphalite rabique chez l'homme.
- Réalisation de 251 contrôles d'anticorps (sérum et LCR) chez des individus exposés professionnellement, des patients en cours de traitement et des malades.
- Typage de 35 isolats de rage.
- Recherche sérologique sur 746 sérums de chauves-souris.

Mission de surveillance épidémiologique et de conseil

- Analyse des données concernant les consultations des CAR en France. Les données intégrales seront disponibles courant juin 2010 et regroupées dans un Bulletin envoyé aux organismes de tutelle et à tous les partenaires du CNRR et disponible sur le site internet du CNRR.
- Selon les analyses préliminaires (en attente de la transmission des données de certains CAR) sur cette année 2009, 6341 patients ont consulté un CAR en France et 46% d'entre eux ont reçu un traitement antirabique post-exposition. Le CAR de Paris a enregistré 2249 consultations (pré et post-exposition) en 2009 ce qui est relativement stable (+7%) par rapport à 2007 et 2006 mais représente une nette baisse (28%) par rapport à 2008 qui avait été une année exceptionnelle avec 3142 consultations suite à différents épisodes mentionnés dans le rapport 2008
- Réponses aux demandes de renseignements, conseils et résultats biologiques émanant de personnes mordues, de médecins, de vétérinaires praticiens, de biologistes, de CAR ainsi que des DDSV.

Conséquences en santé publique

- Identification de **2 cas de rage des chauves-souris** de l'espèce sérotine commune provenant du territoire métropolitain.
- Identification d'**un cas de rage desmodine** chez une chauve-souris frugivore (famille des *Phyllostomidae*, sous-famille des *Stenodermatinae*) originaire de la Guyane
- Identification d'**un cas de rage canine** chez un chien expédié par les services vétérinaires de l'Armée Française en opération en Afghanistan,

Maintien de la démarche Qualité du CNRR

- Accréditation par le COFRAC maintenue pour le CNRR (pour deux techniques de diagnostic de la rage) après un audit de surveillance N°3 réalisé le 29 mai 2009.

Apports des activités de recherche

- Détermination des conditions de diffusion de la rage canine dans le monde et plus particulièrement en Afrique Centrale et de l'Ouest et en Afrique du Nord par analyses phylogéniques.