

Centre National de Référence de la Rage

Rapport annuel d'activité
2020

Directeur : M. Hervé BOURHY
Directeurs Adjoints : M. Laurent DACHEUX
Mme Perrine PARIZE

Unité Lyssavirus, Epidémiologie et Neuropathologie
Centre Collaborateur de l'OMS de Référence et de Recherche pour la Rage

Avant-Propos

Le Centre National de Référence de la Rage remercie l'ensemble de ses correspondants, et partenaires, pour la qualité des données transmises et leur confiance toujours renouvelée. Il est particulièrement reconnaissant au docteur Philippe POUJOL, responsable du Centre Antirabique au Centre Médical de l'Institut Pasteur pour sa collaboration et la qualité des échanges sur le thème de la prophylaxie de la rage.

Ce rapport reflète le travail de l'ensemble du personnel de l'Unité Lyssavirus, Epidémiologie et Neuropathologie (LyEN) qui contribue avec efficacité et dévouement de manière quotidienne à l'activité du Centre National de Référence de la Rage permettant ainsi de remplir la mission de surveillance microbiologique de la Rage en France qu'elle que soient les conditions épidémiologiques.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Résumé analytique de l'activité du Centre National de Référence de la Rage (CNRR) | 9 |
| 1 Missions et organisation du CNR de la Rage (CNRR) | 11 |
| 2 Activités d'expertise | 12 |
| 2.1 Evolution des techniques au cours de l'année 2020..... | 12 |
| 2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse..... | 12 |
| 2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires | 12 |
| 2.4 Collections de matériel biologique | 12 |
| 2.4.1 Distribution de souches | 12 |
| 2.4.2 Distribution de prélèvements et sérums de référence..... | 13 |
| 2.5 Activités d'expertise de l'année 2020 : Diagnostic de la rage en France.... | 13 |
| 2.5.1 Chez les animaux suspects de contamination humaine | 13 |
| 2.5.2 Chez l'homme..... | 17 |
| 2.5.3 Analyses sérologiques..... | 19 |
| 2.6 Activités de séquençage | 19 |
| 2.6.1 Accès à une plateforme de séquençage à haut débit | 19 |
| 2.6.2 Accès à une expertise bio-informatique..... | 19 |
| 2.6.3 Séquençage à haut débit réalisé dans le cadre des activités du CNRR | 19 |
| 3 Activités de surveillance | 20 |
| 3.1 Description du réseau de partenaires, des circuits de surveillance en fonction des analyses effectuées..... | 20 |
| 3.1.1 Circuit humain..... | 21 |
| 3.1.1.1 Suspensions de rage humaine | 21 |
| 3.1.1.2 Prophylaxie de la rage humaine..... | 22 |
| 3.1.2 Circuit animal | 23 |
| 3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques de la rage..... | 24 |
| 3.2.1 Circuit humain..... | 24 |
| 3.2.1.1 Suspensions de rage humaine | 24 |
| 3.2.1.2 Prophylaxie de la rage humaine..... | 25 |
| 3.3 Surveillance de la résistance des lyssavirus à la prophylaxie médicale | 28 |
| 3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux et internationaux... 28 | |
| 3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance | 29 |
| 4 Alerte | 30 |
| 5 Activités de rétro-informations, de formation et de conseil | 30 |
| 5.1 Conseil et expertise auprès des professionnels de santé | 30 |
| Cours, formations, évaluations | 31 |
| 5.2 Activités d'expertise auprès du ministère chargé de la santé, de Santé Publique France, des agences de sécurité sanitaire, de la Haute Autorité en Santé, de structure européenne ou internationale..... | 32 |
| 5.2.1 Actions au niveau national | 32 |
| 5.2.2 Actions au niveau international..... | 32 |
| 6 Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR | 33 |
| 6.1 Activités de recherche en cours | 33 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 6.1.1 | Etude des circonstances de contact à risque de transmission de lyssavirus entre les chauves-souris et l'homme sur le territoire français | 33 |
| 6.1.2 | Etude des cas de rage chez les voyageurs internationaux..... | 34 |
| 6.1.3 | Etude des facteurs épidémiologiques associés à la persistance et à la dispersion du virus rabique dans la population canine en Afrique..... | 34 |
| 6.1.4 | Amélioration de la surveillance de la rage animale dans les pays en développement..... | 35 |
| 6.1.5 | Etude des facteurs associés à une réponse anticorps inadéquate après une vaccination antirabique en préexposition chez des professionnels exposés. | 35 |
| 6.1.6 | Etude de la réponse anticorps après une PPE de la rage chez des patients atteints d'immunodéficiences secondaires non liées au VIH..... | 36 |
| 6.1.7 | Sur la piste de la thérapie de la rage | 37 |
| 6.2 | Liste des publications et communications..... | 37 |
| | Publications nationales..... | 37 |
| | Publications internationales | 37 |
| | Conférences nationales et internationales sur invitation..... | 38 |
| | Du fait de la situation épidémiologique liée à la COVID-19, le CNRR n'a pas effectué ce type d'activité en 2020..... | 38 |
| 7 | Coopération avec les laboratoires de santé animale..... | 38 |
| 8 | Programme d'activité pour la période 2020-2021 | 38 |
| 8.1 | Du diagnostic au rôle d'alerte: le CNRR comme maillon initial de la surveillance de la rage..... | 38 |
| 8.2 | Diagnostic de la rage en France: Rapidité, Fiabilité et Qualité | 39 |
| 8.3 | Contribution à la surveillance et rôle d'alerte : le CNRR comme maillon initial | 39 |
| 8.4 | Conseil..... | 39 |
| 8.4.1 | Mesures générales..... | 39 |
| 8.4.2 | Surveillance épidémiologique des pratiques de prophylaxie post-exposition en France | 40 |
| 8.4.3 | Cas particulier de la prévention de la rage chez les chiroptérologues | 40 |
| 8.4.4 | Coordination entre le CNRR et les CAR..... | 40 |
| 8.5 | Activités de recherche en lien avec le CNRR..... | 41 |
| | Annexe 1 : Missions et organisation du CNRR..... | 43 |
| 1. | Rappel des missions et objectifs majeurs du CNRR | 43 |
| 2. | Effectif et Qualification du personnel du CNRR..... | 44 |
| 2.1. | Organigramme général..... | 44 |
| 2.2. | Effectif par catégorie de fonction | 44 |
| 2.3. | Personnel technique | 44 |
| 2.4. | Personnel cadre | 45 |
| 3. | Locaux et équipements du CNRR..... | 45 |
| 3.1. | Locaux..... | 45 |
| 3.2. | Matériel et équipement actuels de la structure..... | 47 |
| 4. | Collection de matériel biologique du CNRR | 47 |
| 5. | Démarche Qualité au sein du CNRR..... | 48 |
| 6. | Procédure d'alerte du CNRR..... | 50 |

| | |
|---|-----------|
| Annexe 2 : Capacités techniques du CNRR..... | 51 |
| 1. Liste des techniques de référence..... | 51 |
| 1.1. Techniques de diagnostic post-mortem de rage (animale et humaine)... | 51 |
| 1.2. Techniques de diagnostic intra-vitam de la rage humaine..... | 51 |
| 1.3. Typage des isolats | 52 |
| 1.4. Sérologie | 52 |
| 2. Liste des techniques recommandées par le CNRR..... | 52 |
| 3. Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles | 53 |
| 3.1. Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine | 53 |
| 3.2. Banque de données N°2 : Suspensions de rage humaine et suivi sérologique | 53 |
| 3.3. Banque de données N°3 : Consultations et traitements antirabiques | 54 |
| 3.4. Aspects réglementaires et légaux | 54 |
| Annexe 3 : Tableaux complémentaires décrivant l'activité de diagnostic de la | |
| rage animale..... | 57 |

Liste des tableaux et des figures

Liste des tableaux

| | | |
|----------------------------|--|------------|
| Tableau I: | Résultats des prélèvements en provenance de France métropolitaine reçus en 2020 | Page 14 |
| Tableau II: | Résultats des prélèvements en provenance de la France d'outre-mer reçus en 2020..... | Page 15 |
| Tableau III: | Résultats des prélèvements en provenance de l'étranger et reçus en 2020 par l'intermédiaire d'une Direction Départementale de Protection des Populations ou d'un Laboratoire Vétérinaire Départemental | Page 15 |
| Tableau IV: | Nature des prélèvements reçus au CNRR en 2020 pour établissement d'un diagnostic de rage humaine et résultats biologiques | Page 18 |
| Tableau V: | Cas humains de rage recensés en France depuis 1970 | Page 25 |
| Tableau AI: | Effectif par catégorie de fonctions | Page 44 |
| Tableau AII: | Nombre de prélèvements par espèce reçus au CNRR en 2020 | Page 58 |
| Tableau AIII: | Répartition des animaux provenant de France métropolitaine reçus au CNRR en 2020..... | Page 59/60 |

Liste des figures

| | | |
|------------------------|---|---------|
| Figure 1: | Organigramme général du CNRR | Page 11 |
| Figure 2: | Description des circuits de surveillance de la rage en France | Page 21 |
| Figure 3: | Circuit de surveillance de la rage chez l'animal et de la prise en charge thérapeutique des expositions en France | Page 21 |
| Figure 4: | Distribution des CAR/AAR sur le territoire français en 2020 | Page 22 |
| Figure 5: | Evolution du nombre de traitements antirabiques chez les patients exposés à l'étranger (2018)..... | Page 26 |
| Figure 6: | Evolution du nombre de prophylaxies post-exposition chez les patients exposés à l'étranger (2018) | Page 27 |
| Figure 7: | Plans des locaux de l'unité LyEN (utilisés par le CNRR) | Page 46 |

Figure 8:Nombre de diagnostics animaux réalisés par an au CNRR depuis
2002
..... Page 57

Abréviations :

- AAR : Antenne anti-rabique
- ADNc : ADN complémentaire
- Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- ARS : Agence régionale de santé
- CCOMS : Centre collaborateur de l'OMS
- CNR : Centre national de référence
- CNRR : CNR de la rage
- CCR : Coordination des centres de référence
- CIQ : Contrôle interne de qualité
- Cofrac : Comité français d'accréditation
- D-RTE : Direction ressources techniques et environnement
- DD(CS)PP : Direction départementale (de la cohésion sociale et) de la protection des populations
- DGAI : Direction générale de l'alimentation
- DGS : Direction générale de la santé
- DRH : Direction des ressources humaines
- DSI : Direction déléguée aux systèmes d'information
- LyEN : Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie
- ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control
- EEQ : Evaluation externe de la qualité
- FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
- FAT : Détection d'antigènes rabiques par immunofluorescence directe (Fluorescent antibody test)
- GBEA : Guide de bonne exécution des analyses
- HCSP : Haut conseil de santé publique
- HAP : Haute autorité de santé
- ID : Intra-dermique
- InVS : Institut de veille sanitaire
- LRE-MS : Laboratoires de référence et d'expertise multi-site
- LCS : Liquide cébrospinal
- LVD : Laboratoire vétérinaire départemental
- OIE : Organisation mondiale de la santé animale
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- Platelia : Test immuno-enzymatique pour la sérologie humaine
- PPE : Prophylaxie post-exposition
- PSM : Poste de sécurité microbiologique
- QE-DD : Qualité environnement et développement durable
- RPB : Réception des produits biologiques
- RFFIT : Test de séroneutralisation (Rapid fluorescent focus inhibition test)
- RT-PCR : Réaction de polymérisation en chaîne après transcription inverse
- RT-qPCR : Réaction de polymérisation en chaîne en temps réel après transcription inverse
- RTCIT : Isolement du virus rabique sur cultures cellulaires (Rabies tissue culture inoculation test)
- SpF : Santé publique France

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

Missions de surveillance épidémiologique et d'alerte

Le CNRR est en charge des **analyses de laboratoire** concernant toutes les **suspensions de rage humaine** ainsi que toutes les **suspensions de rage animale responsables d'exposition humaines**. Il collabore ainsi avec le Laboratoire National de la Rage (Anses-Nancy) pour assurer la surveillance de la rage animale. En 2020, 1306 suspensions chez l'animal ont été investiguées par le CNRR et **4 cas de rage** ont été mis en évidence avec : **un chien** provenant d'Espagne et infecté avec une souche rabique canine d'origine Nord-Africaine, **un chat** retrouvé infecté avec un lyssavirus de chauves-souris (EBLV-1) et **2 chauves-souris**. Egalement, un diagnostic a été réalisé pour un chien expédié par les services de l'Armée Française en opération à l'étranger (Niger) et s'est révélé négatif.

En parallèle, **11 suspensions** chez l'homme, toutes en provenance de centres hospitaliers de France métropolitaine, ont été réceptionnées en 2020 et un diagnostic de confirmation rétrospectif s'est révélé positif chez un patient décédé en 2019 et infecté par un lyssavirus de chauve-souris (EBLV-1). Il s'agit du **2^{ème} cas au monde** de décès chez l'homme lié à une infection par ce lyssavirus.

Le **CNRR est accrédité par le COFRAC** pour deux de ses techniques utilisées dans le diagnostic *post-mortem* de la rage dans le cadre de ses **analyses en biologie vétérinaire (ISO 17025, section Laboratoire, accréditation N°1-1692)** et pour quatre de ses techniques utilisées dans le diagnostic de la rage **humaine** au travers de son appartenance au laboratoire de référence et d'expertise multi-site de l'Institut Pasteur (**ISO 15189, section Santé Humaine, accréditation N° 8-2588**).

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

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

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

- Le CNRR **répond quotidiennement aux demandes** de renseignements, conseils et résultats biologiques émanant de médecins, de vétérinaires praticiens, de biologistes, de CAR ainsi que des services vétérinaires.

- Le CNRR participe depuis la fin 2016 au sein du HCSP à la réponse à une saisine de la DGS sur le thème de la révision des recommandations en matière de prophylaxie antirabique après exposition et de leur adaptation à la situation épidémiologique actuelle. Ces recommandations ont été finalement publiées en 2020. Le CNRR a été moteur dans la promotion de l'allègement des schémas de prophylaxie antirabique.

- Les données concernant **l'analyse épidémiologique de la prophylaxie de la rage humaine en France** sont disponibles pour l'année 2019 et ont fait l'objet d'une analyse dans le dernier bulletin épidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France paru en 2020 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>). En 2019, la part des voyageurs dans les indications de PPE était de 64%. Avant même leur validation définitive par le HCSP, les nouvelles indications de PPE ont été appliquées par la plupart des CAR français. Ces modifications de pratiques reflètent leur très bonne connaissance de l'épidémiologie de la rage ainsi que leur volonté de faire évoluer les pratiques.

Contribution aux réseaux internationaux de surveillance (en liaison avec le Centre Collaborateur de l'OMS de référence et de Recherche sur la rage: CCOMS Rage)

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

▪ **Aide aux pays en développement, en particulier en Afrique et en Asie**, pour le contrôle de la rage par des actions de **formations** (cours et conférences sur la rage) et de **lobby** en collaboration avec des organisations internationales (OMS, OIE, FAO, Alliance mondiale pour la rage, Réseau PARACON, réseau Rabies in West Africa (RIWA), Middle East and Eastern Europe Rabies Expert Bureau (MeeREB), réseau international des Instituts Pasteur, etc.). Ces actions contribuent à la diminution du fardeau de la rage dans ces pays et par voie de conséquence à la réduction du risque d'importation d'animaux enrégés en Europe et plus particulièrement en France.

▪ **Révision et promotion des recommandations internationales de l'OMS en matière de prophylaxie antirabique chez l'homme**. Le CNRR en liaison avec le CCOMS Rage a significativement contribué à la **révision des recommandations internationales de l'OMS en matière de prophylaxie antirabique chez l'homme** (pré- et surtout post-exposition) et à l'évolution du contrôle de la rage dans les pays situés en zone d'enzootie rabique. En particulier, le CNRR en collaboration avec le CCOMS rage a largement promu un schéma par voie intradermique (ID) en 3 visites. Ce schéma est maintenant recommandé par l'OMS en remplacement des autres protocoles par voie ID.

Epidemiological surveillance and alert

The CNRR is in charge of laboratory analyzes concerning all suspicions of human rabies as well as all suspicions of animal rabies likely to have infected humans. It thus collaborates with the National Rabies Reference Laboratory (Anses-Nancy) to ensure the surveillance of animal rabies. In 2019, 1306 suspicions in animals were investigated by the CNRR and 4 positive cases were detected: one dog illegally imported from Spain and infected with a canine rabies virus circulating in Morocco, one cat infected with a bat lyssavirus (EBLV-1) and two bats. The CNRR performed also a diagnosis for a dog sent by the French Army services in operation abroad (Niger) which was found negative.

In parallel, 11 rabies suspicions in humans, all from hospitals located in mainland France, were received in 2020. A retrospective case of human rabies due to infection with a bat lyssavirus (ELBV-1) was detected in a patient who died in 2019 from encephalitis of unknown etiology. He represents the second case of EBLV-1 lyssavirus infection in human ever described.

In order to maintain the quality of the analyzes carried out, the CNRR is accredited by the national accreditation body (COFRAC) for two of its techniques used in the post-mortem diagnosis of rabies as part of its analyzes in veterinary biology (ISO 17025, Laboratory section, accreditation N ° 1-1692) and for four of its techniques used in the diagnosis of human rabies through its membership of the reference and multi-site expertise laboratory of the Institut Pasteur (ISO 15189, Human Health section, accreditation No. 8-2588).

Evaluation of the risks for humans taking into account the epidemiological evolution of different animal species and advice to the health authorities

The CNRR has actively contributed to the surveillance and identification of lyssaviruses circulating in Chiroptera in France and Europe, to the understanding of the role of ecology of these chiropterans in the spread of these viruses as well as to the analysis of the protection conferred by vaccines on these new isolates.

Coordination of anti-rabies centers (CARs) and evaluation of vaccination policy

- The CNRR responds daily to requests for information, advice and biological results from physicians, practicing veterinarians, biologists, CARs and the veterinary services.

- Data concerning the epidemiological analysis of human rabies post-exposure prophylaxis (PEP) in France are available for the year 2019 and were analyzed in the last bulletin epidemiology and prophylaxis of human rabies in France published in 2020 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>). In 2019, 64% of all individuals who received a PEP in France had been exposed abroad. Even before their final validation by the HCSP, the new PEP guidelines have been applied by most of the French CARs. These changes in practice reflect their very good knowledge of rabies epidemiology and their willingness to change practices.

- The CNRR has been participating since the end of 2016 within the HCSP in the response to a referral from the DGS on the subject of the revision of the recommendations on anti-rabies post-exposure prophylaxis according to the current epidemiological situation. It has been a driving force in promoting the limitation of the number and the shortening of rabies prophylaxis regimens in France.

Contribution to international monitoring networks

The CNRR contributes, in liaison with the World Health Organization Collaborating Center for Reference and Research on Rabies (WHOCC Rabies) to the monitoring and control of rabies in Europe and more generally in the world:

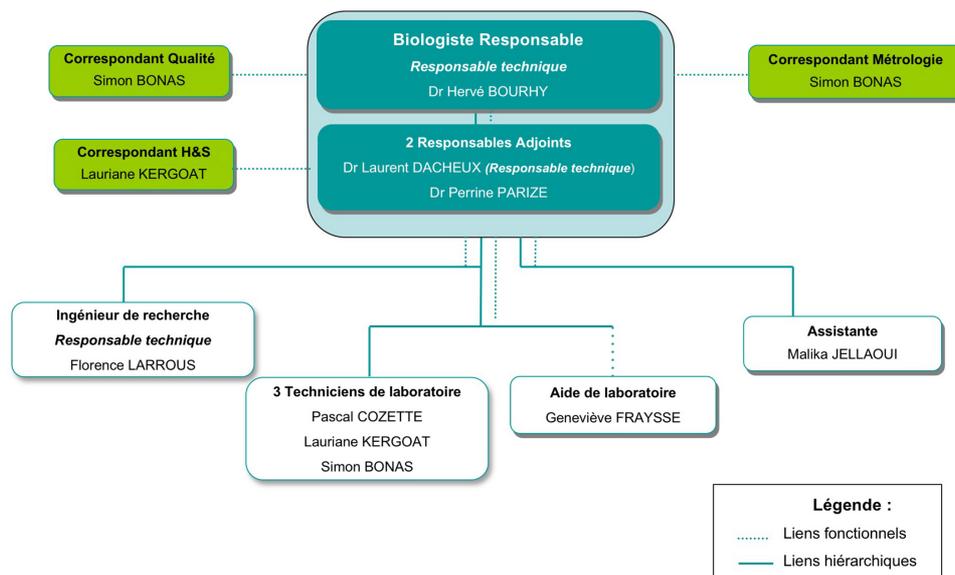
- At European level: contribution to the surveillance of rabies in Europe, data exchange and collaborations with other national and European institutions in charge of rabies.
- At the developing countries level, particularly in Africa and Asia: improvement of rabies control through training (rabies courses and conferences) and lobbying in collaboration with international organizations (WHO, OIE, FAO, Global Alliance for Rabies, PARACON Network, Rabies in West Africa (RIWA) network, Middle East and Eastern Europe Rabies Expert Bureau, Institut Pasteur International Network, etc.). These actions contribute to reducing the burden of rabies in these countries and consequently to reducing the risk of importing rabid animals in Europe and more particularly in France.
- Revision and promotion of WHO international recommendations on rabies prophylaxis in humans. The CNRR in conjunction with WHOCC Rabies has significantly contributed to the revision of the WHO international recommendations on anti-rabies prophylaxis in humans (pre- and especially post-exposure) and to the development of rabies control in countries located in rabies endemic zones. In particular, the CNRR in collaboration with the CCOMS rabies has widely promoted an intradermal (ID) regimen in 3 visits. This regimen was promoted in the WHO recommendations in replacement of other protocols by ID route.

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

Le Centre National de Référence de la Rage (CNRR) exerce depuis longtemps un rôle majeur dans la prophylaxie de la rage humaine en France. Situé dans l'unité "Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie" (LyEN) au sein de l'Institut Pasteur, il est placé sous la responsabilité du Dr. Vét. et biologiste médical spécialisé en virologie, Hervé BOURHY, qui est secondé par le Dr. Méd. Perrine PARIZE et par le Dr. Pharm. Laurent DACHEUX (Figure 1). Depuis 1968 (date de la réintroduction de la rage en France), le CNRR analyse les prélèvements d'animaux suspects de contamination humaine. Il reçoit également les prélèvements envoyés par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers concernant les patients présentant une suspicion d'encéphalite rabique. Depuis 1982, le CNRR informe les Centres Antirabiques (CAR) et Antennes Antirabiques (AAR), centralise et analyse les données concernant le nombre et la nature des consultations et prophylaxies antirabiques post-exposition pratiquées en France. Les données transmises par les CAR sont regroupées et publiées annuellement dans un "Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage Humaine en France". Le CNRR assure aussi la formation des médecins des CAR et l'information des différents partenaires impliqués au niveau national dans la prophylaxie de la rage humaine. Le détail des missions et de l'organisation est retrouvé en Annexe 1.

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

Figure 1: Organigramme général du CNRR.



2 Activités d'expertise

Diagnostic de laboratoire de la de rage en 2020

- 1306 suspicions de rage animale analysées.
- 11 suspicions de rage humaine reçues correspondant à 41 échantillons biologiques humains analysés.

Cas positifs et séquençage de génomes complets de virus rabique en 2020

- 1 cas de rage humaine rétrospectif diagnostiqué chez un patient infecté par un lyssavirus EBLV-1.
- 1 cas de rage de chez un chien infecté par un virus rabique (RABV) canin circulant en Afrique du Nord.
- 1 cas de rage de chez un chat infecté par un lyssavirus EBLV-1.
- 2 cas de rage de chauve-souris infectées par EBLV-1.

Analyses sérologiques

- 28 sérums humains (hors demande de diagnostic de rage humaine).

2.1 Evolution des techniques au cours de l'année 2020

Les techniques utilisées par le CNRR pour la mise en œuvre de ses missions sont restées identiques en 2020 à celles décrites antérieurement (Annexe 2).

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

Le secteur du diagnostic de la rage représentant un petit marché, peu de nouveaux réactifs et de trousse commerciales sont introduits sur le marché français. Aucune activité de ce type n'a été effectuée par le CNRR en 2020.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Aucune activité de ce type en 2020

2.4 Collections de matériel biologique

2.4.1 Distribution de souches

L'unité LyEN qui héberge le CNRR et le CCOMS aide les laboratoires intéressés à améliorer la surveillance de la rage et à fournir selon des normes authentifiées et qualifiées du matériel biologique nécessaire au diagnostic de laboratoire. Ainsi l'Unité LyEN dispose d'une très grande collection historique d'environ 2500 isolats et souches de lyssavirus.

L'unité LyEN contribue aussi au projet européen «European Virus Archive GLOBAL (EVAg)», Thème: H2020-INFRAIA-01-2018-2019, coordonné par le Pr Jean-Louis Romette, Université d'Aix-Marseille, Marseille, France (<http://www.european-virus-archive.com>). Ce consortium comprend un groupe international de 37 laboratoires répartis dans le monde entier, y compris les Amériques, l'Afrique et l'Asie, partageant chacun le même intérêt pour la génération d'une collection virale internationale. EVAg a pour objectif de répondre aux besoins des scientifiques, dans le monde entier, en générant une collection authentifiée de virus animaux, humains et de plantes qui est plus grande que n'importe quel référentiel

existant et facilement accessible à tous les laboratoires qui satisfont aux normes éthiques, de sûreté et de sécurité approuvées. Dans le cadre de ce programme et en collaboration avec d'autres centres collaborateurs de l'OMS et de l'OIE (AHPLA et Friedrich Leoffer Institute), l'unité LyEN propose 39 isolats et souches comprenant des virus vaccinaux et de référence qui sont désormais inclus dans le catalogue d'EVAg et 11 d'entre eux ont été échangés avec des institutions étrangères pendant la période de ce rapport. La totalité de ces isolats est historique (antérieure au mandat du CNR 2017-2021) et est issue d'activités de diagnostic ou de collaborations avec des pays étrangers et donc non couverte par le mandat actuel du CNRR.

2.4.2 Distribution de prélèvements et sérums de référence

En 2020, 5 souches de virus rabique ou autres lyssavirus (correspondant aux différents cas positifs diagnostiqués: 4 diagnostics animaux et un diagnostic *post mortem* chez l'homme), 33 sérums et 36 autres produits biologiques ont été incorporés à la collection du CNRR.

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

2.5 **Activités d'expertise de l'année 2020 : Diagnostic de la rage en France**

2.5.1 Chez les animaux suspects de contamination humaine

Tous les prélèvements animaux sont adressés par les Directions Départementales de la Protection des Populations (DDPP) ou les Directions Départementales de la Cohésion Sociale et de la Protection des Populations (DDCSPP), par les Laboratoires Vétérinaires Départementaux (LVD) ou par les Ecoles Nationales Vétérinaires. Quelle que soit l'origine géographique des prélèvements, les analyses du CNRR portent exclusivement sur des animaux suspects de rage ayant pu entraîner une contamination humaine par léchage, griffure ou morsure, voire par simple manipulation. Ce sont des animaux sauvages ou domestiques, abattus ou décédés pendant la période de mise sous surveillance vétérinaire. Les prélèvements sont constitués de la tête de l'animal, voire de l'animal entier ou de l'encéphale s'il s'agit respectivement de petits ou de très gros animaux. En 2020, le CNRR a reçu un total de 1306 prélèvements animaux correspondant à un volume d'activité en légère baisse (-4,4% vs 2019 n=1365), comparé à celui de l'année précédente, restant en augmentation par rapport à l'année 2018 n=1290 (-1,7%).

Parmi les **1306** prélèvements animaux réceptionnés au CNRR en 2020 (Tableau I), **1306 échantillons étaient originaires de France métropolitaine** (Tableau All), **25 prélèvements étaient originaires des départements d'outre-mer** (Tableau II) et **49 prélèvements provenaient de l'étranger** et ont été reçus, suivant les départements, par l'intermédiaire d'une DDPP, DDCSPP ou d'un LVD français (Tableau III).

Quatre prélèvements provenant d'animaux positifs reçus en 2020.

Le diagnostic de rage a été réalisé par le CNRR chez 2 mammifères terrestres non volants. La rage a été ainsi diagnostiquée en février 2020 chez un chien demeurant à Saint-Martin-de-Ré en Charente-Maritime. Cet animal, avait été trouvé en Espagne au bord de la route et ramené en France. Cependant, la détermination et

l'analyse de la séquence nucléotidique du virus rabique correspondant a indiqué qu'il s'agissait d'un isolat de rage canine en provenance d'Afrique du Nord. Pour mémoire, le dernier cas de rage d'importation chez un animal remontait à mai 2015 chez un chien demeurant à Saint Etienne dans le département de la Loire qui avait voyagé en Algérie illégalement sans vaccination antirabique préalable. Par ailleurs, un lyssavirus appartenant à l'espèce *European bat 1 lyssavirus* (EBLV-1) de sous-type b a été identifié chez un chat originaire de Source Seine (Côte d'Or) début mai 2020. Il s'agit du troisième cas en France de carnivores non-volant (en l'occurrence des chats domestiques) retrouvés infectés par un lyssavirus de chauve-souris de l'espèce EBLV-1 (Dacheux et al. Emerg Infect Dis. 2009). D'autres rares épisodes de franchissement de la barrière d'espèce par des lyssavirus de chauves-souris ont pu être observés en Europe chez l'animal (notamment chez des moutons, fouine, ou autres espèces de chauve-souris que la sérotine commune). Mais ces événements doivent être considérés comme exceptionnels et aucun cas de transmission d'un mammifère non volant infecté vers l'homme n'a été rapporté à ce jour.

Enfin, le diagnostic de rage a été réalisé chez deux chauves-souris de l'espèce sérotine commune. L'une a été recueillie à Kernascléden (56), expédiée par le Laboratoire Départemental d'Analyse du Morbihan et reçue au CNRR le 03/02/2020 et la seconde était originaire de Logonna Daoulas (29), expédiée également par le Laboratoire Départemental d'Analyse du Morbihan (56) et reçue au CNRR le 28/08/2020. Les typages moléculaires réalisés sur une partie du gène de la nucléoprotéine ont démontré qu'il s'agissait dans les deux cas d'un lyssavirus appartenant à l'espèce *European bat 1 lyssavirus* (EBLV-1) de sous-type b, et plus spécifiquement du cluster B4, rassemblant des souches virales circulant préférentiellement dans l'Ouest de la France, et plus particulièrement en Bretagne (Troupin et al., Genome Biol Evol, 2017). Cet isolat est très proche de celui collecté dans cette région, et plus particulièrement ceux obtenus récemment à partir des sérotines communes originaires de Kernascléden (dept 56) (2020/00118) en février 2020 ou de Crozon (dept 29) (2019/00955) en août 2019.

Tableau I: Résultats des prélèvements en provenance de France métropolitaine reçus en 2020

| | RESULTATS | | | |
|----------------------------|-----------|----------|-------------|-------|
| | NEGATIFS | POSITIFS | IMPOSSIBLES | TOTAL |
| Animaux domestiques | 1240 | 2 | | |
| Animaux sauvages | 55 | 2 | 7* | |
| TOTAL | 1295 | 4 | 7* | 1 306 |

* Impossibles: absence de matière cérébrale pour 9 animaux (6 chauve-souris, 2 chats) 1 demande analyse annulée (autres oiseaux).

Tableau II: Résultats des prélèvements en provenance de la France d'outre-mer reçus en 2020

| FRANCE D'OUTRE-MER | | RESULTATS | | |
|--------------------|---------------|-----------|----------|-------|
| | | NEGATIFS | POSITIFS | TOTAL |
| GUYANE | Chat | 6 | | 6 |
| | Chien | 11 | | 11 |
| | Bovin | 1 | | 1 |
| | Chauve-Souris | 1 | | 1 |
| | Sanglier | 1 | | 1 |
| REUNION | Chien | 4 | | 4 |
| GUADELOUPE | Chien | 1 | | 1 |
| TOTAL | | 25 | 0 | 25 |

Tableau III: Résultats des prélèvements en provenance de l'étranger et reçus en 2020 par l'intermédiaire d'une Direction Départementale de Protection des Populations ou d'un Laboratoire Vétérinaire Départemental

| PAYS | Type d'animal | RESULTATS | | |
|------------------|---------------|-----------------------------|----------|----------|
| | | Organisme intermédiaire | NEGATIFS | POSITIFS |
| Algérie | Chat* | DDPP Seine Saine Denis (93) | 1 | |
| Allemagne | Chat* | DDPP Haut-Rhin (68) | 1 | |
| Argentine | Chien | DDPP Var (83) | 1 | |
| Belgique | Chien | DDPP Ain (01) | 1 | |
| | Chat* | DDPP Jura (39) | 1 | |
| Chine | Chien* | DDPP Rhône (69) | 1 | |
| Espagne | Chat | DDPP Essonne (91) | 1 | |
| | Chien* | DDPP Ariège (09) | 1 | |
| Moldavie | Chat* | DDPP Val de Marne (94) | 1 | |
| Maroc | Chien* | DDPP Charente-Maritime (17) | | 1 |
| | Chat | DDPP Paris (75) | 1 | |
| Pays-bas | Chat | DDPP Essonne (91) | 1 | |
| Pologne | Chien | DDPP Gironde (33) | 1 | |
| Portugal | Chien | DDPP Ain (01) | 1 | |
| | Chien | DDPP Hautes-Pyrénées (65) | 1 | |
| | Chien | DDPP Essonne (91) | 1 | |
| Roumanie | Chat | DDPP Essonne (91) | 1 | |
| | Chien | DDPP Val-d'Oise (95) | 1 | |
| | Chat | DDPP Rhône (69) | 1 | |
| Serbie | Chien* | DDPP Val de Marne (94) | 1 | |
| | Chat * | DDPP Val-d'Oise (95) | 1 | |
| Ukraine | Chat* | DDPP Hautes-Alpes (05) | 25 | |
| Vietnam | Singe | DDPP Rhône (69) | 1 | |
| Origine inconnue | Chien | DDPP Ariège (09) | 1 | |
| | Chat | DDPP Essonne (91) | 1 | |
| total | | | 48 | 1 |

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

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

Le CNRR peut également être amené à effectuer le diagnostic de la rage sur des prélèvements animaux expédiés directement par des laboratoires étrangers (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 2020, le CNRR a reçu 1 prélèvement animal de ce type en provenance du Niger.

Les techniques actuelles de diagnostic *post-mortem* de la rage au CNRR permettent de porter un diagnostic de certitude dans un délai de 24 à 48 heures suivant la réception du prélèvement. Les résultats sont alors télécopiés et envoyés par courrier aux LVD ou directement aux directeurs des DDPP ou DDCSPP qui se chargent d'en informer les personnes exposées. Le logiciel de saisie des données et d'édition des rapports d'essai permet l'exportation des données épidémiologiques vers des logiciels d'exploitation type EpilInfo et Stata. La traçabilité assurée dans le cadre de notre système qualité nous permet de vérifier la vitesse de réponse en matière de résultats d'analyse. En 2020, et en dépit des restrictions liées au contexte sanitaire imposée par la pandémie de COVID-19, le CNRR a maintenu les objectifs définis lors de l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence en termes de délais d'envoi de résultats : **64,5% des résultats ont été validés et envoyés dans un délai maximum de 2 jours** après réception des échantillons par le CNRR (seuil fixé à 50%) et **94,3% dans un délai maximum de 5 jours** (seuil fixé à 95%).

En cas de diagnostic positif, Santé publique France (SpF) et la Direction Générale de la Santé (DGS) sont immédiatement informés par courriel, et éventuellement par télécopie et par téléphone, suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR. Le typage des virus est habituellement effectué dans un délai maximum de 5 jours après réception du prélèvement, incluant le temps de réalisation du diagnostic. Quatre animaux ont été confirmés au laboratoire en 2020, avec un **délai moyen de 3,5 jours** pour leur typage, et ce malgré les contraintes liées au contexte sanitaire au cours de cette année. Un total de **7 échantillons** (6 chauves-souris, 1 oiseau) parmi les 1306 prélèvements animaux reçus au CNRR en 2020 n'a pu être analysé, de par leur état à réception au laboratoire (absence de matière cérébrale) (Tableau I). Dans ce cas de figure, la DDPP correspondante est immédiatement contactée afin qu'elle puisse informer rapidement les individus exposés. Une information concernant les conditions réglementaires de transport routier des prélèvements animaux suspects de rage est régulièrement apportée aux expéditeurs (site Internet de l'Institut Pasteur réactualisé, conseils téléphoniques, enquête satisfaction-client réalisée par le CNRR, etc.). Ces actions permettent au CNRR d'obtenir un état des lieux actualisé et de maîtriser les éléments critiques relatifs au parcours des prélèvements biologiques, de leur expédition par les laboratoires demandeurs à l'édition et à la transmission du rapport d'essai par le CNRR. Ces informations permettent au CNRR d'inciter certains expéditeurs à améliorer leurs conditions de transport, le cas échéant (délai d'envoi, respect des conditions réglementaires de transport routier).

2.5.2 Chez l'homme

Les prélèvements humains sont recueillis et envoyés par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers français, et éventuellement étrangers. En 2020, le CNRR a reçu 11 demandes de diagnostic de rage humaine pour des patients pris en charge dans des centres hospitaliers français. Les demandes de diagnostic ont été annulées par les prescripteurs dans 5 cas en raison d'un tableau clinique non compatible ou de la confirmation d'un autre diagnostic avant la réalisation de la recherche de rage par le CNRR. De plus, une demande de diagnostic a été considérée comme impossible par le CNRR en raison de la non-conformité des échantillons à réception (prélèvements décongelés notamment). Parmi ces 11 demandes de diagnostic reçues en 2020, seulement 3 (27%) étaient conformes aux exigences et recommandations du CNRR en termes de nature, nombre et état des prélèvements attendus ce qui représente un recul par rapports aux années précédentes (pour mémoire 50% de demandes conformes en 2019). Pour rappel, la mise en œuvre du diagnostic *intra-vitam* de la rage humaine, repose a minima sur sur l'analyse d'une biopsie cutanée et de de 3 prélèvements de salive (effectués à 3-6 heures d'intervalle), représentant les prélèvements minimums requis pour la mise en œuvre de ce diagnostic. En l'absence de réception de l'ensemble de ces prélèvements, la recherche de rage ne devrait pas être mise en œuvre, conformément à la description de notre processus analytique, et les prélèvements étant considérés comme non conformes pour le diagnostic de rage humaine. La biopsie cutanée et les salives peuvent éventuellement être accompagnés de prélèvements de LCS et/ou de sérum. Pour le diagnostic *post-mortem* de la rage humaine une biopsie cérébrale et/ou une biopsie cutanée réalisée après le décès du patient constituent les prélèvements de choix.

Parmi les demandes de diagnostic analysées (n=5) par le CNRR et provenant de centres hospitaliers en France, le résultat s'est révélé positif pour l'une d'entre elles. Il s'agissait d'une confirmation d'un diagnostic rétrospectif réalisée chez un patient décédé en août 2019 au CHU de Limoges dans un tableau d'encéphalite non étiquetée. Le diagnostic a été réalisé sur 2 biopsies cérébrales (cortex frontal gauche et droit) et sur une biopsie de méninges, fournies par le Dr. Danielle Seilhean (Service de Neuropathologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière) et Marc Eloït (Laboratoire de Découverte des Pathogènes, Institut Pasteur). Les techniques de détection des antigènes par immunofluorescence directe (FAT) et d'isolement viral sur culture cellulaire (RTCIT) se sont révélées négatives. Cependant, la détection des ARN viraux par techniques moléculaires (RT-PCR conventionnelles et RT-qPCR) s'est révélée positive pour les 3 prélèvements. Ces résultats ont confirmé ceux obtenus dans le cadre du programme de métagénomique clinique porté par une convention entre l'Institut Pasteur, Paris (Pathogen Discovery Laboratory, Marc Eloït) et l'hôpital Necker, Paris (Laboratoire de Microbiologie/Virologie, Anne Jamet, Agnès Ferroni, Marianne Leruez) et dans le cadre du programme Patho-HTS (Marc Eloït), visant à identifier par séquençage à haut débit les potentiels agents infectieux responsables de cas d'encéphalites restées sans étiologie. Le typage moléculaire réalisé sur le gène complet de la nucléoprotéine virale a confirmé l'infection par un lyssavirus de l'espèce European bat 1 lyssavirus (EBLV-1), de sous-type a, et appartenant au cluster A2 incluant des souches originaires du Limousin (Troupin et al., Genome Biol Evol, 2017). Il s'agit d'un cas exceptionnel car, à ce jour, seul 1 autre cas humain a été confirmé en Russie en 1985 (un second cas non confirmé virologiquement a également été évoqué en Ukraine en 1977). Ces cas s'ajoutent à deux autres cas de rage humaine

décrits en Finlande en 1985 et au Royaume Uni en 2020 et retrouvés infectés avec une autre espèce de lyssavirus de chauves-souris (European bat 2 lyssavirus, EBLV-2) circulant en Europe (mais dont la présence n'a jamais été démontré en France). L'hypothèse d'une infection par contact direct de ce patient avec un chiroptère infecté semble la plus probable, une colonie de chauves-souris d'espèce(s) non déterminée(s) résidant dans les combles de son lieu d'habitation, dont certains individus pouvaient se retrouver directement dans le logement. Dans le cadre des 11 suspicions d'encéphalites rabiques en 2020, un total de 41 échantillons biologiques humains (17 salives, 8 sérums/sangs totaux, 7 LCS, 5 biopsies cutanées, 1 urine et 3 tissus cérébraux) a été reçu, correspondant à une diminution du nombre d'échantillons analysés de 24,1% par rapport à 2019 (n=54).

Le diagnostic *post-mortem* de rage humaine peut être établi dans un délai de 24 à 48 heures après réception des prélèvements. Cependant, les délais de réponse du diagnostic *intra-vitam* sont variables suivant le type d'analyse entrepris, et sont retrouvés sur la fiche récapitulative reprenant le descriptif technique du diagnostic de la rage humaine. Cette fiche est communiquée directement aux demandeurs ou accessible via le site Internet du CNRR (www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage). Le CNRR s'est fixé un délai moyen d'environ 5 jours pour rendre un résultat de diagnostic complet (détection d'ARN viraux dans les prélèvements biologiques type salive, LCS et biopsie de peau), à partir de la validation de la demande (réception conforme des échantillons en termes de nombre, de type et de conservation). Ce fut ainsi le cas en 2020, avec un délai moyen de 5,3 jours (sur un effectif restreint de 3 demandes de diagnostic conformes, cf. Tableau IV). La mise en œuvre de la technique de titrage des anticorps antirabiques par séroneutralisation (test RFFIT) impose un délai légèrement plus important (délai moyen de 15 jours). Les résultats sont communiqués aux responsables des services hospitaliers concernés par téléphone (et éventuellement courriel) dès leur obtention puis par courrier. En cas de diagnostic positif chez un patient hospitalisé en France, SpF et la DGS sont immédiatement informés par courriel, et éventuellement par télécopie et par téléphone suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR.

Tableau IV: Nature des prélèvements reçus au CNRR en 2020 pour établissement d'un diagnostic de rage humaine et résultats biologiques.

| CODE PATIENT | HÔPITAL DEMANDEUR | PRELEVEMENT BIOLOGIQUE | | | | | | RESULTAT BIOLOGIQUE |
|-----------------------|------------------------------------|------------------------|----------------|----------------|-----------------|-------|----------------|---------------------|
| | | Salive | Sérum / Sang | LCS | Biopsie de peau | Urine | Tissu cérébral | |
| H20-0001 | CHU Henri Mondor, Créteil (94) | 2 | | 1 | 2 | 1 | | Négatif |
| H20-0002 | CHU Necker, Paris (75) | 3 ^a | | | | | | Impossible |
| H20-0003 | CH Villefranche-sur-Saône (69) | 3 ^b | 1 ^b | 2 ^b | 1 ^b | | | Demande annulée |
| H20-0004 | CH Contamine-sur-Arve (74) | | 1 ^b | 1 ^b | | | | Demande annulée |
| H20-0005 | CH Niort (79) | | 1 ^b | | | | | Demande annulée |
| H20-0006 | CHU Raymond Poincaré, Garches (92) | 4 | | 1 | 1 | | | Négatif |
| H20-0007 | CHU Grenoble (28) | 1 ^b | 1 ^b | 1 ^b | | | | Demande annulée |
| H20-0008 | CHU Strasbourg (67) | 4 | 1 | 1 | 1 | | | Négatif |
| H20-0009 ^d | CHU Limoges (87) | | 1 | | | | 3 | Positif |
| H20-0010 | CHU Bron (69) | | 1 ^b | | | | | Demande annulée |
| H20-0011 | CHU Henri Mondor, Créteil (94) | | 1 | | | | | Négatif |
| TOTAL | | 17 | 8 | 7 | 5 | 1 | 3 | |

^a Prélèvements non traités (reçus non conformes: décongelés ou non adaptés au diagnostic de rage humaine, ou reçus pour mise en œuvre d'analyses

^b Prélèvements reçus et analysés en collaboration avec les activités confiées à l'Unité LvEN en tant que Centre Collaborateur OMS de référence et d'expertise pour

^c Prélèvements reçus mais non traités (demande annulée).

^d Diagnostic rétrospectif de confirmation réalisé chez un patient inclus dans une étude de recherche clinique visant à identifier les étiologies chez les patients décédés dans un contexte d'encéphalite inconnue.

2.5.3 Analyses sérologiques

Un total de **28 sérums** humains (hors demande de diagnostic de rage humaine, d'essais inter-laboratoires et protocoles de recherche clinique) a été reçu au CNRR en provenance de LABM et de centres hospitaliers au cours de l'année 2020 et analysé selon les techniques habituelles (cf. Annexe 2). Ceci représente respectivement une baisse d'activité de 55% et de 73% par rapport aux années 2019 (n=62) et 2018 (n=103). Huit de ces prélèvements de sérum provenaient de patients pris en charge après une exposition à des chauves-souris ou de suivi de chiroptérologues.

Les résultats sont communiqués aux responsables des services hospitaliers concernés par courrier. Le CNRR s'est fixé de communiquer 95% des résultats sérologiques obtenus par séroneutralisation dans un délai inférieur ou égal à 15 jours. En 2020, 66,6% des résultats ont été communiqués dans ce délai (70,2% en 2019), démontrant la difficulté d'atteindre ce délai en routine.

2.6 **Activités de séquençage**

2.6.1 Accès à une plateforme de séquençage à haut débit

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

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

2.6.2 Accès à une expertise bio-informatique

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

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

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

Le CNRR a fait appel aux techniques de séquençage en 2020 à des fins d'investigation de cas de rage chez l'homme et chez l'animal. Le génome complet du lyssavirus EBLV-1 détecté chez le cas humain décédé en 2019 ainsi que ceux des lyssavirus isolés chez les 4 cas animaux (1 chien, 1 chat et deux chauves-souris) en

France métropolitaine en 2020 ont été obtenus par séquençage à haut débit. Ces analyses ont permis de compléter l'analyse du gène de la nucléoprotéine obtenue par séquençage Sanger qui est moins précise. Toutes ces séquences ont été déposées ou sont en cours de dépôt sur la base de données publique GenBank, avec quelques métadonnées associées.

3 Activités de surveillance

Analyses de laboratoire concernant toutes les suspicions de rage humaine ainsi que toutes les suspicions de rage animale susceptibles d'avoir contaminé l'homme en 2020:

- Un cas de transmission de la **rage des chauves-souris (EBLV-1b)** a été identifié chez un **chat domestique** (3^{ème} cas en France et en Europe).
- Un cas de **rage** a été détecté chez un **chien provenant d'Espagne**, chez lequel un **virus rabique (RABV) circulant dans la population canine au Maroc et dans les régions autonomes espagnoles d'Afrique du Nord** a été identifié.
- Deux cas de **rage par le lyssavirus EBLV-1b** ont été mis en évidence **chez des chauves-souris**.
- Un cas de **rage humaine** diagnostiqué rétrospectivement chez un patient décédé en 2019 et **infecté par un lyssavirus EBLV-1a** (1er cas en France et 2ème cas au niveau mondial).

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

- Analyse épidémiologique de la prophylaxie de la rage humaine en France disponible pour l'année 2019 et publiée dans le dernier **Bulletin Epidémiologie et Prophylaxie de la rage humaine en France** paru en 2019 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>). Une augmentation croissante des expositions survenues à l'étranger est notée.
- **Participation depuis la fin 2016 au sein du HCSP** à la réponse à une saisine de la DGS sur le thème de la révision des recommandations en matière de prophylaxie antirabique après exposition en fonction de la situation épidémiologique actuelle (publiées en 2020). Rôle moteur du CNRR dans la promotion de l'allègement des schémas de prophylaxie antirabique en France.
- **Révision et promotion des recommandations internationales de l'OMS en matière de prophylaxie antirabique chez l'homme (pré- et surtout post-exposition)** en liaison avec le CCOMS Rage hébergé dans la même unité. A la suite de nos travaux, le remplacement des autres protocoles par voie ID par un schéma de prophylaxie post-exposition par voie intradermique (ID) en 3 visites a fait l'objet d'une recommandation internationale par l'OMS.

3.1 Description du réseau de partenaires, des circuits de surveillance en fonction des analyses effectuées

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

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

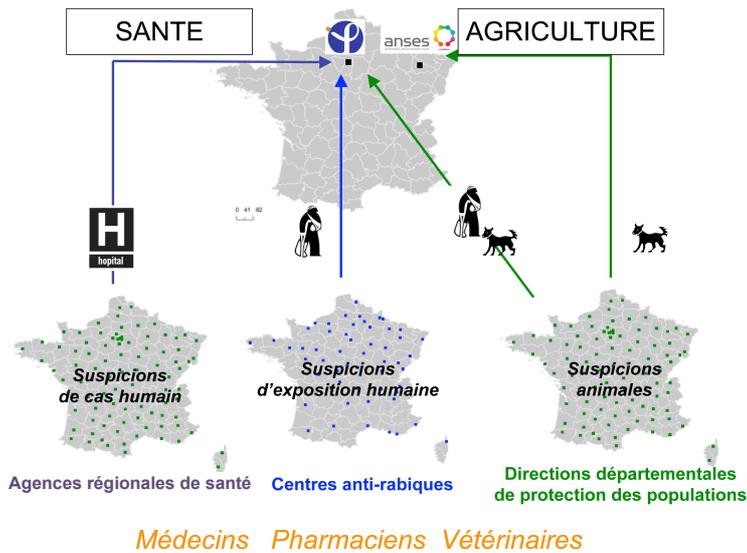
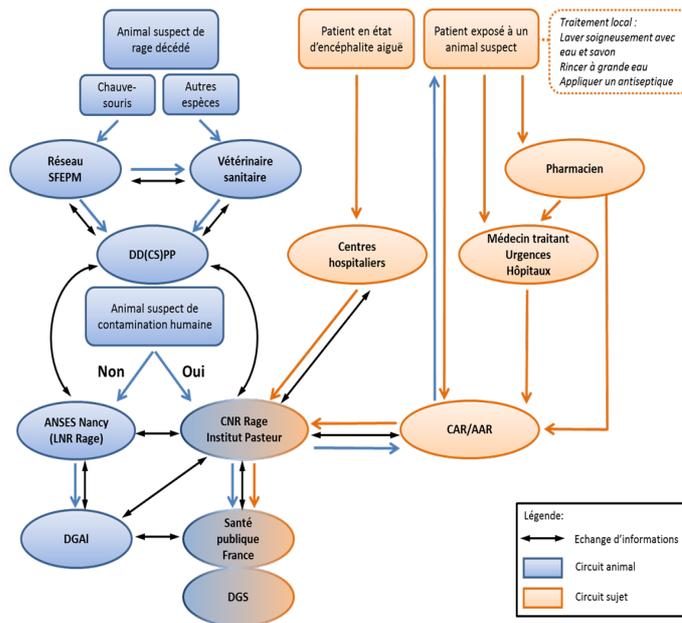


Figure 3 : Circuit de surveillance de la rage chez l'animal et de la prise en charge thérapeutique des expositions en France.



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

3.1.1 Circuit humain

3.1.1.1 Suspicion de rage humaine

Le CNRR centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine (Fig. 2 et 3). Ces cas de suspicion sont communiqués directement au CNRR par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux voire internationaux. Ces suspicions concernent des patients présentant des troubles neurologiques d'étiologies indéterminées

compatibles avec le diagnostic de rage, associés ou non à un antécédent de voyage à l'étranger ou à une exposition animale. Le CNRR intervient habituellement dans la démarche diagnostique d'une encéphalite d'origine indéterminée en deuxième voire troisième ligne des examens à visée étiologique. Les procédures d'alerte restent inchangées et sont décrites en Annexe 1.

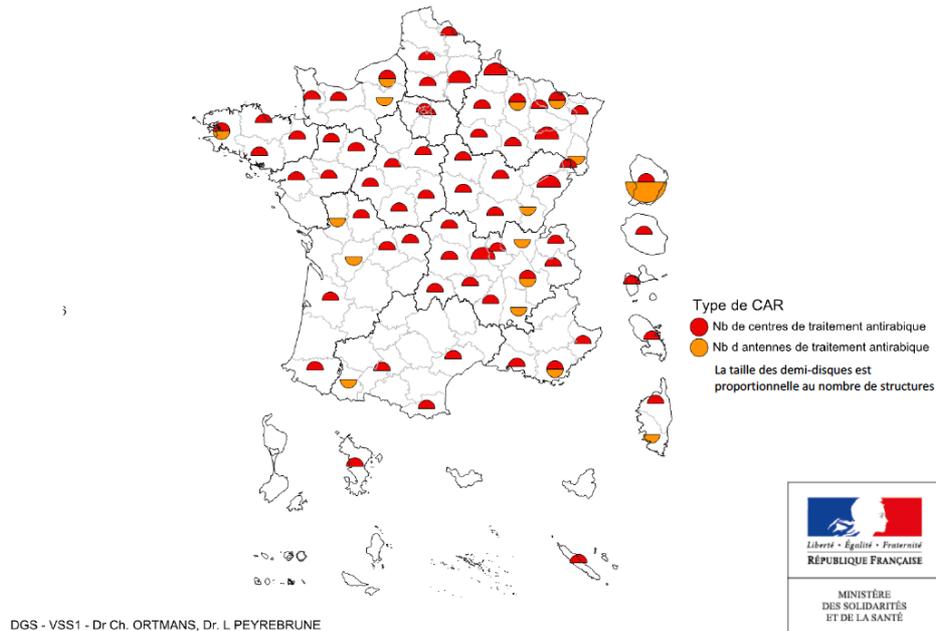
3.1.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

La prophylaxie de la rage humaine est délivrée en France par les CAR et les AAR (Fig. 2 et 3). A l'inverse des CAR, les AAR ne sont pas habilitées à débiter un traitement antirabique mais peuvent prendre en charge la poursuite des traitements commencés dans les CAR. Actuellement, 71 CAR et 19 antennes sont répartis en France et dans les DOM (circulaire DGS/SD 5 C n° 2003-184 du 8 avril 2003 relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique ; circulaires DGS/SD 5 C du 14 novembre 2005, DGS/SD 5 C du 28 novembre 2007 et DGS/RI1/2016 du 5 janvier 2016 complétant la circulaire DGS/VS2 n° 99-304 du 26 mai 1999 modifiée relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique) (Fig. 4).

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

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

Centres antirabiques (centre de traitement & antennes de traitement - 1er juin 2017)



Les CAR et les antennes sont répartis en majorité dans les services de pathologie infectieuse (42%), dans les services d'urgences des Centres Hospitaliers (22%), dans les services de médecine interne (14%) et les centres de vaccination (10%). La répartition géographique des CAR et des antennes montre une prédominance dans les régions du nord et de l'est de la France où l'épizootie de rage vulpine était présente jusqu'en 1998. L'évolution de l'épidémiologie de la rage animale, ainsi que la survenue de rares cas humains contractés en dehors du territoire français, ont mis en évidence le besoin de personnel médical formé sur tout le territoire. La surveillance de la rage humaine et de sa prophylaxie est effective en France depuis 1982. La collaboration des CAR avec le CNRR permet l'édition

annuelle d'un Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France (cf. Chapitres 3.2.1.2 et 5.1)

3.1.2 Circuit animal

Les DDPP ou DDCSPP, les LVD et les Ecoles Nationales Vétérinaires constituent les partenaires de ce réseau (Fig. 2 et 3). Ils adressent au CNRR tous les prélèvements animaux suspects de rage ayant pu entraîner une contamination humaine par léchage, griffure ou morsure, voire par simple manipulation, et ceci quelle que soit l'origine géographique de ces animaux. Ces prélèvements correspondent habituellement à **près de 80% des suspicions animales en France (source ANSES-Nancy)**. De manière complémentaire, l'Anses-Nancy traite spécifiquement des cas animaux non susceptibles d'avoir transmis la rage à l'homme. L'ensemble de ces partenaires permet d'obtenir un maillage très serré sur le terrain, offrant ainsi une surveillance nationale (France métropolitaine et d'Outre-mer) permanente et la plus exhaustive possible de tous les cas animaux suspects, y compris les chauves-souris. **L'activité du CNRR contribue donc pour une très grande part à l'analyse épidémiologique** effectuée par l'Anses-Nancy qui regroupe toutes les analyses pour recherche de rage animale faites en France.

Le CNRR réalise régulièrement des enquêtes "satisfactions-clients" afin d'apprécier la qualité de ses services et de ses prestations auprès de l'ensemble des LVD et des DDPP (ou DDCSPP). La dernière enquête concerne la période 2019, et a été mise en œuvre en septembre 2020. Un taux de réponse de 75,2% des départements contactés a été noté. Parmi ces derniers, **le taux de satisfaction au regard des délais de rendu de résultats était de 81,7%**. Le contenu disponible sur notre site internet était jugé satisfaisant pour 82,8% des départements. Les entités interrogées ont déclarés avoir émis deux réclamations pendant l'année 2019, ces réclamations concernaient l'envoi des comptes rendus de résultats (impossibilité de transmission par fax, difficulté d'obtention d'un rapport d'essai). L'enquête satisfaction-client pour l'année 2020 sera menée courant 2021.

Afin de répondre aux exigences de qualité de transmission des résultats du diagnostic de la rage animale en termes de sécurité et rapidité de diffusion, et de répondre aux demandes des LVD et DDPP (ou DDCSPP) qui étaient de plus en plus nombreux à abandonner les transmissions par fax, le CNRR a décidé de modifier son circuit de diffusion des résultats de rage animale à partir de novembre 2020. Les résultats négatifs sont maintenant diffusés par la solution Bluefiles (transmission chiffrée de bout en bout et sécurisée) dès la validation biologique, le niveau de sécurité et confidentialité choisi pour le téléchargement des résultats par les LVD et DDPP (ou DDCSPP) est le niveau élevé (création de compte par le client). Les transmissions par fax et par courrier des résultats ne sont plus réalisées.

La procédure d'alerte pour les résultats positifs n'est quant à elle pas modifiée (communication en urgence des résultats par téléphone et mail d'alerte). Les LVD et DDPP (ou DDCSPP) ont été prévenus de ce changement de procédure par mail et par communication dans la synthèse des réponses au questionnaire de satisfaction 2019. Ce nouveau mode de diffusion des résultats de rage animale sera évalué dans la prochaine enquête satisfaction.

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

3.2.1 Circuit humain

3.2.1.1 Suspensions de rage humaine

Aucun cas positif de rage n'a été diagnostiqué pour un patient hospitalisé en 2020 en France. Cependant, le CNRR a confirmé le diagnostic de rage humaine chez un patient adulte décédé au CHU de Limoges en août 2019 dans un tableau d'encéphalite. Le diagnostic de rage n'avait pas été évoqué par les cliniciens pendant le séjour en réanimation du patient et le diagnostic a été porté dans le cadre d'un programme de métagénomique clinique (convention entre l'Hôpital Necker et l'Institut Pasteur) visant à identifier les étiologies des encéphalites non documentées grâce à l'analyse de prélèvements *post-mortem*.

La détection des ARN viraux par techniques moléculaires (RT-PCR conventionnelles et RT-qPCR) s'est révélée positive pour 3 prélèvements du patient (2 biopsies cérébrales et 1 biopsie de méninges) fournies par Danielle Seilhean (Service de Neuropathologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière) et Marc Eloit (Laboratoire de Découverte des Pathogènes, Institut Pasteur). Le typage moléculaire réalisé sur le gène complet de la nucléoprotéine virale a confirmé l'infection par un lyssavirus de l'espèce *European bat 1 lyssavirus* (EBLV-1), de sous-type a, et appartenant au cluster A2 incluant des souches originaires du Limousin (Troupin et al., *Genome Biol Evol*, 2017). EBLV-1a est en France métropolitaine régulièrement diagnostiqué chez les chauves-souris avec pour mémoire 6 cas de sérotines communes positives en région Nouvelle Aquitaine en 2018 et 2019 (diagnostic CNRR et Anses-Nancy).

Il s'agit d'un cas exceptionnel car, à ce jour, seul 1 autre cas humain d'encéphalite à EBLV-1 a été confirmé en Russie en 1985 (un second cas non confirmé virologiquement a également été évoqué en Ukraine en 1989). Ces cas s'ajoutent à deux autres cas de rage humaine décrits en Finlande en 1985 et au Royaume Uni en 2003 et retrouvés infectés avec une autre espèce de lyssavirus de chauves-souris (*European bat 2 lyssavirus*, EBLV-2) circulant en Europe (mais non encore retrouvée en France).

Pour rappel, le dernier cas de rage humaine contractée en France métropolitaine remonte à 1924 alors que le seul cas autochtone dans les DOM a été enregistré en Guyane en 2008 chez un patient infecté par un virus rabique d'origine desmodine (virus de rage des chauves-souris hématophages d'Amérique latine).

Tableau V: Cas humains de rage recensés en France depuis 1970.
(* cas de 2016 analysé rétrospectivement en 2017)

| Année | Sexe | Age (an) | Pays | Animal |
|-------|------|----------|------------|------------------|
| 1970 | M | 3 | Niger | Chat |
| 1973 | M | 10 | Gabon | Chien |
| 1976 | M | 5 | Gabon | Chien |
| 1976 | M | 18 | Algérie | Chien |
| 1976 | M | 28 | Maroc | ? |
| 1976 | M | 10 | Algérie | Chien |
| 1977 | M | 2 | Gabon | Chien |
| 1977 | M | 4 | Maroc | Chien |
| 1979 | F | 57 | Egypte | Chien |
| 1979 | M | 36 | Egypte | Greffe de cornée |
| 1980 | M | 4 | Tunisie | Chien |
| 1982 | M | 40 | Sénégal | Chien |
| 1990 | M | 28 | Mexique | Chien |
| 1992 | M | 3 | Algérie | Chien |
| 1994 | M | 46 | Mali | Chien |
| 1996 | M | 3 | Madagascar | Chien |
| 1996 | M | 60 | Algérie | Chien |
| 1996 | M | 71 | Algérie | Chien |
| 1997 | F | 50 | Inde | Chien |
| 2003 | M | 3 | Gabon | Chien |
| 2008 | M | 42 | Guyane | Chien |
| 2014 | M | 57 | Mali | ? |
| 2017* | M | 41 | Bangladesh | Chien |
| 2017 | M | 10 | Sri Lanka | Chien |
| 2019 | M | 59 | France | ? |

3.2.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

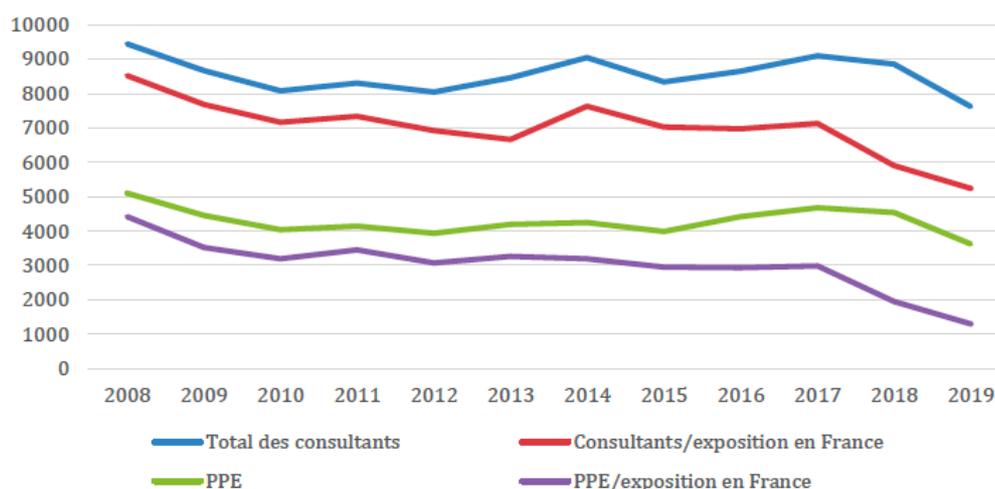
L'édition du Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France de 2019 a été réalisée le 28 septembre 2020 et est disponible au lien suivant : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>.

Les données complètes pour l'année 2020 ne sont pas encore disponibles. Pour l'année 2019, 58 CAR (sur un total de 71) ont directement transmis leurs données au CNRR. Les données de 9 AAR ont été transmises indirectement par l'intermédiaire de leur CAR de référence. Un total de 7748 patients consultant au moins à une reprise dans un CAR français a été enregistré avec :

- 3625 patients ayant reçu une prophylaxie post-exposition (PPE) (46,8%).
- 3975 patients non traités (51,3%).
- 125 patients « de passage » (1,6%) ce qui correspond à des patients qui, après avoir commencé la PPE dans un CAR, l'ont poursuivie dans un autre centre ou antenne.
- 23 patients pour lesquels la notion de prophylaxie est manquante.

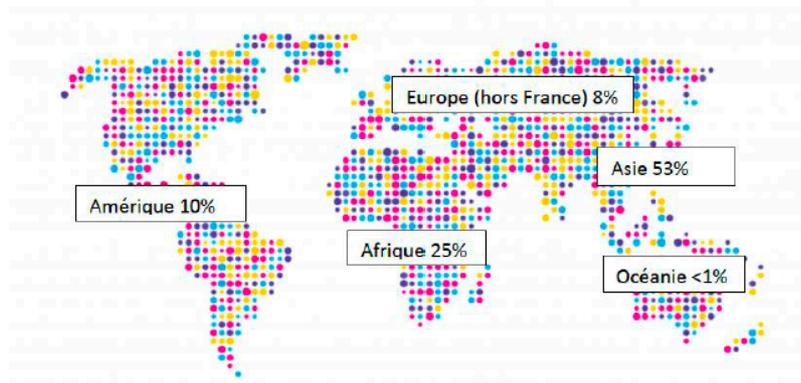
On observe une diminution du nombre de consultants et de patients ayant reçu une PPE depuis 2 ans (Figure 5). Cette diminution est notamment marquée pour les expositions survenues en France (diminution de 56,6% des PPE délivrées suite à une exposition en France entre 2017 et 2019). En effet, le projet de recommandations en matière de traitement antirabique, du groupe de travail rage du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), présenté à la Journée des Centres Antirabiques en 2017 puis aux Journées Nationales d'Infectiologie en 2019 et proposant une abstention de PPE après exposition à un animal domestique sur le territoire français hors Guyane, est déjà intégré dans l'algorithme décisionnel thérapeutique de nombreux CAR. Ces centres réalisent souvent un triage téléphonique en amont de la consultation afin d'éviter les déplacements des patients exposés en France et qui ne nécessitent pas de PPE.

Figure 5 : Evolution du nombre de patients consultants dans un CAR ou une AAR et du nombre de PPE délivrées (2008 à 2019)



En 2019, 5067 (66,5%) consultants (hors passage) ont été exposés en France alors que 2539 l'ont été à l'étranger soit 33,3%. Parmi les patients exposés à l'étranger, 1355 (53%) l'ont été en Asie, 637 (25%) en Afrique, 247 (10%) sur le continent américain et 199 (8%) en Europe (Figure 6). On note que 92,4% des patients exposés à l'étranger ont reçu une prophylaxie post exposition alors que 25,0% des patients exposés en France ont été traités.

Figure 6 : Répartition des consultants exposés à l'étranger par continent d'exposition en 2019



Conclusion

Avant même leur validation définitive par le HCSP (en septembre 2020), les nouvelles recommandations d'indication de PPE ont été appliquées par la plupart des CAR français. Ces modifications des pratiques reflètent la très bonne connaissance de l'épidémiologie de la rage en France par les médecins exerçant dans les CAR et AAR et leur volonté de faire évoluer les pratiques. En 2019, la part des voyageurs dans les indications de PPE a continué d'augmenter et représentait 64% de toutes les administrations. Cette tendance, observée depuis plusieurs années, a été fortement impactée en 2020 par l'épidémie de Covid-19 et les conséquences des restrictions de déplacements internationaux sur l'activité des CAR.

3.2.2 Circuit animal

Au niveau épidémiologique, le dernier cas de rage vulpine en France a été diagnostiqué à l'Institut Pasteur sur un chat en provenance de Moselle en décembre 1998. Bien que la France ait ainsi acquis le statut de pays indemne de la rage canine des mammifères terrestres non volants dès 2001, ce dernier est régulièrement menacé au travers de la circulation ou de l'importation illégale d'animaux non protégés originaires de zones d'enzootie, notamment celles situées en Afrique du Nord. Ainsi, le CNRR a détecté en février 2020 un cas de rage chez un chien originaire de Charentes Maritimes après avoir été trouvé sur une route en Espagne. Le typage moléculaire, réalisé 2 jours après la réception de l'échantillon au laboratoire, a démontré qu'il s'agissait d'un virus rabique (RABV) appartenant à la lignée phylogénétique Africa 1 circulant dans la population canine au Maroc et dans les régions autonomes espagnoles d'Afrique du Nord. En parallèle, le CNRR a reçu et traité en 2020 un total de **48 autres prélèvements d'animaux importés dont 9 illégalement** (selon les indications mentionnées sur les commémoratifs associés aux prélèvements). Parmi l'ensemble de ces 49 cas d'importation, 3 étaient indiquées comme originaires des pays du Maghreb (Tableau III).

Les chiroptères représentent toujours, en France métropolitaine, un risque de transmission de lyssavirus à l'homme, comme cela a été démontré durant l'année 2020 avec le diagnostic rétrospectif d'un patient décédé en août 2019 des suites d'une encéphalite rabique liée à une infection par un lyssavirus appartenant à l'espèce *European bat 1 lyssavirus* (EBLV-1), circulant activement dans les populations de sérotines communes en France et en Europe. Ce risque de transmission existe également pour les autres mammifères terrestres non volant, puisque le CNRR a

également identifié en mai 2020 un cas de rage par lyssavirus EBLV-1 chez un chat domestique originaire du département de la Côte d'Or. Il s'agit du 3^{ème} cas identifié à ce jour en France et en Europe (Dacheux et al., 2007). Enfin, le CNRR a également diagnostiqué deux chauves-souris positives sur le territoire français pour ce lyssavirus EBLV-1, de sous-type b, provenant de Kernascléden (dép. 56) en février 2020 et de Crozon (dép. 29) en août 2019.

A titre informatif et afin de présenter une vue plus exhaustive de la situation épidémiologique de la rage des chiroptères en France, nous signalons dans ce rapport que le Laboratoire de la Rage et de la Faune Sauvage de L'Anses à Nancy a également identifié 11 chauves-souris positives par l'intermédiaire du réseau de surveillance passive au cours de l'année 2020. Il s'agissait de 11 sérotines communes provenant respectivement de Lège-Cap-Ferret, Sainte-Hélène, Arzac et Saint-André-de-Cubzac en Gironde, de Morcenx dans les Landes, de Bizanos dans les Pyrénées-Atlantiques et de Lignières et Le Subdray dans le Cher (Source ANSES-Nancy).

Enfin, les mouvements d'animaux exotiques augmentent les risques d'introduction de la rage en France. Ils représentent un risque d'introduction en France de lyssavirus n'existant pas en Europe. Ce type de problème n'a pas été à l'origine de cas durant la période examinée dans ce rapport.

3.3 Surveillance de la résistance des lyssavirus à la prophylaxie médicale

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

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

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux et internationaux

Le CNRR contribue pour une très grande part à la surveillance de la rage animale (animaux domestiques et sauvages y compris chauves-souris) en France. A ce titre, il contribue à la surveillance de la rage animale coordonnée par l'Anses-Nancy et au réseau de surveillance de la rage animale en France. (Cf. chapitre 3.1.2.)

Le CNRR travaille en étroite collaboration avec de nombreuses organisations (ECDC, OMS) et de nombreux laboratoires travaillant dans le domaine de la rage en Europe (Centre Collaborateur de l'OMS de Surveillance et de Recherche sur la Rage, Friedrich-Loeffler-Institut en Allemagne, responsable du Bulletin d'information sur la rage en Europe, disponible à l'adresse <http://www.who-rabies-bulletin.org>). Il participe aussi très activement à la surveillance de la rage au sein du réseau international des instituts Pasteur particulièrement en Asie et en Afrique.

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

- **Au niveau européen:** contribution à la surveillance de la rage en Europe, échange de données et collaborations avec les autres institutions nationales et européennes en charge de la rage.
- **Aide aux pays en développement, en particulier en Afrique et en Asie,** pour le contrôle de la rage par des actions de **formations** (cours et conférences sur la rage) et activité de **lobby** en collaboration avec des organisations internationales (OMS, OIE, FAO, Alliance mondiale pour la rage, Réseau Pan-African Rabies Control Network (PARACON), réseau Rabies in West Africa (RIWA), réseau Middle East and Eastern Europe Rabies Expert Bureau (MeeREB), réseau international des instituts Pasteur, etc.). Plus particulièrement des actions sont menées en collaboration avec les autorités marocaine et libérienne ainsi qu'avec l'Institut Pasteur du Cambodge et l'Institut Pasteur de République Centrafricaine. Enfin, les membres du CNRR participent à un programme de recherche EDCTP (BlockRabies) coordonné par le Professeur Jakob Zinsstag (Swiss TPH, Basel, Suisse) visant à accroître la surveillance de la rage et l'accessibilité des populations humaines à la PPE au Mali et en Côte d'Ivoire par la mise en place d'un système de type « Block chain » (<https://research.pasteur.fr/fr/project/blockchain-high-coverage-rabies-post-exposure-prophylaxis-to-achieve-zero-human-rabies-deaths-in-africa-blockrabies/>). Ces actions effectuées en liaison étroites avec les autorités des différents pays contribuent une meilleur connaissance de l'épidémiologie de la rage dans ces pays, à la diminution du fardeau de la rage dans ces pays et par voie de conséquence à la réduction du risque d'importation de cas de rage en Europe et plus particulièrement en France.

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

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

Pour plus de détails se reporter au chapitre 6.1.1.

(Parize P, Travecedo Robledo IC, Cervantes-Gonzalez M, et al. Circumstances of Human-Bat interactions and risk of lyssavirus transmission in metropolitan France [published online ahead of print, 2020 Aug 8]. *Zoonoses Public Health*. 2020;10.1111/zph.12747).

Etude des cas de rage chez les voyageurs internationaux

Pour plus de détails se reporter au chapitre 6.1.2.

(Gautret P, Diaz-Menendez M, Goorhuis A, Wallace RM, Msimang V, Blanton J, Dacheux L, Parize P, Blumberg L, Bourhy H, Grobusch MP. Epidemiology of rabies cases among international travellers, 2013-2019: A retrospective analysis of published reports. *Travel Med Infect Dis* Jul-Aug 2020;36:101766. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101766).

4 Alerte

Quatre diagnostics de rage animale ont été réalisés par le CNRR en 2019 et ont donné lieu à une procédure d'alerte. La confirmation rétrospective de diagnostic de rage chez le patient décédé au CHU de Limoges en août 2019 a également été signalé aux autorités de tutelles. La procédure d'alerte n'a pas changé et est décrite en Annexe 1.

5 Activités de rétro-informations, de formation et de conseil

5.1 Conseil et expertise auprès des professionnels de santé

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

Réponses par téléphone et par courriel

Le CNRR répond quotidiennement aux nombreuses demandes de renseignements et conseils émanant de personnes mordues, de médecins, de vétérinaires, de CAR ainsi que des responsables sanitaires départementaux (réponses téléphoniques: environ 400/an; réponses par courriel: environ 400/an; courriers et télécopies: environ 2000/an). 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.

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

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

- Bourhy H, Dacheux L, Parize P. La rage et les lyssavirus. In : *Référentiel en Microbiologie Médicale (REMIC) : Société Française de Microbiologie, Société Française de Mycologie Médicale et Société Française de Parasitologie 6ème édition.*
- Bourhy H, de Melo GD, Tarantola A. Nouveaux aspects du contrôle de la rage. *Bull Acad Natl Med.* 2020 Dec;204(9):1000-1009. doi: 10.1016/j.banm.2020.09.036. Epub 2020 Sep 18.
- Parize P, Dacheux L, Bourhy H. Rage humaine. *EMC - Maladies infectieuses.* Mise en ligne avril 2020.

Journée des CAR

Le CNRR organise périodiquement une journée d'information à destination des professionnels de santé des CAR. La prochaine et 11e journée des Centres Antirabiques sera organisée fin 2021 à L'Institut Pasteur.

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

Les personnes autorisées des CAR et des organismes de tutelle (SpF, DGS) peuvent se connecter sur le site <https://epidemiopasteur.fr/rage/vaccilab/> grâce au logiciel Voozadoo et au moyen d'un identifiant et d'un mot de passe individuel donné par la société Epiconcept. Grâce à ce logiciel sécurisé et selon le niveau d'accès

attribué par le CNRR et le directeur du CAR, ces personnes sont autorisées à rentrer directement leurs données sur l'application Voozadoo dédiée, les consulter et effectuer des analyses simples. Ils peuvent aussi accéder aux données générales du CNRR de l'année en cours ou précédente. En 2019, il a été utilisé par 80% des CAR pour saisir leurs données. Les données 2020 ne sont pas encore entièrement disponibles.

Le **Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France**, édité annuellement par le CNRR depuis 1982, rassemble les données des CAR de France et des départements d'Outre-mer. Les données, anonymes, sont envoyées sur la base du volontariat au CNRR qui les analyse. Les éditions du Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France sont disponibles directement sur Internet (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>). Les données de ce Bulletin sont également disponibles sous la forme d'un fichier au format .PDF pour tous les organismes (ARS, DDPP, écoles vétérinaires, etc.) qui en font la demande. Enfin, ce Bulletin est envoyé par courrier électronique aux responsables des CAR.

Cours, formations, évaluations

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

- Diplôme inter-universitaire (DIU) de Vaccinologie, Université Claude Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, France, 16 mars 2020. « Vaccination contre la rage » (L. Dacheux) (en distanciel)

- Master 2, Virologie moléculaire et pathogénèse, Université Paris-Diderot, France, 7 Octobre 2020 « Rhabdovirus » (H. Bourhy).

- Master Virologie, Université de Paris – Cours Pasteur Virologie fondamentale, 20 Octobre 2020, « Rabies virus » (H. Bourhy)

- Master 2, MBPV « mécanismes moléculaires et cellulaires des interactions hôtes micro-organismes », Université Paris Sud, France, 21 Octobre 2020. « Physiopathologie de la rage » (H. Bourhy).

- Master SEMHA « Surveillance épidémiologiques des maladies humaines et animales ; CES Epidémiologie animale, Université de Montpellier-CIRAD, Montpellier, France, 18 Novembre 2020. « Le réseau d'épidémiosurveillance de la rage » (H. Bourhy)

- Cours Pasteur : Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque, Ecole Pasteur-CNAM de Santé Publique, Paris, 4 février 2020. « Rage et lyssavirus : aspects épidémiologiques, réservoirs et prévention.

- Diplôme inter-universitaire (DIU) dermatologie infectieuse et tropicale, Sorbonne Université, Paris, 27 Novembre 2020. « Conduite à tenir devant une morsure animale » (P. Parize)

MOOC One health : From policy to research and practice. "One health fight against rabies" (H. Bourhy).

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

- Une journée de formation au CNRR est obligatoire pour tous les médecins responsables des CAR (circulaire ministérielle DGS/AP/2 N°1239, Note

du 15 janvier 1987). Le Dr Lise Jacques-Natali de Laval a ainsi été formée le 17/08/2020.

Informations présentes sur le site internet

Le site internet du CNRR est disponible à l'adresse <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage>. Les informations disponibles sur ce site comprennent le rappel des missions et des activités du CNR, les informations nécessaires à l'envoi des échantillons et les rapports d'activité et bulletins (rapport d'activité 2019 mis en ligne en septembre 2020). Ce site est actualisé environ 2 fois par an (dernière actualisation le 12 février 2021).

5.2 Activités d'expertise auprès du ministère chargé de la santé, de Santé Publique France, des agences de sécurité sanitaire, de la Haute Autorité en Santé, de structure européenne ou internationale

5.2.1 Actions au niveau national

Le CNRR est régulièrement consulté par la DGS, SpF, la DGAI, et l'Anses. Les ONG et les Ambassades de France font aussi appel au CNRR pour obtenir des renseignements concernant le traitement après exposition et la fourniture de vaccins et de sérums antirabiques. Le site Internet du CNRR, présent sur le portail Internet de l'Institut Pasteur, permet d'obtenir des informations pratiques mises à jour régulièrement, telle la liste des CAR en France et leur adresse (<http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-reference/les-cnr/rage>). Le CNRR a participé de la fin 2016 à la fin 2020 au sein du HCSP à la réponse à une saisine de la DGS sur le thème de la révision des recommandations en matière de prophylaxie antirabique après exposition en fonction de la situation épidémiologique actuelle.

5.2.2 Actions au niveau international

Le directeur du CNRR est aussi directeur du CCOMS Rage et membre du panel d'expert sur la rage de l'OMS. Ces différentes missions, regroupées au sein de l'unité LyEN de l'Institut Pasteur, permettent donc un suivi épidémiologique et fondamental de la rage à la fois au niveau national et international. Au niveau européen, le CNRR collabore d'une manière régulière avec le Centre Collaborateur de l'OMS de Surveillance et de Recherche sur la Rage situé au Friedrich-Loeffler-Institut en Allemagne, responsable du Bulletin d'information sur la rage en Europe (disponible à l'adresse <http://www.who-rabies-bulletin.org>). A la demande de certains centres hospitaliers situés dans des pays européens, ou extra européens notamment ceux ne bénéficiant pas de centre national de référence de la rage et/ou sur la recommandation de l'ECDC, le CNRR peut également être amené à réaliser un diagnostic *intra-vitam* ou *post-mortem* de rage pour des patients hospitalisés dans leurs services. Aucune demande n'a été reçue au CNRR en 2020. Enfin, le CNRR contribue, en liaison avec le CCOMS Rage à la surveillance et au contrôle de la rage dans le monde:

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

- **Aide aux pays en développement, en particulier en Afrique et en Asie**, pour le contrôle de la rage par des actions de **formations** (cours et conférences sur la rage) et actions de **lobby** en collaboration avec des organisations internationales (OMS, OIE, FAO, Alliance mondiale pour la rage, Réseau Pan-African Rabies Control Network (PARACON), réseau Rabies in West Africa (RIWA), réseau Middle East and Eastern Europe Rabies Expert Bureau (MeeREB), réseau international des Instituts Pasteur, etc.). Ces actions contribuent à la diminution du fardeau de la rage dans ces pays et par voie de conséquence à la réduction du risque d'importation d'animaux enrégés en Europe et plus particulièrement en France.

Enseignements internationaux

Le CNR collabore avec l'unité LyEN et le CCOMS à l'organisation d'un cours international sur la surveillance et le contrôle de la rage. Ce cours réalisé en collaboration avec l'OMS, l'Université de Lausanne, Suisse, la fondation HSET, le réseau international des instituts Pasteur, l'OIE et avec la participation active de la FAO et de l'Alliance mondiale pour la lutte contre la rage (GARC) en est à sa 6^{ème} édition. Il sera organisé en Afrique en 2021. Il s'agit aujourd'hui du cours de référence pour le contrôle de la rage destiné aux acteurs de santé publique, au niveau mondial.

Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grands public...)

Les médias trouvent enfin auprès du CNRR une source d'informations fiables et régulièrement mises à jour. Le CNRR contribue au travers des médias à l'information du public. De nombreuses communications ont été réalisées par voie de presse et au travers du site Internet du CNRR suite aux différents cas de rage identifiés en 2020. Ce fut notamment le cas lors du diagnostic rétrospectif de rage porté chez le patient infecté par un lyssavirus des chauves-souris européennes (EBLV-1), avec une interview pour l'AFP (dépêche du 06/01/21) reprise dans de nombreux médias, une interview télévisée sur France 3 Limousin (09/01/21) et une intervention dans RFI/Priorité-santé (26/01/21) réalisées par Laurent Dacheux.

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

6.1 Activités de recherche en cours

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

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

Les contacts entre l'homme et les chauves-souris ne sont pas rares notamment en raison du caractère anthropophile de certaines espèces européennes. Cependant le risque de transmission de lyssavirus à l'homme par les chauves-souris est très mal connu du grand public. Cette mauvaise perception est probablement responsable de comportements inadaptés : manipulation de chauves-souris sans protection, absence de signalement d'une chauve-souris malade ou morte aux services vétérinaires,

absence de consultation dans un centre antirabique après une exposition à une chauve-souris.

Nous avons souhaité étudier, de façon rétrospective, les circonstances de contact entre les chauves-souris et l'homme sur le territoire français afin de mieux connaître les caractéristiques de ces interactions et de tenter de mettre en évidence les facteurs de risque de transmission de lyssavirus chez l'homme lors d'une exposition à une chauve-souris en France métropolitaine. Cette étude menée par Isabel Travecedo, étudiante en M2 dans notre unité, a permis de colliger les données associées à 425 chauves-souris reçues au CNR pour diagnostic de rage et à 1718 patients ayant consultés dans un CAR suite à une exposition à une chauve-souris entre 2003 et 2016. L'analyse de ces données met en évidence un risque d'interaction homme-chauve-souris faible (incidence estimée 1,96 pour 10^6 personnes années), 4% des chauves-souris analysées étaient positives pour un lyssavirus et les facteurs associés à cette positivité étaient le genre féminin de la chauve-souris et l'espèce *Eptesicus serotinus*. Cette étude originale apporte un éclairage nouveau sur la compréhension des interactions homme-chauve-souris et pourrait être mise à profit pour définir les messages de prévention à visée du grand public et de limiter le risque de transmission des lyssavirus des chauves-souris vers l'homme.

(Parize P, Travecedo Robledo IC, Cervantes-Gonzalez M, et al. Circumstances of Human-Bat interactions and risk of lyssavirus transmission in metropolitan France. *Zoonoses Public Health*. 2020;10.1111/zph.12747).

6.1.2 Etude des cas de rage chez les voyageurs internationaux

Le CNRR a contribué à une enquête sur les cas de rage de 1990 à 2019 concernant les voyageurs internationaux. La plupart des cas concernaient des voyageurs adultes de sexe masculin et diagnostiqués en Europe et au Moyen-Orient, après une exposition à la rage en Asie ou en Afrique. Les migrants originaires de pays à revenu faible et intermédiaire où la rage est endémique et leurs descendants représentaient les deux tiers des cas. Les autres cas concernaient des touristes, des voyageurs d'affaires et des expatriés. La durée médiane du voyage (hors voyage de migration) était de 60 jours (intervalle de 7 à 240 jours). La plupart des cas étaient due à des morsures de chien et la présentation clinique la plus courante était de type rage furieuse. Chez la plupart des patients (74 %), aucune PPE n'avait été administrée avant l'apparition des symptômes de la rage. Certains patients avaient reçu une série de PEP incomplète. En conclusion, la rage doit être suspectée chez tout patient atteint d'encéphalite ou de paralysie ayant voyagé ou ayant migré depuis un pays d'endémie rabique. Des informations complètes sur un risque de rage devraient être fournies aux voyageurs se rendant dans les pays d'endémie rabique, notamment les migrants rendant visite à des amis et à des parents.

(Gautret P, Diaz-Menendez M, Goorhuis A, Wallace RM, Msimang V, Blanton J, Dacheux L, Parize P, Blumberg L, Bourhy H, Grobusch MP. Epidemiology of rabies cases among international travellers, 2013-2019: A retrospective analysis of published reports. *Travel Med Infect Dis*, Jul-Aug 2020;36:101766. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101766).

6.1.3 Etude des facteurs épidémiologiques associés à la persistance et à la dispersion du virus rabique dans la population canine en Afrique

La vaccination de masse des chiens est la mesure de choix pour lutter contre la rage en particulier dans les pays en zone d'enzootie. Cependant la mise en œuvre de ces campagnes se trouve confrontée à des problèmes d'efficacité. La vaccination de masse cible principalement les grandes villes, compromettant ainsi souvent la lutte en raison des réintroductions fréquentes. Des travaux antérieurs suggéraient que les

zones voisines des villes pourraient se comporter comme la source de ces réintroductions. Pour évaluer cette hypothèse, nous avons introduit un modèle de métapopulation spatialement explicite pour la diffusion de la rage en République Centrafricaine tenant compte de la fragmentation spatiale naturelle des populations canines. Calibré sur les données épidémiologiques de la capitale, Bangui, le modèle prédit que les mouvements à longue distance sont essentiels pour les réintroductions continues de cas de rage. Enfin, les grandes fluctuations de la période d'incubation chez le chien facilitent la persistance et la diffusion de RABV. Nos résultats suggèrent que la restriction des déplacements de chiens sur de longues distances (probablement en voiture) peut être très efficace pour limiter la persistance / réintroduction de la rage dans une population canine importante et dont la structure est fragmentée. Ce cadre peut être appliqué à d'autres contextes géographiques où la rage canine est endémique

(Colombi D, Poletto C, Nakouné E, Bourhy H, Colizza V. Long-range movements coupled with heterogeneous incubation period sustain dog rabies at the national scale in Africa. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020 May 26;14(5):e0008317. doi: 10.1371/journal.pntd.0008317)

6.1.4 Amélioration de la surveillance de la rage animale dans les pays en développement.

La rage canine reste endémique dans de nombreux pays africains chez lesquels les systèmes de surveillance et les activités de contrôle de la maladie restent à développer. Le CNRR avec le CCOMS et l'unité LyEN s'efforcent d'apporter une aide à ces pays. L'objectif est en particulier d'établir le réseau de diagnostic de la rage animale, de favoriser la collaboration entre toutes les parties prenantes de la lutte contre la rage et d'élaborer un plan d'action national pour le contrôle et l'élimination de la rage. C'est le cas en particulier au Liberia.

De même les techniques actuelles rencontrent de nombreuses limitations. La plupart des zones d'endémie se trouvent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire où le diagnostic de la rage animale est limité aux laboratoires vétérinaires centraux. La faible disponibilité des infrastructures de surveillance entraîne une sous-déclaration importante des cas de rage dans les zones reculées. Plusieurs protocoles de diagnostic nécessitant une faible expertise technique ont été récemment développés, offrant la possibilité d'établir un diagnostic de la rage dans des laboratoires décentralisés. Le CNRR a ainsi contribué au développement d'un protocole complet pour le diagnostic *post mortem* sur le terrain de la rage animale à l'aide d'un test de diagnostic immunochromatographique rapide (RIDT). Ce test a démontré une sensibilité de l'ordre de 98%.

(- Voupawoe G, Varkpeh R, Kamara V, Sieh S, Traoré A, De Battisti C, Angot A, Loureiro LFLJ, Soumaré B, Dauphin G, Abebe W, Coetzer A, Scott T, Nel L, Blanton J, Dacheux L, Bonas S, Bourhy H, Gourlaouen M, Leopardi S, De Benedictis P, Léchenne M, Zinsstag J, Mauti S. Rabies control in Liberia: Joint efforts towards zero by 30. *Acta Trop*. 2021 Apr;216:105787. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105787. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33385361

- Mauti S, Léchenne M, Naïssengar S, Traoré A, Kallo V, Kouakou C, Couacy-Hymann E, Gourlaouen M, Mbilo C, Pyana PP, Madaye E, Dicko I, Cozette P, De Benedictis P, Bourhy H, Zinsstag J, Dacheux L. Field Postmortem Rabies Rapid Immunochromatographic Diagnostic Test for Resource-Limited Settings with Further Molecular Applications. *J Vis Exp*. 2020 Jun 29;(160). doi: 10.3791/60008. PMID: 32658185)

6.1.5 Etude des facteurs associés à une réponse anticorps inadéquate après une vaccination antirabique en préexposition chez des professionnels exposés.

Le CNRR a poursuivi une étude épidémiologique rétrospective de la réponse immunitaire post-vaccinale chez des professionnels exposés aux lyssavirus qui ont bénéficié d'une vaccination préexposition antirabique à l'Institut Pasteur. Cette étude

visé à déterminer la proportion de professionnels exposés aux lyssavirus (personnels de laboratoires et professionnels de santé partant avec des ONG en zone d'endémie rabique) qui présente après vaccination antirabique un taux d'anticorps égal ou supérieur à 0,5 UI / ml (seuil considéré comme protecteur) mesuré par méthode ELISA (test utilisé en routine dans les laboratoires de biologie médicale). Les objectifs secondaires de l'étude sont d'évaluer le taux d'anticorps par méthode RFFIT (test sérologique de référence recommandé par l'OMS) en utilisant des échantillons de type fond de tube prélevés pour le test ELISA et stockés pour une période réglementaire de 1 an, de rechercher des facteurs influençant la réponse vaccinale contre la rage (rappel, immunodépression, traitement par chloroquine concomitant à la vaccination, respect de la chaîne du froid pour la conservation des vaccins, âge...), d'évaluer la décroissance du taux d'anticorps dans la population de l'étude, après primovaccination et après le 1^{er} rappel vaccinal et enfin d'évaluer l'intérêt de la surveillance biennale du taux d'anticorps chez les professionnels les plus exposés.

Tous les sujets âgés de plus de 18 ans vaccinés contre la rage en préexposition dans un cadre professionnel à l'Institut Pasteur et qui avaient bénéficié d'au moins un prélèvement pour dosage des anticorps antirabiques entre 2011 et 2016 étaient éligibles pour l'étude (avis favorable CPP Ile de France 2 2011-532 RCEB MS2). Cette étude a permis d'inclure 499 sujets. Une base de données a été constituée à partir des données recueillies pour chaque sujet et l'analyse a été publiée en 2021. Cette étude a montré qu'une seule dose de rappel de vaccin après la PrEP confère une réponse immunitaire élevée et à long terme chez presque tous les individus, à l'exception de rares répondeurs faibles. Enfin, un rappel systématique de la rage après la primo-vaccination peut permettre d'alléger la stratégie de surveillance des titres d'anticorps post-PrEP chez les professionnels exposés.

(Parize P, Sommé J, Schaeffer L, Ribadeau-Dumas F, Benabdelkader S, Durand A, Tarantola A, Cailhol J, Goesch J, Kergoat L, Le Guern AS, Mousel ML, Dacheux L, Consigny PH, Fontanet A, Francuz B, Bourhy H. Systematic Booster after Rabies Pre-Exposure Prophylaxis to Alleviate Rabies Antibody Monitoring in Individuals at Risk of Occupational Exposure. *Vaccines (Basel)*. 2021 Mar 24;9(4):309.)

6.1.6 Etude de la réponse anticorps après une PPE de la rage chez des patients atteints d'immunodéficiences secondaires non liées au VIH.

Cette étude vise à déterminer la proportion d'individus atteints d'immunodéficiences secondaires non liées au VIH présentant des titres d'anticorps inadéquats après une PPE et à identifier les variables associées à une réponse inadéquate. Une revue rétrospective des dossiers de patients immunodéprimés ayant reçu un schéma complet de PPE après une exposition à la rage et ayant été testés pour les titres d'anticorps post-PPE dans deux centres antirabiques français, entre 2013 et 2018, a été réalisée. Les titres d'anticorps < 0,5 EU/ml (ELISA) ont été classés comme inadéquats. Au total, 28 individus ont été inclus dont 6 avaient des titres post-PPE inadéquats. Aucune des variables testées n'était associée de manière indépendante à des titres inadéquats. En conclusion, la réponse inadéquate était imprévisible et ne s'expliquait ni par les caractéristiques des patients ni par le schéma de PPE reçu. Ces résultats soutiennent la recommandation de l'OMS d'évaluer systématiquement la réponse post-PEP chez les patients immunodéprimés afin de détecter les non-répondeurs, qui pourraient nécessiter une dose supplémentaire.

(Parize P, Poujol P, Morineau Le Houssine P, Goesch J, Lucet C, Basuyau L, Cailhol J, Dacheux L, Bourhy H, Consigny PH. Immune response to rabies post-exposure prophylaxis in patients with non-HIV secondary immunodeficiencies. *Vaccine*. 2020 Jul 14;38(33):5091-5094. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.037. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32586759)

6.1.7 Sur la piste de la thérapie de la rage

Aucun remède à la rage n'existe après l'apparition des signes cliniques, et le taux de létalité approche les 100 % même avec des soins intensifs. Le CNRR a collaboré avec l'unité LyEN et le CCOMS pour démontrer qu'une combinaison de deux anticorps monoclonaux humains neutralisants à large spectre dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe virale guérit des souris présentant des signes cliniques de rage. L'efficacité du traitement nécessite l'administration concomitante d'anticorps par voie intramusculaire et dans le système nerveux central par perfusion intracérébroventriculaire. Après un tel traitement, les souris récupèrent et présentent un bon état clinique, les charges virales étaient indétectables et le profil inflammatoire dans le cerveau était presque normal. Nos résultats fournissent la preuve de concept sans précédent d'une approche thérapeutique à base d'anticorps pour la rage symptomatique.

(- de Melo GD, Sonthonnax F, Lepousez G, Jouvion G, Minola A, Zatta F, Larrous F, Kergoat L, Mazo C, Moigneu C, Aiello R, Salomoni A, Brisebard E, De Benedictis P, Corti D, Bourhy H. A combination of two human monoclonal antibodies cures symptomatic rabies. *EMBO Mol Med.* 2020 Nov 6;12(11):e12628. doi: 10.15252/emmm.202012628. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945125

- Hellert J, Buchrieser J, Larrous F, Minola A, de Melo GD, Soriaga L, England P, Haouz A, Telenti A, Schwartz O, Corti D, Bourhy H, Rey FA. Structure of the prefusion-locking broadly neutralizing antibody RVC20 bound to the rabies virus glycoprotein. *Nat Commun.* 2020 Jan 30;11(1):596. doi: 10.1038/s41467-020-14398-7. PMID: 32001700)

6.2 Liste des publications et communications

Publications nationales

- Parize P, Dacheux L, Bourhy H. Rage humaine. EMC - Maladies infectieuses. mise en ligne avril 2020.

Publications internationales

- Parize P, Travededo Robledo IC, Cervantes-Gonzalez M, Kergoat L, Larrous F, Serra-Cobo J, Dacheux L, Bourhy H. Circumstances of Human-Bat interactions and risk of lyssavirus transmission in metropolitan France. *Zoonoses Public Health.* 2020 Nov;67(7):774-784.
- Parize P, Poujol P, Morineau Le Houssine P, Goesch J, Lucet C, Basuyau L, Cailhol J, Dacheux L, Bourhy H, Consigny PH. Immune response to rabies post-exposure prophylaxis in patients with non-HIV secondary immunodeficiencies. *Vaccine.* 2020 Jul 14;38(33):5091-5094.
- Rasolonjatovo FS, Guis H, Rajeev M, Dacheux L, Arivony Nomenjanahary L, Razafitrimo G, Rafisandrantantsoa JT, Cêtre-Sossah C, Heraud JM, Andriamandimby SF. Enabling animal rabies diagnostic in low-access areas: Sensitivity and specificity of a molecular diagnostic test from cerebral tissue dried on filter paper. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 Mar 6;14(3):e0008116. doi: 10.1371/journal.pntd.0008116. PubMed PMID: 32142519.
- Mauti S, Léchenne M, Naïssengar S, Traoré A, Kallo V, Kouakou C, Couacy-Hymann E, Gourlaouen M, Mbilo C, Pyana PP, Madaye E, Dicko I, Cozette P, De Benedictis P, Bourhy H, Zinsstag J, Dacheux L. Field Postmortem Rabies Rapid Immunochromatographic Diagnostic Test for Resource-Limited Settings with Further Molecular Applications. *J Vis Exp.* 2020 Jun 29;(160). doi: 10.3791/60008. PMID:32658185.
- Gautret P, Diaz-Menendez M, Goorhuis A, Wallace RM, Msimang V, Blanton J, Dacheux L, Parize P, Blumberg L, Bourhy H, Grobusch MP. Epidemiology of rabies cases among international travellers, 2013-2019: A retrospective analysis of published reports. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Jul-Aug;36:101766.
- Voupawoe G, Varkpeh R, Kamara V, Sieh S, Traoré A, De Battisti C, Angot A, Loureiro LFLJ, Soumaré B, Dauphin G, Abebe W, Coetzer A, Scott T, Nel L, Blanton J, Dacheux L, Bonas S, Bourhy H, Gourlaouen M, Leopardi S, De Benedictis P, Léchenne M, Zinsstag J, Mauti S. Rabies control in Liberia: Joint efforts towards Zero by 30. *Acta Trop.* 2020 Dec 29;105787. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105787. PMID: 33385361
- Bourhy H, de Melo GD, Tarantola A. Nouveaux aspects du contrôle de la rage. *Bull Acad Natl Med.* 2020 Dec;204(9):1000-1009. doi: 10.1016/j.banm.2020.09.036. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32981935
- Colombi D, Poletto C, Nakouné E, Bourhy H, Colizza V. Long-range movements coupled with heterogeneous incubation period sustain dog rabies at the national scale in Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 May 26;14(5):e0008317. doi:10.1371/journal.pntd.0008317.
- de Melo GD, Sonthonnax F, Lepousez G, Jouvion G, Minola A, Zatta F, Larrous F, Kergoat L, Mazo C, Moigneu C, Aiello R, Salomoni A, Brisebard E, De Benedictis P, Corti D, Bourhy H. A combination of two human monoclonal antibodies cures symptomatic rabies. *EMBO Mol Med.* 2020 Nov 6;12(11):e12628. doi: 10.15252/emmm.202012628. Epub 2020 Sep 18.

Conférences nationales et internationales sur invitation

Du fait de la situation épidémiologique liée à la COVID-19, le CNRR n'a pas effectué ce type d'activité en 2020.

7 Coopération avec les laboratoires de santé animale

Le CNRR a établi différents types d'échanges et de collaborations avec l'Anses-Nancy, qui regroupe les laboratoires de référence de l'Union Européenne pour la rage et pour la sérologie de la rage, le laboratoire de référence de l'OIE pour la rage, et le CCOMS pour la recherche et le management en matière de lutte contre les zoonoses.

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

Un accord de collaboration entre le CNRR et l'Anses-Nancy a été mis en place pour assurer la continuité du diagnostic de la rage animale lors des entretiens respectifs de leur P3. En 2020, aucun échange de prélèvements animaux n'a eu à être entrepris.

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

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

Comparabilité des méthodes analytiques

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

Etudes communes

Aucune étude commune réalisée en 2020

8 Programme d'activité pour la période 2020-2021

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

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

en France et dans le processus d'alerte en cas de diagnostic positif, dont l'efficacité a été démontrée à de nombreuses reprises.

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

Le CNRR maîtrise **l'ensemble des techniques nécessaires au diagnostic de la rage humaine et animale** en France et à la caractérisation des isolats de lyssavirus ainsi identifiés. Les objectifs majeurs dans ce domaine du CNRR au cours de la période 2021-2022 sont le maintien du niveau d'Assurance-Qualité, le perfectionnement des techniques diagnostiques utilisées et le maintien des délais de réponse lors d'une demande de diagnostic rage. Il poursuivra son engagement dans la démarche d'accréditation selon le référentiel ISO 17025 des techniques mises en œuvre pour le diagnostic *post-mortem* de la rage animale (techniques FAT et RTCIT) et selon le référentiel ISO 15189 pour le diagnostic *intra-vitam* et *post-mortem* de la rage humaine (techniques FAT, RTCIT, RT-PCR en temps réel et RFFIT).

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

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

Il existe depuis 2002 une procédure applicable en cas de confirmation de la suspicion de rage humaine, chiroptère ou animal importé qui a déjà démontré son efficacité à de nombreuses reprises. Lors de la survenue de cas de rage posant des problèmes particuliers de prise en charge, le CNRR en collaboration avec les autres instances concernées continuera à appliquer pendant la période 2021-2022 les mesures d'urgence mises en place, telles que:

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

Une adresse courriel unique pour le CNRR (cnrrage@pasteur.fr) permet de joindre de manière certaine un des responsables du CNRR. Enfin un téléphone portable assure la possibilité de joindre le responsable du CNRR en dehors des heures ouvrables.

8.4 Conseil

8.4.1 Mesures générales

A la demande des organismes officiels (DGS, Comité Technique des Vaccinations, HAS etc.), le CNRR continuera à participer à l'information des professionnels de santé et du public ainsi qu'à la diffusion des protocoles adaptés de prise en charge et des indications de vaccination ou de prophylaxie après exposition en accord avec les recommandations OMS en matière de rage. Le CNRR poursuivra en 2021 et 2022 ses fonctions de conseils dans le cadre des saisines éventuelles de la HAS et du HCSP.

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

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

La publication annuelle du Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage humaine, édité à partir des données collectées au niveau des CAR et analysées par le CNRR, sera poursuivie (<http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-referance/les-cnr/rage/activites>). Ce bulletin est aussi l'occasion de faire le point sur les actualités en matière de rage et de prophylaxie.

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

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

De par leur activité, et de façon bénévole, les chiroptérologues ont une implication forte dans la surveillance de cette zoonose. Au cours des années 2021 et 2022, le CNRR continuera à participer à l'information de ces personnes sur les moyens de protection permettant de réduire les risques d'exposition au virus et sur l'intérêt d'être suivies par un CAR. Le CNRR assurera, conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du CSHPF, des contrôles sérologiques des chiroptérologues, à chaque fois que des sérums répondant à cette indication seront reçus.

8.4.4 Coordination entre le CNRR et les CAR

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

Le CNRR s'attachera plus particulièrement au cours de la période 2021-2022 à élaborer en concertation avec la DGS un modèle de formation initiale et continue, en ligne, sur la prophylaxie de la rage humaine en France à destination des personnels de santé des CAR.

Enfin, la 11ème journée des CAR sera organisée en 2021 par le CNRR.

8.5 Activités de recherche en lien avec le CNRR

Le CNRR poursuivra en 2021-2022 les thématiques de recherche décrites dans le Chapitre 6.1 (Travaux de recherche) et plus spécifiquement les thématiques listées ci-dessous :

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

Annexe 1 : Missions et organisation du CNRR

1. Rappel des missions et objectifs majeurs du CNRR

L'arrêté du 7 mars 2017 relatif aux Centres Nationaux de Référence pour la lutte contre les maladies transmissibles a renouvelé le mandat du CNRR situé à l'Institut Pasteur. Le cahier des charges spécifiques, défini par l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence, demande au CNRR de respecter les missions définies par le décret N°2016-806 du 16 juin 2016, et plus spécifiquement:

1. Expertise

- en établissant le diagnostic de rage pour tout cas humain suspecté et pour tout animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme.

2. Conseil

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

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

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

4. Contribution à l'alerte

- en signalant sans délai à l'agence nationale de santé publique toute apparition d'un cas chez l'homme ou chez un animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme et tout événement inhabituel, tel que la mise en évidence de génotypes non connus en France.

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

2. Effectif et Qualification du personnel du CNRR

2.1. Organigramme général

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

Le CNRR est localisé à l'Institut Pasteur à Paris au sein du Département « Infection et Epidémiologie », dans l'unité LyEN dirigée par le Dr. Vét. Hervé Bourhy. Il est secondé par Laurent Dacheux, Dr. Pharm., pour l'ensemble des activités de laboratoire liées aux missions du CNRR : réalisation du diagnostic de rage (à partir de prélèvements animaux et d'échantillons humains), réalisation des sérologies antirabiques (dans le cadre de diagnostic *intra-vitam* de rage chez l'homme, du suivi sérologique des patients vaccinés ou dans le cadre d'expertises), développement et évaluation de nouvelles techniques de diagnostic de rage, et réalisation des activités de recherche dans le domaine de la rage et des virus apparentés. Depuis janvier 2015, le Dr. Méd. Perrine Parize a rejoint à mi-temps l'équipe du CNRR en y assurant les fonctions de directrice adjointe et en prenant en charge les activités de conseil, de coordination et de formation des médecins des CAR, d'analyse des pratiques concernant la prophylaxie de la rage humaine en France et de recherche clinique sur les protocoles de vaccination.

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

2.2. Effectif par catégorie de fonction

Tableau A1: Effectif par catégorie de fonctions.

Abréviation : ETP = équivalent temps plein

| | Sci./biol. | Ing. | Tech | Ag. Tech. | Adm. |
|--|------------|------------|------------|-----------|-------------|
| Effectif de la structure de Recherche (Nombre de postes) | 3 | 1 | 3 | 0 | 1 |
| Dont pour le. CNR (en Equivalent Temps Plein ETP estimés) | 1,1 | 0,1 | 2,4 | 0 | 0,55 |

2.3. Personnel technique

Le personnel technique est composé d'un effectif de 4 personnes:

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

2.4. Personnel cadre

Le personnel cadre est composé d'un directeur Hervé BOURHY (docteur vétérinaire, docteur d'université, autorisé par le Ministre de la santé à exercer la biologie médicale depuis 2001), d'un directeur adjoint, Laurent DACHEUX (docteur en pharmacie, docteur d'université) responsable des activités de laboratoire, et d'une directrice adjointe Perrine PARIZE (docteur en médecine) responsable des activités médicales en relations avec les centres antirabiques, d'un ingénieur de recherche. Florence LARROUS.

3. Locaux et équipements du CNRR

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

3.1. Locaux

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

Locaux administratifs:

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

Laboratoires:

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

3.2. Matériel et équipement actuels de la structure

Matériel et équipement utilisés en partage avec l'unité LyEN

- Laboratoires réglementaires de confinement pour la manipulation des lyssavirus
- 6 congélateurs -80°C
- 11 postes de sécurité microbiologique
- 7 étuves à CO₂
- 2 conteneurs à azote liquide
- 4 microscopes à immunofluorescence
- 2 lecteurs de microplaques (dont 1 de luminescence)
- 3 microscopes inversés
- 7 centrifugeuses (dont 4 réfrigérées)
- 4 thermocycleurs (dont 1 appareil de PCR en temps réel)
- 1 spectrophotomètre (Nanodrop)
- Générateurs et cuves à électrophorèse

Moyens extérieurs à la structure / Structures transversales

- Laboratoire de préparation
- Animalerie des agents pathogènes
- Plate-forme Génomique
- Plate-forme Transcriptome et Epigénome
 - Pôle de Génotypage des Pathogènes (PGP) de l'unité de recherche et d'expertise environnement et risques
 - Plate-forme de Microbiologie Mutualisée (P2M) au sein du réseau international des ressources biologiques de l'Institut Pasteur (PIBnet).
- Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP)
 - Pièces dédiées à la réalisation des PCR (fonctionnement de type « marche en avant »)

4. Collection de matériel biologique du CNRR

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

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

- à ce que l'utilisation envisagée du matériel biologique réponde à un objectif de santé publique ;

- à la mise en place de documents contractuels spécifiques.

Ainsi, est exigée pour le transfert du matériel biologique et des données associées à des équipes extérieures, la mise en place a minima d'un accord de transfert de matériel biologique (MTA) ou d'un accord de collaboration selon la nature des interactions entre les deux parties. Suivant la nature industrielle ou académique du partenaire, ces accords donneront lieu ou non à une contrepartie financière, contrepartie financière qui reste limitée au remboursement des coûts induits pour l'obtention et la conservation du matériel biologique transféré. Ces accords ont notamment pour objet d'assurer le transfert de la détention physique du matériel au partenaire.

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

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

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

En 2020, 5 souches de virus rabique (correspondant aux différents cas positifs diagnostiqués, animal ou humain) ont été incorporées à la collection du CNRR.

Total 2020 des sérums du CNR, reçus dans le cadre d'une demande de dosage sérologique des anticorps antirabiques chez l'homme (hors cadre du diagnostic de rage humaine) : 28

Total 2020 des autres produits biologiques du CNR, reçus dans le cadre d'une demande de diagnostic de la rage chez l'homme : 41

5. Démarche Qualité au sein du CNRR

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

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

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

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

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

Le LREMS est accrédité selon la norme ISO 15189 version 2012 sous le n° 8-2588, Examens Médicaux.

L'annexe d'accréditation est disponible sur le site du [COFRAC](https://www.cofrac.fr/annexes/sect8/8-2588.pdf) (<https://www.cofrac.fr/annexes/sect8/8-2588.pdf>).

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

L'année qualité 2020 du CNR s'est organisée comme suit :

| Etapes clés LRE-MS | Périodes de réalisation |
|--|--|
| Audit de renouvellement LAB 15025 | 8 juin 2020 |
| Audit de renouvellement 15189 | 6 au 8 octobre 2020 |
| Revue qualité | 13 mars 2020 |
| Revue de direction LREMS et ajustement de la demande d'extension | 02 octobre 2020 |
| Audits internes qualité et technique | Qualité : 21 octobre 2020 Technique : 10 décembre 2020 |
| Finalisation des dossiers de validation de méthode pour les extensions et les ajouts | Non- applicable (dossier Platelia finalisé et soumis en 2021 au COFRAC) |

Malgré le contexte sanitaire, Le LREMS a maintenu son système de management de la qualité et a renouvelé son accréditation lors de l'audit en octobre 2020 avec la confiance accordée des évaluateurs COFRAC.

Les CNR ont été prioritaires dans le Plan de Continuité de l'Activité de l'Institut Pasteur avec un soutien et une mobilisation de l'ensemble des services supports de l'Institut pour permettre au mieux la continuité de leurs missions.

Perspectives 2021 :

| Etapes clés | Prévision de réalisation |
|---|--|
| Revue qualité LRE | Janvier-juin 2021 |
| Audits internes qualité et technique | Septembre - décembre 2021 |
| Revue de direction LRE-MS | Juin 2021 |
| Demande d'ouverture nouvelles lignes de portées | Avant le 1 ^{er} novembre 2021 |
| Audi de surveillance COFRAC | Mars 2022 |

Le CNRR est aussi accrédité par le Cofrac selon **le référentiel ISO 17025 depuis 2006** dans la section Laboratoire (diagnostic animal, accréditation N° 1-1692),

pour les techniques de détection d'antigènes rabiques par immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex (FAT) et d'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins (RTCIT). Le dernier audit de surveillance a été réalisé en octobre 2020 et a permis de maintenir cette accréditation. En 2020, l'ensemble des diagnostics de rage animale a été réalisé en utilisant ces techniques accréditées (à l'exception des échantillons pour lesquels la demande de diagnostic s'est révélée impossible, de par l'absence de matière cérébrale notamment).

Le CNRR participe régulièrement à des **essais inter-laboratoires internationaux** pour l'ensemble des techniques qu'il met en œuvre. Il a ainsi réalisé en 2020 des essais en sérologie antirabique pour les techniques ELISA et RFFIT avec le Laboratoire de sérologie rabique de l'Université de l'Etat du Kansas aux USA, (analyse de 11 échantillons de sérum anonymisés). Il a également participé à l'essai inter-laboratoire organisé tous les deux ans par l'Anses-Nancy pour les techniques FAT, RTCIT et RT-PCR (panel de 10 échantillons de cerveaux anonymisés). Les résultats des différentes techniques évaluées se sont **tous révélés conformes**.

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

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

6. Procédure d'alerte du CNRR

Chaque cas de rage diagnostiqué chez l'homme ou l'animal est signifié directement à la DGS, à SpF, à la DGAI et à l'Anses selon une procédure applicable depuis 2002 dans le système Qualité du CNRR (procédure RR00055), et qui a été appliquée en 2020 lors de la communication des 4 diagnostic positifs de rage animale. La transmission des résultats est réalisée par courriel et éventuellement par téléphone et/ou télécopie. Une adresse courriel unique pour le CNRR (cnrrage@pasteur.fr) permet de joindre de manière certaine un des responsables du CNRR. Enfin un téléphone portable assure la possibilité de joindre un responsable du CNRR en dehors des heures ouvrables.

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 SpF, et la communication d'informations adaptées au grand public et à la presse.

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

Annexe 2 : Capacités techniques du CNRR

1. Liste des techniques de référence

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

1.1. Techniques de diagnostic post-mortem de rage (animale et humaine)

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

- **Immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex** en utilisant un anticorps polyclonal anti-nucléocapside rabique conjugué à la fluorescéine (technique Fluorescent Antibody Test ou FAT),
- **Isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins** (technique Rabies Tissue Culture Infection Test ou RTCIT),
- **La mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR et par une technique d'amplification et de détection en temps réel (RT-qPCR)** à partir de biopsies de cerveau. Le CNRR dispose d'amorces oligonucléotidiques permettant de détecter les différentes espèces virales du genre Lyssavirus (y compris les virus des chauves-souris européennes tels les virus Bokeloh bat lyssavirus et Lleida bat lyssavirus récemment identifiés, ainsi que le virus European bat lyssavirus 1).

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

1.2. Techniques de diagnostic intra-vitam de la rage humaine

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

- **La recherche d'anticorps antirabiques dans le sérum et le LCS** par séroneutralisation (technique Rapid Focus Fluorescent Inhibition Test ou RFFIT) et par test immuno-enzymatique (technique ELISA utilisant le kit commercial Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad) ;
- **La mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR et par une technique d'amplification et de détection en temps réel (RT-qPCR)** à partir de la salive, du LCS et de biopsies de peau, identiques à celles décrites pour le diagnostic *post-mortem*.

1.3. Typage des isolats

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

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

Ces typages sont notamment permis grâce à l'appui technique au sein de l'Institut Pasteur de la plate-forme Génomique, de la plateforme de microbiologie Mutualisée (P2M).

1.4. Sérologie

Les anticorps antirabiques présents dans le sérum ou le LCS sont dosés par une technique immuno-enzymatique (ELISA) (Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad) ou par séroneutralisation sur culture cellulaire (RFFIT). Le titrage des anticorps antirabiques sériques est effectué à titre gratuit pour les agents de l'Etat (personnel concerné des Directions Départementales de la Protection des Populations, etc.). Il n'est pas facturé non plus et dans le cadre du suivi sérologique nécessaire suite à une prophylaxie de pré et/ou de post-exposition pour certaines catégories de patients, tel que rappelé dans l'avis et le rapport du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) du 22 février 2013, relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage (voyageurs, professionnels, chiroptérologues) (disponible à l'adresse <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=316>).

Le CNRR assure ainsi les contrôles sérologiques des chiroptérologues conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) (avis du CSHPF du 8 juin 2001 concernant les "Recommandations pour limiter l'exposition du public aux virus de la rage des chauves-souris" publié dans le BEH N°39 de 2001 disponible à l'adresse <http://www.SPF.sante.fr/beh/2001/39/index.htm> et avis du CSHPF du 14 janvier 2005 concernant les "Recommandations relatives à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine" disponible à l'adresse www.hcsp.fr/explore.cgi/r_mt_140105_rage.pdf), et conformément à l'avis et au rapport du HCSP du 22 février 2013 cités précédemment. Les sérums sont envoyés par des laboratoires de biologie médicale. Des titrages sont aussi effectués pour les besoins d'enquêtes menées sur les patients du CAR de l'Institut Pasteur. Enfin, le CNRR reçoit et analyse également des sérums dans le cadre de sa participation à des essais inter-laboratoires internationaux pour les techniques ELISA et RFFIT.

2. Liste des techniques recommandées par le CNRR

Le CNR est le seul laboratoire à effectuer le diagnostic biologique de la rage chez l'homme et partage son activité de surveillance de la rage animale avec le Laboratoire National de Référence de la Rage (ANSES-Nancy). Aucun autre laboratoire ne pratique en France ces techniques.

En ce qui concerne la sérologie chez l'homme, le CNRR recommande la technique RFFIT pour la séroneutralisation et la technique Platelia Rage pour la sérologie par ELISA.

3. Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles

Le CNRR dispose de bases de données centralisées contenant :

- Les informations et les analyses effectuées sur les animaux suspects de contamination humaine analysés au laboratoire (banque de données N°1),
- Les données relatives aux suspicions de rage humaine et au suivi sérologique des patients (banque de données N°2),
- Les informations concernant les consultations et les traitements antirabiques effectués dans les CAR en France en post-exposition (banque de données N°3).

L'ensemble de ces données peut ensuite être analysé par le CNRR et l'unité LyEN à l'aide de logiciels spécialisés de type Stata.

- Les séquences nucléotidiques sur de nombreux gènes de lyssavirus obtenues dans le cadre d'activités de recherche sont très fortement approvisionnées par sa large collection d'isolats ainsi que par ses nombreuses collaborations avec des collègues, en France avec l'Anses-Nancy mais également du monde entier. Le CNRR dispose, en plus des données de séquences, de l'ensemble des données spatio-temporelles ainsi que de l'espèce animale hôte à l'origine de l'isolement. Cette base de données détenue et mise à jour par l'unité LyEN 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.

3.1. Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine

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

3.2. Banque de données N°2 : Suspensions de rage humaine et suivi sérologique

Le CNRR assure le suivi sérologique de certaines catégories de personnes (chiroptérologues notamment) et centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine. Ces suspicions lui sont communiquées directement par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres

Hospitaliers nationaux, voire internationaux. Les informations recueillies par le CNRR au travers d'une fiche standardisée (disponible sur son site Internet) sont fournies par les services hospitaliers demandeurs et concernent les identifications suivantes : identification de l'expéditeur (adresse), personnel demandeur (nom, fonction et service d'appartenance), prélèvements (date, nature, N° d'identification), patient (nom, prénom, sexe, âge, signes cliniques et biologiques, N° d'identification), résultats d'analyse (techniques utilisées, date, résultats). Les données sont saisies et analysées à l'aide des logiciels Word et Excel (société Microsoft).

Compte tenu des contraintes réglementaires liées à la loi de bioéthique d'août 2004 et au décret d'application du 10 août 2007, le CNRR réalise et réactualise régulièrement le recensement de sa collection d'échantillons biologiques humains. La déclaration des activités de préparation et/ou conservation à des fins scientifiques de cette collection a été intégrée aux dossiers de déclaration de l'Institut Pasteur DC-2009-1067 (sous la référence "Collection N°12"), DC-2012-1698 (sous la référence "Collection N°11"), et DC-2011-1471, qui ont été soumis auprès d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et du Ministère de la Recherche. Cette déclaration a fait l'objet d'une actualisation en 2015 auprès de ces deux autorités compétentes, où elle est maintenant enregistrée sous le numéro DC-2015-2429, et le recensement a été réactualisé en 2018.

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

3.4. Aspects réglementaires et légaux

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

Conformément aux dispositions de la loi du 6 juillet 1978 dite « Informatique et Libertés », l'Institut Pasteur a déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (déclaration normale, numéro de déclaration 1474691v0) les traitements de données personnelles ayant été mis en œuvre par chaque CNR (dont le CNRR) dans le cadre de leurs activités d'expertise et de surveillance. Cette déclaration comporte l'engagement que le traitement satisfait aux exigences de la loi, notamment en ce qui concerne les droits des personnes dont les échantillons et données collectées sont susceptibles d'être utilisés à des fins de recherche.

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

Les souches, le matériel biologique ou toutes autres informations fournies au CNR par un laboratoire de biologie médicale ainsi que les résultats des travaux effectués par le CNR sont strictement confidentiels. Cette disposition de confidentialité ne préjuge pas de l'obligation de communication faite aux CNR, en application de dispositions réglementaires, des résultats aux autorités réglementaires compétentes, conformément à leurs missions. Les renseignements cliniques et épidémiologiques étant indispensables pour accomplir l'expertise et la prestation de conseil qui leur est demandée, chaque CNR tient des fiches de renseignements à la disposition de tous leurs correspondants pour accompagner l'envoi des échantillons ou pour récupérer ces renseignements sans transmission d'échantillon. Les CNR ne sont pas en contact direct avec les patients ayant fait l'objet de prélèvements biologiques dans les laboratoires de biologie médicale, publics ou privés. Dans la suite d'un prélèvement biologique effectué dans un laboratoire de biologie médicale, des données médicales et administratives ont été recueillies et transmises à un Centre National de Référence (CNR) de l'Institut Pasteur dans le cadre des missions qui lui ont été confiées par les autorités de santé (arrêté du 7 mars 2017) dans cadre de la lutte contre les maladies transmissibles. Ces données médicales et administratives font l'objet d'un traitement de données à caractère personnel dans le respect des dispositions du règlement (UE) n° 2016/679 relatif à la protection des données personnelles (RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 dite « Loi Informatique et Libertés » modifiée. Par ailleurs, le CNR est rattaché à une unité de recherche qui mène des activités de recherche et d'expertise en santé publique. Ces recherches peuvent nécessiter une réutilisation des échantillons biologiques et des données personnelles des patients. Ces utilisations secondaires en recherche sont possibles et encadrées par le Code de la Santé Publique, la Loi relative à l'Informatique et aux Libertés, et le Règlement Général européen pour la protection des données (RGPD). Ces recherches ont obtenu préalablement à leur réalisation un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes ainsi qu'une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Les patients concernés disposent de droits relatifs à l'utilisation de leurs échantillons biologiques et de leurs données personnelles et peuvent, à tout moment et sans limitation de temps, s'opposer à ces utilisations secondaires.

Annexe 3 : Tableaux complémentaires décrivant l'activité de diagnostic de la rage animale

Figure 8: Nombre de diagnostics animaux réalisés par an au CNRR depuis 2002.

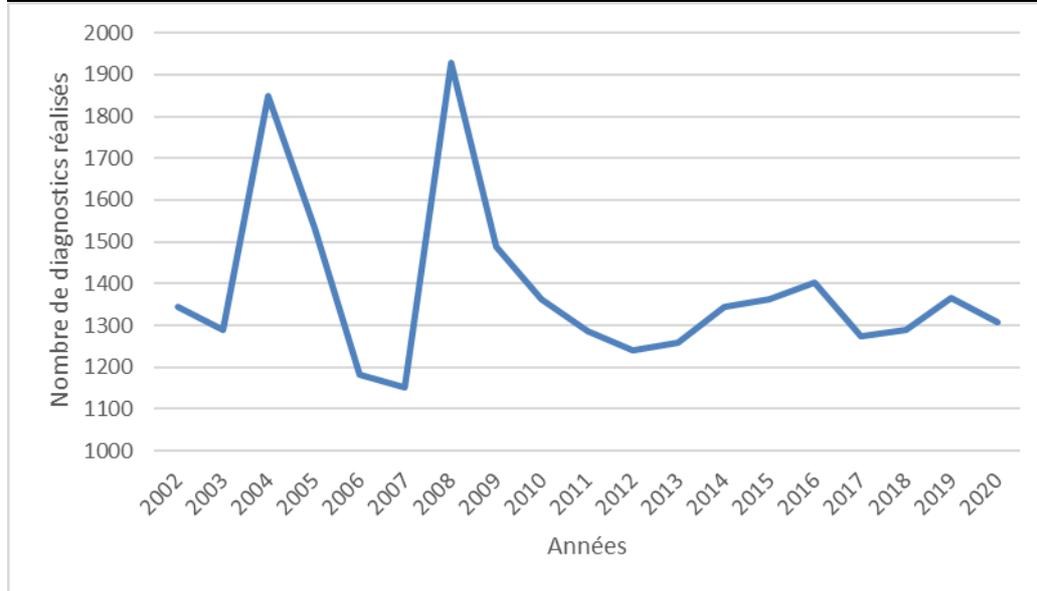


Tableau All: Nombre de prélèvements par espèce reçus au CNRR en 2020.
(Tous ces animaux proviennent de France métropolitaine)

| ESPECE | NOMBRE RECU | POSITIF | ANNULE |
|--------------------------------|-------------|---------|--------|
| ANIMAUX DOMESTIQUES | | | |
| CHAT | 657 | 1 | |
| CHIEN | 582 | 1 | |
| FURET | 1 | | |
| BOVIN | 2 | | |
| ANIMAUX SAUVAGES | | | |
| FOUINE | 3 | | |
| RENARD | 12 | | |
| MARTRE | 1 | | |
| SINGE | 14 | | |
| BELETTE | 1 | | |
| SANGLIER | 2 | | |
| INSECTIVORES | | | |
| CHAUVE-SOURIS | 27 | 2 | 6 |
| RONGEURS et LAGOMORPHES | | | |
| ECUREUIL | 1 | | |
| LOIR | 1 | | |
| RAT | 1 | | |
| AUTRES OISEAUX | 1 | | 1 |
| TOTAL | 1 306 | 4 | 7 |

Tableau AIII: Répartition des animaux provenant de France métropolitaine reçus au CNRR en 2020

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

| DEPARTEMENTS | | ANIMAUX DOMESTIQUES | | | ANIMAUX SAUVAGES | | |
|--------------|----------------------------|---------------------|-------------|----------|------------------|-------------|----------|
| | | NEGATIFS | IMPOSSIBLES | POSITIFS | NEGATIFS | IMPOSSIBLES | POSITIFS |
| 45 | LOIRET | 14 | | | 1 | 1 | |
| 46 | LOT | 7 | | | | | |
| 47 | LOT & GARONNE* | 8 | | | | | |
| 48 | LOZERE | 4 | | | | | |
| 49 | MAINE & LOIRE | 13 | | | | | |
| 50 | MANCHE | 4 | | | | | |
| 51 | MARNE | 9 | | | 1 | | |
| 52 | HAUTE-MARNE | 3 | | | | | |
| 53 | MAYENNE | 6 | | | | | |
| 54 | MEURTHE-ET-MOSELLE | 11 | | | 1 | 1 | |
| 55 | MEUSE | 2 | | | | | |
| 56 | MORBIHAN | 17 | | | | | 2 |
| 57 | MOSELLE | 13 | | | | | |
| 58 | NIEVRE | 4 | | | | | |
| 59 | NORD | 24 | | | | | |
| 60 | OISE* | 14 | | | | 1 | |
| 61 | ORNE | 10 | | | | | |
| 62 | PAS-DE-CALAIS | 6 | | | | | |
| 63 | PUY-DE-DOME | 15 | | | | | |
| 64 | PYRENEES ATLANTIQUES | 11 | | | 1 | | |
| 65 | HAUTES PYRENNES* | 11 | | | | | |
| 66 | PYRENEES ORIENTALES | 7 | | | 1 | | |
| 67 | BAS-RHIN | 19 | | | 1 | | |
| 68 | HAUT-RHIN | 35 | | | 1 | | |
| 69 | RHONE | 37 | | | 13 | | |
| 70 | HAUTE-SAONE | 8 | | | | | |
| 71 | SAONE & LOIRE | 21 | | | 1 | | |
| 72 | SARTHE | 16 | | | 1 | | |
| 73 | SAVOIE | 8 | | | 3 | | |
| 74 | HAUTE-SAVOIE | 28 | | | 1 | | |
| 76 | SEINE-MARITIME | 15 | | | | | |
| 79 | DEUX-SEVRES | 6 | | | 1 | | |
| 80 | SOMME | 7 | | | | | |
| 81 | TARN | 9 | | | | | |
| 82 | TARN & GARONNE | 8 | | | | | |
| 83 | VAR | 9 | | | | | |
| 84 | VAUCLUSE | 14 | | | | | |
| 85 | VENDEE | 15 | | | | | |
| 86 | VIENNE* | 10 | | | | | |
| 87 | HAUTE-VIENNE | 10 | | | 1 | | |
| 88 | VOSGES | 11 | | | | | |
| 89 | YONNE | 9 | | | | | |
| 90 | TERRITOIRE DE BELFORT | 2 | | | | | |
| | REGION PARISIENNE : | | | | | | |
| 75 | PARIS | 12 | | | 2 | | |
| 77 | SEINE & MARNE | 32 | | | 2 | | |
| 78 | YVELINES | 21 | | | 1 | | |
| 91 | ESSONNES | 24 | | | | | |
| 92 | HAUTS DE SEINE | 12 | | | | | |
| 93 | SEINE ST-DENIS | 32 | | | | | |
| 94 | VAL DE MARNE | 30 | | | | | |
| 95 | VAL D'OISE | 27 | | | | | |
| TOTAL | | 700 | 0 | 0 | 33 | 3 | 2 |

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

Déclaration Publique d'Intérêts

Le 10/06/2021 10:53:44

Je soussigné(e) **BOURHY HERVÉ**

Reconnais avoir pris connaissance de l'obligation de déclarer tout lien d'intérêts, direct ou par personne interposée, que j'ai ou ai eu au cours des cinq dernières années, avec les entreprises, établissements ou organismes dont les activités, les techniques et les produits entrent dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes au sein duquel/desquels j'exerce mes fonctions ou ma mission, ou de l'instance/des instances collégiale(s), commission(s), conseil(s), groupe(s) de travail dont je suis membre ou auprès duquel/desquels je suis invité(e) à apporter mon expertise, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans les mêmes secteurs.

Il m'appartient, à réception soit de l'ordre du jour de chaque réunion pour laquelle je suis sollicité(e), soit de l'expertise que l'organisme souhaite me confier, de vérifier si l'ensemble de mes liens d'intérêts sont compatibles avec ma présence lors de tout ou partie de cette réunion ou avec ma participation à cette expertise. En cas d'incompatibilité, il m'appartient d'en avertir l'interlocuteur désigné au sein de l'institution et, le cas échéant, le président de séance avant sa tenue. En cas de conflits d'intérêts, ma présence est susceptible d'entacher d'irrégularité les décisions, recommandations, références ou avis subséquents et d'entraîner leur annulation.

J'indique mon numéro RPPS (répertoire partagé des professionnels de santé), si je suis un professionnel de santé :

Je m'engage à actualiser ma DPI à chaque modification de mes liens d'intérêts. En l'absence de modification, je suis tenu(e) de vérifier ma DPI au minimum annuellement.

Article L. 1454-2 du code de la santé publique : « Est puni de 30 000 euros d'amende le fait pour les personnes mentionnées au I et II de l'article L. 1451-1 et à l'article L. 1452-3 d'omettre, sciemment, dans les conditions fixées par ce même article, d'établir ou de modifier une déclaration d'intérêts afin d'actualiser les données qui y figurent ou de fournir une information mensongère qui porte atteinte à la sincérité de la déclaration. »

1. Activité(s) principale(s), rémunérée(s) ou non, exercée(s) actuellement et au cours des 5 dernières années, à temps plein ou à temps partiel

Activité(s) salariée(s)

INSTITUT PASTEUR

Adresse : 28 rue du Docteur Roux 75724 PARIS 15 FRANCE

Fonction : Professeur et directeur du centre national de référence de la rage

Période : 01/1990 à aujourd'hui

2. Activité(s) exercée(s) à titre secondaire

2.1. Participation à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou les produits entrent dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

Fonction occupée : Directeur du centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage

Rémunération : aucune

Période : 01/2000 à aujourd'hui

2.2. Activité(s) de consultant, de conseil ou d'expertise exercée(s) auprès d'un organisme public ou privé entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Fonction occupée : Membre de groupes de travail

Sujet : Prophylaxie de la rage chez l'homme

Rémunération : aucune

Période : 01/2005 à aujourd'hui

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

Fonction occupée : Membre du comité d'expert sur la rage

Sujet : Contrôle et élimination de la rage

Rémunération : aucune

Période : 01/2012 à aujourd'hui

HAUT CONSEIL DE SANTÉ PUBLIQUE

Fonction occupée : Membre du groupe de travail

Sujet : Traitement préventif post-exposition de la rage

Rémunération : aucune

Période : 03/01/2017 à aujourd'hui

2.3. Participation(s) à des travaux scientifiques et études pour des organismes publics ou privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

2.3.1 Participation à des essais et études

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

2.3.2 Autres travaux scientifiques

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

Sujet : Rage - Rage - Diagnostic, controle de la rage

Rémunération : aucune

Période : 04/2008 à aujourd'hui

2.4. Rédaction d'article(s) et intervention(s) dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

2.4.1 Rédaction d'article(s)

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

2.4.2 Intervention(s)

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

2.5. Invention ou détention d'un brevet ou d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

PCT/EP2019/078439 ANTIBODIES AND METHODS FOR THE TREATMENT OF LYSSAVIRUS INFECTION

Structure : Institut Pasteur

Intéressement : Non

Rémunération : aucune

Période : 28/10/2019 à aujourd'hui

PCT/EP2014/003076 18/11/2014 "ANTIBODIES THAT POTENTIALLY NEUTRALIZE RABIES VIRUS AND OTHER LYSSAVIRUSES AND USES THEREOF", HUMABS BIOMED SA.

Structure : Humabs BioMed SA

Intéressement : Non

Rémunération : aucune

Période : 11/2014 à aujourd'hui

3. Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiales, objet(s) de la déclaration

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

4. Participations financières directes, sous forme d'actions ou d'obligations détenues et gérées directement ou de capitaux propres dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiales, objet(s) de la déclaration

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

5. Proches parents ayant des activités ou des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

6. Fonctions et mandats électifs exercés actuellement

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

7. Autre lien, dont vous avez connaissance, qui est de nature à faire naître des situations de conflits d'intérêts

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique