

RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2024

Année d'exercice 2023

CNR Rage

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire CNR	Institut Pasteur/Université Paris Cité/Unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie	Pr Hervé BOURHY

Résumé analytique	5
Faits marquants	5
Executive summary	6
Highlights	6
1. Missions et organisation du CNR	7
Organigramme	7
Mission et Organisation	7
Démarche Qualité	7
2. Activités d'expertise	9
2.1 Evolution des techniques	9
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse	9
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	10
2.4 Collections de matériel biologique	10
2.5 Activités d'expertises	10
2.6 Activités de séquençage	13
2.7 Partage de séquences produites par les CNR	15
3. Activités de surveillance	16
3.1 Description du réseau de partenaires	17
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques de la rage	19
3.3 Surveillance de la résistance des lyssavirus à la prophylaxie médicale	23
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	23
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	24
4. Alertes	25
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	26
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	26
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	28
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)	30
6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR	31
6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année 2023	31
6.2 Liste des publications et communications de l'année 2023	34
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale	35
8. Programme d'activité pour les années 2024-2025	36
8.1 Du diagnostic au rôle d'alerte : le CNRR comme maillon initial de la surveillance de la rage	36

8.2	Diagnostic de la rage en France : Rapidité, Fiabilité et Qualité	36
8.3	Contribution à la surveillance et rôle d'alerte : le CNRR comme maillon essentiel pour l'alerte	36
8.4	Conseil	37
8.5	Lien avec le futur Laboratoire européen de référence en santé publique pour les pathogènes viraux émergents zoonotiques et transmis par les rongeurs	38
8.6	Activités de recherche en lien avec le CNRR	38
1.	Annexe 1 : Missions & organisation du CNR	39
1.1	Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	39
1.2	Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	39
1.3	Organigramme général	40
1.4	Effectif par catégorie de fonction	40
1.5	Personnel technique	41
1.6	Personnel cadre	41
1.7	Locaux et équipements	41
1.8	Locaux	41
1.9	Matériel et équipement actuels de la structure	43
1.10	Collections de matériel biologique	43
1.11	Démarche qualité du laboratoire	44
2.	Annexe 2 : Capacités techniques du CNR	46
2.1	Liste des techniques de référence	46
2.2	Techniques de diagnostic post-mortem de rage (animale et humaine)	46
2.3	Techniques de diagnostic intra-vitam de la rage humaine	46
2.4	Typage des isolats	46
2.5	Sérologie	47
2.6	Liste des techniques recommandées par le CNR	47

Résumé analytique

Faits marquants

Missions de surveillance épidémiologique et d'alerte

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

1327 suspicions de rage animale responsables d'exposition humaines investiguées et **1 cas de rage** mis en évidence chez une chauve-souris dans l'Oise.

7 suspicions de rage humaine investiguées dont 1 diagnostic de rage humaine positif chez une femme de 80 ans mordue par un chat au Maroc 2 mois auparavant.

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

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

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

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

Analyse épidémiologique de la prophylaxie de la rage humaine en France : bulletin épidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France pour l'année 2022 paru en 2023 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>).

L'analyse épidémiologique des données de prophylaxie post exposition (PPE) de 2022 met en évidence la bonne adhésion des centres antirabiques aux recommandations du HCSP de 2020 avec des chiffres de PPE délivrées après une exposition sur le territoire français hors Guyane qui restent bas et montre en revanche une augmentation nette des consultations pour expositions survenues à l'étranger en 2022, après 2 années marquées par une activité de consultation au retour de voyage très faible.

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

Executive summary

Highlights

Epidemiological surveillance and alert missions

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

1327 suspicions of animal rabies responsible for human exposure investigated and 1 case of rabies confirmed in a bat in Oise (North of France).

7 suspicions of human rabies investigated and a **positive diagnosis of human rabies** in an 80-year-old woman bitten by a cat in Morocco 2 months earlier.

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

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

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

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

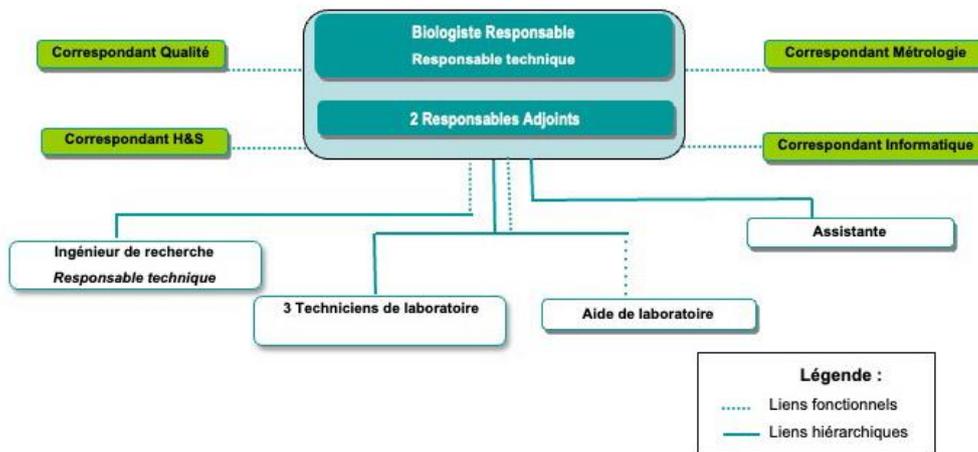
Epidemiological analysis of human rabies prophylaxis in France: bulletin epidemiology and prophylaxis of human rabies in France for the year 2022 published in 2023 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/activity-reports>).

Epidemiological analysis of post-exposure prophylaxis (PEP) data for 2022 shows that anti-rabies centers are adhering well to the HCSP's 2020 recommendations, with figures for PEP delivered following exposure on French territory outside French Guyana remaining low. On the other hand, there was a net increase in consultations for exposure occurring abroad in 2022, after 2 years marked by very low consultation activity following return from travel.

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

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme



Responsable : Hervé Bourhy

Responsables adjoints : Laurent Dacheux et Perrine Parize

Responsable Techniques : Florence Larrous

Depuis l'appel à candidature, Laurent Dacheux a quitté ses fonctions de responsable-adjoint du CNRR le 13 octobre 2023. Une procédure de remplacement a été initiée.

Mission et Organisation

Le Centre National de Référence de la Rage (CNRR) situé dans l'unité "*Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie*" (LyEN) au sein de l'Institut Pasteur exerce depuis longtemps un rôle majeur dans la prophylaxie de la rage humaine en France. Depuis 1968 (date de la réintroduction de la rage en France), 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.

Démarche Qualité

Le CNRR fait partie des Centres Nationaux de Référence placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur qui sont au nombre de 14 en 2023. 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)**. 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 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 est constitué à l'Institut Pasteur 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.

Le LREMS est accrédité selon la **norme ISO 15189** version 2012 sous le n° 8-2588, Examens Médicaux. L'annexe d'accréditation est disponible sur le site du [COFRAC \(https://www.cofrac.fr/annexes/sect8/8-2588.pdf\)](https://www.cofrac.fr/annexes/sect8/8-2588.pdf). L'ensemble des CNR/CIBU participent annuellement à des contrôles externes de la qualité. Ceux-ci n'étant pas des programmes pérennes, lorsque ces CQE sont suspendus ou ne sont pas organisés annuellement, les CNR organisent/participent à des essais inter-laboratoires avec des laboratoires homologues ou confrères européens ou mondiaux.

Le CNRR est accrédité par le COFRAC 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 multisite de l'Institut Pasteur (ISO 15189, section Santé Humaine, accréditation N° 8-2588). Dans le cadre de cette dernière accréditation, une actualisation du dossier de validation de la technique RT-qPCR et la soumission du dossier de validation de la technique de séroneutralisation (RFFIT) utilisée pour le dosage des anticorps antirabiques chez l'homme ont été acceptées par le COFRAC respectivement en 2019 et en 2020. Le dossier de validation de la technique ELISA de dosage des anticorps antirabiques chez l'homme a été déposé au COFRAC.

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 CNRR est accrédité selon « une portée flexible » (FLEX-3) qui lui permet selon un processus bien codifié de faire évoluer ses techniques et d'en informer le COFRAC. Le dernier audit de surveillance a été réalisé en mars 2024 et a permis de maintenir cette accréditation. En 2023, 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, en raison de 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. La dernière évaluation externe de la qualité a été effectuée en juin 2023 au travers d'une collaboration avec le laboratoire EURL de l'ANSES-Malzéville. Cette évaluation portait sur les 3 techniques accréditées de diagnostic de la rage chez l'homme et chez l'animal (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025). Les résultats concernant Immunofluorescence directe (FAT), isolement viral (RTCIT), détection moléculaire (RT-qPCR) étaient en adéquation avec le panel fourni. De plus, le CNRR a participé avec succès à l'exercice de typage moléculaire au travers du panel fourni. Les conclusions du rapport de l'ANSES sur l'ensemble de ces techniques portait la mention : « Satisfactory ». En ce qui concerne la 4ème technique portant sur les sérums humains accréditée en 2023, aucune évaluation externe de la qualité n'a été organisée au niveau mondial. Le seul essai disponible portait sur des sérums animaux et le CNRR n'a donc pas jugé utile d'y participer. Le CNRR explore d'autres possibilités pour l'année 2024. L'acceptation de l'appel à projet EU Reference Laboratory for Public Health in the field of Emerging, rodent-borne and zoonotic viral pathogens (EURL-PH-2023-03) qui inclue l'Unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie hébergeant le CNRR permettra peut-être d'envisager l'organisation et la participation à ce type d'essai inter laboratoire.

Au travers de cet environnement d'assurance-qualité, le CNRR s'assure ainsi de la maîtrise et de la fiabilité de l'ensemble des essais réalisés avec les différentes techniques dont il dispose. L'année qualité 2023 du CNR s'est organisée comme suit :

Etapes clés	Périodes de réalisation	Nombre de fiches d'écarts non critiques (ENC) et critiques (EC)
Revue qualité (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025)	22 mars 2023	NA
Audit surveillance et extension (LREMS, section SH 15189)	15-17 novembre 2023	6 ENC sur l'ensemble du LREMS
Audit de surveillance R5 S2 (CNR Rage, section LAB 17025)	15-16 novembre 2022	2 ENC pour le CNR Rage
Audit interne qualité (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025)	6 décembre 2023	0 ENC

Perspectives 2024 :

Etapes clés	Prévision de réalisation
Revue qualité (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025)	1 ^{er} mars 2024
Audits internes qualité et technique	Dernier trimestre 2024 (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025)
Revue de direction LRE-MS	Début juillet 2024
Audit de surveillance R6 S2 (CNR Rage, section LAB 17025)	12-13 mars 2024
Audit surveillance (LREMS, section SH 15189)	Premier trimestre 2025

2. Activités d'expertise

2.1 Evolution des techniques

ISO17025 : une révision du processus pré-analytique d'autopsie pour réaliser le diagnostic de la rage a été effectué conformément aux référentiel FLEX-3 du COFRAC. L'ouverture des têtes d'animaux a été remplacée par un carottage de matière cérébrale par voie occipitale. Ce changement basé sur une analyse bibliographique a fait l'objet d'essais comparatifs pendant un mois sur une centaine d'échantillons. Il a été validé par le COFRAC lors de l'Audit de surveillance R6 S2 (CNR Rage, section LAB 17025) réalisé le 12-13 mars 2024.

ISO15189 : De même une simplification du processus analytique de diagnostic de la rage chez l'homme (LREMS, section SH 15189) a été effectuée. Deux essais de détection moléculaire (RT-qPCR) ont été retirés du périmètre d'accréditation car ils ne présentaient plus d'intérêt par rapport aux autres essais de détection moléculaire qui restent maintenus. Cette simplification a été déclarée au COFRAC.

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 2023.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Aucune activité de ce type en 2023.

2.4 Collections de matériel biologique

Distribution de souches

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

L'unité LyEN contribue aussi au projet européen «European Virus Archive GLOBAL (EVAg)», Thème: H2020-INFRAIA-01-2018-2019, coordonné par le Pr Bruno Coutard, Université d'Aix-Marseille, Marseille, France (<http://www.european-virus-archive.com>). Ce consortium comprend un groupe international de 37 laboratoires répartis dans le monde entier, y compris les Amériques, l'Afrique et l'Asie, partageant chacun le même intérêt pour la génération d'une collection virale internationale. EVAg a pour objectif de répondre aux besoins des scientifiques, dans le monde entier, en générant une collection authentifiée de virus animaux, humains et de plantes, facilement accessible à tous les laboratoires qui satisfont aux normes éthiques, de sûreté et de sécurité. Dans le cadre de ce programme et en collaboration avec d'autres centres collaborateurs de l'OMS et de l'OMSA (AHPLA et Friedrich Loeffler Institute), l'unité LyEN propose 40 isolats et souches comprenant des virus vaccinaux et de référence et 12 produits dérivés (ARN génomiques et plasmides d'expression) qui sont désormais inclus dans le catalogue d'EVAg et 17 d'entre eux ont été échangés avec des institutions étrangères pendant la période de ce rapport. La totalité de ces isolats est historique (antérieure au mandat du CNR 2017-2021) et est issue d'activités de diagnostic ou de collaborations avec des pays étrangers et donc non couverte par le mandat actuel du CNRR.

Distribution de prélèvements et sérums de référence

En 2023, 2 souches de virus rabique ou autres lyssavirus (correspondant aux différents cas positifs animaux et humains diagnostiqués), 100 sérums et 63 autres produits biologiques ont été incorporés à la collection du CNRR.

Aucun prélèvement, sérum de référence ou souche n'a été distribué par le CNRR en 2023. L'état des collections est décrit dans l'annexe, chapitre 4.

2.5 Activités d'expertises

Chez les animaux suspects de contamination humaine

En 2023, le CNRR a reçu un total de 1327 prélèvements animaux correspondant à un volume d'activité en légère augmentation comparé aux deux années précédentes : +8,3% vs 2022 (n=1225) et +7,8% vs 2021 (n=1231) (Tableau I).

Parmi les **1327** prélèvements animaux réceptionnés au CNRR en 2023 (Tableau I ; Tableau AI), **1229 échantillons étaient originaires de France métropolitaine, 30 prélèvements étaient originaires des départements d'outre-mer** (Tableau II) et **68 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 AII).

Tableau I : Résultats des prélèvements en provenance de France métropolitaine reçus en 2023

	RESULTATS			
	NEGATIFS	POSITIFS	IMPOSSIBLES	TOTAL
Animaux domestiques	1270		3	1273
Animaux sauvages	48	1	5	54
TOTAL	1318	1	8	1 327

* Impossibles : absence de matière cérébrale pour 8 animaux (2 chats, 1 chien, 5 chauves-souris)

Tableau II : Résultats des prélèvements en provenance de la France d'outre-mer reçus en 2023

FRANCE D'OUTRE-MER		RESULTATS		
		NEGATIFS	POSITIFS	TOTAL
GUYANE	chat	5	0	5
	Chauve-souris	3	0	3
	Chien	16		16
REUNION	chat	1	0	1
	Chien	3	0	3
MARTINIQUE	Chien	2	0	2
TOTAL		30	0	30

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 (prélèvements liés à un risque de contamination humaine ou dans le cadre d'un programme de recherche) et par les services de l'Armée Française en opération à l'étranger. Il s'agit pour la majorité d'entre eux d'animaux à l'origine de contaminations de ressortissants français séjournant dans des pays où les structures de diagnostic sont inexistantes. En 2023, le CNRR n'a reçu aucun prélèvement animal de ce type.

Les techniques actuelles de diagnostic *post-mortem* de la rage permettent de porter un diagnostic de certitude dans un délai de 24 à 48 heures suivant la réception du prélèvement. En 2023, le CNRR a maintenu les objectifs définis lors de l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence en termes de délais d'envoi de résultats complets : **62,6% 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 **92,9 %** (contre 94,8% en 2022) **dans un délai maximum de 5 jours** (seuil fixé à 95%). Ce léger écart a été analysé conformément à notre processus qualité. Les causes ont été identifiées. Les délais correspondent à une augmentation du temps en mai et décembre 2023 et expliqués par les nombreux ponts du mois de mai ainsi que par un problème ponctuel technique de non-conformité du conjugué antirabique usuel observé au mois de décembre 2023. Ce problème qui avait été anticipé par l'évaluation d'un autre conjugué produit par un autre fournisseur au travers d'un dossier de validation de méthode a dû être rapidement soumis et une dérogation

d'utilisation mise en place. Finalement, ce changement a été validé et accepté par le COFRAC suite à l'audit de surveillance R6 S2 (CNR Rage, section LAB 17025) du COFRAC réalisé le 12-13 mars 2024.

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. Une chauve-souris a été diagnostiquée positive au laboratoire en mai 2023, avec un **délai de 4 jours ouvrés** pour le typage. Un total de **8 échantillons** (2 chats, un chien et 2 chauves-souris) parmi les 1327 prélèvements animaux reçus au CNRR en 2023 n'a pu être analysé, du fait de leur état à réception au laboratoire (absence de matière cérébrale) (Tableau I). Dans ce cas de figure, la DDPP correspondante est immédiatement contactée afin qu'elle puisse informer rapidement les individus exposés. Une information concernant les conditions réglementaires de transport routier des prélèvements animaux suspects de rage est régulièrement apportée aux expéditeurs (site internet de l'Institut Pasteur réactualisé, conseils téléphoniques, enquête satisfaction-client réalisée par le CNRR, etc.). Ces actions permettent au CNRR d'obtenir un état des lieux actualisé et de maîtriser les éléments critiques relatifs au parcours des prélèvements biologiques, de leur expédition par les laboratoires demandeurs à l'édition et à la transmission du rapport d'essai par le CNRR. Ces informations permettent au CNRR d'inciter certains expéditeurs à améliorer leurs conditions de transport, le cas échéant (délai d'envoi, respect des conditions réglementaires de transport routier).

Chez l'homme

Le **diagnostic post-mortem** de rage humaine peut être établi dans un délai de 24 à 48 heures après réception des prélèvements. Aucun dossier de demande de diagnostic *post-mortem* ne nous est parvenu en 2023. 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).

Tableau III: Nature des prélèvements reçus au CNRR en 2023 pour établissement d'un diagnostic de rage humaine et résultats biologiques.

CODE PATIENT	HOPITAL DEMANDEUR	PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES				RESULTAT BIOLOGIQUE
		Salive	Sérum/sang	LCS	Biopsie de peau	
H23-0001	CH Thionville	3	1	1	1	Négatif
H23-0002	GH Vesoul			1		Annulé
H23-0004	CH Cayenne	6			1	Négatif
H23-0007	APHP - Poincaré			1		Annulé
H23-0008	CH Colmar	3			1	Négatif
H23-0009	CH Cayenne	3		1		Annulé
H23-0010	HCL - Bron		1			Annulé
H23-0011	APHP - Lariboisière	5	2	1	1	Négatif
H23-0012	CH Alès	6	2	2	1	Négatif

H23-0013	CHU Reims	5		1	1	Positif
H23-0014	CHRU Nancy	6	2	1	2	Négatif

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, sans séroneutralisation), 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 2023 (sur un effectif de 7 demandes conformes de diagnostic (cf. Tableau III).

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.

Analyses sérologiques :

Un total de **78 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 2023 et analysé selon les techniques habituelles (cf. Annexe 2). Ceci représente une augmentation d'activité modérée par rapport à l'année 2022 (n=72). Douze de ces prélèvements de sérum provenaient de patients pris en charge après une exposition à des chauves-souris ou de suivi de chiroptérologues.

Les résultats sont communiqués aux laboratoires de biologie médicale concernés de manière dématérialisée. Le CNRR s'est fixé de communiquer 95% des **résultats sérologiques obtenus par séroneutralisation dans un délai inférieur ou égal à 12 jours ouvrés**. En 2023, 84,8% des résultats ont été communiqués dans ce délai (ce qui constitue un progrès par rapport à 2022 : 69,6%). Ce résultat démontre néanmoins la difficulté d'atteindre ce délai en routine. L'analyse du processus qualité nous montre que ce délai est dû en partie aux retards de réception des conventions de preuve (obtention de toutes les informations nécessaires à l'envoi sécurisé des résultats) et au départ du directeur adjoint du CNRR en octobre 2023 (en cours de remplacement).

2.6 Activités de séquençage

Accès à une plateforme de séquençage à haut débit

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

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, si besoin, des collaborateurs extérieurs dans des équipes à l'étranger qui ont une compétence spécifique en bio-informatique.

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

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

Le CNRR a fait appel aux techniques de séquençage en 2023 à des fins d'investigation de cas de rage chez l'homme et chez l'animal. Le génome complet des lyssavirus isolés chez la patiente de Reims et la chauve-souris provenant de Berneuil sur Aisne ont été obtenus par séquençage à haut débit. Ces analyses ont permis de compléter l'analyse du gène de la nucléoprotéine obtenue par séquençage Sanger qui est moins précise. Toutes ces séquences ont été déposées ou sont en cours de dépôt sur la base de données publique GenBank, avec quelques métadonnées associées. Le séquençage du génome complet de ces 2 isolats a été obtenu en 2023 et est en cours d'analyse.

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?

<input type="checkbox"/> NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	P2M
	NextSeq 500

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?

<input type="checkbox"/> NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	Le CNRR est globalement autonome sauf pour l'étape de démultiplexage

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?

<input type="checkbox"/> NON	Si NON, est-ce prévu ? A quelle échéance ?
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	Le CNRR a séquencé les virus reçus dans le cadre du mandat 2023 et les a caractérisés (genre, espèce de lyssavirus et si virus rabique, rage selvatique ou rage canine et origine géographique) ce qui permet de mettre en place les mesures de santé publiques adéquates cotés humain et vétérinaire.

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

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

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

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

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

2

Aucune sélection, séquençage de tous les isolats.

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

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

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

2.7 Partage de séquences produites par les CNR

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

Ces séquences sont ensuite reprises dans des analyses d'équipes académiques étrangères.

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 2023

- **11 demandes de diagnostic de laboratoire de la rage chez l'homme.** Sept étaient conformes aux exigences et recommandations du CNRR. Un total de 55 échantillons biologiques humains (34 salives, 7 sérums, 6 LCS et 8 biopsie cutanée) a été reçu et analysé.
- **1327** prélèvements animaux, **dont 1229 originaires de France métropolitaine, 30 prélèvements originaires des départements d'outre-mer** et **68 provenant de l'étranger** expédiés, par l'intermédiaire d'une DDPP, DDCSPP ou d'un LVD français.

Résultats

- Un diagnostic de rage humaine a été réalisé chez une patiente de 80 ans ayant été mordue par un chat au Maroc 2 mois auparavant
- 1 cas de rage animale a été confirmé au laboratoire chez une chauve-souris (*Eptesicus serotinus*) originaire de Berneuil sur Aisne (60) qui avait été responsable de 2 expositions humaines.

Sérologie

- Un total de 78 sérums humains a été analysé par séroneutralisation (RFFIT).

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

- Les données complètes pour l'année 2023 ne sont pas encore disponibles. Pour l'année 2022, 62 CAR (sur un total de 70) ont directement transmis leurs données au CNRR. Un total de 5397 patients consultant au moins à une reprise dans un CAR français a été enregistré
- L'analyse épidémiologique de la prophylaxie de la rage humaine en France est disponible pour l'année 2022 et publiée dans le dernier Bulletin Epidémiologie et Prophylaxie de la rage humaine en France paru en 2023 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>).
- Les données de 2022 mettent en évidence la bonne adhésion des centres antirabiques aux recommandations du HCSP de 2020 avec des chiffres de PPE délivrées après une exposition sur le territoire français hors Guyane qui restent bas et montrent en revanche une augmentation nette des consultations pour expositions survenues à l'étranger en 2022, après 2 années marquées par une activité de consultation au retour de voyage très faible.

3.1 Description du réseau de partenaires

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

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

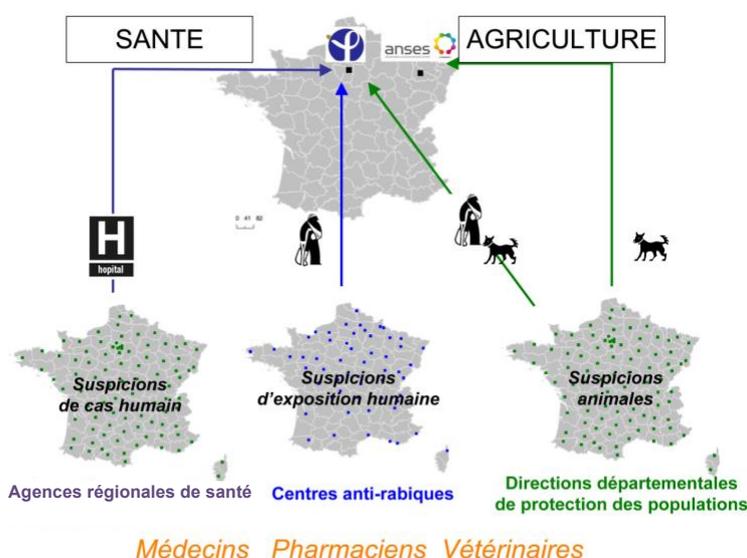
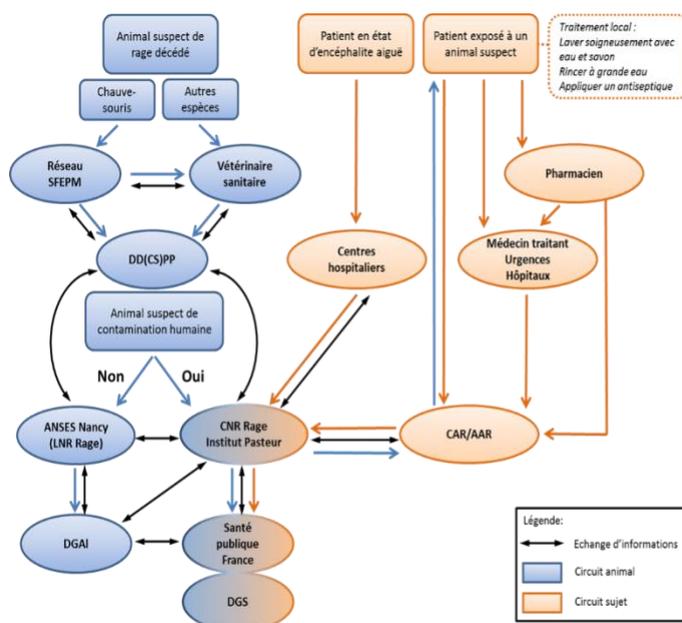


Figure 3 : Circuit de surveillance de la rage chez l'animal et de la prise en charge thérapeutique des expositions en France.



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

3.1.1 Circuit humain

3.1.1.1 Suspensions de rage humaine

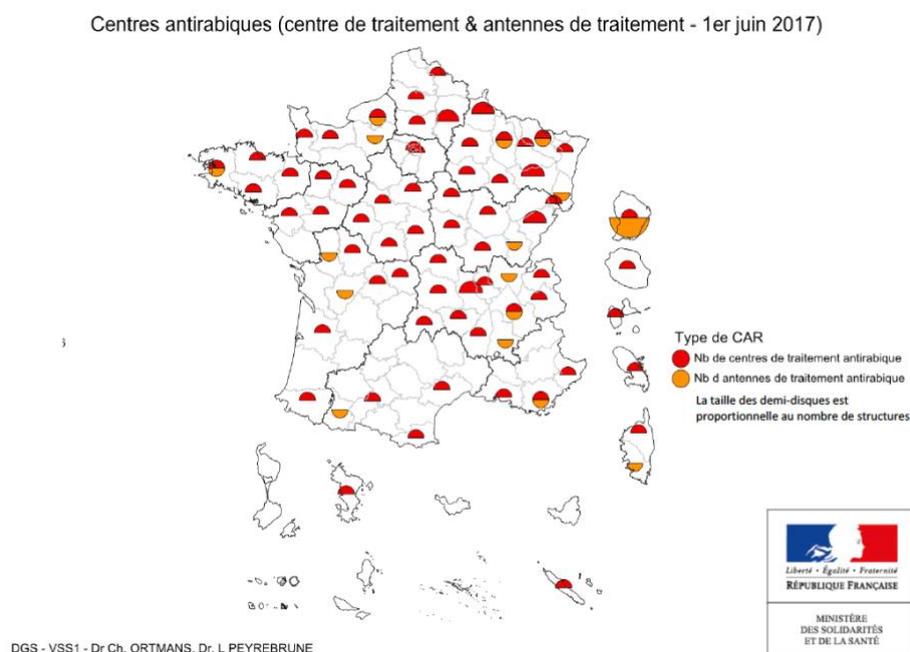
Le CNRR centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine (Fig. 2 et 3). Ces cas de suspicion sont communiqués directement au CNRR par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux voire internationaux. Ces suspicions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

3.1.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

La prophylaxie de la rage humaine est délivrée en France par les CAR et les AAR (Fig. 2 et 3). A l'inverse des CAR, les AAR ne sont pas habilités à débiter un traitement antirabique mais peuvent prendre en charge la poursuite des traitements commencés dans les CAR. Actuellement, 70 CAR et 19 antennes sont répartis en France et dans les DOM (circulaire DGS/SD 5 C n° 2003-184 du 8 avril 2003 relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique ; circulaires DGS/SD 5 C du 14 novembre 2005, DGS/SD 5 C du 28 novembre 2007 et DGS/RI1/2016 du 5 janvier 2016 complétant la circulaire DGS/VS2 n° 99-304 du 26 mai 1999 modifiée relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique) (Fig. 4).

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

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



Les CAR et les antennes sont répartis en majorité dans les services de pathologie infectieuse (42%), dans les services d'urgences des Centres Hospitaliers (22%), dans les services de médecine interne (14%) et les centres de vaccination (10%). La répartition géographique des CAR et des antennes montre une prédominance dans les régions du nord et de l'est de la France où l'épizootie de rage vulpine était présente jusqu'en 1998. L'évolution de l'épidémiologie de la rage animale, ainsi que

la survenue de rares cas humains contractés en dehors du territoire français, ont mis en évidence le besoin de personnel médical formé sur tout le territoire. La surveillance de la rage humaine et de sa prophylaxie est effective en France depuis 1982. La collaboration des CAR avec le CNRR permet l'édition annuelle d'un Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France (cf. Chapitres 3.2.1.2 et 5.1)

3.1.2 Circuit animal

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

Le CNRR réalise régulièrement des enquêtes "satisfactions-clients" afin d'apprécier la qualité de ses services et de ses prestations auprès de l'ensemble des LVD et des DDPP (ou DDCSPP). La dernière enquête concerne la période 2022-23, et a été mise en œuvre en janvier 2024. Un taux de réponse de 62,4% des départements contactés a été noté. Parmi ces derniers, **le taux de satisfaction global était de 75,7%**. Le délai de rendu des résultats après réception des échantillons était considéré comme satisfaisant pour 71,6% des répondants.

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

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 2023, le CNRR a reçu 11 demandes de diagnostic de rage humaine pour des patients pris en charge dans des centres hospitaliers français. Parmi ces 11 demandes de diagnostic, 7 étaient conformes aux exigences et recommandations du CNRR en termes de nature, nombre et état des prélèvements attendus. Pour 4 demandes non conformes, les services cliniques ont été avertis de la non-conformité des prélèvements à la réception des échantillons et ont décidé de ne pas adresser de prélèvements supplémentaires et d'annuler la demande de diagnostic (évolution clinique non compatible avec le diagnostic de rage ou documentation d'un diagnostic différentiel pour l'encéphalite investiguée entre temps).

Pour rappel, **la mise en œuvre du diagnostic *intra-vitam* de la rage humaine, repose a minima sur l'analyse d'une biopsie cutanée et de 3 prélèvements de salive (effectués à 3-6 heures d'intervalle), représentant les prélèvements minimums requis pour la mise en œuvre de ce diagnostic.**

En l'absence de réception de l'ensemble de ces prélèvements, la recherche de rage n'est pas mise en œuvre, conformément à la description de notre processus analytique, les prélèvements étant considérés comme non conformes pour le diagnostic de rage humaine. La biopsie cutanée et les salives

peuvent éventuellement être accompagnés de prélèvements de LCS et/ou de sérum. Pour le diagnostic *post-mortem* de la rage humaine une biopsie cérébrale et/ou une biopsie cutanée, réalisée après le décès du patient, constituent les prélèvements de choix.

Un diagnostic de rage positif a été réalisé en 2023 chez une patiente hospitalisée en réanimation à Reims dans un tableau d'encéphalite (Tableau IV).

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

Année de décès	Sexe	Age (an)	Pays de contamination	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	?
2016	M	41	Bangladesh	Chien
2017	M	10	Sri Lanka	Chien
2019	M	59	France	?
2023	F	80	Maroc	Chat

Cette patiente avait été mordue 2 mois auparavant par un chat au Maroc et n'avait pas bénéficié de PPE. Le diagnostic de rage a été suspecté dès l'admission de la patiente le 7 octobre 2023 et confirmé microbiologiquement le 11 octobre par le CNRR par la détection d'ARN viraux par RT-qPCR sur les 5 salives et la biopsie de peau (le LCS était négatif en qPCR). Le typage de l'isolat effectué par

séquençage partiel du gène de la nucléoprotéine et du gène de la polymérase virale a permis de préciser qu'il s'agissait d'un isolat de virus rabique (espèce *Lyssavirus rabies*) appartenant à la lignée Africa 1 (Troupin et al., PLoS Pathogens, 2015, PMID: 27977811) et appartenant à un cluster de virus canins originaires du Maroc. La patiente est décédée 48h après son admission en réanimation, deux personnes exposées au même animal ont pu bénéficier de PPE. Pour mémoire, le dernier diagnostic de rage humaine avait été confirmé *a posteriori* par le CNRR en 2020 chez un patient adulte décédé au CHU de Limoges en aout 2019 dans un tableau d'encéphalite. Le typage moléculaire réalisé sur le gène complet de la nucléoprotéine virale avait confirmé l'infection par un virus de l'espèce *Lyssavirus hamburg* (anciennement *European bat 1 lyssavirus* - EBLV-1), de sous-type a, et appartenant au cluster A2 incluant des souches originaires du Limousin (Troupin et al., Genome Biol Evol, 2017). Pour rappel, le dernier cas de rage humaine contractée en France métropolitaine remonte à 1924 alors que le seul cas autochtone dans les DOM a été enregistré en Guyane en 2008 chez un patient infecté par un virus rabique d'origine desmodine (virus de rage des chauves-souris hématophages d'Amérique latine).

3.2.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

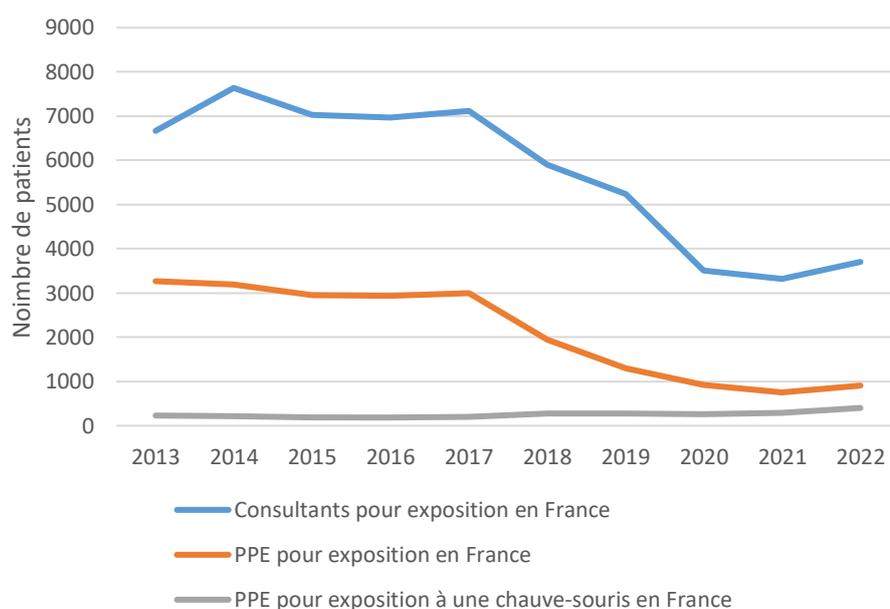
Le Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France en 2022 a été communiqué le 24 juillet 2023 et est disponible au lien suivant : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>.

Les données complètes pour l'année 2023 ne sont pas encore disponibles. Pour l'année 2022, 62 CAR (sur un total de 70) ont directement transmis leurs données au CNRR. Un total de 5397 patients consultant au moins à une reprise dans un CAR français a été enregistré avec :

- 2391 patients ayant reçu une prophylaxie post-exposition (PPE) (44,3%).
- 2942 patients non traités (54,5%).
- 64 patients « de passage » (1,2%) ce qui correspond à des patients qui, après avoir commencé la PPE dans un CAR, l'ont poursuivie dans un autre centre ou antenne.

On observe depuis 2017 une diminution progressive puis une stabilisation du nombre de consultants et de patients ayant reçus une PPE (Figure 5).

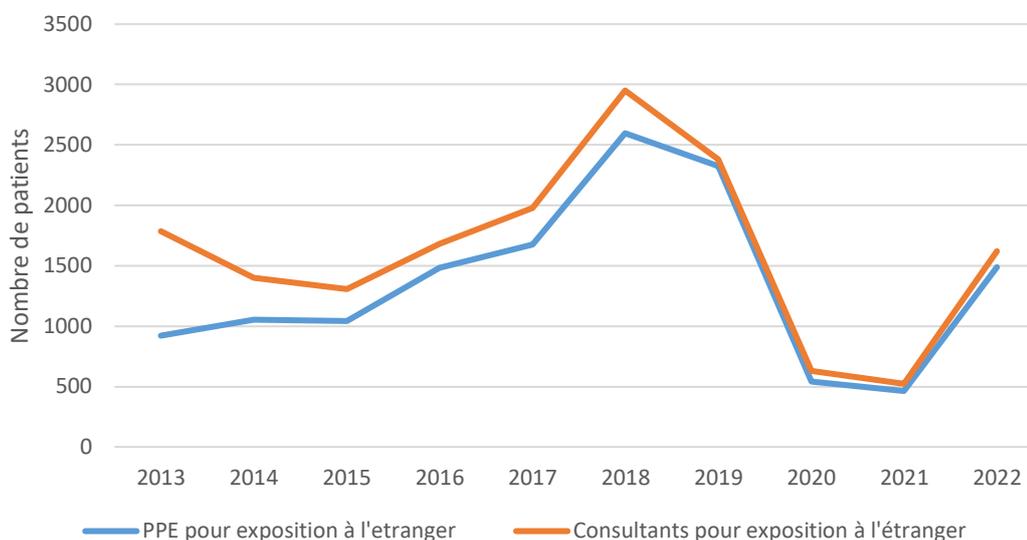
Figure 5 : Evolution du nombre de patients consultant et recevant une PPE suite à une exposition en France (2013 à 2022)



Le nombre de PPE délivrées à la suite d'une exposition en France est ainsi passé de 2295 en 2017 à 903 en 2022. Seules 365 PPE ont ainsi été délivrées par les CAR français en 2022 pour des expositions survenues en France si on exclut les expositions en Guyane et les expositions aux chauves-souris. Cette diminution des prophylaxies est à mettre en lien avec l'avis du Haut Conseil de Santé

Publique (HCSP) relatif au traitement post-exposition de la rage publié en 2020. En revanche, une augmentation nette des consultations pour expositions survenues à l'étranger a été notée en 2022, après 2 années marquées par une activité de consultation au retour de voyage très faible (Figure 6).

Figure 6 : Evolution du nombre de patients consultant et recevant une PPE suite à une exposition à l'étranger (2013 à 2022)



3.2.2 Circuit animal

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 2023, le CNRR a reçu un total de 1327 prélèvements animaux correspondant à un **volume d'activité en légère hausse comparé aux deux années précédentes** : +8,3% vs 2022 (1225), +7,8% vs 2021 (n=1231).

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.

En 2023, le CNRR a reçu et traité un total de **68 prélèvements d'animaux expédiés par les DDPP de France métropolitaine mais originaires de l'étranger** dont 21 en provenance des pays du Maghreb et 6 de Russie, de Biélorussie et d'Ukraine (Tableau III). Aucun de ces mammifères terrestres non volants n'a été diagnostiqué positif pour la rage en France. Pour mémoire, le CNRR avait détecté en octobre 2022 un cas de rage chez un chien de type croisé Husky demeurant dans un refuge à Evry en Essonne qui avait été importé illégalement depuis le Maroc puis abandonné.

Les chiroptères représentent toujours, en France métropolitaine, un risque de transmission de lyssavirus à l'homme, comme cela a été démontré durant l'année 2020 avec le diagnostic rétrospectif d'un patient décédé en août 2019 des suites d'une encéphalite rabique liée à une infection par un lyssavirus appartenant à l'espèce *Lyssavirus hamburg* (EBLV-1), circulant activement dans les

populations de sérotines communes en France et en Europe. Ce risque de transmission existe également pour les autres mammifères terrestres non volant (cf cas de rage par lyssavirus EBLV-1 chez un chat domestique originaire du département de la Côte d'Or en mai 2020). En 2023, le CNRR a diagnostiqué une chauve-souris positive sur le territoire français pour le *Lyssavirus hamburg* (EBLV-1), de sous-type b, provenant de Berneuil sur Aisne (Oise). Cette chauve-souris avait été responsable de 2 expositions humaines.

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 1 chauve-souris positive par l'intermédiaire du réseau de surveillance passive au cours de l'année 2023. Il s'agissait d'une sérotine commune originaire de Retiers (Ille et Vilaine), diagnostiqué le 15/09/23. Le virus incriminé est le même *Lyssavirus hamburg* (EBLV-1), de sous-type b (Source ANSES-Nancy). L'année 2023 avec 2 cas répertoriés est donc caractérisée par une réduction notable du nombre de cas identifiés chez les chauves-souris par rapport à 2022 (n=11).

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 - des agents pathogènes aux anti-infectieux

Chaque année plusieurs centaines 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, il existe un problème de perte d'efficacité de la vaccination vis-à-vis des lyssavirus de chauves-souris circulant dans certaines régions du monde. Ainsi, 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 *Lyssavirus lleida* (LLEBV) en France métropolitaine, et en 2020 en Italie avec le diagnostic de rage chez un chat infecté par l'espèce *Lyssavirus caucasicus* (WCBV).

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

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

Le CNRR travaille en étroite collaboration avec de nombreuses organisations (ECDC, OMS, OMSA) 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 Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage (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. En 2023, l'unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie, forte de son expérience en tant que CNRR et CCOMS Rage a postulé à l'appel d'offre du CDC européen pour la désignation du laboratoire européen de référence pour les pathogènes viraux émergents zoonotiques, et transmis par les rongeurs (EURL-PH-2023-03). Cette candidature devrait contribuer à renforcer encore le positionnement de l'unité et du CNRR en Europe.
- **Aide aux pays en développement, en particulier en Afrique et en Asie**, pour le contrôle de la rage par des actions de **formations** (cours et conférences sur la rage) et activité de **lobby** en collaboration avec des organisations internationales (OMS, OMSA, FAO, Alliance mondiale pour la rage, Réseau Pan-African Rabies Control Network (PARACON), réseau Rabies in West Africa (RIWA), réseau Middle East and Eastern Europe Rabies Expert Bureau (MeeREB), réseau international des instituts Pasteur, etc.). Plus particulièrement des actions sont menées en collaboration avec les autorités marocaines ainsi qu'avec l'Institut Pasteur du Cambodge et l'Institut Pasteur de Madagascar, qui sont les centres de référence nationaux pour la rage. Les membres du CNRR participent à un programme de recherche EDCTP (BlockRabies) coordonné par le Professeur Jakob Zinsstag (Swiss TPH, Basel, Suisse) visant à accroître la surveillance de la rage et l'accessibilité des populations humaines à la PPE au Mali et en Côte d'Ivoire par la mise en place d'un système de type « Block chain » (<https://research.pasteur.fr/fr/project/blockchain-high-coverage-rabies-post-exposure-prophylaxis-to-achieve-zero-human-rabies-deaths-in-africa-blockrabies/>). Enfin, Les membres du CNRR participent à un programme, de 5 ans démarré en 2022, d'aide aux autorités du Cameroun pour le contrôle de la rage. Ce programme multidisciplinaire et collaboratif financé par l'OMSA est coordonné par Hervé Bourhy (<https://www.rabiesrace.com/>; <https://research.pasteur.fr/en/project/race/>). Ces actions effectuées en liaison étroites avec les autorités des différents pays contribuent à une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la rage dans ces pays, à la diminution du fardeau de la rage dans ces pays et par voie de conséquence à la réduction du risque d'importation de cas de rage en Europe et plus particulièrement en France. Ces programmes permettent aussi aux membres du CNRR d'identifier les problématiques de diagnostic et de surveillance de la rage en zone d'enzootie.

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Evaluation des connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français (Batkap). Poster JNI 2023 (ZOO-06)

Une étude menée au sein du plus grand réseau de chiroptérologues pratiquant la capture de chauves-souris en France (réseau CACCHI) et visant à évaluer les connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français a été réalisée par le CNRR en 2023 en collaboration avec le Muséum National d'Histoire Naturelle (Julie Marmet) et l'Anses-Malzéville (Evelyne Picard-Meyer) (Cf § 6.1. Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR)

4. Alertes

Deux diagnostics de rage animale ont été réalisés par le CNRR en 2023 et ont donné lieu à une procédure d'alerte. La procédure d'alerte n'a pas changé et est décrite en Annexe 1. À la suite de ces déclarations de cas positifs, le CNRR a participé aux réunions de gestion de crise organisées par les différentes tutelles.

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

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

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

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

Réponses par téléphone et par courriel

Le CNRR répond quotidiennement aux nombreuses demandes de renseignements et conseils émanant de 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 transmis par l'application BlueFiles: 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 : médecin, vétérinaire, pharmacien. Pour les questions exclusivement médicales, une adresse arrivant uniquement à l'équipe médicale du Centre antirabique du Centre Médical de l'Institut Pasteur, 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 :

- *P. Parize*. 28 septembre 2023 : Journée mondiale contre la rage. *La Gazette de l'infectiologie*. Sept 2023.

Journée des CAR

La journée des CAR a été organisée à l'Institut Pasteur en janvier 2024 et a permis de rassembler 40 personnes en présentiel et jusqu'à 42 personnes en distanciel. Les thématiques abordées pendant cette session étaient la rage des voyageurs et les risques de réintroduction de la rage en France via les importations ou voyages d'animaux. Différents membres du réseau des CAR étaient représentés parmi les orateurs (Pr F. Bani Sadr - Reims, Dr P. Gautret - Marseille, Dr C. Longuet - Lyon, Dr P. Hochedez - Paris, Dr P. Pujol - Paris) ainsi que le laboratoire de la rage et de la faune sauvage de Nancy – Anses (Dr E. Robardet), la DGAL (Dr S. Belichon, Dr Y. Levrey), l'Institut National d'Hygiène Publique de Côte d'Ivoire à Abidjan (Pr I. Tiembre) et le CNRR (Pr H. Bourhy et Dr P. Parize).

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

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

directement leurs données sur l'application 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.

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.

- Cours Pasteur : Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque, Ecole Pasteur-CNAM de Santé Publique, Paris, 6 février 2023. « Rage et lyssavirus : aspects épidémiologiques, réservoirs et prévention (H. Bourhy).
- Diplôme inter-universitaire (DIU) de Vaccinologie, Université Claude Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, France, 13 mars 2023. « Vaccination contre la rage » (P. Parize).
- Master Virologie, Université de Paris – Cours Pasteur Virologie fondamentale, 18 Octobre 2023, « Rabies virus » (H. Bourhy).
- Diplôme inter-universitaire (DIU) de Vaccinologie, Université Cadi Ayyad, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, Maroc, 28 mars 2023 (distanciel). "Vaccination contre la rage" (L. Dacheux).
- Master 2, MBPV « mécanismes moléculaires et cellulaires des interactions hôtes micro-organismes », Université Paris Sud, France, 30 octobre 2023. « Physiopathologie de la rage » (H. Bourhy).
- Master SEMHA « Surveillance épidémiologiques des maladies humaines et animales ; CES Epidémiologie animale, Université de Montpellier-CIRAD, Montpellier, France, 15 Novembre 2023. « Le réseau d'épidémiosurveillance de la rage » (H. Bourhy).
- Diplôme inter-universitaire (DIU) dermatologie infectieuse et tropicale, Sorbonne Université, Paris, 17 novembre 2023. « Conduite à tenir devant une morsure animale » (P. Parize).

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

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

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

Quelques chiffres clés sur le MOOC :

- Plus de 2560 personnes de 119 pays différents se sont inscrites au cours (21% d'Afrique)
- 60 personnes se sont inscrites à l'examen final (42 ont été certifiées)
- Toutes les conférences vidéo ont été traduites et sous-titrées en anglais, français et portugais.
- Près de 100 personnes se sont connectées à notre session en direct et ont eu l'occasion d'interagir avec les directeurs, les coordinateurs et les community managers.
- En raison du succès du cours, la période d'inscription a été prolongée jusqu'au 11 novembre 2023 : <https://www.fun-mooc.fr/en/courses/rabies/>

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). Les docteurs OUVRE et DECAUDIN du CAR de Lille ainsi que le Dr VEDY du CAR de Guadeloupe ont été formés en 2023.

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 2022 mis en ligne en août 2023). Ce site est actualisé environ 2 fois par an (dernière actualisation en août 2023).

Contribution à un groupe de travail de l'Académie Nationale de Médecine

Participation au groupe de travail des commissions 6 et 9 de l'Académie de Médecine (2023-2024). sur « les risques zoonotiques et traumatiques liés aux contacts des enfants avec les animaux de compagnie non traditionnels (ACNT) (avis présenté le 12 mars 2024 en séance et en cours de publication). Publication: "Risks linked to children's contact with non-traditional pets (ACNT)". Angot J-L*,1, Bachy V2, Bassot G1, Bégulé P*, Bourhy3, Bouzouaya M4, Brugère-Picoux J*, Buisson Y*, Chatry A1, Chippaux J-Ph*, Chomel B*, Choutet P*, Favennec L5, Frottier J*, Hascoet J-M*, Ksas R6, Larréché S7, Lécu A8, Mammeri M9, Philippon A10, Risi E11, Rosolen S* (All authors worked equally)

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Actions au niveau national

Le CNRR est régulièrement consulté par la DGS, SpF, la DGAL, HCSP et l'Anses. Les ONG et les Ambassades de France font aussi appel au CNRR pour obtenir des renseignements concernant le traitement après exposition et la fourniture de vaccins et de sérums antirabiques. Le site Internet du CNRR, présent sur le portail Internet de l'Institut Pasteur, permet d'obtenir des informations pratiques mises à jour régulièrement, telle la liste des CAR en France et leur adresse (<http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-reference/les-cnr/rage>). Le CNRR participe aussi aux réunions de crise organisés par les différentes tutelles et faisant suite à la déclaration de cas positifs. Le CNRR (P. Parize, L. Dacheux) a participé en 2023 au groupe technique organisé par la DGAI en vue de la préparation des saisines anses CES Saba pour 2024.

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 2023. Enfin, le CNRR contribue, en liaison avec le CCOMS Rage à la surveillance et au contrôle de la rage dans le monde :

- **Au niveau européen** : contribution à la surveillance de la rage en Europe, échange de données et collaborations avec les autres institutions nationales et européennes en charge de la rage.
- **Aide aux pays en développement, en particulier en Afrique et en Asie**, pour le contrôle de la rage par des actions de **formations** (cours et conférences sur la rage) et actions de **lobby** en collaboration avec des organisations internationales (OMS, OMSA, FAO, Alliance mondiale pour la rage, Réseau Pan-African Rabies Control Network (PARACON), réseau Rabies in West Africa (RIWA), réseau Middle East and Eastern Europe Rabies Expert Bureau (MeeREB), réseau international des Instituts Pasteur, etc.). Ces actions contribuent à la diminution du fardeau de la rage dans ces pays et par voie de conséquence à la réduction du risque d'importation d'animaux enrégés en Europe et plus particulièrement en France.
- **Collaboration aux instruments de développement des institutions de l'Union européenne (UE) gérés par la Direction générale pour la politique européenne de voisinage et négociations d'élargissement (DG NEAR) de la Commission européenne (TAIEX)**.
 - TAIEX Workshop on rabies in North African countries and the risk of introduction into the Euro, organized in cooperation with cooperation of Ministry of Agriculture, Water Resources and Fisheries of Tunisia, February 28 – March 2, 2023, Tunis, Tunisia. H. Bourhy moderator and guest scientific expert.
 - • TAIEX Workshop on rabies and dog population management, organized in cooperation with cooperation of Ministry of Agriculture in Tunisia, Hydraulic Resources and Fisheries, 16-18/10/23, Tunis, Tunisia. H. Bourhy moderator and guest scientific expert.

Enseignements internationaux

- **Cours international sur la surveillance et le contrôle de la rage**

Le CNR collabore avec l'unité LyEN et le CCOMS Rage à l'organisation d'un cours international sur la surveillance et le contrôle de la rage réalisé en collaboration avec l'OMS, l'Université de Lausanne, Suisse, la fondation HSET, le réseau international des instituts Pasteur, l'OMSA et avec la participation active de la FAO et de l'Alliance mondiale pour la lutte contre la rage (GARC). Ce cours est dirigé par Hervé Bourhy et Perrine Parize. La 7ème édition a eu lieu au Cameroun en 2023. Il s'agit aujourd'hui du cours de référence pour le contrôle de la rage destiné aux acteurs de santé publique, au niveau mondial (https://www.pasteur.fr/fr/enseignement/programmes-cours/cours-pasteur?id_cours=32178). Ce cours présente un format hybride. Une première partie de pré-formation délivrée en ligne au travers d'un forum et d'un site web dédié équivaut à environ 30 heures de cours magistral et 70 heures de travail individuel. Elle est suivie d'une évaluation finale réalisée en ligne par chaque candidat. Vingt-cinq participants ont ensuite été sélectionnés en provenance de 5 pays différents d'Afrique centrale et de l'ouest, et ont assisté aux activités du cours sur place au Cameroun durant 10 jours. L'assistance était constituée de vétérinaires, de médecins et de microbiologistes travaillant dans des ministères, des stations vétérinaires régionales, des hôpitaux et des instituts de recherche impliqués dans la santé publique. Tous les participants ont réussi l'examen final et ont bénéficié de 8 ECTS (European Credits Transfer System) de l'Université de Lausanne, Suisse.

- **Workshops sur la surveillance et le diagnostic de la rage**
 - - Organisation de sessions de workshop sur les outils de surveillance et de diagnostic de la rage dans le cadre du projet RACE (Centre Pasteur du Cameroun), Yaoundé, Cameroun, 5-9 décembre 2023 (13 participants au total) (L. Dacheux).
 - - Organisation de sessions de workshop sur les outils de surveillance et de diagnostic de la rage dans le cadre du projet EDCTP-BlockRabies, avec différentes séances de travaux pratiques ou démonstration sur les sites d'étude, Bouaké, San Pédro, Bingerville, Côte d'Ivoire, 12-19 mars 2023 (26 participants au total) (L. Dacheux).
 - - Organisation de sessions de workshop sur les outils de surveillance et de diagnostic de la rage dans la suite de la mise en place d'une collaboration inter-régionale au Bénin (laboratoire national vétérinaire Ladisero, Parakou) et au Niger (Cermes et laboratoire vétérinaire national Labocel), Niamey, Niger, 3-7 avril 2023 (24 participants au total) (L. Dacheux).
- **Contribution aux informations et formations de l'OMS, OMSA, FAO et GARC sur la rage.**
 - Rabies Today Podcast by United Against Rabies Forum: Contribution from Hervé Bourhy in Episode 1: "The treatment gap". <https://www.unitedagainstrabies.org/news/rabies-today-podcast/>

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

Les médias trouvent enfin auprès du CNRR une source d'informations fiables et régulièrement mises à jour. Le CNRR contribue au travers des médias à l'information du public. Des communications ont été réalisées par voie de presse et au travers du site Internet du CNRR, suite notamment au diagnostic de rage chez la patiente hospitalisée à Reims. Perrine Parize a participé à la conférence de presse organisée au CHU de Reims le 13 octobre 2023.

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

6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année 2003, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

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

L'étude de la rage des chauves-souris est un sujet qui est développé depuis longtemps au sein de l'Unité LyEN et au CNRR en particulier. Les contacts entre l'homme et les chauves-souris ne sont pas rares notamment en raison du caractère anthrophophile de certaines espèces européennes. Cependant le risque de transmission des lyssavirus à l'homme par les chauves-souris est très mal connu du grand public. Cette mauvaise perception du risque est probablement responsable de comportements inadaptés : manipulation de chauves-souris sans protection, absence de signalement d'une chauve-souris malade ou morte aux services vétérinaires, absence de consultation dans un centre antirabique après une exposition à une chauve-souris.

Une étude visant à évaluer les connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français a été réalisée par le CNRR en collaboration avec le Muséum National d'Histoire Naturelle (Julie Marmet) et l'Anses-Malzéville (Evelyne Picard-Meyer). Cette étude menée par questionnaire début 2023 au sein du plus grand réseau de chiroptérologues pratiquant la capture de chauves-souris en France (réseau CACCHI), avait pour objectif de décrire les potentielles situations et expositions à risque de transmission de lyssavirus dans cette population, d'évaluer l'adhérence aux mesures préventives et d'identifier les difficultés et obstacles relatifs à ces mesures préventives dans le but d'améliorer le niveau de protection des chiroptérologues contre le risque d'infection à lyssavirus.

Les questionnaires de 135 chiroptérologues du réseau CACCHI ont été reçus et analysés. Les participants étaient des hommes en majorité (n=84), 63,7% d'entre eux avaient entre 30 et 49 ans (n=86). L'étude mettait en évidence l'exposition importante des chiroptérologues du réseau CACCHI aux lyssavirus de chauves-souris (116 participants déclaraient avoir été mordu au moins une fois par un chiroptère dans leur vie, 44 griffés et 39 déclaraient un contact de salive avec une muqueuse ou peau lésée), mais également leurs bonnes connaissances de ces virus et des moyens de prévention de l'infection. La plupart des participants étaient immunisés contre la rage en pré-exposition ou post-exposition (109/135). Les chiroptérologues vaccinés étaient plus expérimentés dans la pratique de la capture et avaient été plus exposés à une morsure de chauve-souris que ceux non vaccinés. Cette étude pourra permettre d'adapter les messages de formation et d'améliorer la protection des chiroptérologues contre le risque d'infection à lyssavirus.

- J. Marmet, E. Picard-Meyer, L. Dacheux, P. Parize. *Evaluation des connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français (Batkap)*. JN1 2023 (ZOO-06)

Les chauves-souris réservoirs de virus zoonotiques

Les chauves-souris hébergent et peuvent tolérer des virus qui peuvent être mortels pour d'autres ordres de vertébrés, y compris les humains. Les adaptations des chauves-souris à l'infection comprennent une réponse immunitaire localisée, une détection précoce des agents pathogènes, une expression élevée d'interféron et une réponse inflammatoire régulée. La réaction immunitaire est coûteuse et les chauves-souris suppriment un métabolisme coûteux pendant la torpeur. Dans la zone tempérée, les chauves-souris hibernent en hiver, utilisant une adaptation comportementale spécifique pour survivre aux conditions

environnementales néfastes et au manque de ressources énergétiques. La torpeur d'hibernation implique des changements physiologiques majeurs qui modifient potentiellement les équilibres entre l'hôte et son virus. Ainsi, il nous a semblé pertinent de comparer le niveau et la nature de l'activité de transcription de cellules de chauves-souris infectées par le *Lyssavirus hamburg* (EBLV-1) dans des conditions normales à 37°C (euthermie) et dans des conditions simulant l'hibernation (5°C).

Dans des conditions simulant l'euthermie, les cellules de chauves-souris infectées produisent une signalisation excessive par une multitude de voies d'activation impliquées dans l'apoptose et dans la régulation immunitaire qui peuvent, en synergie avec d'autres cytokines produites, contribuer à la tolérance virale. En revanche, nous n'avons trouvé aucun gène régulé positivement ou négativement dans les cellules infectées et cultivées dans des conditions simulant la torpeur par rapport aux cellules non infectées cultivées dans les mêmes conditions. L'absence de réaction des cellules de chauve-souris à l'infection dans des conditions simulant l'hibernation peut contribuer à la tolérance ou à la persistance du virus chez les chauves-souris. Associée aux mécanismes de réparation des dommages cellulaires induits en réponse à l'hibernation, la régulation immunitaire observée pourrait favoriser la capacité des chauves-souris à agir comme réservoirs de virus zoonotiques tels que les lyssavirus.

- Harazim M, Perrot J, Varet H, Bourhy H, Lannoy J, Pikula J, Seidlová V, Dacheux L*, Martínková N*. Transcriptomic responses of bat cells to European bat lyssavirus 1 infection under conditions simulating euthermia and hibernation. *BMC Immunol.* 2023 Apr 21;24(1):7. doi: 10.1186/s12865-023-00542-7. PMID: 37085747; PMCID: PMC10120247 (*equal contribution).

Sur la piste de la thérapie de la rage

L'infection par le virus de la rage est mortelle à près de 100 % si elle n'est pas traitée et tue plus de 50 000 personnes chaque année, dont de nombreux enfants. Cette infection peut être efficacement prévenue par la prophylaxie post-exposition (PEP), composée de vaccins et d'immunoglobulines antirabiques (RIG) ; cependant, aucun traitement n'existe pour la rage symptomatique. Le protocole PEP fait face à des obstacles d'accès et de mise en œuvre dans des contextes à ressources limitées, qui pourraient être partiellement surmontés en remplaçant les RIG par des anticorps monoclonaux humains (hmAbs). Les hmAbs offrent des coûts inférieurs de production, une disponibilité d'approvisionnement constante, un stockage/stabilité à long terme et un profil de sécurité amélioré. Durant les années précédentes, nous avons démontré le potentiel de hmAbs dans une nouvelle approche thérapeutique. En 2023, l'unité LyEN en association étroite avec le CNRR et le CCOMS Rage a poursuivi ses travaux visant à la compréhension des mécanismes concourant aux atteintes immunopathologiques et aux dérèglements de la signalisation neurochimiques observés lors des manifestations cliniques de la rage et a approfondi l'étude du mode d'action des hmAbs, en particulier en ce qui concerne leurs fonctions effectrices qui ont longtemps été sous estimées par rapport à leur fonctions neutralisantes.

- Bastos V, Pacheco V, Rodrigues ÉDL, Moraes CNS, Nóbile AL, Fonseca DLM, Souza KBS, do Vale FYN, Filgueiras IS, Schimke LF, Giil LM, Moll G, Cabral-Miranda G, Ochs HD, Vasconcelos PFDC, de Melo GD, Bourhy H, Casseb LMN, Cabral-Marques O. Neuroimmunology of rabies: New insights into an ancient disease. *J Med Virol.* 2023 Oct;95(10):e29042. doi: 10.1002/jmv.29042. PMID: 37885152.
- Zorzan M, Castellan M, Gasparotto M, Dias de Melo G, Zecchin B, Leopardi S, Chen A, Rosato A, Angelini A, Bourhy H, Corti D, Cendron L, De Benedictis P. Antiviral mechanisms of two broad-spectrum monoclonal antibodies for rabies prophylaxis and therapy. *Front Immunol.* 2023 Aug 10;14:1186063. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186063. PMID: 37638057; PMCID: PMC10449259.

Dynamique de la rage dans le monde

La compréhension des mécanismes fins de la persistance et de la diffusion d'une maladie concourant à son caractère endémique ou épidémiques dans un contexte environnemental permet de façonner la conception des interventions de santé publique et d'affiner leur efficacité. De ce point de vue le développement récent des analyses phylogénétiques et en particulier des inférence phylogéographiques a grandement profité aux études épidémiologiques virales en élucidant l'origine et la propagation ultérieure des épidémies virales, les processus spatiaux à l'origine de la propagation virale, et les facteurs

environnementaux ou humains associés à la propagation des virus. En 2023, l'unité LyEN en association étroite avec le CNRR et le CCOMS Rage a poursuivi ses travaux sur ce sujet et leur application à l'analyse des mécanismes de diffusion du virus de la rage.

Dans un premier temps nous nous sommes intéressés aux biais que pouvait engendrer la faiblesse de la surveillance de la rage dans de nombreux pays et donc la sous représentation des échantillons dans certains pays enzootiques et quels pouvait être leur impact sur le résultat des analyses phylogéographiques mises en œuvre. L'inférence phylogéographique bayésienne est un outil puissant dans les études épidémiologiques moléculaires, qui permet de reconstruire l'origine et la propagation géographique ultérieure des agents pathogènes. Une telle inférence est cependant potentiellement affectée par un biais d'échantillonnage géographique. Nous avons donc étudié l'impact du biais d'échantillonnage sur la reconstruction spatio-temporelle des épidémies virales à l'aide de modèles phylogéographiques bayésiens discrets et exploré différentes stratégies opérationnelles pour atténuer cet impact.

- Layan M, Müller NF, Dellicour S, De Maio N, Bourhy H, Cauchemez S, Baele G. *Impact and mitigation of sampling bias to determine viral spread: Evaluating discrete phylogeography through CTMC modeling and structured coalescent model approximations.* *Virus Evol.* 2023 Feb 6;9(1):vead010. doi: 10.1093/ve/vead010. PMID: 36860641; PMCID: PMC9969415.

Dans un deuxième temps, nous avons utilisé l'inférence phylogéographique bayésienne pour évaluer et caractériser l'endémicité virale dans un contexte de données relativement limitées. Nous avons choisi, comme champ d'étude, la circulation de la rage canine au Cambodge. Nous avons montré qu'en effectuant des analyses phylogéographiques dans le contexte des différentes natures de paysage, il est possible d'identifier les facteurs environnementaux ayant un impact sur la dynamique de dispersion des lignées virales.

- Layan M, Dacheux L, Lemey P, Brunker K, Ma L, Troupin C, Dussart P, Chevalier V, Wood JLN, Ly S, Duong V, Bourhy H, Dellicour S. *Uncovering the endemic circulation of rabies in Cambodia.* *Mol Ecol.* 2023 Sep;32(18):5140-5155. doi: 10.1111/mec.17087. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37540190.

Dans un troisième temps, nous avons relevé le défi de l'analyse de la diffusion des maladies virales endémiques historiques documentées par de grandes quantités de données de séquences partielles et différentes qui jusqu'à maintenant ne pouvaient être analysées dans un même processus. Pour ce faire, nous avons développé et testé un pipeline phylogénétique qui exploite à la fois les séquences complètes et les séquences partielles du génome viral pour étudier la propagation historique des agents pathogènes entre les pays. Son application au virus de la rage (RABV) permet d'obtenir une datation précise et des estimations fiables de sa dispersion géographique. En utilisant des génomes complets et des séquences partielles, nous réduisons les biais géographiques et génétiques qui entravent souvent les études axées sur des gènes spécifiques. Notre pipeline révèle une émergence de l'actuel RABV à médiation canine aux environs du 14^{ème} siècle après JC et identifie des introductions régionales sur une période de 700 ans. Cette reconstruction géographique permet de localiser les épisodes d'introductions humaines du RABV et d'examiner le rôle joué par la colonisation européenne dans sa propagation. Plus généralement, cette nouvelle approche permet l'analyse phylogéographique d'ensembles de données vastes et génétiquement diversifiés pour de nombreux agents pathogènes viraux.

- Holtz A, Baele G, Bourhy H, Zhukova A. *Integrating full and partial genome sequences to decipher the global spread of canine rabies virus.* *Nat Commun.* 2023 Jul 17;14(1):4247. doi: 10.1038/s41467-023-39847-x. PMID: 37460566; PMCID: PMC10352342.

6.2 Liste des publications et communications de l'année 2023, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Publications nationales (les noms des auteurs membres du CNRR sont soulignés)

- Parize P. 28 septembre 2023 : Journée mondiale contre la rage. La Gazette de l'infectiologie. Sept 2023.
- Bourhy H, Le Poder S. Actualités de la vaccination antirabique des carnivores domestiques, Médecine et Chirurgie Animales, 2023 , 9-10
- Bats and viruses: Balancing infection control and immune tolerance]. Perrot J, Dacheux L. Med Sci (Paris). 2023 Dec;39(12):945-952.

Publications internationales (les noms des auteurs membres du CNRR sont soulignés)

- Bastos V, Pacheco V, Rodrigues ÉDL, Moraes CNS, Nóbile AL, Fonseca DLM, Souza KBS, do Vale FYN, Filgueiras IS, Schimke LF, Giil LM, Moll G, Cabral-Miranda G, Ochs HD, Vasconcelos PFDC, de Melo GD, Bourhy H, Casseb LMN, Cabral-Marques O. Neuroimmunology of rabies: New insights into an ancient disease. J Med Virol. 2023 Oct;95(10):e29042. doi: 10.1002/jmv.29042. PMID: 37885152.
- Zorzan M, Castellan M, Gasparotto M, Dias de Melo G, Zecchin B, Leopardi S, Chen A, Rosato A, Angelini A, Bourhy H, Corti D, Cendron L, De Benedictis P. Antiviral mechanisms of two broad-spectrum monoclonal antibodies for rabies prophylaxis and therapy. Front Immunol. 2023 Aug 10;14:1186063. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186063. PMID: 37638057; PMCID: PMC10449259.
- Layan M, Dacheux L, Lemey P, Brunker K, Ma L, Troupin C, Dussart P, Chevalier V, Wood JLN, Ly S, Duong V, Bourhy H, Dellicour S. Uncovering the endemic circulation of rabies in Cambodia. Mol Ecol. 2023 Sep;32(18):5140-5155. doi: 10.1111/mec.17087. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37540190.
- Holtz A, Baele G, Bourhy H, Zhukova A. Integrating full and partial genome sequences to decipher the global spread of canine rabies virus. Nat Commun. 2023 Jul 17;14(1):4247. doi: 10.1038/s41467-023-39847-x. PMID: 37460566; PMCID: PMC10352342.
- Harazim M, Perrot J, Varet H, Bourhy H, Lannoy J, Pikula J, Seidlová V, Dacheux L, Martínková N. Transcriptomic responses of bat cells to European bat lyssavirus 1 infection under conditions simulating euthermia and hibernation. BMC Immunol. 2023 Apr 21;24(1):7. doi: 10.1186/s12865-023-00542-7. PMID: 37085747; PMCID: PMC10120247.
- Layan M, Müller NF, Dellicour S, De Maio N, Bourhy H, Cauchemez S, Baele G. Impact and mitigation of sampling bias to determine viral spread: Evaluating discrete phylogeography through CTMC modeling and structured coalescent model approximations. Virus Evol. 2023 Feb 6;9(1):vead010. doi: 10.1093/ve/vead010. PMID: 36860641; PMCID: PMC9969415.

Conférences nationales et internationales sur invitation

- Présentation du fonctionnement du CNR-Rage et du CCOMS-Rage à une délégation de l'Abu Dhabi Public Health, Institut Pasteur, Paris 01/17/23 (H. Bourhy)
- Co-Organisation du séminaire "Societal challenges of biological risks. Real threats or risks controlled" (H. Bourhy) with the Virology and Microbiology Departments and the Efficiencies student Association", 02/06/23, Institut Pasteur.
- Co-organization du Quart d'heure de Médecine de l'Institut Pasteur sur la rage (02/15/23). H Bourhy: presentation de la reunion et une conference.
- Conférence scientifique du Cermes, Cermes, Niamey, 7 avril 2023. "La rage : état des lieux et perspectives pour son élimination" (L. Dacheux)
- Communication affichée, Journées Francophones de Virologie (JFV) « Approche combinée de séquençage NGS appliquée à l'analyse phylogénétique du virus de la rage au Libéria », 17-18 avril 2023, Paris (L. Dacheux).
- 2ème Congrès international de 12ème Journée de la Société algérienne de microbiologie (SAMIC), Alger, Algérie, 23-24 juin 2023 : La rage, actualités (H. Bourhy)
- Atelier de renforcement des capacités des professionnels de la santé, de la santé animale et de la communication sur la rage, organisé par Rabies free Burkina, Ouagadougou, Burkina Faso, 26 juillet 2023. La rage nouveaux défis (H. Bourhy)
- Summer School, Aarhus University, Denmark in the framework of the Global Health knowledge Hub. Global Health conference: H Bourhy: 2 conferences 9-10/08/23. Crossing of the species barrier : rabies virus and bat lyssaviruses (H. Bourhy); Progresses and threats of rabies control in Europe (H. Bourhy).

- DNDi – Institut Pasteur Alignment meeting (9/11/23), Institut Pasteur. Animation et présentation des résultats obtenus concernant le traitement de la rage Clinique à l'aide d'anticorps monoclonaux humains (H. Bourhy).
-

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

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

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

Un accord de collaboration entre le CNRR et l'Anses-Nancy a été mis en place pour assurer la continuité du diagnostic de la rage animale lors des entretiens respectifs de leur P3. En 2023, aucun échange de prélèvements animaux n'a eu à être entrepris.

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

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

Comparabilité des méthodes analytiques

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

Etudes communes

Une étude (BatKap) visant à évaluer les connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français a été poursuivie par le CNRR en 2023 en collaboration avec le Muséum National d'Histoire Naturelle (Julie Marmet) et l'Anses-Malzéville (Evelyne Picard-Meyer). Menée par questionnaire au sein du plus grand réseau de chiroptérologues pratiquant la capture de chauves-souris en France (réseau CACCHI), elle permettra de décrire les potentielles situations et expositions à risque de transmission de lyssavirus lors de ces activités, d'évaluer l'adhérence aux mesures préventives et d'identifier les difficultés et obstacles relatifs à ces mesures préventives dans le but d'améliorer le niveau de protection des chiroptérologues contre le risque d'infection à lyssavirus.

8. Programme d'activité pour les années 2024-2025

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 2024-2025, 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 2024-2025 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 dosage des anticorps antirabiques humains par ELISA et RFFIT).

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

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

Il existe depuis 2002 une procédure applicable en cas de confirmation de la suspicion de rage humaine, chiroptère ou animal importé qui a déjà démontré son efficacité à de nombreuses reprises. Lors de la survenue de cas de rage posant des problèmes particuliers de prise en charge, le CNRR en collaboration avec les autres instances concernées continuera à appliquer pendant la période 2024-2025 les mesures d'urgence mises en place, telles que :

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

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

8.4 Conseil

Mesures générales

A la demande des organismes officiels (DGS, Comité Technique des Vaccinations, HAS etc.), le CNRR continuera à participer à l'information des professionnels de santé et du public ainsi qu'à la diffusion des protocoles adaptés de prise en charge et des indications de vaccination ou de prophylaxie après exposition en accord avec les recommandations OMS en matière de rage. Le CNRR poursuivra en 2024 et 2025 ses fonctions de conseils dans le cadre des saisines éventuelles de la HAS et du HCSP.

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

Surveillance épidémiologique des pratiques de prophylaxie post-exposition en France

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

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

Cas particulier de la prévention de la rage chez les chiroptérologues

Du fait de leur activité, et de façon bénévole, les chiroptérologues ont une implication forte dans la surveillance de cette zoonose. Au cours des années 2024 et 2025, le CNRR continuera à participer à l'information de ces personnes sur les moyens de protection permettant de réduire les risques d'exposition au virus et sur l'intérêt d'être suivies par un CAR. Cette information sera notamment réalisée au travers de l'étude BatKap, organisée en collaboration avec le Muséum National d'Histoire Naturelle (Julie Marmet) et l'Anses-Malzéville (Evelyne Picard-Meyer), et qui vise à évaluer les connaissances, attitudes et pratiques sur le risque d'infection à lyssavirus chez les chiroptérologues français.

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

Le CNRR assurera, conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du CSHPF, des contrôles sérologiques des chiroptérologues, à chaque fois que des sérums répondant à cette indication seront reçus.

Coordination entre le CNRR et les CAR

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

Le CNRR s'attachera plus particulièrement au cours de la période 2024-2025 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 13ème journée des CAR sera organisée par le CNRR en 2025.

8.5 Lien avec le futur Laboratoire européen de référence en santé publique pour les pathogènes viraux émergents zoonotiques et transmis par les rongeurs

L'acceptation de l'appel à projet EU Reference Laboratory for Public Health in the field of Emerging, rodent-borne and zoonotic viral pathogens (EURL-PH-2023-03) soumis par un consortium qui inclue l'Unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie permettra de compléter les champs d'investigation et d'expertise de l'unité au niveau national (CNRR), et mondial (CCOMS Rage) par des missions plus spécifiquement européennes. Nous étudierons les synergies et les complémentarités entre les 2 mandats (CNR et URL) au fur et à mesure de l'avancement du processus de désignation par l'European CDC.

8.6 Activités de recherche en lien avec le CNRR

Le CNRR poursuivra en 2024-2025 les thématiques de recherche décrites dans le Chapitre 6.1 (Travaux de recherche) et plus spécifiquement les thématiques listées ci-dessous :

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

1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

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

1. Expertise

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

2. Conseil

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

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

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

4. Contribution à l'alerte

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

L'activité de surveillance épidémiologique de la rage animale est confiée à l'Institut Pasteur au titre de l'article R22-36 du code rural, du décret 2003-768 du 1^{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.

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

1.3 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. En 2023, le Dr Pharm L. Dacheux a quitté ces fonctions de directeur adjoint. Un remplacement est en cours.

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

1.4 Effectif par catégorie de fonction

Tableau AI : Effectif par catégorie de fonctions.

Abréviation : ETP = équivalent temps plein

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

1.5 Personnel technique

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

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

1.6 Personnel cadre

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

1.7 Locaux et équipements

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

1.8 Locaux

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

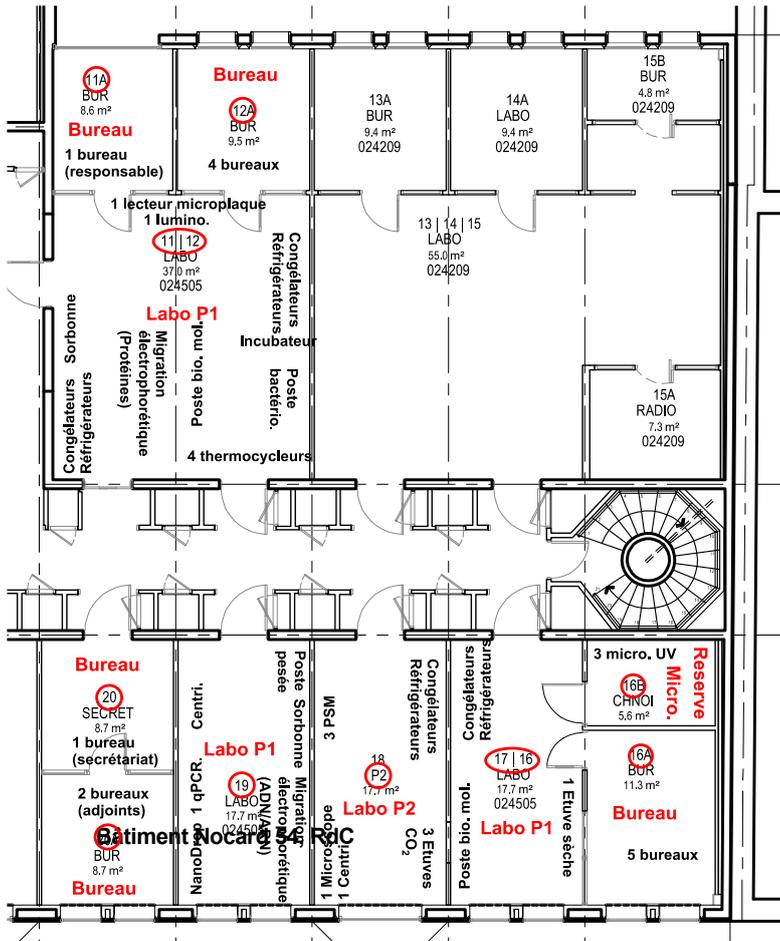
Locaux administratifs :

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

Laboratoires :

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

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



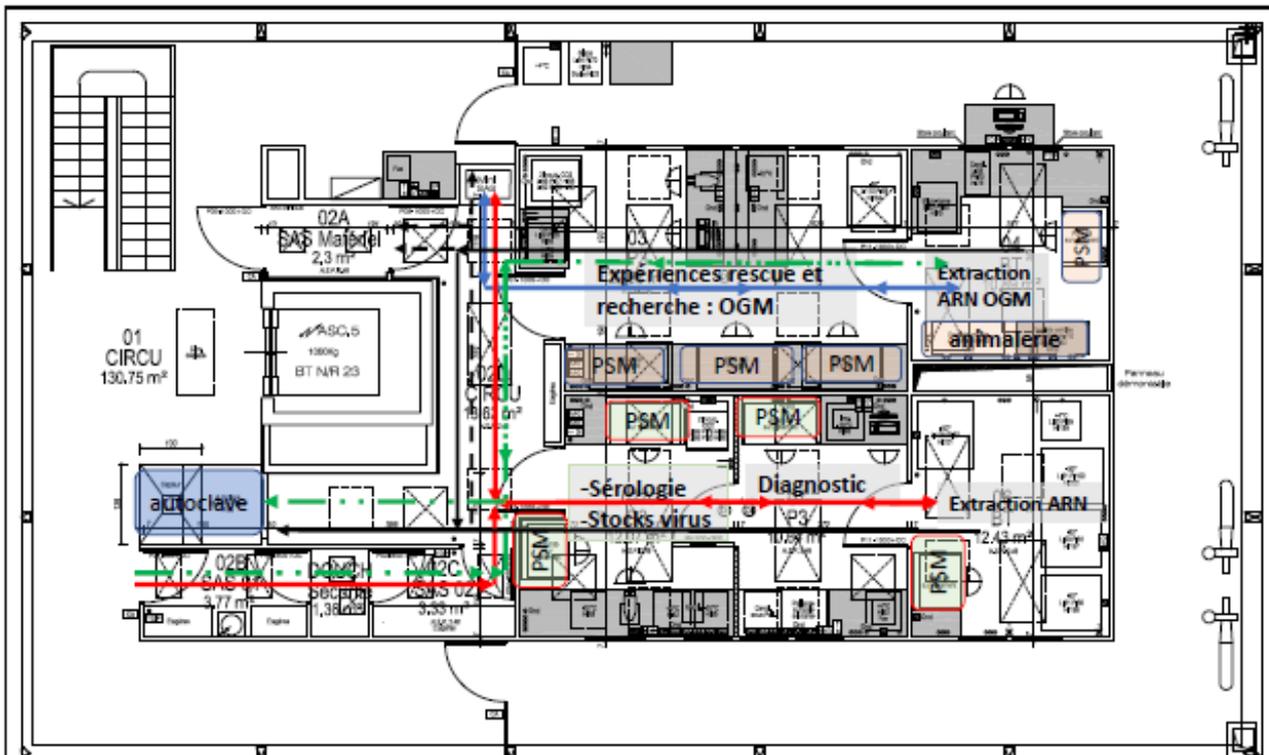
Bâtiment Lwoff 22, 1^{er} étage (laboratoire principal)



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

Unité DyLAH
CNRR
CCOMS Raga

Institut Pasteur
28 rue du Docteur Roux
75724 Paris Cedex 15



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

1.10 Collections de matériel biologique

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

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

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

Ainsi, est exigée pour le transfert du matériel biologique et des données associées à des équipes extérieures, la mise en place a minima d'un accord de transfert de matériel biologique (MTA) ou d'un accord

de collaboration selon la nature des interactions entre les deux parties. Suivant la nature industrielle ou académique du partenaire, ces accords donneront lieu ou non à une contrepartie financière, contrepartie financière qui reste limitée au remboursement des coûts induits pour l'obtention et la conservation du matériel biologique transféré. Ces accords ont notamment pour objet d'assurer le transfert de la détention physique du matériel au partenaire.

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

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

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

En 2023, 2 souches de virus rabique (correspondant aux différents cas positifs diagnostiqués, animal ou humain), 100 sérums et 63 autres produits biologiques ont été incorporées à la collection du CNRR.

1.11 Démarche qualité du laboratoire

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

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

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

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

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

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

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

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

Le CNRR est aussi accrédité par le Cofrac selon **le référentiel ISO 17025 depuis 2006** dans la section Laboratoire (diagnostic animal, accréditation N° 1-1692), pour les techniques de détection d'antigènes rabiques par immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex (FAT) et d'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins (RTCIT). Le dernier audit de surveillance a été réalisé en novembre 2022 et a permis de maintenir cette accréditation. En 2022, l'ensemble des diagnostics de rage animale a été réalisé en utilisant ces techniques accréditées (à l'exception des échantillons pour lesquels la demande de diagnostic s'est révélée impossible, de par l'absence de matière cérébrale notamment).

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

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

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

L'année qualité 2023 du CNR s'est organisée comme indiqué dans chapitre 1. Missions et organisation du CNR/Démarche qualité.

2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

2.1 Liste des techniques de référence

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

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

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

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

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

2.3 Techniques de diagnostic intra-vitam de la rage humaine

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

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

2.4 Typage des isolats

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

- Du **séquençage partiel ou total** des gènes de la nucléoprotéine, de la glycoprotéine ou de la polymérase par séquençage de type Sanger, voire du génome viral complet par séquençage à haut débit,

- De l'**analyse phylogénétique** poussée permettant le typage et l'analyse spatio-temporelle de la diffusion des souches (analyse Bayésienne, etc.).

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

2.5 Sérologie

Les anticorps antirabiques présents dans le sérum ou le LCS sont dosés par une technique immuno-enzymatique (ELISA) (PlateliaTM 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.

2.6 Liste des techniques recommandées par le CNR

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

Liste des techniques accréditées par le CNRR

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

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