

# RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2025

***Année d'exercice 2024***

CNR Rage

	<b>Organisme / Structure d'hébergement</b>	<b>Responsable</b>
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	10
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 - des agents pathogènes aux anti-infectieux	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	26
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	27
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	27
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	29
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 N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	31
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	33
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux	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	37
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	40
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
3.	Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques)	50
3.1	Permanence du CNR	50
3.2	Autorisations MOT	50
3.3	Autorisations d'exercer la biologie médicale	50
3.4	Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo	50
3.5	Difficultés rencontrées par le CNR au cours de l'année N, y compris en termes de mise à disposition de la subvention versée par Santé publique France	50
3.6	Liste des activités menées par le CNR en lien avec des entreprises ou établissements industriels ou commerciaux dont les produits entrent dans le champ d'expertise du CNR	51
3.7	Autres remarques à destination du comité des CNR	51
4	Annexe 4 : Inventaire de la collection de matériel biologique	52

## 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)

Le CNRR a investigué

- 1340 suspicions de rage animale responsables d'expositions humaines investiguées et 1 cas de rage mis en évidence chez une chauve-souris originaire de Mayenne.
- 9 suspicions de rage humaine investiguées dont 3 diagnostics de rage humaine positifs chez des patients pris en charge à Cayenne.

#### 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. Ce point a été particulièrement abordé en 2024 compte tenu de l'identification d'une chauve-souris positive sur le territoire métropolitain et 3 cas humain issus de rage desmodine en Guyane.

Le CNRR a effectué le typage des isolats de virus rabique identifiés, ce qui a permis de caractériser les risques sanitaires associés.

#### 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 2023 paru en 2024 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>).

Les données sur la prophylaxie de la rage humaine en 2023 (les seules disponibles à ce jour) confirment la stabilité du nombre de PPE délivrées pour une exposition survenue en France depuis 2020 et mettent en évidence une augmentation des consultations pour exposition survenues à l'étranger qui retrouvent en 2023 leur valeur pré-pandémique. L'importance de la sensibilisation des voyageurs sur la nécessité d'administration rapide de PPE pour les expositions de catégories II et III survenues à l'étranger nous a malheureusement été rappelée en 2023 par le décès d'une patiente qui n'avait pas été correctement orientée après une morsure de chat au Maroc.

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

#### The NRC Rabies has investigated:

**1340 suspected cases of animal rabies** responsible for human exposure including 1 case of rabies confirmed in a bat in Mayenne (West of France).

**9 suspected cases of human rabies** including 3 **positive diagnoses of human rabies** in patients treated in Cayenne, French Guyana.

#### Assessment of risks to humans in the light of epidemiological trends 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 on the protection afforded by vaccines against these new isolates. This point was particularly addressed in 2024, given the identification of a positive bat in mainland France and 3 human cases of desmodine rabies in French Guiana.

The CNRR typed the 3 rabies virus isolates identified, enabling us to characterize the associated health risks.

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

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

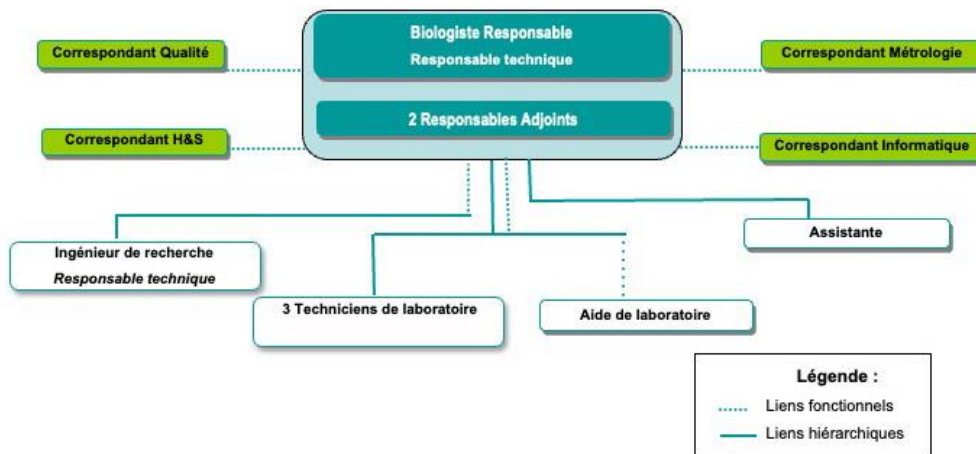
**Epidemiological analysis of human rabies prophylaxis in France:** Bulletin epidemiology and prophylaxis of human rabies in France for the year 2023 published in 2024 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/activity-reports>).

Data on human rabies prophylaxis in 2023 (the only ones available to date) confirm the stability of the number of PEPs issued for exposure occurring in France since 2020 and highlight an increase in consultations for exposure occurring abroad, which in 2023 returned to their pre-pandemic value. In 2023, we were sadly reminded of the importance of raising travelers' awareness of the need for rapid administration of PEP for Category II and III exposures abroad, following the death of a patient who had not been able to benefit from prophylaxis after a cat bite in Morocco.

**Contribution to international surveillance networks** (in liaison with the WHO Collaborating Center for Reference and Research on Rabies: WHOCC Rabies): in Europe, 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 : Perrine Parize et Said Mougari (Said Mougari a rejoint le CNRR comme responsable-adjoint le 1er juillet 2024)

Responsable Technique : Florence Larrous

## 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 2024. 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 et constitue 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 ;
- 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 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 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 (aucun écart noté). En 2024, 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-Malzeville. 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 les techniques d'Immunofluorescence directe (FAT), d'isolement viral (RTCIT) et de 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 ». La prochaine évaluation externe de la qualité sera organisée en 2025. 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 opportun d'y participer. Le CNRR explore d'autres possibilités pour l'année 2025. 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 ERBZV (EURL-PH-2023-03) qui inclue l'Unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie hébergeant le CNRR va permettre 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 2024 du CNR s'est organisée comme suit :

2024 :

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)	1 mars 2024	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)	12-13 mars 2024	0 ENC pour le CNR Rage
Audit interne qualité (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025)	20 décembre 2024	0 ENC

Perspectives 2025 :

Etapes clés	Prévision de réalisation
Revue qualité (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025)	14 mars 2025
Audits internes qualité et technique	Décembre 2024 et janvier 2025 (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025)
Revue de direction LRE-MS	Début juillet 2025
Audit de surveillance R6 S2 (CNR Rage, section LAB 17025)	23-24 avril 2025
Audit surveillance (LREMS, section SH 15189)	14-18 avril 2025

(Abréviations : ENC : écart non conforme; R : renouvellement ; S : surveillance)

## 2. Activités d'expertise

### 2.1 Evolution des techniques

Le CNRR s'adapte aux évolutions techniques dans le respect des exigences de l'assurance qualité.

**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 2024.

## 2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Aucune activité de ce type en 2024.

## 2.4 Collections de matériel biologique

=> Cf Annexe 4 pour 2024

## 2.5 Activités d'expertises

### Chez les animaux suspects de contamination humaine

En 2024, le CNRR a reçu un total de 1340 prélèvements animaux correspondant à un volume d'activité en légère augmentation comparé aux deux années précédentes : +1% vs 2023 (n=1327) et +9,4% vs 2022 (n=1225) (Tableau I).

Parmi les **1340** prélèvements animaux réceptionnés au CNRR en 2024 (Tableau I ; Tableau AI), **1321 échantillons étaient originaires de France métropolitaine**, **17 prélèvements étaient originaires des départements d'outre-mer** (Tableau II) et 2 étaient en provenance de l'étranger (Tchad). Enfin, parmi les 1340 prélèvements réceptionnés, **52 prélèvements concernaient des animaux suspects d'importation récente de l'étranger** et ont été reçus par l'intermédiaire d'une DDPP, DDCSPP ou d'un LVD français.

Tableau I: Résultats des prélèvements en provenance de France métropolitaine reçus en 2024

	RESULTATS			
	NEGATIFS	POSITIFS	IMPOSSIBLES	TOTAL
<b>Animaux domestiques</b>	1317			1317
<b>Animaux sauvages</b>		1	3*	4
<b>TOTAL</b>	1317	1	3*	1 321

\* Impossibles : absence de matière cérébrale pour 3 animaux (3 chauves-souris)

**Tableau II: Résultats des prélèvements en provenance de la France d'outre-mer reçus en 2024**

FRANCE D'OUTRE-MER		RESULTATS		
		NEGATIFS	POSITIFS	TOTAL
GUYANE	Chien	11		11
	Chauve-souris	1		1
	Chat	3		3
REUNION	Chien	1		1
MARTINIQUE	Chien	1		1
TOTAL		17	0	17

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 2024, le CNRR a reçu 2 prélèvements de chat en provenance du Tchad dans ce cadre.

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 2024, 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 : **71,4% 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%; 62,6% en 2023) et **97,5%** (contre 92,9% en 2023) **dans un délai maximum de 5 jours** (seuil fixé à 95%).

En cas de diagnostic positif, Santé publique France (SpF) et la Direction Générale de la Santé (DGS) sont immédiatement informés par courriel, et éventuellement par télécopie et par téléphone, suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR. Le typage des virus est habituellement effectué dans un délai maximum de 5 jours après réception du prélèvement, incluant le temps de réalisation du diagnostic. Une chauve-souris a été diagnostiquée positive au laboratoire en août 2024, avec un **délai de 3 jours ouvrés** pour le typage. Un total de **3 échantillons** (3 chauves-souris) parmi les 1340 prélèvements animaux reçus au CNRR en 2024 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. Les délais de réponse du **diagnostic intra-vitam** sont variables suivant le type d'analyse entrepris, et sont retrouvés sur la fiche récapitulative reprenant le descriptif technique du diagnostic de la rage humaine. Cette fiche est communiquée directement aux demandeurs ou accessible via le site Internet du CNRR ([www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage](http://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage)). Le CNRR s'est fixé un délai moyen d'environ 5 jours pour rendre un résultat de diagnostic complet (détection d'ARN viraux dans les prélèvements biologiques type salive, LCS et biopsie de peau, sans séroneutralisation), à partir de la validation de la demande (réception conforme des échantillons en termes de nombre, de type et de conservation). Ces délais ont été respectés en 2024 (sur un effectif de 9 demandes conformes de diagnostic (cf. Tableau III).

En cas de diagnostic positif chez un patient hospitalisé en France, l'organisme expéditeur du prélèvement, SpF et la DGS sont immédiatement informés par courriel, et éventuellement par télécopie et par téléphone suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR.

**Tableau III: Nature des prélèvements reçus au CNRR en 2024 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	Biopsie cérébrale	
H23-0001	CH Annecy	4	1	1			Annulé*
H23-0002	CHU Mondor		1	1			Annulé*
H23-0003	CH Angoulême			1			Annulé*
H23-0004	IHU Marseille	4	2	1	1		Négatif
H23-0005	CH Cayenne	3	4	1	1	7	Positif
H23-0006	CH Cayenne	3		1	1	7	Positif
H23-0007	CH Cayenne		7	1		2	Positif
H23-0008	HIA Percy	3		1	1		Négatif
H23-0009	CHU Rouen			1			Annulé*
H23-0010	CH Cayenne	3		1	1		Négatif
H23-0011	CH St Brieuc	1	1	1			Annulé*
H23-0012	CHU Le Mans	3	1		1		Négatif
H23-0013	CH Cayenne	3		1	1		Négatif
H23-0014	CHU Besançon	3			1		Négatif

\*: les demandes annulées font suite à l'indentification d'une autre étiologie ou à l'amélioration clinique du patient.

### 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 2024 et analysé selon les techniques habituelles (cf. Annexe 2). Cette activité est stable par rapport à l'année 2023 (n=78). 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 2024, 69,3% des résultats ont été communiqués dans ce délai contre 84,8% en 2023. L'analyse des causes effectuée dans le cadre de notre système d'assurance qualité révèle que cette mauvaise moyenne est directement liée à un très mauvais score durant 3 mois de la fin d'année 2024 dû à l'arrêt maladie simultané, imprévisible et prolongé des 2 techniciens impliqués dans cette activité. Des mesures correctives ont été appliquées depuis afin d'étendre cette compétence à 2 autres personnes en plus des 2 techniciens déjà habilités (parcours d'habilitation achevé à ce jour).

## 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 2024 à des fins d'investigation de cas de rage chez l'homme et chez l'animal. Le génome complet des lyssavirus isolés chez deux patients décédés en Guyane et chez une chauve-souris provenant de France métropolitaine ainsi que des séquences partielles (prélèvements reçus fixés au formol ne permettant pas une bonne couverture) 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. 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 des 2 isolats de virus rabique effectué sur les 2 patients décédés en Guyane a été obtenu en 2024. L'analyse de ces séquences sera publiée en 2025 dans un article présentant les cas. Elle confirme l'origine desmodine de l'infection des 3 patients.

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 séquençé les virus reçus dans le cadre du mandat 2023 et les a caractérisé (genre, espèce de lyssavirus et si virus rabique, rage selvatique ou rage canine et origine géographique) ce qui permet de mettre en place les mesures de santé publiques adéquates cotés humain et vétérinaire.

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

Le CNRR au travers de son appartenance à l'unité LyEN dispose d'une forte compétence en matière 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 métadonnées associées : **GenBank avec quelques métadonnées associées.**

## 2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Toutes les séquences produites par le CNRR sont déposées sur GenBank et sont donc disponibles pour 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 parfois 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

- **14 demandes de diagnostic de laboratoire de la rage chez l'homme.** Neuf étaient conformes aux exigences et recommandations du CNRR. Un total de 63 échantillons biologiques humains (25 salives, 7 sérums, 7 LCS et 8 biopsie cutanée et 16 biopsies cérébrales) a été reçu et analysé.
- **1340** prélèvements animaux, **dont 1321 originaires de France métropolitaine, 19 prélèvements originaires des départements d'outre-mer** et **52 provenant de l'étranger** expédiés, par l'intermédiaire d'une DDPP, DDCSPP ou d'un LVD français.

### Résultats

- Le diagnostic de rage humaine a été réalisé chez trois patients hospitalisés au CH de Cayenne.
- 1 cas de rage animale a été confirmé au laboratoire chez une chauve-souris (*Eptesicus serotinus*) originaire de Sainte-Suzanne-et-Chammes (53) qui avait été responsable d'une exposition humaine.

### 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 2024 ne sont pas encore disponibles. Pour l'année 2023, 62 CAR (sur un total de 70) ont directement transmis leurs données au CNRR. Un total de 5995 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 2023 et publiée dans le dernier Bulletin Epidémiologie et Prophylaxie de la rage humaine en France paru en 2024 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>).
- En 2023, les données sur la prophylaxie de la rage humaine confirment la stabilité du nombre de PPE délivrées pour une exposition survenue en France depuis 2020 et mettent en évidence une augmentation des consultations pour expositions survenues à l'étranger qui retrouvent en 2023 leur valeur pré-pandémique. L'importance de la sensibilisation des voyageurs sur la nécessité d'administration rapide de PPE pour les expositions de catégories II et III survenues à l'étranger nous a malheureusement été rappelée en 2023 par le décès d'une patiente qui n'avait pas pu bénéficier d'une prophylaxie après une morsure de chat au Maroc.



### 3.1 Description du réseau de partenaires

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

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

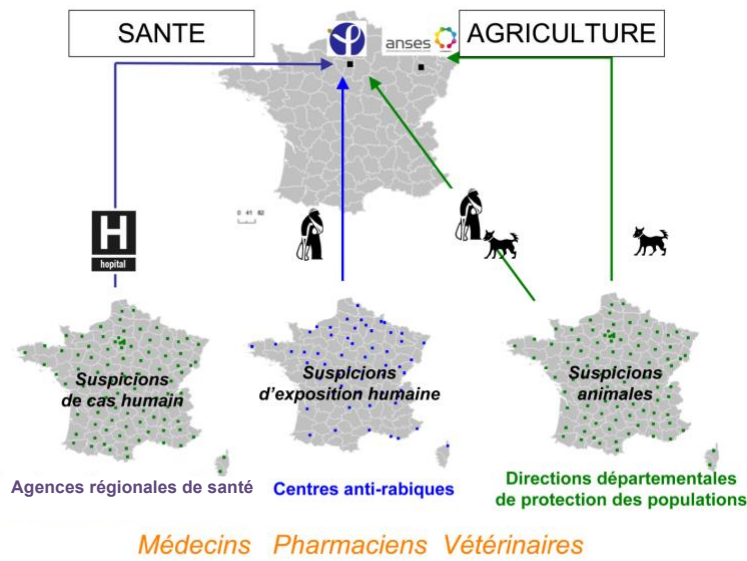
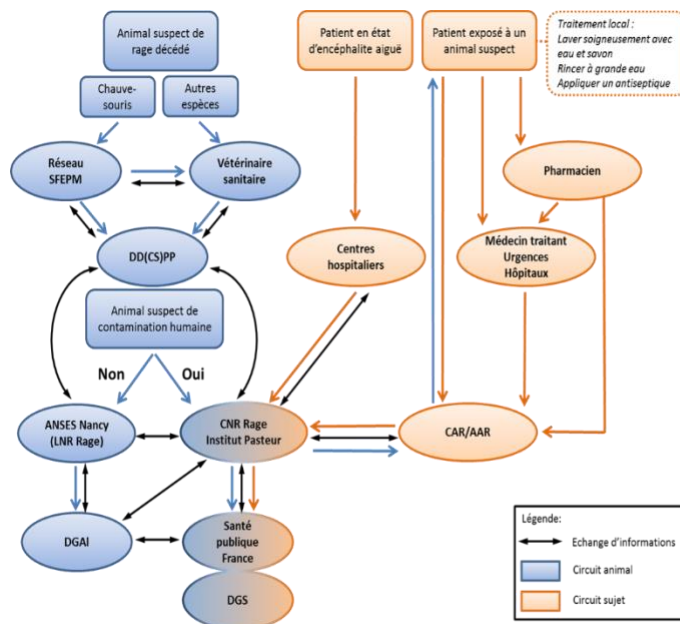


Figure 3 : Circuit de surveillance de la rage chez l'animal et de la prise en charge thérapeutique des expositions en France.



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

### 3.1.1 Circuit humain

#### 3.1.1.1 Suspensions de rage humaine

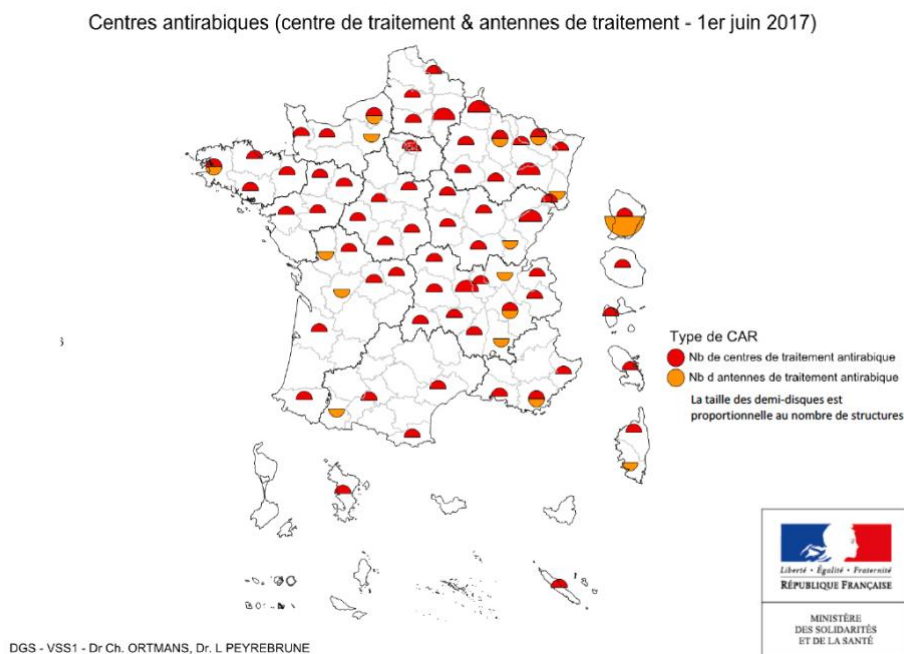
Le CNRR centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine (Fig. 2 et 3). Ces cas de suspicion sont communiqués directement au CNRR par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux voire internationaux. Ces suspicions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

#### 3.1.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

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

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

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



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

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

### 3.1.2 Circuit animal

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

Le CNRR réalise régulièrement des enquêtes "satisfactions-clients" afin d'apprécier la qualité de ses services et de ses prestations auprès de l'ensemble des LVD et des DDPP (ou DDCSPP). La dernière enquête concerne la période 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 2024, le CNRR a reçu 14 demandes de diagnostic de rage humaine pour des patients pris en charge dans des centres hospitaliers français. Pour 5 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.**

**Dans les cas où la suspicion de rage est maintenue 5 à 7 jours d'évolution clinique après la première prise d'échantillons, le CNRR recommande de renouveler la prise d'échantillons (3 salives et une biopsie cutanée) et d'y ajouter un prélèvement de sérum pour un titrage antirabique (sauf, pour ce dernier type de prélèvement, dans les cas où le patient a déjà reçu une dose de vaccination antirabique).**

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. 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.

Le diagnostic de rage positif a été réalisé en 2024 chez 3 patients hospitalisés en réanimation à Cayenne dans un tableau de paralysie progressive ascendante. Ceci porte le total de cas humains de rage confirmés au laboratoire à 29 cas depuis 1970 (0,53 cas par an en moyenne), sans évolution notoire (Tableau IV).

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

Année	Sexe	Age (an)	Pays	Animal
1970	M	3	Niger	Chat
1973	M	10	Gabon	Chien
1976	M	5	Gabon	Chien
1976	M	18	Algérie	Chien
1976	M	28	Maroc	?
1976	M	10	Algérie	Chien
1977	M	2	Gabon	Chien
1977	M	4	Maroc	Chien
1979	F	57	Egypte	Chien
1979	M	36	Egypte	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
2024	M	51	Guyane	Chauve-souris ?
2024	M	43	Guyane	Chauve-souris ?
2024	M	23	Guyane	Chauve-souris ?

Ces trois patients, âgés respectivement de 51, 43 et 23 ans, venaient d'« Eau Claire », un site d'orpaillage illégal situé dans la commune de Maripasoula, en Amazonie française. De nombreuses

personnes de ce site vivent dans des conditions précaires et rapportent être régulièrement mordues par des chauves-souris hématophages (habitats en majorité sans fenêtre et porte et absence de protection par des moustiquaires). Deux des trois patients ont rapportés avoir été mordus par une chauve-souris 2 semaines environ avant l'apparition de leurs symptômes. Les patients ont tous présenté un déficit moteur ascendant débutant aux membres inférieurs associé à un déficit sensitif. Ils ont été pris en charge par le centre de soins de proximité puis transférés au Centre Hospitalier de Cayenne. Leur état clinique s'est dégradé secondairement avec apparition d'une altération de la conscience et de défaillance respiratoire nécessitant une intubation et ventilation mécanique. Le décès est survenu chez les trois patients 16 à 20 jours après le début des symptômes. Des prélèvements *intra-vitam* ont été reçus pour un seul des trois patients et le diagnostic de la rage a été réalisé en *post-mortem* sur biopsie cérébrale pour les trois patients.

### 3.2.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

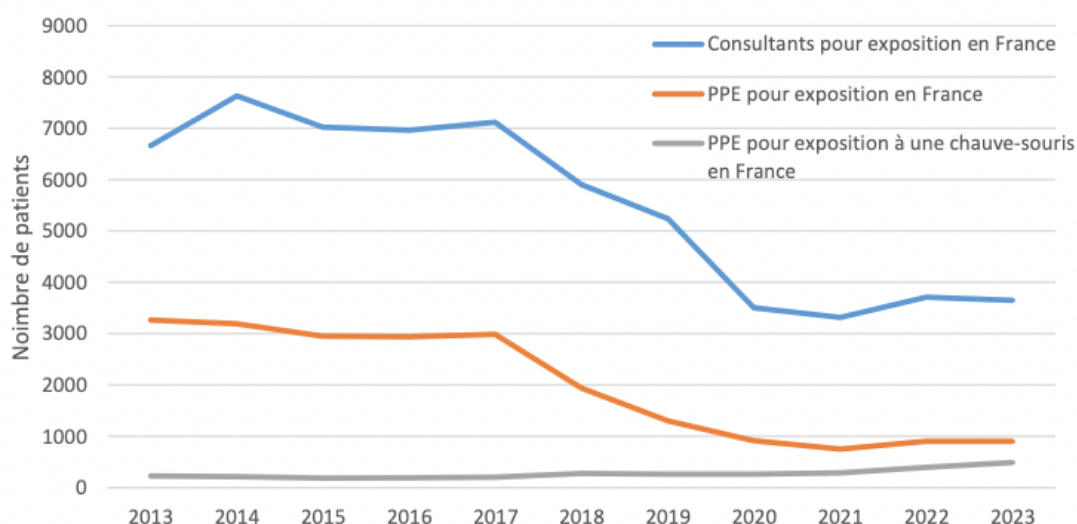
Le Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France en 2023 a été communiqué le 2 septembre 2024 et est disponible au lien suivant : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>.

Les données complètes pour l'année 2024 ne sont pas encore disponibles. Pour l'année 2023, 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 :

- 3021 patients ayant reçu une prophylaxie post-exposition (PPE) (50,4%).
- 2872 patients non traités (49,7%).
- 90 patients « de passage » (1,5%) 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 pour une exposition en France (Figure 5).

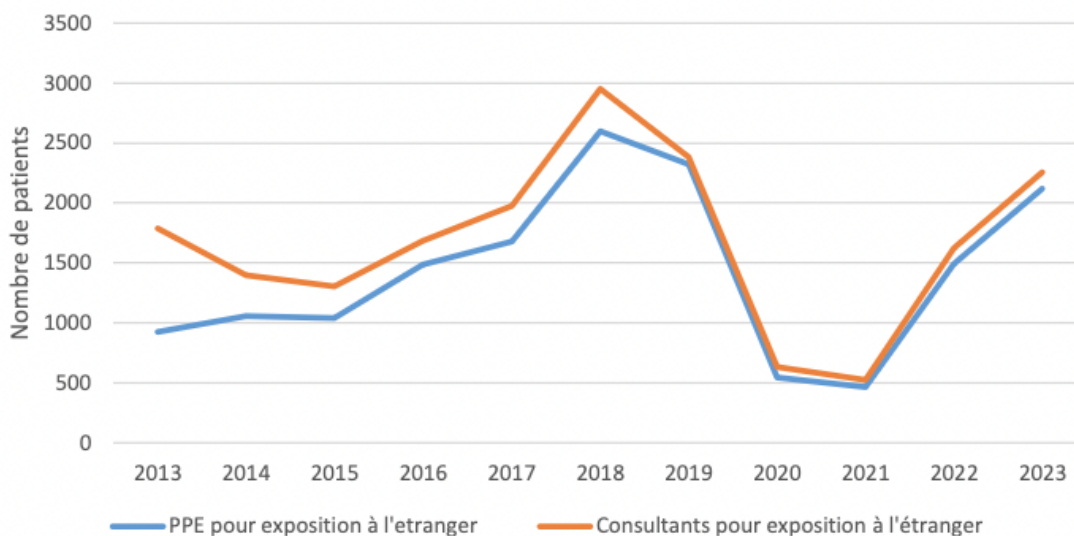
**Figure 5 : Evolution du nombre de patients consultant et recevant une PPE suite à une exposition en France (2013 à 2023)**



Le nombre de PPE délivrées à la suite d'une exposition en France est ainsi passé de 2295 en 2017 à 907 (-60%) en 2023. Si on exclut les PPE délivrées après une exposition à une chauve-souris, seules 415 PPE ont été délivrées pour une exposition en France en 2023. Les PPE prescrites pour les expositions aux renards ou aux rongeurs sur notre territoire sont anecdotiques (n=10) et les

prescriptions résiduelles concernent donc essentiellement des expositions à des animaux domestiques (justifiées pour certaines par un contexte d'importation illégale ou de surveillance vétérinaire impossible en Guyane). On note, en revanche, la poursuite de l'augmentation des consultations pour expositions survenues à l'étranger en 2023, qui retrouvent leur niveau pré-pandémique (Figure 6).

**Figure 6 : Evolution du nombre de patients consultant et recevant une PPE suite à une exposition à l'étranger (2013 à 2023)**



### 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 2024, le CNRR a reçu un total de 1340 prélèvements animaux correspondant à un volume d'activité en légère augmentation comparé aux deux années précédentes : +1% vs 2023 (n=1327) et +9,4% vs 2022 (n=1225).

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 2024, le CNRR a reçu et traité un total de **52 prélèvements d'animaux expédiés par les DDPP de France métropolitaine mais originaires de l'étranger** dont 24 en provenance des pays du Maghreb et 5 de Roumanie, 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 volants (cf cas de rage par lyssavirus EBLV-1 chez un chat domestique originaire du département de la Côte d'Or en mai 2020). En 2024, le CNRR a diagnostiqué une chauve-souris positive sur le territoire français pour le *Lyssavirus hamburg* (EBLV-1), de sous-type b, provenant de Sainte-Suzanne-et-Chammes (53). Cette chauve-souris avait été responsable d'une exposition humaine.

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 14 chauve-souris positives par l'intermédiaire du réseau de surveillance passive au cours de l'année 2024. Il s'agissait de sérotines communes diagnostiquées positives à *Lyssavirus hamburg* (EBLV-1), de sous-type a ou b (Source ANSES-Nancy).

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

### 3.3 Surveillance de la résistance des lyssavirus à la prophylaxie médicale - 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 de certaines espèces de 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 en particulier de nouvelles espèces de lyssavirus (isolées principalement de chauves-souris).

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 ERBZV (EURL-PH-2023-03). Le mandat de l'EURL ERBZV débutant au 01/01/2024 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), de **coordination de projets opérationnels** pilotes dans certains pays et de **plaidoyer** auprès des bailleurs et des acteurs nationaux et internationaux 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, OCEAC, etc.). Plus particulièrement des actions de recherche clinique sont menées en collaboration 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/>). 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 étroite 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. Enfin, les membres du CNR travaillent avec les autorités du **Tchad**, du **Togo** et de la **République Centrafricaine** à l'élaboration de leur plan national de contrôle de la rage en lien avec l'OMSA.

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

**Exposition à la rage des chauves-souris et pratiques de sécurité au sein d'une communauté de chiroptérologues français** (Bat rabies exposures and safety practices among a French bat handler community, soumis à Zoonosis and Public Health)



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 et 2024 en collaboration avec le Muséum National d'Histoire Naturelle (Julie Marmet) et l'Anses-Malzéville (Evelyne Picard-Meyer). Les questionnaires de 130 chiroptérologues du réseau CACCHI ont été analysés en 2024. La plupart des répondants (89,2 %) ont déclaré avoir subi au moins une morsure de chauve-souris depuis qu'ils ont commencé à manipuler des chauves-souris. La connaissance du risque de transmission du lyssavirus entre les chauves-souris et l'homme était élevée (82,3 % des personnes interrogées). Les mesures de prévention ont été mises en œuvre par la plupart des personnes interrogées : 83,1 % étaient vaccinés contre la rage et 80,8 % utilisaient systématiquement des gants pour manipuler les chauves-souris. Cependant, des écarts entre les recommandations et les pratiques ont été notés concernant le suivi sérologique post-vaccinal annuel et le recours à l'administration d'une prophylaxie post-exposition après les nouvelles expositions aux chauves-souris. Cette étude est une opportunité afin d'améliorer la formation des chiroptérologues du réseau CACCHI et de les sensibiliser au respect des mesures de prévention vis-à-vis du risque d'exposition aux lyssavirus des chauves-souris.

### **Etude des obstacles à une prise en charge adéquate chez les voyageurs exposés au risque de rage à l'étranger / PPE-travel**

Une étude multi-centrique a débuté en 2024 dans 12 centres antirabiques français afin d'identifier les obstacles à l'accès à la PPE chez les voyageurs français exposés à un animal potentiellement enragé dans un pays étranger. L'objectif secondaire de l'étude est d'analyser les obstacles identifiés en fonction du type de voyage (motif du voyage, pays, profil des voyageurs, conditions de voyages...) pour cibler les messages de sensibilisation. Début 2025, plus de 300 questionnaires de voyageurs ont déjà été recueillis et seront analysés dans le courant de l'année.

## 4. Alertes

---

Quatre diagnostics de rage (trois cas humains et un cas animal) ont été réalisés par le CNRR en 2024 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](mailto:cnrrage@pasteur.fr). Sont regroupés sous cette adresse les membres du CNRR de formation diverse : médecin, vétérinaire. 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](mailto:consrage@pasteur.fr).

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

Ces articles visent à informer les professionnels de santé au travers de revues spécialisées dans le diagnostic et à la prophylaxie de la rage dans un contexte épidémiologique changeant (cf. chapitre 6.2).

#### **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. Poujol - 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 (INHP) de Côte d'Ivoire en charge de l'organisation et de la coordination des soins liés à la rage en Côte d'Ivoire (Pr I. Tiembre, UFR Sciences Médicales Abidjan, Université de Cocody, sous-directeur de l'INHP, Abidjan, Côte d'Ivoire) 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/age/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 Voozаноo 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 2024. « Rage et lyssavirus : aspects épidémiologiques, réservoirs et prévention (H. Bourhy).
- Diplôme inter-universitaire (DIU) de Vaccinologie, Université Paris Cité, 1er février 2024. « Vaccination contre la rage » (P. Parize).
- Master Virologie, Université de Paris Cité – Cours Pasteur Virologie fondamentale, 23 Octobre 2024, « Rabies virus » (H. Bourhy).
- Master 2, MBPV « mécanismes moléculaires et cellulaires des interactions hôtes micro-organismes », Université Paris Sud, France, 29 octobre 2024. « Physiopathologie de la rage » (H. Bourhy).
- Master SEMHA « Surveillance épidémiologique des maladies humaines et animales ; CES Epidémiologie animale, Université de Montpellier-CIRAD, Montpellier, France, 26 Novembre 2024. « Le réseau d'épidémiosurveillance de la rage » (H. Bourhy).
- Diplôme inter-universitaire (DIU) dermatologie infectieuse et tropicale, Sorbonne Université, Paris, 28 novembre 2024. « Conduite à tenir devant une morsure animale » (P. Parize).

**Organisation d'un MOOC pour vaincre la rage (MOOC Rage) – Deuxième édition – 1<sup>er</sup> octobre 2024. 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/>). Animation et gestion de la communauté des étudiants du cours : P. Parize et G. Dias de Melo)**

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 ».

### **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 NGUYEN (CAR Reims),

KHATCHATOURIAN (CAR Cornouaille), CORBIN (CAR Clermont Ferrand), BERMEJO et HOEFLER (CAR Troyes) et PIEDAVENT (CAR Lorient) ont été formés en 2024.

### 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. Ce site est actualisé environ 2 fois par an (dernière actualisation en décembre 2024).

### 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 Nationale 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 publié (cf liste des publications).

## 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.

### 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 2024. Enfin, le CNRR contribue, en liaison avec le CCOMS Rage et avec l'EURL ERBZV à la surveillance et au contrôle de la rage en Europe et dans le monde :

- **Au niveau européen** : contribution à la surveillance de la rage en Europe, standardisation des techniques, essais inter-laboratoires, échange de données et collaborations avec les autres institutions nationales et européennes en charge de la rage, dans le cadre maintenant du nouveau mandat de l'EURL ERBZV qui a débuté au 1<sup>er</sup> janvier 2025.
- **Aide aux pays en développement, en particulier en Afrique et en Asie**, pour le contrôle et l'élimination de la rage par des actions de **formations** (cours et conférences sur la rage), de **coordination de projets opérationnels pilotes** dans certains pays et de **plaidoyer** auprès des bailleurs et des acteurs nationaux et internationaux 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, OCEAC, etc.). Les pays impliqués sont nombreux : **Cambodge, Côte d'Ivoire, Madagascar, Mali, République Centrafricaine, Tchad et Togo**. Ces aspects ont été traités dans le # 3.4. Ces actions contribuent à la diminution du fardeau de la rage dans ces pays et par voie de conséquence à la réduction du risque d'importation d'animaux enrégés en Europe et plus particulièrement en France.

### Enseignements internationaux

- **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 8ème édition a eu lieu au Zimbabwe en 2024. 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=32405](https://www.pasteur.fr/fr/enseignement/programmes-cours/cours-pasteur?id_cours=32405)). 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-trois participants ont ensuite été sélectionnés en provenance de 9 pays différents du sud de l'Afrique, et ont assisté aux activités du cours sur place au Zimbabwe 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.

- **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 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.

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

---

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

#### **Etude comparative de l'immunogénicité à long terme et de la « boostabilité » des schémas de prophylaxie post exposition antirabique par voie intradermique en 3 sessions et en 4 sessions – RESIST-3**

Depuis 2018, l'OMS recommande l'utilisation d'un schéma de prophylaxie post-exposition antirabique intradermique (ID-PPE) en trois sessions intitulé « Institut Pasteur du Cambodge ». Ce schéma, aussi immunogène que le schéma en 4 sessions précédemment recommandé, présente des avantages évidents en termes de réduction de durée et de coût, d'amélioration de l'observance et d'amélioration de l'accès à la PPE pour les personnes défavorisées. Cependant, il existe peu de données sur l'immunogénicité à long terme et la « boostabilité » de ce schéma. Cette étude a pour objectif de comparer la réponse immunitaire à long terme et la réponse anamnétique après un rappel vaccinal chez des personnes déjà vaccinées avec un schéma ID-PPE en 3 ou 4 sessions. Dans cette étude d'immunogénicité prospective, auto-contrôlée et comparative, nous avons mesuré les anticorps antirabiques neutralisants chez 181 personnes ayant reçu un schéma ID-PPE en 3 (n=101) ou 4 sessions (n=80) après avoir été mordues par un chien, 2, 5 ou 10 ans auparavant au Cambodge et à Madagascar. Le titrage des anticorps antirabiques neutralisants a été réalisé par séroneutralisation sur culture cellulaire à l'inclusion et 7 jours après une dose de rappel de vaccin antirabique. Tous les individus présentaient des titres en anticorps antirabiques neutralisants considérés comme protecteurs ( $\geq 0,5$  UI/mL) 7 jours après la dose de rappel quel que soit le schéma ID-PPE initial. De plus, il n'existait pas de différence entre les moyennes géométriques (GMT) des anticorps antirabiques à l'inclusion et à J7 entre les groupes ID-PPE 3 et 4 sessions. Dans cette étude multisite, menée en situation réelle au Cambodge et à Madagascar, nous avons montré que le schéma ID-PPE en 3 sessions garantit une immunogénicité à long terme robuste et permet l'induction d'une réponse anamnétique antirabique adéquate dans les 7 jours suivant un rappel vaccinal unique chez tous les participants, même 10 ans après la PPE initiale. Ces données soutiennent l'adoption du schéma ID-PPE 3 sessions par les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, en dissipant les incertitudes liées à l'immunogénicité à long terme.

- *Présentation orale acceptée aux Journées Nationales d'Infectiologie – juin 2025 Tours*

#### **Etude des obstacles à une prise en charge adéquate chez les voyageurs exposés au risque de rage à l'étranger/PPE - Travel**

Depuis l'élimination de la rage des renards roux en 2001, la France est officiellement indemne de rage chez les animaux terrestres non volants. Du fait de cette situation épidémiologique favorable et de l'accès facile et gratuit à la prophylaxie post-exposition (PPE) sur le territoire français, la rage humaine est devenue exceptionnelle, cependant depuis 2001, dix décès humains dus à la rage ont été recensés en France. La moitié de ces décès sont la conséquence d'une infection transmise par morsure d'un animal enragé dans un pays étranger lors d'un voyage, chez des personnes n'ayant pas bénéficié de PPE après cette morsure et ayant développé la rage au retour en France. Ces décès auraient pu être évités par une prise en charge post-exposition adéquate et notamment par l'administration d'une PPE utilisant un schéma recommandé par l'OMS. L'objectif principal de cette étude est d'identifier les obstacles à l'accès à la PPE

chez les voyageurs français exposés à un animal potentiellement enragé dans un pays étranger. L'objectif secondaire de l'étude est d'analyser les obstacles identifiés en fonction du type de voyage (motif du voyage, pays, profil des voyageurs, conditions de voyages...) pour cibler les messages de sensibilisation. Les données sont recueillies par questionnaire délivrés aux personnes consultant dans un des 12 centres antirabiques investigateurs après exposition à un animal potentiellement enragé à l'étranger. Plus de 300 questionnaires ont été recueillis en 2024 et seront analysés courant 2025.

### **Exposition à la rage chez les voyageurs internationaux : L'expérience d'une seule clinique de voyage à Paris**

La rage est une zoonose évitable par la vaccination qui cause des milliers de décès chaque année, principalement en Asie et en Afrique, et les chiens sont la principale source de cas humains. Bien que la rage soit rare chez les voyageurs internationaux, l'exposition à la rage est relativement fréquente et le nombre de voyageurs cherchant un traitement post-exposition pourrait augmenter à mesure que les voyages internationaux se multiplient. Nous avons cherché à mieux comprendre les caractéristiques des voyageurs exposés à la rage à l'étranger, afin de leur donner des conseils ciblés et de les vacciner contre la rage lors des consultations pré-voyage. Au cours de la période 2018-2022, nous avons étudié tous les voyageurs de retour qui ont fréquenté une seule clinique de voyage à Paris, en France, pour des expositions animales à l'étranger et nécessitant une prophylaxie post-exposition à la rage (n = 2916). Au cours de cette période, 2916 voyageurs ont été inclus, et 59,7 % des expositions ont eu lieu en Asie du Sud-Est (principalement en Thaïlande et en Indonésie) et en Afrique du Nord. Les chiens étaient principalement responsables des expositions, mais les animaux impliqués variaient considérablement en fonction de la région visitée et de l'âge du voyageur. Les expositions aux singes ont été plus fréquemment rapportées en Asie, et les expositions aux chats en Afrique du Nord et chez les enfants. Les expositions ont été signalées comme non provoquées dans 22,9 % des cas, et 91 % des voyageurs n'avaient pas reçu de vaccins antirabiques avant leur départ.

- *Rabies exposure in international travellers: Experience from a single travel clinic in Paris, France, 2018-2022. Hochedez P, Jidar K, Taieb F, Itani O, Benabdelmoumen G, Parize P, Bourhy H, Consigny PH, Poujol P. Travel Med Infect Dis. 2025 Mar-Apr;64:102821. doi: 10.1016/j.tmaid.2025.102821. Epub 2025 Feb 22. PMID: 39993516*

### **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. Durant les années précédentes, nous avons démontré le potentiel de d'anticorps monoclonaux humains neutralisant le virus de la rage dans une nouvelle approche thérapeutique. En 2024, l'unité LyEN en association étroite avec le CNRR et le CCOMS Rage a poursuivi ses travaux sur la thérapie de la rage. Dans un premier temps nous avons comparé la signalisation intracellulaire induite par les souches de terrain de virus rabique avec une souche vaccinale (SAD) et détaillé l'implication de la signalisation médiée par les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires intra-cytoplasmique de type RIG-I dans la réponse à l'interféron.

Dans un deuxième temps, nous avons identifié, à partir d'un criblage d'une chimiothèque de 30 000 composés, des dérivés de phtalazinone comme inhibiteurs puissants de l'infection par le RABV et, plus largement, des infections par les Lyssavirus et même d'autres familles de Mononegavirales. En combinant des expériences *in vitro*, la modélisation structurelle, le docking *in silico* et des essais *in vivo*, nous avons démontré que les dérivés de phtalazinone inhibent fortement l'infection par les Lyssavirus en agissant directement sur le complexe de réplication du virus, et avec des effets notables en retardant l'apparition des signes cliniques dans notre modèle de souris.



- Aouadi W, Najburg V, Legendre R, Varet H, Kergoat L, Tangy F, **Larrous F**, Komarova AV, Bourhy H. Comparative analysis of rabies pathogenic and vaccine strains detection by RIG-I-like receptors. *Microbes Infect.* 2024 May-Jun;26(4):105321. doi: 10.1016/j.micinf.2024.105321. Epub 2024 Mar 9. PMID: 38461968
- Perraud V, Vanderhoydonck B, Bouvier G, Dias de Melo G, Kilonda A, Koukni M, Jochmans D, Rogée S, Ben Khalifa Y, Kergoat L, Lannoy J, Van Buyten T, Izadi-Pruneyre N, Chaltin P, Neyts J, Marchand A, **Larrous F**, **Bourhy H**. Mechanism of action of phthalazinone derivatives against rabies virus. *Antiviral Res.* 2024 Apr;224:105838. doi: 10.1016/j.antiviral.2024.105838. Epub 2024 Feb 18. PMID: 38373533

## Evaluation du risque lié à deux nouveaux lyssavirus de chauves-souris circulant en Europe

Parmi les lyssavirus, le virus de la chauve-souris du Caucase occidental (WCBV) et le lyssavirus de la chauve-souris de Lleida (LLEBV) suscitent des inquiétudes, car leur divergence avec le virus de la rage entraîne une inefficacité des agents prophylactiques disponibles. Ces deux virus ont été décrits chez la chauve-souris *Miniopterus schreibersii*. Nous avons étudié la distribution européenne du WCBV et du LLEBV en analysant des sérums de *M. schreibersii* dans huit pays, et nous avons trouvé des preuves sérologiques largement répandues et des taux de positivité allant jusqu'à 70 %. Nous avons évalué la létalité intramusculaire des isolats de type sauvage chez des hamsters syriens. Le WCBV a induit une létalité de 100 % et une maladie clinique compatible avec la rage furieuse. Tous les animaux infectés par le LLEBV sont restés sains pendant 40 jours, bien qu'un individu ait été testé positif dans le cerveau. Nous avons confirmé l'absence de pathogénèse induite par le LLEBV injecté par voie intramusculaire chez la souris. Les hamsters infectés ont développé des anticorps dès le septième jour, quels que soient le virus et le résultat clinique. Cette étude met en évidence la large circulation du WCBV et du LLEBV en Europe et suggère des différences dans la neuro-invasivité et/ou la pathogénèse qui sont cruciales pour l'évaluation des risques.

- Leopardi S, **Dacheux L**, Serra-Cobo J, Abraham Á, Bajić B, **Bourhy H**, Bücs SL, Budinski I, Castellan M, Drzewniokova P, Dundarova H, Festa F, Kergoat L, Leuchtman M, López-Roig M, Pontier D, Priore MF, Robardet E, Scaravelli D, Zecchin B, Lanszki Z, Görföl T, Kemenesi G, De Benedictis P. European distribution and intramuscular pathogenicity of divergent lyssaviruses West Caucasian bat virus and Lleida bat lyssavirus. *iScience.* 2025 Jan 2;28(2):111738. doi: 10.1016/j.isci.2024.111738. eCollection 2025 Feb 21. PMID: 39898037

## 6.2 Liste des publications et communications de l'année 2024, 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)

- Jean-Luc Angot, Véronique Bachy, Gérard Basso, Pierre Bégué, **Hervé Bourhy**, Moncef Bouzouaya, Jeanne Brugère-Picoux, Yves Buisson, Arnaud Chatry, Jean-Philippe Chippaux, Bruno Chomel, Patrick Choutet, Loïc Favennec, Jacques Frottier, Jean-Michel Hascoët, Rémi Ksas, Sébastien Larréché, Alexis Lécu, Mohamed Mammeri, Alain Philippon, Emmanuel Risi, Serge Rosolen. Zoonotic and traumatic risks linked to children's contact with non-traditional companion animal (NTCA). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* May 2024, 208 (5), pp.548-570.

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

- Perraud V, Vanderhoydonck B, Bouvier G, Dias de Melo G, Kilonda A, Koukni M, Jochmans D, Rogée S, Ben Khalifa Y, Kergoat L, Lannoy J, Van Buyten T, Izadi-Pruneyre N, Chaltin P, Neyts J, Marchand A, **Larrous F**, **Bourhy H**. Mechanism of action of phthalazinone derivatives against rabies virus. *Antiviral Res.* 2024 Apr;224:105838. doi: 10.1016/j.antiviral.2024.105838. Epub 2024 Feb 18. PMID: 38373533
- Aouadi W, Najburg V, Legendre R, Varet H, Kergoat L, Tangy F, **Larrous F**, Komarova AV, **Bourhy H**. Comparative analysis of rabies pathogenic and vaccine strains detection by RIG-I-like receptors. *Microbes Infect.* 2024 May-Jun;26(4):105321. doi: 10.1016/j.micinf.2024.105321. Epub 2024 Mar 9. PMID: 38461968

## Conférences nationales et internationales sur invitation

- La rage, zoonose emblématique de l'approche « One Health ». Hervé Bourhy , HUMANIMAL, Relations humain-animal : mêmes maladies, même environnement et même sensibilité ? 17 & 18 octobre 2024, Maisons-Alfort
- Eco-epidemiological studies on zoonotic viruses. Hervé Bourhy. « Plus de soixante-dix ans de recherche sur les chauves-souris dans le réseau des parcs naturels. Écologie, épidémiologie et changement climatique dans les gouffres de Daví et d'Esquerrà. 24 octobre 2024. Barcelone, Espagne.
- Actualités de la rage, Hervé Bourhy. Les XVIIèmes Journées Nationales & Vèmes Journées Internationales de Microbiologie «Global Health, Shared Responsibility». 15 - 17 Novembre 2024 - Hammamet, Tunisie

## 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 2024, 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 finalisée par le CNRR en 2024 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 a permis 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. (*manuscrit soumis à Zoonosis and Public Health*)

## 8. Programme d'activité pour les années 2025-2026

---

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

Du fait de 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. Ainsi au cours de l'année 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 l'année-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 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 chez l'homme ou chez l'animal 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 l'année 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 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.

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.

Enfin, la 13ème journée des CAR organisée par le CNRR sera organisée 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.

## 8.6 Activités de recherche en lien avec le CNRR

Le CNRR poursuivra en 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,
- 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
- Poursuite de la thématique sur la thérapie de la rage (utilisation d'anticorps monoclonaux humains neutralisant la glycoprotéine de la rage)
- Compréhension de la dynamique de persistance et de diffusion de la rage canine en Afrique
- Analyse des lyssavirus de chauves-souris
  - Analyse des mécanismes d'infection en modèle cellulaire et analyse des facteurs moléculaires impliqués dans le saut d'espèce.

# 1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

---

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

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

### 1. Expertise

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

### 2. Conseil

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

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

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

### 4. Contribution à l'alerte

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

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

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

NA

## 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 depuis juillet 2024 par le Dr Vet Said Mougari Dr Vét. 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 plus spécifiquement en charge les activités de conseil, de coordination et de formation des médecins des CAR, d'analyse des pratiques concernant la prophylaxie de la rage humaine en France et de recherche clinique sur les protocoles de vaccination.

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

## 1.4 Effectif par catégorie de fonction

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

*Abréviation : ETP = équivalent temps plein*

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



## 1.5 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, Said MOUGARI (docteur vétérinaire) 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 (Said MOUGARI) et 0,4 ETP (Perrine PARIZE).

## 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.

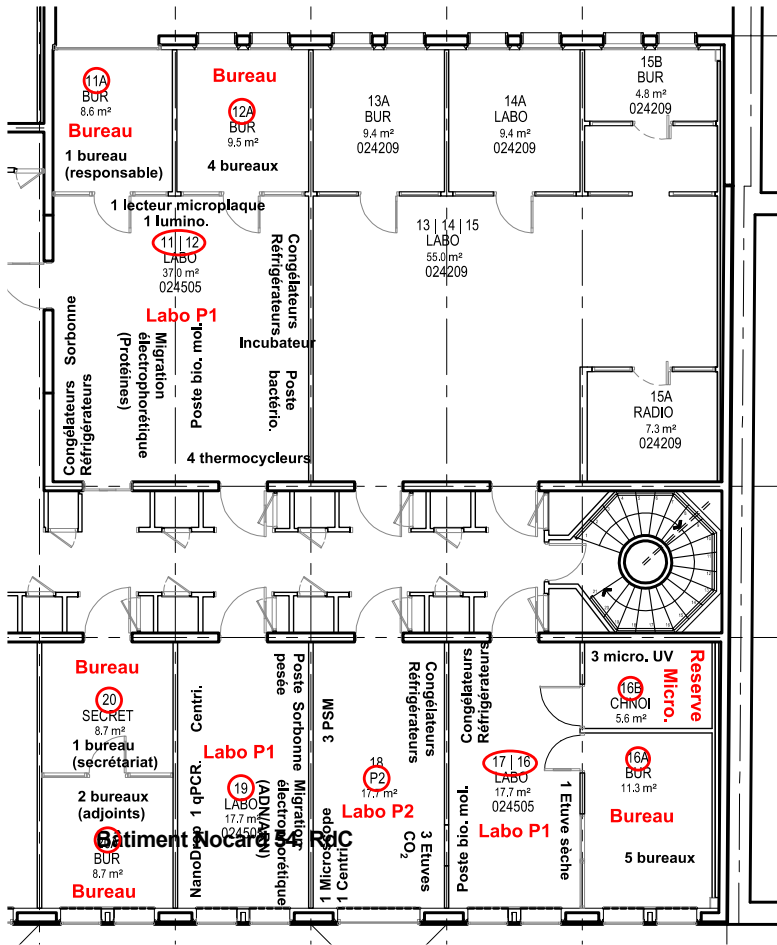
### ***Locaux administratifs :***

- 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.



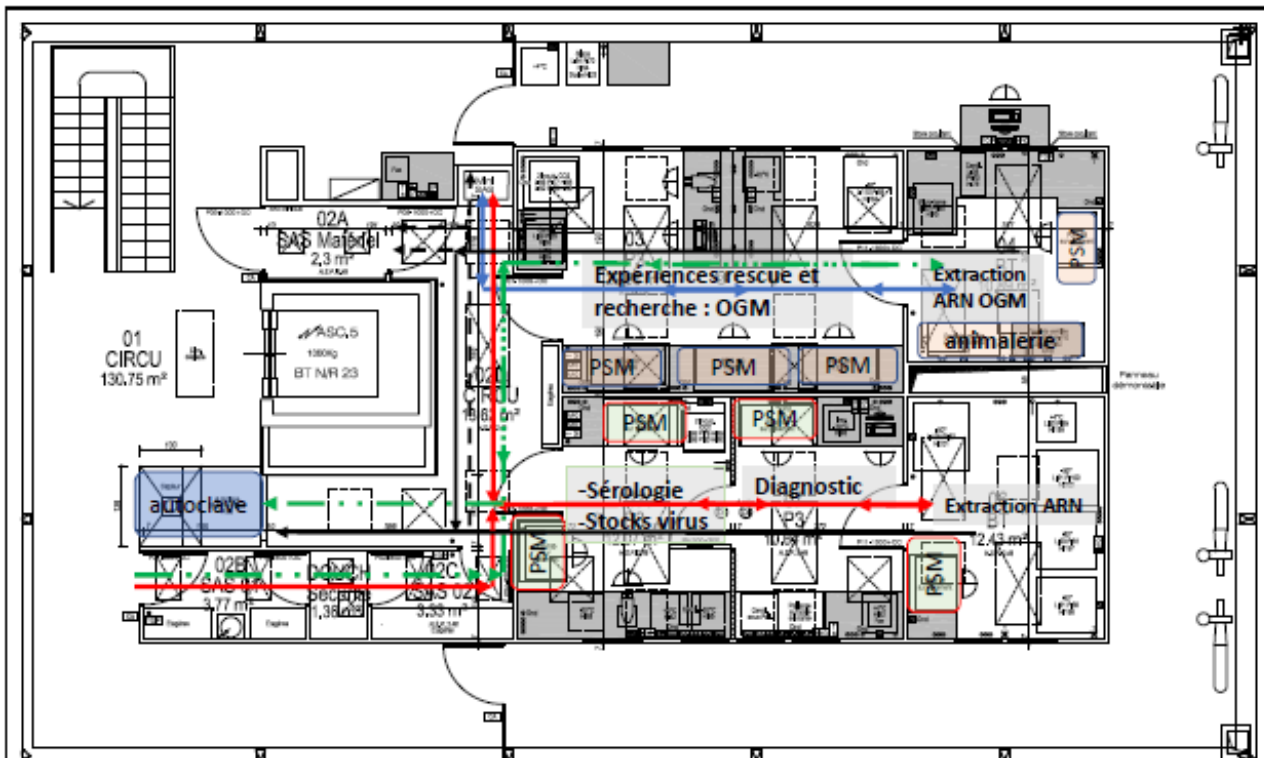
Bâtiment Lwoff 22, 1<sup>er</sup> étage (laboratoire principal)



Bâtiment Lwoff 1<sup>er</sup> 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 CO<sub>2</sub>
- 2 conteneurs à azote liquide
- 4 microscopes à immunofluorescence
- 2 lecteurs de microplaques (dont 1 de luminescence)
- 3 microscopes inversés
- 7 centrifugeuses (dont 4 réfrigérées)
- 4 thermocycleurs (dont 1 appareil de PCR en temps réel)
- 1 spectrophotomètre (Nanodrop)
- Générateurs et cuves à électrophorèse

### *Moyens extérieurs à la structure / Structures transversales*

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

## 1.10 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 2024, 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 2024. 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).

Le dernier audit de surveillance a été réalisé les 15-17/11/23 et a permis de maintenir cette accréditation. En 2024, l'ensemble des diagnostics de rage humaine a été réalisé en utilisant les techniques accréditées.

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 le 12-13 mars 2024 et a permis de maintenir cette accréditation. En 2024, 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 2024

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 2024 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)
- 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, et ensuite si la qualité des ARN le permet 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 séroneutralisation sur culture cellulaire (RFFIT) (dans le cadre de l'accréditation) ou par une technique immuno-enzymatique (ELISA) (Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad) (de manière exceptionnelle hors du cadre de l'accréditation). Le titrage des anticorps antirabiques sériques est effectué à titre gratuit pour les agents de l'Etat (personnel concerné des Directions Départementales de la Protection des Populations, etc.). Il n'est pas facturé non plus et dans le cadre du suivi sérologique nécessaire suite à une prophylaxie de pré et/ou de post-exposition pour certaines catégories de patients, tel que rappelé dans l'avis et le rapport du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) du 22 février 2013, relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage (voyageurs, professionnels, chiroptérologues) (disponible à l'adresse <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=316>).

Le CNRR assure ainsi les contrôles sérologiques des chiroptérologues conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) (avis du CSHPF du 8 juin 2001 concernant les "Recommandations pour limiter l'exposition du public aux virus de la rage des chauves-souris" publié dans le BEH N°39 de 2001 disponible à l'adresse <http://www.SPF.sante.fr/beh/2001/39/index.htm> et avis du CSHPF du 14 janvier 2005 concernant les "Recommandations relatives à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine" disponible à l'adresse [www.hcsp.fr/explore.cgi/r\\_mt\\_140105\\_rage.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/r_mt_140105_rage.pdf)), et conformément à l'avis et au rapport du HCSP du 22 février 2013 cités précédemment. Les sérums sont envoyés par des laboratoires de biologie médicale. Des titrages sont aussi effectués pour les besoins d'enquêtes menées sur les patients du CAR de l'Institut Pasteur. Enfin, le CNRR reçoit et analyse également des sérums dans le cadre de sa participation à des essais inter-laboratoires internationaux pour les techniques ELISA et RFFIT.

## 2.6 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><b>Méthode manuelle</b> de type qualitatif</p> <p>Détermination phénotypique, après culture – Principe général des techniques :</p> <p>-</p> <p>Immunochromatographie - Immunofluorescence</p>	Accréditée mars 2014 Accréditation initiale
BM MG01	Recherche, identification (détection) et/ou détermination de la concentration d'antigènes spécifiques d'agents infectieux Type d'agents : virus (Lyssavirus)	Cerveau, biopsie cérébrale	<p>Méthode immunologique <b>manuelle</b> de type qualitatif et/ou quantitatif</p> <p>Principe général des techniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immuno-enzymatique (ELISA et dérivées),</li> <li>- Immunoblotting,</li> <li>- Immunofluorescence,</li> <li>- Agglutination (VDRL, TPHA),</li> <li>- Fixation du complément,</li> <li>- Immunoprécipitation,</li> <li>- Radio-Immunoanalyse (RIA)</li> </ul>	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, ...)</p> <p>Equipement: Thermocycleur n°IP 10800320</p>	Extension Accréditée mars 2018
BM VB03	Recherche, identification (détection) et/ou détermination de la concentration d'anticorps spécifiques contre des agents infectieux	Liquide(s) biologique(s) d'origine humaine : sérum, plasma, LCR	<p>Méthode immunologique <b>manuelle</b> de type qualitatif et/ou quantitatif</p> <p>Principe général des techniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immuno-enzymatique (ELISA et dérivées),</li> <li>- Immunoblotting,</li> </ul>	Ajout Accrédité 2020



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