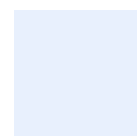


RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2026

Année d'exercice 2025

CNR Rage



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

Résumé analytique	5
Faits marquants	5
Executive summary.....	6
1. Missions et organisation du CNR	7
Organigramme	7
Mission et Organisation	7
Démarche Qualité	7
2. Activités d'expertise	9
2.1 Evolution des techniques	9
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse.....	9
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	9
2.4 Collections de matériel biologique.....	10
2.5 Activités d'expertises.....	10
2.6 Activités de séquençage	13
3. Activités de surveillance	16
3.1 Description du réseau de partenaires	17
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections.....	19
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	22
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	23
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance.....	23
4. Alertes	25
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	25
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	25
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires.....	27
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)	28
6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR	29
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	29
6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	30
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux ____	33
8. Programme d'activité pour les années 2026-2027	34
8.1 Du diagnostic au rôle d'alerte : le CNRR comme maillon initial de la surveillance de la rage	34
8.2 Diagnostic de la rage en France : Rapidité, Fiabilité et Qualité	34
8.3 Contribution à la surveillance et rôle d'alerte : le CNRR comme maillon essentiel pour l'alerte	34
8.4 Conseil	35
8.5 Lien avec le Laboratoire européen de référence en santé publique pour les pathogènes viraux émergents zoonotiques et transmis par les rongeurs	35
8.6 Activités de recherche en lien avec le CNRR.....	36
1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR	37
1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés.....	37

1.2	Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	37
1.3	Effectif par catégorie de fonction.....	38
1.4	Personnel technique	38
1.5	Personnel cadre	38
1.6	Locaux et équipements	39
1.7	Collections de matériel biologique.....	41
1.8	Démarche qualité du laboratoire	42
2.	Annexe 2 : Capacités techniques du CNR	44
2.1	Liste des techniques de référence	44
2.2	Techniques de diagnostic <i>post-mortem</i> de rage (animale et humaine)	44
2.3	Techniques de diagnostic <i>intra-vitam</i> de la rage humaine	44
2.4	Typage des isolats	44
2.5	Sérologie	45
2.6	Liste des techniques recommandées par le CNR	45
3.	Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques)	48
3.1	Permanence du CNR	48
3.2	Autorisations MOT	48
3.3	Autorisations d'exercer la biologie médicale	48
3.4	Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo	48
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.....	48
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	49
3.7	Autres remarques à destination du comité des CNR	49
4.	Annexe 4: DPI Hervé Bourhy	50

RESUME ANALYTIQUE

Faits marquants

Missions de surveillance épidémiologique et d'alerte

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

En 2025 le CNRR a investigué :

- 1287 suspicions de rage animale responsables d'expositions humaines : 2 cas de rage mis en évidence chez des chauve-souris (*Eptesicus serotinus*) originaires du Cher.
- 13 suspicions de rage humaine : 2 diagnostics de rage humaine positifs (Avignon en janvier 2025 et Perpignan en septembre 2025).

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 2025 compte tenu de l'identification de deux chauve-souris positives sur le territoire métropolitain et 2 cas de rage humaine.

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 2024 paru en 2025 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>).

Les données sur la prophylaxie de la rage humaine en 2024 ont été marquées par l'augmentation nette des consultations et des PPE délivrées aux voyageurs. Cette tendance est expliquée essentiellement par une augmentation de prise en charge dans les CAR de patients exposés en Afrique du Nord. Ces données incitent à poursuivre la sensibilisation des voyageurs qui pourraient méconnaître les risques associés aux expositions aux animaux domestiques qui persistent voire sont en augmentation dans cette région.

Organisation de la 13^e journée internationale des CAR, Institut Pasteur, 19 novembre 2025.

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 et le laboratoire européen de référence pour les virus zoonotiques émergents et transmis par les rongeurs :EURL-PH-ERZV) : au niveau européen, en Afrique et en Asie, en collaboration avec des organisations internationales (OMS, OMSA, FAO, ECDC, 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:

1287 suspected cases of animal rabies responsible for human exposure including 2 cases of rabies confirmed in bats (*Eptesicus serotinus*) originating from the Cher department.

13 suspected cases of human rabies including 2 **positive diagnoses of human rabies** in patients (Avignon in January 2025 and Perpignan in September 2025).

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 2025, given the identification of two positive bats and two cases of human rabies in the metropolitan area.

The CNRR typed the 4 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 2024 published in 2025 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/activity-reports>).

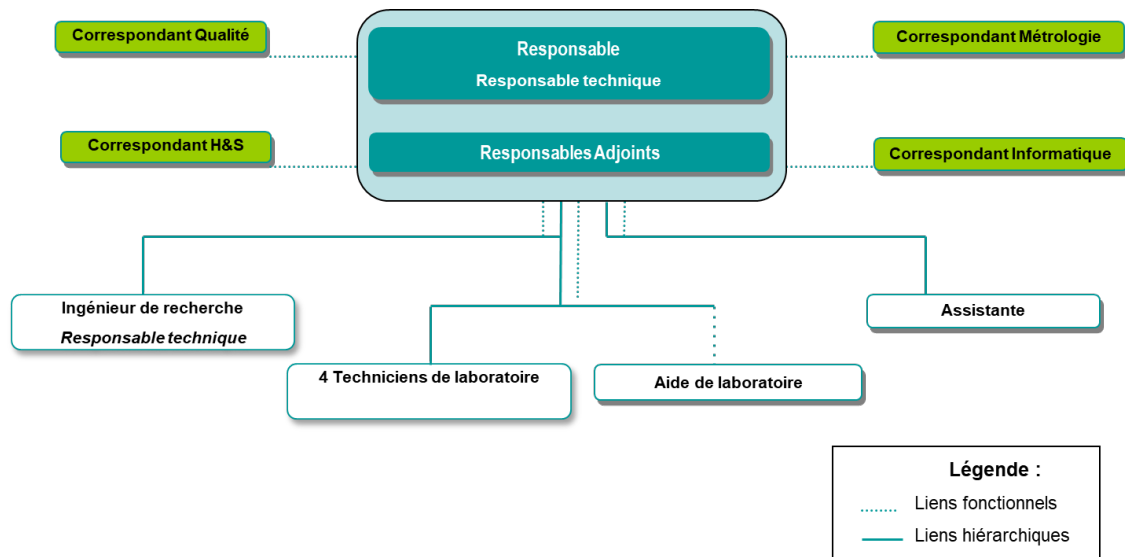
Data on human rabies prophylaxis in 2024 showed a sharp increase in consultations and PPEs issued to travelers. This trend is mainly explained by an increase in the number of patients exposed in North Africa being treated in ARCs. These data encourage continued awareness-raising among travelers who may be unaware of the risks associated with exposure to domestic animals, which persist and are even increasing in this region.

Organization of the 13th International meeting of the antirabies centers, Institut Pasteur, November 19, 2025.

Contribution to international surveillance networks (in liaison with the WHO Collaborating Center for Reference and Research on Rabies: WHOCC Rabies and the European Reference Laboratory for Emerging and Rodent born Zoonotic Viruses (EURL-PH-ERZV): in Europe, Africa and Asia, in collaboration with international organizations (WHO, WOAHA, FAO, ECDC, Global Alliance for Rabies).

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme



Responsable : Hervé Bourhy

Responsables adjoints : Perrine Parize et Said Mougari

Responsable Technique : Florence Larrous et Said Mougari

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 2025. 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>). 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 renouvellement a été réalisé en avril 2025 et a permis de maintenir cette accréditation. En 2025, 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. En 2025, le CNRR a participé à deux essais d'évaluation externe de la qualité couvrant l'ensemble de ces techniques accréditées.

La première évaluation a été effectuée en décembre 2025 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 ». Un deuxième essai inter-laboratoire a également été réalisé en décembre 2025, dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire de diagnostic vétérinaire de l'Université d'État du Kansas (USA), et a porté sur la quatrième technique relative aux sérums humains, accréditée en 2023. Les résultats obtenus ont confirmé la faisabilité et la bonne performance de cette technique sur les sérums testés dans le cadre de cet essai, montrant une concordance satisfaisante avec les résultats des autres laboratoires participants.

Le CNRR explore d'autres perspectives pour l'année 2026, notamment en matière d'organisation d'essais interlaboratoires en sérologie. L'acceptation du projet EU Reference Laboratory for Public Health in the field of Emerging, Rodent-borne and Zoonotic Viral Pathogens (EURL ERZV – EURL-PH-2023-03), incluant l'Unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie qui héberge le CNRR, ainsi qu'un partenariat potentiel avec l'Université du Missouri, devraient permettre une participation active du CNR à l'organisation de ce type d'essais interlaboratoires.

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 2025 du CNR s'est organisée comme suit :

Étapes 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)	14 mars 2025	NA
Revue de direction LRE-MS	24 Juin 2025	NA
Audit surveillance et extension renouvellement (LREMS, section SH 15189)	14-18 avril 2025	3 ENC sur l'ensemble du LREMS
Audit de surveillance R6 S2 (CNR Rage, section LAB 17025)	23-24 avril 2025	5 ENC pour le CNR Rage
Audit interne technique (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025)	16 janvier 2025	3 ENC
Audit interne qualité (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025)	28 novembre 2025	1 ENC

Perspectives 2026:

Étapes clés	Prévision de réalisation
Revue qualité (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025)	27 mars 2026
Revue de direction LRE-MS	Juillet 2026
Audit surveillance (LREMS, section SH 15189)	Mars 2027
Audit de surveillance R7 S4 (CNR Rage, section LAB 17025)	Décembre 2026
Audits internes qualité et technique	2026 et avril 2026 (LREMS, section SH 15189 ; CNR Rage, section LAB 17025)

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

2. Activités d'expertise

2.1 Evolution des techniques

Aucune activité de ce type en 2025.

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 2025.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Aucune activité de ce type en 2025.

2.4 Collections de matériel biologique

Distribution de souches

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

L'unité LyEN contribue aussi au projet européen «European Virus Archive GLOBAL (EVAg)», Thème: H2020-INFRAIA-01-2018-2019, coordonné par le Pr Bruno Coutard, Université d'Aix-Marseille, Marseille, France (<http://www.european-virus-archive.com>). Ce consortium comprend un groupe international de 37 laboratoires répartis dans le monde entier, y compris les Amériques, l'Afrique et l'Asie, partageant chacun le même intérêt pour la génération d'une collection virale internationale. EVAg a pour objectif de répondre aux besoins des scientifiques, dans le monde entier, en générant une collection authentifiée de virus animaux, humains et de plantes, facilement accessible à tous les laboratoires qui satisfont aux normes éthiques, de sûreté et de sécurité. Dans le cadre de ce programme et en collaboration avec d'autres centres collaborateurs de l'OMS et de l'OMSA (AHPLA et Friedrich Loeffler Institute), l'unité LyEN propose 40 isolats et souches comprenant des virus vaccinaux et de référence et 12 produits dérivés (ARN génomiques et plasmides d'expression) qui sont désormais inclus dans le catalogue d'EVAg et 3 d'entre eux ont été échangés avec des institutions étrangères pendant la période de ce rapport. La totalité de ces isolats est historique (antérieure au mandat du CNR 2017-2021) et est issue d'activités de diagnostic ou de collaborations avec des pays étrangers et donc non couverte par le mandat actuel du CNRR.

Distribution de prélèvements et sérums de référence

En 2025, 4 souches de virus rabique (correspondant aux différents cas positifs diagnostiqués, animal ou humain), 165 sérums et 70 autres produits biologiques ont été incorporées à la collection du CNRR.

Aucun prélèvement, sérum de référence ou souche n'a été distribué par le CNRR en 2025.

2.5 Activités d'expertises

Chez les animaux suspects de contamination humaine

En 2025, le CNRR a reçu un total de 1287 prélèvements animaux correspondant à un volume d'activité en légère diminution comparé aux deux années précédentes : -3.9% vs 2024 (n=1340) et -3% vs 2022 (n=1327) (Tableau I).

Parmi les **1287** prélèvements animaux réceptionnés au CNRR en 2025 (Tableau I ; Tableau AI), **1268 échantillons étaient originaires de France métropolitaine**, **19 prélèvements étaient originaires des départements d'outre-mer** (Tableau II). Enfin, parmi les 1287 prélèvements réceptionnés, **50 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 2025

	RESULTATS			
	NEGATIFS	POSITIFS	IMPOSSIBLES	TOTAL
Animaux domestiques	1222		2	1224
Animaux sauvages	40	2	2	44
TOTAL	1280	2	4	1 268

Tableau II: Résultats des prélèvements en provenance de la France d'outre-mer reçus en 2025

FRANCE D'OUTRE-MER		RESULTATS		
		NEGATIFS	POSITIFS	TOTAL
GUYANE	chat	3	0	3
	Chien	12	0	12
REUNION	Chien	3	0	3
MARTINIQUE	Chat	1	0	1
TOTAL		19	0	19

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. Le CNRR n'a rien reçu dans ce cadre en 2025.

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 2025, 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 : **75,78% 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%; 71,4% en 2024) et 97,83% (contre 97,5% en 2024) **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. Deux chauves-souris a été diagnostiquée positives au laboratoire en aout 2025, avec des **délais de 3 et 5 jours ouvrés**, respectivement, pour le typage. Un total de **4 échantillons** (2 chauves-souris, 1 chat, 1 chien) parmi les 1287 prélèvements animaux reçus au CNRR en 2025 n’a pu être analysé, du fait de leur état à réception au laboratoire (absence de matière cérébrale ou prélèvement putréfié) (Tableau I). Dans ce cas de figure, la DDPP correspondante est immédiatement contactée afin qu’elle puisse informer rapidement les individus exposés.

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). 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 2025 (sur un effectif de 7 demandes conformes de diagnostic (cf. Tableau III).

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	
H25-0001	CH Avignon	1	1	1	1	1	Positif
H25-0002	CHU Epinal	1		1			Négatif
H25-0003	CHU Tenon	1	1	1			Annulé
H25-0004	CH Vandoeuvre	1					Annulé
H25-0005	CH Avignon	1					Annulé
H25-0006	CH Cayenne	3			1		Négatif
H25-0007	CH Epinal			1			Annulé
H25-0008	CH Gonesse	4					Annulé
H25-0009	CH Cayenne	3			1		Négatif
H25-0010	CH Perpignan	2	1	1	1		Positif
H25-0011	CH Villefranche	3		1	1		Négatif
H25-0012	CH Macon			1			Annulé
H25-0013	CH Bron	3	1		1		Négatif

*: les demandes annulées font suite à l’identification d’une autre étiologie ou à l’amélioration clinique du patient.

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.

Par ailleurs, dans le cadre de ses missions de Centre collaborateur de l'OMS, le CNRR peut être sollicité pour réaliser le diagnostic de la rage à partir de prélèvements humains transmis directement par des laboratoires étrangers, en situation de forte suspicion clinique. Il intervient ainsi en appui aux laboratoires européens et internationaux. À ce titre, en 2025, le CNRR a pris en charge l'analyse de prélèvements provenant d'un cas humain suspect de rage hospitalisé en Grèce.

Analyses sérologiques :

Un total de 59 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 2025 et analysé selon les techniques habituelles (cf. Annexe 2). Quatorze de ces prélèvements de sérum provenaient de patients pris en charge après une exposition à des chauves-souris ou de suivi de chiroptérologues.

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 2025 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 à Avignon et Perpignan, respectivement, et chez deux chauves-souris provenant du département du Cher ont été obtenus par séquençage à haut débit. Ces analyses ont permis de compléter l'analyse du gène de la nucléoprotéine virale obtenue rapidement 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 CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
* NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
* OUI	P2M
	NextSeq 500

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

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?	
<input type="checkbox"/> NON	Si NON, est-ce prévu ? A quelle échéance ?
û OUI	Le CNRR a séquençé les virus reçus dans le cadre du mandat 2023 et les a caractérisés (genre, espèce de lyssavirus et si virus rabique, rage selvatique ou rage canine et origine géographique) ce qui permet de mettre en place les mesures de santé publiques adéquates cotés humain et vétérinaire.

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

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

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

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

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

4

Aucune sélection, séquençage de tous les isolats.

Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences : génomes 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.

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 2025

- **13 demandes de diagnostic de laboratoire de la rage chez l'homme.** Sept étaient conformes aux exigences et recommandations du CNRR. Un total de 30 échantillons biologiques humains (16 salives, 3 sérums, 4 LCS et 6 biopsie cutanée et 1 biopsie cérébrale) a été reçu et analysé.
- **1287** prélèvements animaux, **dont 1268 originaires de France métropolitaine, 19 prélèvements originaires des départements d'outre-mer et 50 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 deux patients hospitalisés respectivement au CH de Avignon en janvier 2025 et au CH de Perpignan en septembre 2025.
- 2 cas de rage animale ont été confirmés au laboratoire chez deux chauves-souris (*Eptesicus serotinus*) originaire du Cher qui avaient été responsables d'une exposition humaine.

Sérologie

- Un total de 59 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 2025 ne sont pas encore disponibles. Pour l'année 2024, 62 CAR (sur un total de 70) ont directement transmis leurs données au CNRR. Un total de 6979 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 2024 et publiée dans le dernier Bulletin Epidémiologie et Prophylaxie de la rage humaine en France paru en 2025 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/rapports-d-activite>).
- En 2024, Les données sur la prophylaxie de la rage humaine en 2024 ont été marquées par l'augmentation nette des consultations et des PPE délivrées aux voyageurs. Cette tendance est expliquée essentiellement par une augmentation de prise en charge dans les CAR de patients exposés en Afrique du Nord. 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 2025 par le décès de 2 patients exposés en Afrique du Nord.

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).

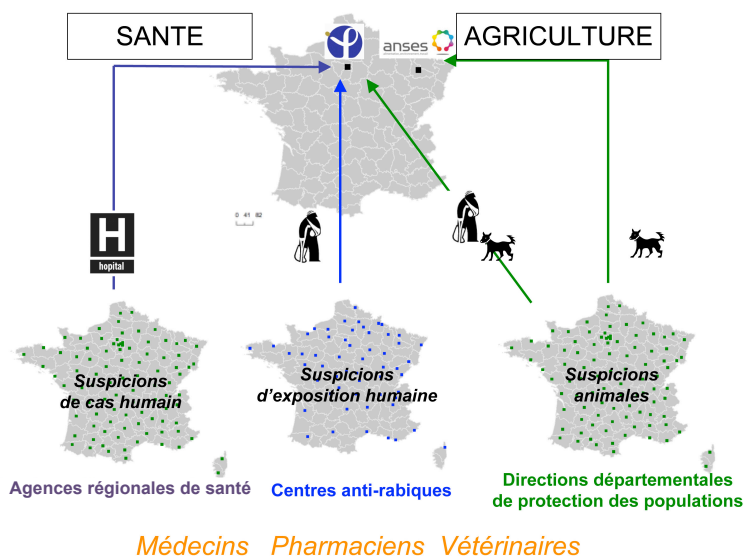
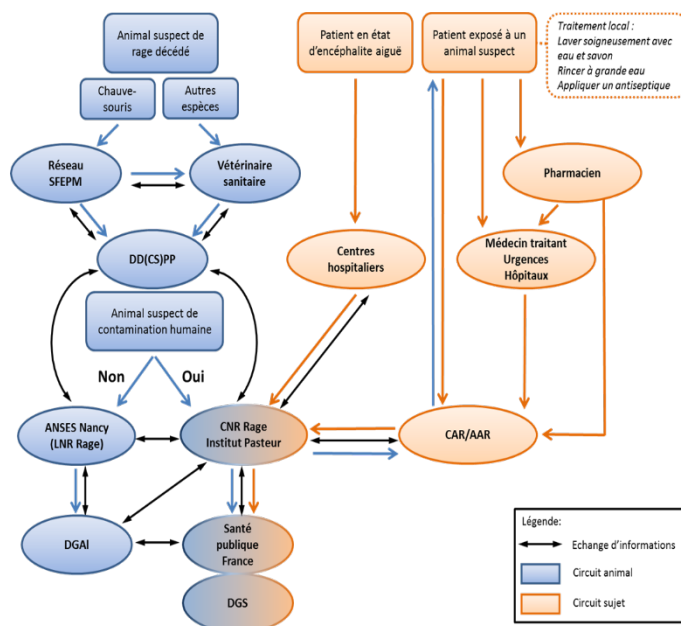


Figure 3 : Circuit de surveillance de la rage chez l'animal et de la prise en charge thérapeutique des expositions en France.



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

3.1.1 Circuit humain

3.1.1.1 Suspensions de rage humaine

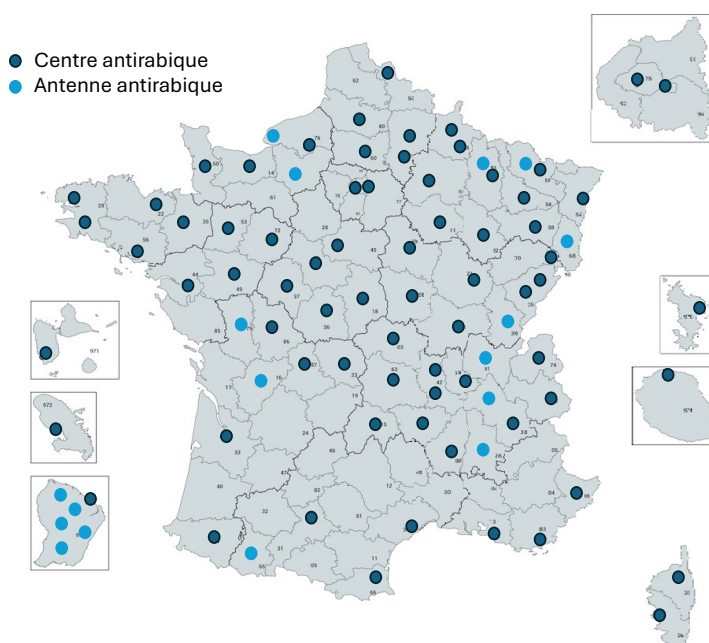
Le CNRR centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine (Fig. 2 et 3). Ces cas de suspicion sont communiqués directement au CNRR par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux voire internationaux. Ces suspicions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

3.1.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

La prophylaxie de la rage humaine est délivrée en France par les CAR et les AAR (Fig. 2 et 3). A l'inverse des CAR, les AAR ne sont pas habilitées 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/RI/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 2026

(carte réalisée à partir des données communiquées au CNRR par les responsables de centres et antennes antirabiques)



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.

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).

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 2023-24, et a été mise en œuvre en janvier 2025. Un taux de réponse de 63,4% des départements contactés a été noté. Parmi ces derniers, **le taux de satisfaction global concernant le diagnostic animal de la rage était de 95,6%**. Le délai de rendu des résultats après réception des échantillons était considéré comme satisfaisant pour 89,7% des répondants.

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

3.2.1 Rage humaine

3.2.1.1 Suspensions de rage humaine

En 2025, le CNRR a reçu 13 demandes de diagnostic de rage humaine pour des patients pris en charge dans des centres hospitaliers français. Parmi ces 13 demandes de diagnostic, 7 étaient conformes aux exigences et recommandations du CNRR en termes de nature, nombre et état des prélèvements attendus. Pour 6 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). Par ailleurs, le CNRR, dans le cadre de ses mandats EURL et CCOMS, a reçu en 2025 des prélèvements pour un patient hospitalisé dans un tableau d'encéphalite inexpliquée en Grèce, La recherche de rage était négative pour ce patient.

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).

Pour le diagnostic *post-mortem* de la rage humaine une biopsie cérébrale et/ou une biopsie cutanée réalisée après le décès du patient constitue les prélèvements de choix.

Le diagnostic de rage positif a été réalisé en 2025 chez 2 patients hospitalisés en réanimation au CH de Avignon et Perpignan respectivement. Ceci porte le total de cas humains de rage confirmés au laboratoire à 31 cas depuis 1970, sans évolution significative (Tableau IV).

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

Année	Sexe	Age (an)	Pays d'exposition	Animal à l'origine de l'exposition
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	Grefte de cornée
1980	M	4	Tunisie	Chien
1982	M	40	Senegal	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	Chauve-souris probable
2023	F	83	Maroc	Chat
2024	M	51	Guyane	Chauve-souris probable
2024	M	43	Guyane	Chauve-souris probable
2024	M	23	Guyane	Chauve-souris probable
2025	M	33	Maroc	Maroc
2025	M	25	Maroc/Algérie ?	Maroc/Algérie ?

Le premier patient, âgé de 33 ans, a été pris en charge au CH d' Avignon en janvier 2025 pour agitation, hypersalivation et hydrophobie. L'anamnèse avait retrouvé une histoire de morsure de chien au Maroc 6 mois auparavant suite à laquelle le patient avait reçu une seule dose de vaccin antirabique puis abandonné la poursuite de la PPE. L'évolution clinique du patient a été marquée par une myocardite, des troubles de conscience qui ont nécessité une intubation suivie par un décès survenu dans la même journée. Pour ce patient, le CNRR a isolé un virus rabique (espèce *Lyssavirus rabies*) appartenant à la lignée Africa 1 et appartenant à un cluster de virus canins originaires du Maroc. L'analyse phylogénétique plus précise de cette séquence plaide en faveur d'une origine géographique de la souche située dans un triangle de la bande côtière nord-ouest du Maroc (entre les villes de Bensliman, Sidi Kacem et Tanger).

Le deuxième patient, âgé de 25 ans, a été hospitalisé au CH de Perpignan en septembre 2025 pour agitation, hydrophobie et hypersudation. Il n'existait pas de notion d'exposition animale à l'interrogatoire. L'évolution a également été marquée par une myocardite et des troubles de conscience. Le patient a été pris en charge en réanimation et est décédé à J8 après confirmation du diagnostic de rage par le CNRR. Pour ce patient, le CNRR a identifié un isolat de virus rabique (espèce *Lyssavirus rabies*) appartenant à la lignée Africa 1 et à un cluster de virus canins originaires du Maroc. L'analyse phylogénétique plus précise de cette séquence plaide en faveur d'une origine géographique de la souche située dans une zone du nord-est du Maroc entre Mellila et Oujda (intégrant les villes de Jerada, Berkane, Nador, et Taourirt) proche de la frontière avec l'Algérie.

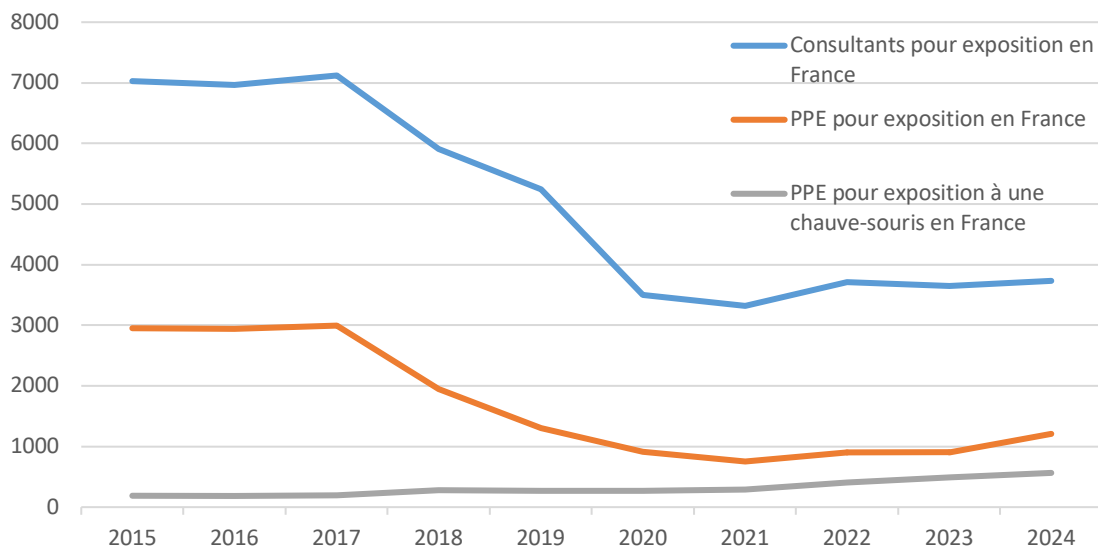
3.2.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

Pour l'année 2024, 62 CAR (sur un total de 70) ont directement transmis leurs données au CNRR. Un total de 6979 patients consultant au moins à une reprise dans un CAR français a été enregistré avec :

- 4255 patients ayant reçu une prophylaxie post-exposition (PPE) (61%).
- 2665 patients non traités (38,2%).
- 32 patients « de passage » (0,5%) ce qui correspond à des patients qui, après avoir commencé la PPE dans un CAR, l'ont poursuivie dans un autre centre ou antenne.

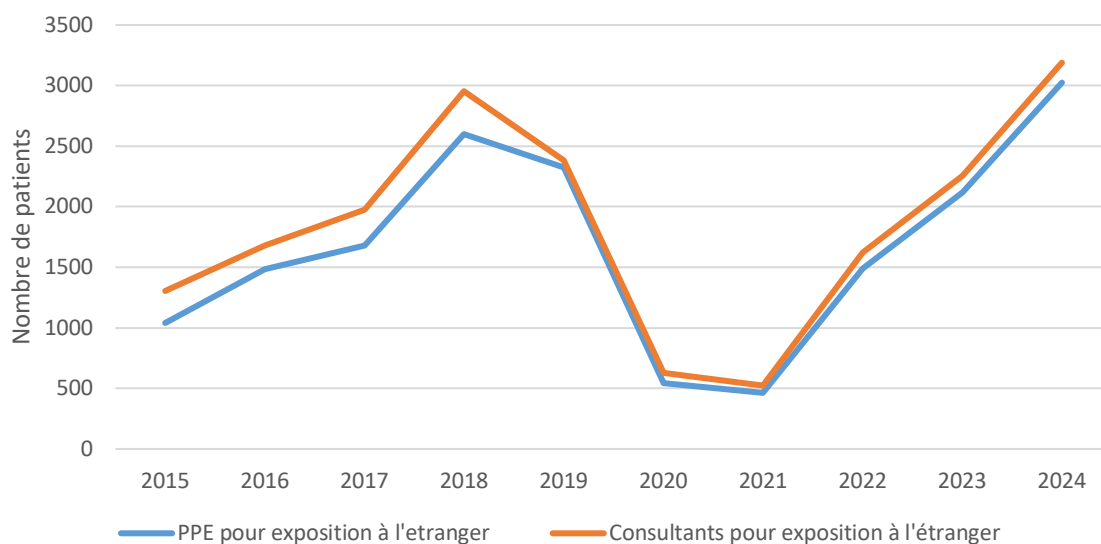
On observe depuis 2017 une diminution progressive puis une stabilisation du nombre de consultants et de patients ayant reçus une PPE pour une exposition en France (Figure 5).

Figure 5 : Evolution du nombre de patients consultant et recevant une PPE suite à une exposition en France (2015 à 2024)



En 2024, 1212 PPE ont été délivrées à la suite d'une exposition en France dont 565 après une exposition à une chauve-souris ce qui traduit une certaine stabilité. Les PPE prescrites pour les expositions aux animaux sauvages (rongeurs, sangliers, renards...) 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 et PPE concernant des expositions survenues à l'étranger en 2024, (Figure 6).

Figure 6 : Evolution du nombre de patients consultant et recevant une PPE suite à une exposition à l'étranger (2015 à 2024)



3.3 Surveillance de la résistance 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 enrégées 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) et le laboratoire européen de référence pour les pathogènes viraux émergents zoonotiques, et transmis par les rongeurs, EURL ERZV 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. Le mandat de l'EURL ERBZV a débuté au 01/01/2024 et contribue 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 international des instituts Pasteur, OCEAC, etc.) (cf chapitre 5.2 pour plus de détails).

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 self-selecting sample of French bat handler). Publié dans IJID One Health en 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ijidoh.2025.100079>.

Les chauves-souris européennes peuvent être infectées par plusieurs lyssavirus, agents responsables de la rage. Ces virus peuvent se transmettre des chauves-souris à l'homme et entraîner une encéphalite virale mortelle. Les personnes manipulant des chauves-souris sont particulièrement exposées au risque d'exposition aux lyssavirus, car elles manipulent régulièrement des chauves-souris à des fins de conservation, de recherche scientifique et de bien-être animal. 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 ont été recueillis et analysés. 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 représente une opportunité d'amélioration de la formation des chiroptérologues du réseau CACCHI et de sensibilisation 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. Les résultats de cette étude ont été présentés à l'occasion de la 13^e journée des centres antirabiques le 19 novembre 2025 et seront publiés en 2026 dans une revue à comité de lecture.

Une enquête par questionnaire a été réalisée dans 6 centres antirabiques (CAR) français (Paris, Marseille, Lyon, Nice, Bordeaux et Nantes) 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.

Entre le 1er juillet 2024 et le 3 mars 2025, 1409 patients ont consulté dans l'un des six CAR participant à l'étude après avoir été exposés dans un autre pays. Au total, 441 patients ont accepté de participer à l'étude soit 31,3% des consultants. Les réponses des participants ont été exclues si le patient était âgé de moins de 18 ans, s'il ne résidait pas régulièrement en France (durée du séjour à l'étranger supérieure à 1 an) et s'il avait été exposé en France. Au total, 429 questionnaires ont été inclus dans l'étude et analysés.

Le ratio hommes/femmes était de 1,3, avec 43,1 % d'hommes et 56,9 % de femmes. La répartition par tranche d'âge était : 18-30, 44,5%, 31-40, 24,2%, 41-50, 12,8%, 51-60, 11,2%, 61-70, 4,4% et >70, 2,6%. Les destinations de voyage étaient principalement l'Asie (41,7 %) et l'Afrique du Nord (Algérie, Égypte, Maroc, Tunisie) (40,8 %). Les autres participants ont voyagé en Amérique (8,6 %), en Europe (hors France) (3,7 %), en Afrique (hors Afrique du Nord) (3,5 %) et au Moyen-Orient (Liban, Israël, Jordanie, Émirats arabes unis) (1,6 %). Les motifs de voyage étaient le tourisme (47,7 %), les études (27,7 %), le travail (13,7 %) et les voyages d'affaires (10,7 %) et la visite d'amis et de parents (n = 111, 25,9 %). La durée médiane du séjour était de 16 jours (IQR = 12-27). Moins d'un tiers des participants (28,9 %) avaient recherché des informations médicales avant leur voyage et 14 % d'entre eux avaient reçu au moins deux doses de vaccin antirabique (prophylaxie pré-exposition ou prophylaxie post-exposition) avant ce voyage.

Au cours du voyage, la plupart des expositions ont eu lieu dans des zones urbaines (42 %) et étaient dues à des chats (39,6 %), des chiens (38,9 %) et des singes (18,4 %). Les morsures (ou morsures + griffures) et les griffures représentaient respectivement 61,5 % et 33,1 % des types d'exposition. La moitié des expositions concernaient les membres supérieurs (33,3 % les mains et 17,5 % les bras) et 47,3 % les membres inférieurs. Deux tiers des participants ont déclaré que cet événement avait eu un impact sur leur voyage, dont 15,6 % un impact significatif ou majeur. Parmi les participants ayant déclaré un impact, l'anxiété, la perte de temps et le coût financier important ont été cités respectivement par 67,1 %, 42 % et 25,4 % des personnes.

Concernant la prise en charge sur place, 71,1% des participants ont eu une PPE débutée à l'étranger, dont une grande majorité dans les 48h après exposition (n=269, 88,2%). Les facteurs associés (univariés) à l'absence de PPE débutée sur place ou PPE > 48h étaient une exposition en Afrique (hors Afrique du Nord) ou en Amérique du Sud et le sexe féminin. Parmi les 305 participants ayant débuté une PPE à l'étranger, 52 (17%) ont signalé avoir eu des difficultés à consulter dans un centre de soins antirabique, 21 (6,9%), 20 (6,6%) et 17 (5,6%) respectivement ont déclaré avoir eu des difficultés pour obtenir l'adresse du centre, rejoindre le centre (éloignement), ou avoir dû modifier leur programme de voyage pour initier la PPE.

4. Alertes

Quatre diagnostics de rage (deux cas humains et deux cas animaux) ont été réalisés par le CNRR en 2025 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 nombreuses réunions de gestion de crise organisées par les différentes tutelles.

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

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

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

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

Réponses par téléphone et par courriel

Le CNRR répond quotidiennement aux nombreuses demandes de renseignements et conseils émanant de personnes mordues, de médecins, de vétérinaires, de CAR ainsi que des responsables sanitaires départementaux (réponses téléphoniques : environ 400/an; réponses par courriel: environ 400/an; courriers transmis par l'application BlueFiles: environ 2000/an). Les interrogations par courrier électronique sont faites à l'adresse cnrrage@pasteur.fr. Sont regroupés sous cette adresse les membres du CNRR de formation diverse : médecin, vétérinaire. Pour les questions exclusivement médicales, une adresse arrivant uniquement à l'équipe médicale du Centre antirabique du Centre Médical de l'Institut Pasteur, garantissant ainsi la confidentialité pour les patients, est disponible à l'adresse : consrage@pasteur.fr.

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

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

Journée des CAR

La 13^e journée internationale des CAR a été organisée à l'Institut Pasteur le 19 novembre 2025 et a permis de rassembler 70 personnes en présentiel ou distanciel. Les thématiques abordées pendant cette session étaient les actualités épidémiologiques de la rage en France et dans le monde avec une présentation de la situation dans les pays Scandinaves, les expositions professionnelles (soignants lors du cas humain d'Avignon, militaires sur terrains d'opération) et la rage desmodine avec notamment la description des 3 cas groupés survenus en Guyane en 2024 sur un camp d'orpaillage. Enfin certains projets réalisés au sein du réseau des CAR et des observations ont été présentés et discutés (étude PPETravel, IDE de pratique avancée

et CAR). Différents membres du réseau des CAR étaient représentés parmi les orateurs (Dr P. Gautret - Marseille, Dr C. Longuet - Lyon, Me P. Delbos, Dr M. Lefebvre – Nantes, Dr Travers - Chambéry) ainsi que le Dr K. Sonden du Karolinska Institute en Suède, nos collègues militaires de l'HIA Laveran à Marseille et du CESPA le Pr C. Ficko et le Dr vet S. Watier-Grillot et le CNRR (Pr H. Bourhy, Dr vet S. Mougari et Dr P. Parize).

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

Les personnes autorisées des CAR et des organismes de tutelle (SpF, DGS) peuvent se connecter sur le site <https://epidemiopasteur.fr/rage/vaccilab/> grâce au logiciel Voozаноо 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 Voozаноо 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 2025. « Rage et lyssavirus : aspects épidémiologiques, réservoirs et prévention (H. Bourhy).
- Diplôme inter-universitaire (DIU) de Vaccinologie, Université Paris Cité, 30 janvier 2025. « Vaccination contre la rage » (P. Parize).
- Master Virologie, Université de Paris Cité – Cours Pasteur Virologie fondamentale, 21 Octobre 2025, « Rabies virus » (H. Bourhy).
- Master 2, MBPV « mécanismes moléculaires et cellulaires des interactions hôtes micro-organismes », Université Paris Sud, France, 29 octobre 2025. « Physiopathologie de la rage » (H. Bourhy).
- Master SEMHA « Surveillance épidémiologiques des maladies humaines et animales ; CES Epidémiologie animale, Université de Montpellier-CIRAD, Montpellier, France, 10 Décembre 2025. « Le réseau d'épidémiosurveillance de la rage » (H. Bourhy).
- Diplôme inter-universitaire (DIU) dermatologie infectieuse et tropicale, Sorbonne Université, Paris, 27 novembre 2025. « Conduite à tenir devant une morsure animale » (P. Parize).

Accueil de stagiaires et d'étudiants étrangers

- Dr Maryem Djebali, Laboratoire de la Rage, Centre National de Référence de la Rage, Institut Pasteur de Tunis, Tunisie, Octobre 2025-Février 2026, dans le cadre de la Chaire scientifique Charles Nicolle
- Dr Zanan Coulibaly, Direction des Services Vétérinaire du Cameroun, Ministère de l'élevage, Janvier-Juin 2025, Programme de Master en Santé publique, 2ème année, Université Paris-Saclay, Spécialisation : surveillance épidémiologique des maladies humaines et animales. Titre : Étude spatio-temporelle de la rage humaine et animale en Côte d'Ivoire de 2013 à 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 2025).

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. En 2025, le CNRR a participé à la relecture du chapitre rage des recommandations sanitaires aux voyageurs 2025 (HCSP). D'autre part, 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 Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage (CCOMS Rage) et le laboratoire européen de référence pour les pathogènes viraux émergents zoonotiques, et transmis par les rongeurs (EURL ERZV) 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. Le mandat de l'EURL ERZV a débuté au 01/01/2024 et contribue 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 international des instituts Pasteur, OCEAC, etc.) (Pour plus de détail se référer au chapitre 5.2). De 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 aussi 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 CNRR travaillent avec les autorités du **Tchad**, du **Togo**, du **Cameroun** et de la **République Centrafricaine** à l'élaboration de leur plan national de contrôle de la rage en lien avec l'OMSA. Enfin les membres du CNRR collabore aussi avec les autorités de santé de Côte d'Ivoire et du Cameroun à la finalisation de leur dossier d'application à GAVI, l'Alliance du Vaccin, pour le financement de la prophylaxie post-exposition.

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.

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, toujours en lien avec les autorités de santé. Ce fut en particulier le cas lors des alertes et de la déclaration de cas de rage en 2025 :

AFP : France : cas mortel de la rage, le premier en métropole depuis 2023 (01/10/25)

Web :

- « Les cas de rage sont exceptionnels », Ouest France (02/10/25)
- Un décès dû à la rage en France après une exposition au Maroc, Le Monde.fr (29/12/25)

Journaux

Un homme meurt de la rage à Perpignan : six questions sur ce cas rarissime La Dépêche du Midi, La nouvelle République des Pyrénées (02/10/25)

Premier décès de la rage depuis 2023 : Le Progrès Dombes-Cotières de l'Ain, Le Dauphiné Libéré Grenoble (02/10/25)

Comment meurt-on encore de la rage : Le Parisien (02/10/25)

Radio : interview sur RTL (01/10/25)

TV : interview sur ICI TV Bourgogne, ICI TV Languedoc Roussillon, ICI TV Nord Pas de Calais, FR3 (01/10/25)

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

(Cf Chapitre 3.5)

Etudes effectuées en 2025 mais publiées en 2026

Meyer EP, Blanchard Y, Robardet E, Bourhy H, Parize P, Dacheux L, Cliquet F, Beven V, Hirschaud E, Hurstel S, Pessato A, Roemer C, Boué F, Servat A. Case report: an atypical case of EBLV-1 infection in the long distance migrant bat *Pipistrellus nathusii* in mainland France. *Vet Res Commun*. 2026 Mar 30;50(3):240. doi: 10.1007/s11259-026-11166-8. PMID: 41910686; PMCID: PMC13035623.

Description d'un cas inhabituel d'infection par le virus EBLV-1 chez une espèce de chauve-souris migratrice sur de longues distances, *Pipistrellus nathusii*. Dans cette étude, nous avons déterminé la séquence génomique quasi complète du virus à l'aide du séquençage de nouvelle génération. La datation par horloge moléculaire et l'analyse phylogénétique ont confirmé que la chauve-souris était infectée par le variant EBLV-1a (*Lyssavirus hamburg*), le lyssavirus des chauves-souris le plus courant et le plus répandu en Europe. Le génome du virus présentait une similarité nucléotidique de 99,88 % avec une souche isolée chez une chauve-souris sérotine dans la région de Basse-Saxe en Allemagne en 2016. Cette découverte est la première du genre en France et la troisième en Europe concernant une chauve-souris migratrice sur de longues distances. Elle pourrait expliquer en partie la vaste distribution géographique de l'EBLV-1a à travers l'Europe, suivant à la fois les axes est-ouest et nord-sud.

Deschamps N, Mayence C, Parize P, Douine M, Montagnac C, Houcke S, Epelboin L, Nasri A, Djossou F, Larrous F, Worsley-Tonks K, Hamiche K, Monaya A, Rousseau C, Gavohedo S, Alsibai KD, Demar M, de Toffol B, Bourhy H, Kallel H. Paralytic rabies outbreak mimicking guillain-Barré syndrome in French Amazonia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2026 Mar 30;20(3):e0014149. doi: 10.1371/journal.pntd.0014149.

Contexte : Dans la région amazonienne, les chauves-souris vampires constituent le principal réservoir du virus de la rage, provoquant des cas sporadiques et mortels de rage humaine qui passent souvent inaperçus. La prise en charge des cas humains dans cette région est difficile et encore compliquée par des formes cliniques atypiques et l'exposition potentielle à divers composés toxiques, en particulier chez les chercheurs d'or.

Méthodes : Nous avons réalisé des analyses cliniques, électrophysiologiques, biologiques et histologiques de cas concomitants de neuropathie motrice progressive et d'encéphalite mortelle chez des chercheurs d'or régulièrement exposés aux morsures de chauves-souris, vivant dans un petit camp minier isolé en Amazonie, en Guyane française, en Amérique du Sud.

Résultats : Nous avons analysé un groupe spatio-temporel de trois cas suspects de rage survenus en 2024 et ayant entraîné le décès, caractérisés par l'apparition simultanée d'une paralysie bilatérale aiguë des membres inférieurs sans démyélinisation, dont deux se sont produits vraisemblablement deux semaines après une morsure de chauve-souris. L'électroneuromyographie a suggéré une atteinte de la corne antérieure de la moelle épinière, comme décrit dans les formes furieuses de la rage. Aucun de ces cas ne présentait d'autres signes cardinaux de la forme furieuse. La confirmation de la rage a été obtenue pour ces cas à partir de sérums et de biopsies cérébrales prélevés respectivement avant et après le décès.

Interprétation : La survenue concomitante de la maladie, la neuropathie motrice axonale imitant la forme

motrice du syndrome de Guillain-Barré dans le contexte d'une rage paralytique, a conduit à des erreurs de diagnostic. Cela souligne l'importance de penser au virus de la rage des chauves-souris vampires en présence de tout tableau neurologique atypique chez les patients vivant dans des zones exposées en Amérique latine.

Law Wun M, Grandbesançon D, Cano P, Gassoumi H, Parize P, Poujol P, Bourhy H, Gautret P. Human rabies in Avignon, France, following exposure in Morocco, 2025. *Int J Infect Dis.* 2026 Feb;163:108285. doi: 10.1016/j.ijid.2025.108285. Epub 2025 Dec 4. PMID: 41352756.

Objectifs : Début 2025, un patient est décédé dans le sud de la France après avoir contracté la rage à la suite d'une morsure de chien alors qu'il se rendait au Maroc pour rendre visite à des proches. Le présent rapport résume l'évolution clinique du patient et l'enquête de santé publique qui a suivi.

Méthodes : Les données démographiques, épidémiologiques et médicales concernant le patient infecté et les contacts exposés au risque d'infection ont été retranchées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux.

Résultats : Le patient présentait de la fièvre ainsi que des symptômes cardiaques et neurologiques. Le tableau clinique initial, qui imitait des troubles psychiatriques et suggérait une myocardite, a entraîné de multiples expositions des membres de la famille et du personnel soignant. Le virus de la rage a été mis en évidence dans la salive, lors d'une biopsie cutanée et lors d'une biopsie cérébrale prélevé en *post mortem*. Au total, 44 personnes potentiellement exposées ont été identifiées parmi les contacts familiaux et communautaires ainsi que parmi les personnels soignants ayant pris soin du patient, et ont reçu une prophylaxie post-exposition contre la rage (RPEP). La plupart des membres de la famille ont partagé de la nourriture et des boissons avec le patient, notamment lors d'un grand repas familial avec une exposition potentielle des muqueuses à de la salive infectée. Plusieurs personnels soignants ont été en contact avec les fluides corporels du patient sans appliquer les précautions d'isolement standard.

Conclusions : Les recommandations concernant la PEP pour les contacts d'un cas de rage humaine varient d'un pays à l'autre, et les pratiques diffèrent d'une équipe à l'autre. Le caractère dramatique de la maladie entraîne souvent une peur irrationnelle qui peut compromettre l'application stricte des recommandations. Les voyageurs se rendant dans les pays d'Afrique du Nord, y compris ceux qui rendent visite à des amis ou à des proches, doivent être informés du risque de rage en cas de blessure par des chiens ou des chats et de la nécessité de recevoir une PEP adéquate.

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

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

Circonstances potentielles d'expositions au virus de la rage chez l'homme

Marmet J, Dacheux L, Worsley-Tonks K, Picard-Meyer E, Bourhy H, Parize P, *Bat rabies exposures and safety practices among a self-selecting sample of French bat handlers, *IJID One Health*, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.ijidoh.2025.100079>.*

Objectifs : les chauves-souris européennes peuvent être infectées par plusieurs espèces de lyssavirus, agents responsables de la rage. Ces virus peuvent se transmettre des chauves-souris à l'homme et entraîner une encéphalite virale mortelle. Les personnes manipulant des chauves-souris sont particulièrement exposées au risque d'exposition aux lyssavirus, car elles manipulent régulièrement ces animaux à des fins de conservation, de recherche scientifique et de protection du bien-être animal.

Méthodes : une enquête en ligne a été menée auprès d'un vaste réseau français de manipulateurs de chauves-souris afin d'évaluer leurs connaissances et leur perception du risque liés aux lyssavirus des chauves-souris, leurs pratiques de sécurité et leur exposition aux chauves-souris, ainsi que les facteurs susceptibles

d'augmenter ce risque.

Résultats : des réponses valides ont été recueillies auprès de 130 personnes manipulant des chauves-souris. La plupart des personnes interrogées (89,2 %) ont déclaré avoir subi au moins une morsure de chauve-souris depuis qu'elles ont commencé à manipuler ces animaux. La sensibilisation au risque de transmission des lyssavirus de la chauve-souris à l'homme était élevée (82,3 % des personnes interrogées). La plupart des répondants appliquaient les mesures de sécurité : 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 la pratique ont été constatés concernant le suivi sérologique périodique post-vaccinal antirabique et le recours à l'administration d'une prophylaxie post-exposition après une exposition aux chauves-souris.

Conclusions : cette étude offre de nouvelles perspectives pour améliorer la formation des manipulateurs de chauves-souris et le respect des pratiques de sécurité face au risque d'exposition aux lyssavirus des chauves-souris.

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

Contexte : La rage est une maladie zoonotique évitable par la vaccination qui cause des milliers de décès chaque année, principalement en Asie et en Afrique, les chiens étant la principale source de cas chez l'homme. Bien que la rage soit rare chez les voyageurs internationaux, l'exposition à la rage est relativement fréquente et le nombre de voyageurs sollicitant un traitement post-exposition pourrait augmenter à mesure que les voyages internationaux continuent de se développer. Notre objectif était de mieux comprendre les caractéristiques des voyageurs exposés à la rage à l'étranger, afin de fournir des conseils ciblés et de proposer la vaccination antirabique lors des consultations pré-voyage.

Méthodes : Entre 2018 et 2022, nous avons étudié tous les voyageurs de retour ayant consulté un centre de médecine des voyages à Paris, en France, pour des expositions à des animaux à l'étranger et nécessitant une prophylaxie post-exposition contre la rage (n = 2 916).

Résultats : Au cours de la période étudiée, 2 916 voyageurs de retour ont été recensés, 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 les principaux responsables des expositions, mais les animaux impliqués variaient considérablement selon la région visitée et l'âge du voyageur. Les expositions aux singes ont été signalées plus fréquemment en Asie, et celles 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 vaccin antirabique avant leur départ.

Conclusions : Les voyageurs se rendant dans des pays où la rage est endémique devraient bénéficier d'informations plus ciblées en fonction de la région visitée, des animaux qu'ils sont susceptibles de rencontrer et de leur âge. Il est essentiel qu'ils soient informés de l'importance d'éviter tout contact avec les animaux, des avantages durables de la vaccination antirabique avant le départ et de la nécessité d'une prophylaxie post-exposition adéquate.

Diversité des lyssavirus de chauves-souris et pouvoir pathogène

Leopardi S, Dacheux L, Serra-Cobo J, Abraham Á, Bajić B, Bourhy H, Bücs SL, Budinski I, Castellan M, Drzewniokova P, Dunderova H, Festa F, Kergoat L, Leuchtmann 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.

Parmi les lyssavirus, le virus des chauves-souris du Caucase occidental (WCBV) et le lyssavirus des chauves-souris de Lleida (LLEBV) suscitent des inquiétudes, car leur divergence par rapport au virus de la rage rend inefficaces les agents prophylactiques disponibles. Ces deux virus ont été décrits chez la chauve-souris *Miniopterus schreibersii*. Nous avons étudié la répartition européenne du WCBV et du LLEBV en analysant des sérums provenant de *Miniopterus schreibersii* dans huit pays, et avons constaté une prévalence sérologique généralisée et un taux de positivité pouvant atteindre 70 %. Nous avons évalué la létalité intramusculaire d'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 en bonne santé pendant 40 jours, bien qu'un individu ait été testé positif au niveau du cerveau. Nous avons confirmé l'absence de pathogénie du LLEBV injecté par voie intramusculaire du LLEBV à des souris. Les hamsters infectés ont développé des anticorps dès le septième jour, indépendamment du virus et de l'issue clinique. Cette étude met en évidence la circulation généralisée du WCBV et du LLEBV en Europe et suggère des différences en termes de neuro-invasivité et/ou de pathogénèse qui sont cruciales pour l'évaluation des risques.

Diversité des rhabdovirus

Les chauves-souris constituent les réservoirs naturels d'une grande variété de rhabdovirus. Les deux publications ci-dessous décrivent de nouvelles espèces de rhabdovirus isolées chez des moustiques et des chauves-souris. Ces virus sont des cousins très éloignés du virus de la rage et des lyssavirus et ne présente actuellement aucune menace potentielle pour la santé publique.

Luo DS, Zhou ZJ, Ge XY, Bourhy H, Giotis ES, Grandadam M, Shi ZL, Dacheux L. Genomic characterization of three unclassified rhabdoviruses from mosquitoes in Malaysia and Central Africa. *Virology*. 2025 Dec;40(6):1045-1049. doi: 10.1016/j.virus.2025.11.003. Epub 2025 Nov 14.

Luo DS, Harazim M, Maufrais C, Bonas S, Martinkova N, Lalis A, Nakouné E, Adjogoua EV, Douno M, Kadjo B, López-Roig M, Pikula J, Shi ZL, Bourhy H, Serra-Cobo J, Dacheux L. Broad geographical circulation of a novel vesiculovirus in bats in the Mediterranean region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2025 Jun 12;19(6):e0013172. doi: 10.1371/journal.pntd.0013172. eCollection 2025 Jun.

Communications nationales

RESIST-3: Etude comparative de l'immunogénicité à long terme et de la boostabilité des schémas de PPE ID en 3 et 4 sessions, JNI 2025 Tours, 13 juin 2025 (Perrine Parize)

Communications internationales sur invitation

The science of viruses: symbiotic possibilities. 4 and 5 March 2024, Organised by Benjamin Hegarty and Frederic Keck, Collège de France, Paris, France : Interspecies relations (H. Bourhy)

Rabies in Ukraine WHO Europe, September 29th, Phylogeographic and Historical Dynamics of Rabies Virus: Lessons for Regional Control Strategies. (H. Bourhy)

Training "Next-Generation Sequencing and bioinformatics applied to emerging and zoonotic viruses". Organized by the EURL-ERZV, 29-31 October 2025. Location: National Institute for Infectious Diseases "L. Spallanzani" (INMI). Rome–Italy : Case studies for sequencing lyssaviruses (H. Bourhy)

EURL-PH-ERZV Laboratory Network Meeting , 13-14 November 2025, Stockholm , Sweden : Human rabies: (unusual) cases in France (H. Bourhy)

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

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

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

Un accord de collaboration entre le CNRR et l'Anses-Nancy a été mis en place pour assurer la continuité du diagnostic de la rage animale lors des entretiens respectifs de leur P3. En 2025, 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 publiée par le CNRR en 2025 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 chiroptères.

(Julie Marmet, Laurent Dacheux, Katherine Worsley-Tonks, Evelyne Picard-Meyer, Hervé Bourhy, Perrine Parize, *Bat rabies exposures and safety practices among a self-selecting sample of French bat handlers*, *IJID One Health*, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.ijidoh.2025.100079>.)

Description d'un cas inhabituel d'infection par le virus EBLV-1 chez une espèce de chauve-souris migratrice sur de longues distances, *Pipistrellus nathusii*. Dans cette étude, nous avons déterminé la séquence génomique quasi complète du virus à l'aide du séquençage de nouvelle génération (PX733926). La datation par horloge moléculaire et l'analyse phylogénétique ont confirmé que la chauve-souris était infectée par le variant EBLV-1a, le lyssavirus des chauves-souris le plus courant et le plus répandu en Europe. Le génome du virus présentait une similarité nucléotidique de 99,88 % avec une souche isolée chez une chauve-souris sérotine dans la région de Basse-Saxe en Allemagne en 2016 (OU524432).

(Meyer EP, Blanchard Y, Robardet E, Bourhy H, Parize P, Dacheux L, Cliquet F, Beven V, Hirchaud E, Hurstel S, Pessato A, Roemer C, Boué F, Servat A. *Case report: an atypical case of EBLV-1 infection in the long distance migrant bat *Pipistrellus nathusii* in mainland France*. *Vet Res Commun*. 2026 Mar 30;50(3):240. doi: 10.1007/s11259-026-11166-8. PMID: 41910686; PMCID: PMC13035623.)

8. Programme d'activité pour les années 2026-2027

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 2026, 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 2026 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 2026 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 2026 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 Voozadoo (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 14ème journée des CAR organisée par le CNRR sera organisée en 2026.

8.5 Lien avec le 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 permet 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 2026 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 du virus 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

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

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

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.

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

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.

1.3 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
Dont pour le CNR (en Equivalent Temps Plein ETP estimés)	1	0,1	2,2	0	0,50

1.4 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

1.5 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).

1.6 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.

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 Verrière

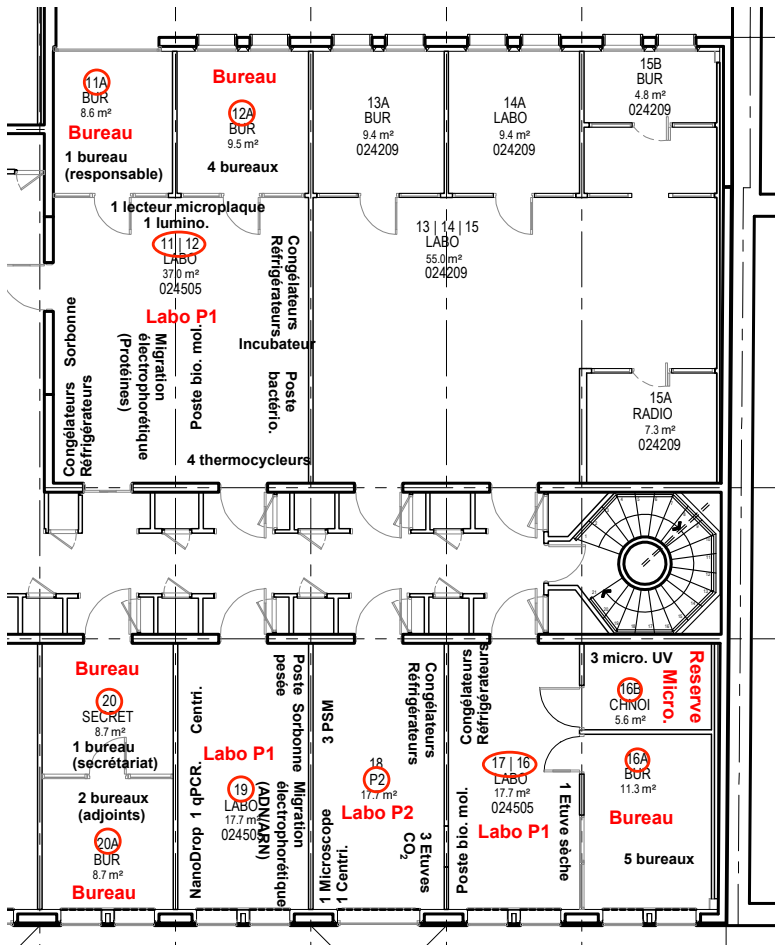
Locaux administratifs :

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

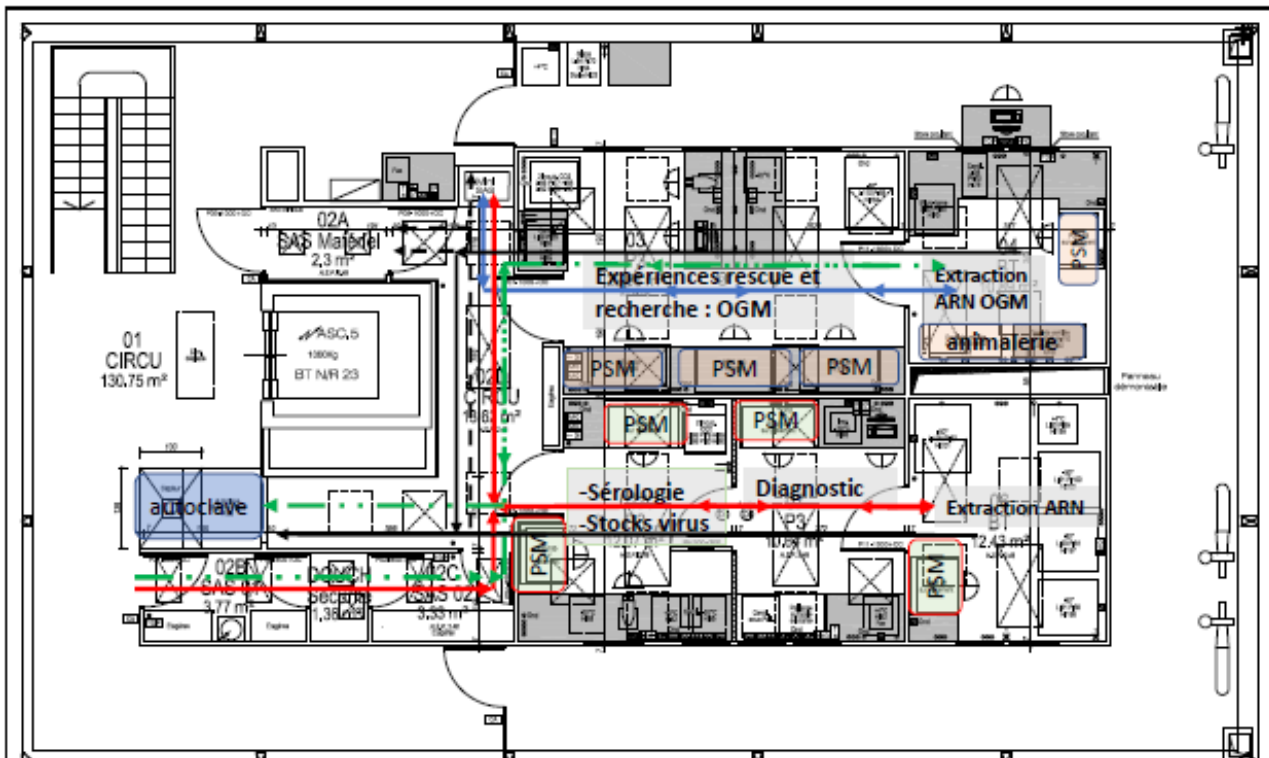
Laboratoires :

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

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



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



Matériel et équipement utilisés en partage avec l'unité LyEN

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

Moyens extérieurs à la structure / Structures transversales

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

1.7 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 2025, 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.

1.8 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 2025. 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

L'année qualité 2025 du CNR s'est organisée comme indiqué dans chapitre 1. Missions et organisation du CNR/Démarche qualité.

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.

2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNRR

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), et conformément à l'avis et au rapport du HCSP du 22 février 2013 cités précédemment. Les sérums sont envoyés par des laboratoires de biologie médicale. Des titrages sont aussi effectués pour les besoins d'enquêtes menées sur les patients du CAR de l'Institut Pasteur. Enfin, le CNRR reçoit et analyse également des sérums dans le cadre de sa participation à des essais inter-laboratoires internationaux pour les techniques ELISA et RFFIT.

2.6 Liste des techniques recommandées par le CNR

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

Liste des techniques accréditées par le CNRR

BM VB03	Recherche et identification de virus spécifiques	Cerveau, biopsie cérébrale	<p>Méthode manuelle de type qualitatif</p> <p>Détermination phénotypique, après culture – Principe général des techniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <p>Immuno-chromatographie - Immunofluorescence</p>	Accréditée mars 2014 Accréditation initiale
BM MG01	Recherche, identification (détection) et/ou détermination de la concentration d'antigènes spécifiques d'agents infectieux Type d'agents : virus (Lyssavirus)	Cerveau, biopsie cérébrale	<p>Méthode immunologique manuelle de type qualitatif et/ou quantitatif</p> <p>Principe général des techniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immuno-enzymatique (ELISA et dérivées), - Immunoblotting, - Immunofluorescence, - Agglutination (VDRL, TPHA), - Fixation du complément, - Immunoprécipitation, - Radio-Immunoanalyse (RIA) 	Accréditée mars 2014 Accréditation initiale
BM VB01	Recherche et identification de virus spécifiques (géotypage)	Cerveau, biopsie cérébrale, LCR, salive, biopsie de peau	<p>Méthode de type qualitatif</p> <p>Détection d'acides nucléiques avec ou sans amplification, après extraction et purification (hybridation, PCR, ...) Equipement: Thermocycleur n°IP 10800320</p>	Extension Accréditée mars 2018
BM VB03	Recherche, identification (détection) et/ou détermination de la concentration d'anticorps spécifiques contre des	Liquide(s) biologique(s) d'origine humaine : sérum,	<p>Méthode immunologique manuelle de type qualitatif et/ou quantitatif</p> <p>Principe général des techniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immuno-enzymatique 	Ajout Accrédité 2020

agents infectieux Type d'agents : virus (Lyssavirus) RFFIT	plasma, LCR	(ELISA et dérivées), - Immunoblotting, - Immunofluorescence, - Agglutination (VDRL, TPHA), - Fixation du complément, - Immunoprécipitation, - Radio-Immunoanalyse (RIA)	
---	----------------	--	--

3. Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques)

3.1 Permanence du CNR ¹

Horaires de fonctionnement habituel du CNRR : du lundi au vendredi de 9 à 17h

-Personnes à contacter en cas d'urgence en dehors de ces horaires : Hervé BOURHY : 0677151953,

3.2 Autorisations MOT ²

NA

3.3 Autorisations d'exercer la biologie médicale

Le personnel du CNR inclut trois biologistes médicaux au sens de l'article L62132 du Code de la santé publique :

-Hervé Bourhy, Dr Vétérinaire, autorisation obtenue par arrêté du ministère de l'Emploi et de la Solidarité en date du 23 novembre 2001 suite à l'avis de la Commission Nationale de Biologie Médicale.

-Perrine Parize, Dr Médecine, autorisation obtenue par arrêté du ministère des Solidarités et de la Santé en date du 15 mars 2018 suite à l'avis de la Commission Nationale de Biologie Médicale

-Said MOUGARI, Dr Vétérinaire, autorisation obtenue par arrêté du ministère de l'Emploi et de la Solidarité en date du 4 février 2025 suite à l'avis de la Commission Nationale de Biologie Médicale.

3.4 Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo

NA

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

¹ Ces informations seront conservées exclusivement par Santé publique France aux seules fins de contacter un CNR en cas d'urgence ; elles ne seront pas rendues publiques.

² Micro-Organismes et Toxines de la liste prévue à l'article R. 5139-1 du code de la santé publique. La liste des MOT est actuellement fixée par l'arrêté du 30 avril 2012 modifié par les arrêtés du 6 novembre 2014 et par l'arrêté du 2 octobre 2015.

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

(cf déclarations d'intérêts et engagement déontologique signé par les responsables des CNR (en précisant la nature des activités, les financements éventuels obtenus et la destination de ces financements).

3.7 Autres remarques à destination du comité des CNR

4. Annexe 4: DPI Hervé Bourhy

Déclaration Publique d'Intérêts

Le 09/04/2026 08:51:06

Je soussigné(e) **BOURHY HERVÉ**

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

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

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

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

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