

*Dossier de candidature
pour le renouvellement
du Centre National de Référence pour la Rage
pour la période 2012-2016
et
rapport d'activité
années 2006-2010*



*Unité "Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'Hôte"
Institut Pasteur*

Table des matières

1	<i>Fiche d'identité du laboratoire.....</i>	5
2	<i>Bilan résumé de la question scientifique et des enjeux de santé publique pour 2012-2016 et acte de candidature</i>	5
2.1	La rage reste une maladie d'actualité dans le monde	5
2.1.1	La rage humaine	5
2.1.2	La rage animale	6
2.2	Enjeux de santé publique en France	7
2.2.1	Une veille microbiologique indispensable	7
2.2.2	Une information rapide des partenaires en santé publique	7
2.2.3	Participer à la prise en charge des patients atteints d'encéphalite	7
2.3	Conclusions	8
3	<i>Moyens de la structure pour 2012-2016.....</i>	9
3.1	Effectif et Qualification du personnel du CNRR	9
3.1.1	Organigramme général	9
3.1.2	Effectif par catégorie de fonction	10
3.1.3	Personnel technique	10
3.1.4	Personnel cadre	10
3.1.4.1	C.V. BOURHY Hervé	10
3.1.4.2	C.V. DACHEUX Laurent	12
3.1.4.3	C.V. RIBADEAU-DUMAS Florence	14
3.2	Locaux et équipements du CNRR	15
3.2.1	Locaux	15
3.2.1.1	Locaux de l'Unité DyLAH (utilisés par le CNRR)	15
3.2.1.2	Locaux spécifiquement affectés au CNRR (infrastructures au sein du Centre Médical)	15
3.2.2	Matériel et équipement actuels de la structure	15
3.3	Capacités techniques du CNRR	15
4	<i>Bilan d'activité scientifique et technique pour la période 2006-2010.....</i>	16
4.1	Rappel des missions et objectifs majeurs du CNR pour la Rage (CNRR)	16
4.2	Moyens de la structure	17
4.2.1	Effectif et Qualification du personnel du CNRR	17
4.2.1.1	Organigramme général	17
4.2.1.2	Effectif par catégorie de fonction	18
4.2.1.3	Personnel technique	18

4.2.1.4	Personnel cadre	18
4.2.2	Locaux et équipements du CNRR	18
4.3	Activité d'expertise	18
4.3.1	Capacité technique du CNRR	18
4.3.1.1	Liste des techniques de référence	18
4.3.1.1.1	Techniques disponibles	18
4.3.1.1.2	Techniques développées durant le mandat 2006-2010	19
4.3.1.2	Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles	20
4.3.1.2.1	Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine	20
4.3.1.2.2	Banque de données N°2 : Suspensions de rage humaine et suivi sérologique	21
4.3.1.2.3	Banque de données N°3 : Consultations et traitements antirabiques	21
4.3.1.3	Collections de souches, prélèvements et sérums de référence	21
4.3.1.3.1	Descriptions et conditions de stockage	21
4.3.1.3.2	Conditions de mise à disposition de ces collections	22
4.3.1.3.3	Aspects réglementaires	23
4.3.1.4	Liste des techniques recommandées par le CNRR	24
4.3.2	Activités d'expertise de la période 2006-2010 : diagnostic de la rage en France	24
4.3.2.1	Chez les animaux suspects de contamination humaine	24
4.3.2.2	Chez l'homme	29
4.3.2.3	Analyses sérologiques	30
4.3.3	Activités de surveillance	30
4.3.3.1	Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	30
4.3.3.1.1	Descriptions des circuits de surveillance et analyses épidémiologiques	30
4.3.3.1.2	Circuit humain	31
4.3.3.1.3	Circuit animal	35
4.3.3.2	Conclusions	36
4.3.3.2.1	Surveillance de la rage animale en France	36
4.3.3.2.2	Prophylaxie de la rage humaine en France	37
4.3.3.3	Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux	38
4.3.3.4	Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens	38
4.3.3.5	Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	39
4.3.4	Alertes	40
4.3.5	Activités d'informations, de formation et de conseil	40
4.3.5.1	Diffusion des résultats - Impact national et international du CNRR	40
4.3.5.2	Centralisation et diffusion des données sur la prophylaxie de la rage chez l'homme	41
4.3.5.3	Echange de données au niveau international	41
4.3.5.4	Activités de conseil aux professionnels	41
4.3.5.4.1	Enseignement	42
4.3.5.4.2	Stagiaires	44

4.3.5.4.3	Invitations à des réunions d'experts	45
4.3.6	Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNRR	45
4.3.6.1	Etudes sur l'évolution et l'adaptation des lyssavirus	45
4.3.6.2	Recherches sur l'épidémiologie et la physiopathogénie des lyssavirus de chauves-souris	45
4.3.6.3	Contrôle de la rage en Afrique du Nord	46
4.3.6.4	Collaboration Plate-forme Santé publique (PF8) et CNRR	46
4.3.6.5	Standardisation des techniques de diagnostic de la rage	46
4.3.6.6	Développement de la surveillance, du traitement et de la prévention de la rage en Afrique de l'Ouest et du centre	47
5	Liste des publications et communications (2006-2010)	48
5.1	Publications nationales	48
5.2	Publications internationales	48
5.3	Communications nationales	51
5.4	Conférences internationales sur invitation	52
6	Description des démarches qualité mises en oeuvre	54
6.1	Au niveau de l'Institut Pasteur	54
6.2	Au niveau du CNRR	54
7	Description de l'infrastructure informatique	56
7.1	Introduction	56
7.2	Capacité à mettre en oeuvre la transmission régulière et automatisée des données vers l'InVS	56
7.3	Procédures visant au respect de la conformité à la réglementation relative au traitement automatisé des données à caractère personnel ou les évolutions envisagées	57
7.3.1	Dispositifs généraux	57
7.3.2	Les traitements automatisés de données à caractère personnel mis en oeuvre par le CNRR dans le cadre de ses activités de surveillance et d'expertise	57
7.3.3	Les traitements automatisés de données à caractère personnel mis en oeuvre par le CNRR dans le cadre de ses activités de recherche	58
8	Programme d'activité 2012-2016	59
8.1	Introduction	59
8.2	Diagnostic de la rage en France: rapidité, fiabilité et qualité	60
8.2.1	Diagnostic animal	60
8.2.1.1	Origine des échantillons	60

8.2.1.2	Outils diagnostiques	60
8.2.2	Diagnostic humain	60
8.2.2.1	Origines des échantillons	60
8.2.2.2	Outils diagnostiques	61
8.3	Contribution à la surveillance	61
8.3.1	Participation à l'évaluation des risques pour l'homme compte tenu de l'évolution épidémiologique chez différentes espèces animales	61
8.3.2	Cas particulier de la prévention de la rage chez les chiroptérologues	62
8.3.3	Interaction avec les différents partenaires nationaux de lutte contre la rage	62
8.3.4	Interaction avec les différents partenaires européens et internationaux	62
8.4	Contribution à l'alerte.....	63
8.4.1	Dispositifs mis en place au CNRR	63
8.4.2	Processus d'alerte en cas de diagnostic positif	63
8.4.3	Typage des isolats	64
8.5	Conseil 64	
8.5.1	Coordination entre le CNRR et les Centres de traitement antirabique	64
8.5.2	Formation des médecins des centres de traitement antirabiques	64
8.5.3	Mesures générales	65
8.5.4	Surveillance épidémiologique des pratiques de prophylaxie post-exposition en France	65
8.6	Activités de recherche	65
8.6.1	Recherches sur l'épidémiologie et la physiopathogénie des lyssavirus de chauves-souris	65
8.6.2	Contrôle de la rage en Afrique	66
8.6.3	Développement de molécules inhibitrices des complexes de multiplication et de transcription des virus à ARN et du virus de la rage en particulier	66
8.6.4	Collaboration Plate-forme CNR/Santé publique et CNRR	67
8.6.5	Aspects médico-économiques en contexte d'éradication	67
8.6.6	Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	67
9	Annexes (à diffuser)	68

FICHE D'IDENTITÉ DU LABORATOIRE

**NOTE DE PRÉSENTATION
ET DE MOTIVATION**

1 Fiche d'identité du laboratoire

Coordonnées du laboratoire:

Unité dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte (Unité DyLAH)
Centre Collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage (CCOMS Rage)
Centre National de référence pour la rage (CNRR)
Institut Pasteur
25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

Responsable scientifique: Hervé Bourhy

Responsable administratif: Christophe Mauriet, Directeur Général Adjoint

2 Bilan résumé de la question scientifique et des enjeux de santé publique pour 2012-2016 et acte de candidature

2.1 *La rage reste une maladie d'actualité dans le monde*

2.1.1 La rage humaine

La rage est une maladie qu'il est théoriquement possible de prévenir depuis de très nombreuses années. Cependant, l'accès au traitement, vaccins et immunoglobulines de bonne qualité, est encore souvent difficile voire impossible pour des raisons économiques, sociales et de politique sanitaire dans de nombreux pays. Ces difficultés et le peu de prise en compte de la rage par les autorités sanitaires nationales de certains pays ne permettent malheureusement pas d'améliorer le contrôle de cette infection. En effet, la rage est encore responsable d'environ 50 000 décès chaque année dans le monde. L'Asie est le continent le plus touché (60 % des cas), en particulier l'Inde qui déclare environ 20 000 morts par an. L'incidence de la rage est aussi forte en Afrique qui, selon les estimations, compterait environ 40 % des cas. Plus de 98% de ces cas humains sont dus à la rage canine.

L'évolution est variable selon les continents. En Asie, un groupe de travail constitué sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'Organisation économique et politique regroupant 10 pays de l'Asie du Sud-Est (ASEAN) plus 3 (Chine, Japon et Corée) travaille actuellement à réduire l'incidence de la rage. Le but est d'éliminer la rage à l'horizon 2020. La tâche semble énorme en particulier en Asie du Sud-Est, en Inde et en Chine. En Afrique, aucune initiative de ce type n'a été prise. En Amérique, le programme de la PAHO (Pan American Health Organisation) a permis de diminuer de façon notable le nombre de cas de rage animale et humaine. Depuis 2007, le nombre de cas humains dus à la rage des chauves-souris est supérieur à celui du aux chiens. La découverte en 1998 de la rage des chiroptères en Australie a été suivie d'un programme de prise en charge des expositions humaines et, à ce jour, seuls deux cas humains ont été répertoriés. En Europe, le nombre de cas humains est stable. Il correspond à des cas autochtones (60 % des cas) et à des cas d'importation (40 %).

Un quatrième cas humain secondaire à une contamination par un virus de chauves-souris a été recensé en Ecosse en 2002.

Sauf circonstances épidémiologiques très particulières (soin intensif en réanimation par exemple), il n'y a pas de risque de transmission inter-humaine de la rage. Cependant, le risque de contamination iatrogène est réapparu récemment en Allemagne et aux USA à la suite de greffes d'organes pratiquées à partir de donneurs non diagnostiqués. Ce risque, identifié lors de greffes de cornée dans les années 70 et réglé depuis, s'est ensuite étendu pour deux raisons: d'une part le nombre de donneurs potentiels d'organes contaminés lors de voyages ou de séjours en zone d'enzootie est en progression et d'autre part le nombre d'organes prélevés chez chaque donneur augmente.

2.1.2 La rage animale

Onze espèces de lyssavirus ont été décrites et la majorité d'entre elles est retrouvée chez les chauves-souris. On distingue dans la nature de très nombreux cycles épidémiologiques associant chacun un type de lyssavirus à une espèce animale différente. Chaque lyssavirus est adapté étroitement à un hôte préférentiel qui lui sert de vecteur et de réservoir. Comme tous les virus à ARN, les lyssavirus présentent un taux élevé d'erreurs d'incorporation lors de la réplication de leur matériel génétique, leur procurant une vitesse de mutation élevée et une adaptabilité rapide à de nouvelles conditions environnementales et donc parfois à de nouvelles espèces animales. Enfin, de nombreuses interventions humaines (translocation d'animaux infectés, vaccination antirabique des animaux domestiques et de la faune sauvage, évolution des comportements humains, etc.) modifient constamment la nature génétique des virus circulants et la situation épidémiologique. L'ensemble de ces facteurs participent aux variations épidémiologiques observées dans une région géographique donnée.

Le contrôle de la rage chez les espèces animales réservoir est primordial pour réduire l'incidence de la rage chez l'homme ainsi que le nombre de traitements antirabiques. Dans la nature, trois grands types de cycles épidémiologiques de rage animale sont observés:

- **La rage canine** ou “rage des rues”, encore présente en Afrique, en Asie du Sud-Est, en Asie centrale et à un moindre degré en Amérique du Sud. Elle a disparu d'Europe occidentale et du Nord ainsi que d'Amérique du Nord dans les années 1940. Des cas d'importation réapparaissent cependant périodiquement en Europe du fait de la fragilité des mesures de contrôle aux frontières.

- **La rage selvatique**, présente sur tous les continents sauf l'Océanie. En Europe, la rage selvatique ayant pour vecteur le renard roux est apparue dans les années 1935-1940 dans une région correspondant à la Pologne. Elle s'est ensuite propagée en direction du sud et de l'ouest à la vitesse d'environ 40 km par an. Les programmes nationaux de vaccination orale de la faune sauvage, qui ont débuté en 1978, ont entraîné une élimination de la rage des pays d'Europe de l'Est et du centre. Elle subsiste encore dans les pays Baltes, en Biélorussie, en Ukraine et en Croatie, Serbie et Roumanie. Une vigilance doit être maintenue comme le démontre la réintroduction de la rage vulpine en 2008 en Vénétie à partir de la Slovénie et de la Croatie.

- **La rage des chiroptères**, présente sur tous les continents chez de nombreuses espèces de chauves-souris frugivores (Australie et Afrique), hémato-phages (Amérique), insectivores (Amérique, Australie, Afrique, Asie et Europe). En Europe, les chauves-souris insectivores sont infectées par les lyssavirus de chauves-souris européennes de type 1 (EBLV-1) et de type 2 (EBLV-2). Le passage naturel de ces virus chez les mammifères non-volants (moutons, fouine et chats) a été démontré.

2.2 Enjeux de santé publique en France

2.2.1 Une veille microbiologique indispensable

Actuellement, le risque majeur de contamination humaine en France comporte quatre volets: l'importation frauduleuse d'animaux non vaccinés en incubation de rage (le dernier cas en 2008), l'enzootie de rage chez les chauves-souris (52 cas positifs de 1989 à décembre 2010) dont l'épidémiologie et le risque de transmission à l'homme restent très peu connus (4 cas humains mortels répertoriés en Europe), les personnes séjournant à l'étranger dans des zones d'enzootie, pouvant être exposées localement et déclarant la maladie une fois de retour en France (1 cas de rage humaine importée du Gabon en octobre 2003) et enfin les personnes exposés à la rage des chauves-souris en Guyane (1 cas de rage humaine en 2008).

Enfin de nouveaux lyssavirus (4 nouvelles espèces ont été identifiées depuis le précédent appel d'offre) sont périodiquement identifiés en particulier chez les chauves-souris. Le pouvoir pathogène de la plupart de ces virus pour l'homme reste inconnu, bien que l'un d'entre eux (Irkut virus) soit suspecté d'être à l'origine d'un cas de rage humaine survenu en Russie en 2007.

Il est donc indispensable de maintenir une étroite surveillance de la rage au niveau national, mais également au niveau européen et international afin d'identifier rapidement l'émergence ou la ré-émergence de nouveaux risques.

2.2.2 Une information rapide des partenaires en santé publique

Cette diversité des risques et leur survenue inopinée exige l'intervention de spécialistes couvrant les domaines de la biologie, de l'épidémiologie, de la clinique et de la thérapeutique. Cette organisation multidisciplinaire est un gage de qualité de l'information communiquée aux autorités nationales de Santé et de la réponse mise en place face aux phénomènes émergents ou ré-émergents. La diversité des risques nécessite aussi une réactivité très rapide facilitée par le regroupement des compétences au sein d'un nombre limité de structures, tel que le Centre National de Référence pour la Rage (CNRR). Enfin une information adaptée doit pouvoir, rapidement et de manière cohérente, être diffusée vers des centres de traitements antirabiques regroupant un personnel compétent et formé aux aspects multiples à prendre en compte dans une consultation spécialisée visant une zoonose aux nombreuses facettes comme la rage. De part ses fonction et sa structure, le CNRR assume un rôle majeur dans la diffusion de cette information, au travers notamment de son réseau de communication avec les centres de traitements antirabiques.

2.2.3 Participer à la prise en charge des patients atteints d'encéphalite

Les données épidémiologiques concernant les encéphalites en France et dans le monde sont très fragmentaires. On ne dispose pas d'étiologie confirmée au laboratoire pour près de la moitié d'entre elles. Cette situation soulève deux problèmes. Premièrement, l'absence de donnée épidémiologique de base ne favorise pas l'identification et la prise en compte rapide d'un phénomène émergent ou ré-émergent. Deuxièmement, ces données indiquent que l'étiologie d'une grande majorité d'encéphalite n'est actuellement pas identifiée. Des recherches spécifiques sur le rôle des lyssavirus ou de virus apparentés, jusqu'à aujourd'hui insoupçonnés quant à leur nature, doivent être entreprises dans ce type de syndrome.

2.3 Conclusions

C'est dans un contexte favorable, par la réduction du risque associé à la rage en France du fait de l'élimination de la rage vulpine, mais plus complexe d'un point de vue épidémiologique avec le développement de nouveaux risques, que se présente la candidature de l'Unité Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte de l'Institut Pasteur à un nouveau mandat de CNR de la rage pour la période 2012-2016. Historiquement, la surveillance de la rage humaine est assurée par l'Institut Pasteur depuis sa fondation en 1887, et depuis 1982, plus spécifiquement par le CNRR à l'Institut Pasteur. Fonctionnellement, cette structure regroupe les compétences complémentaires nécessaires à l'exercice de cette mission.

DESCRIPTIF DES CAPACITÉS DU LABORATOIRE

3 Moyens de la structure pour 2012-2016

3.1 Effectif et Qualification du personnel du CNRR

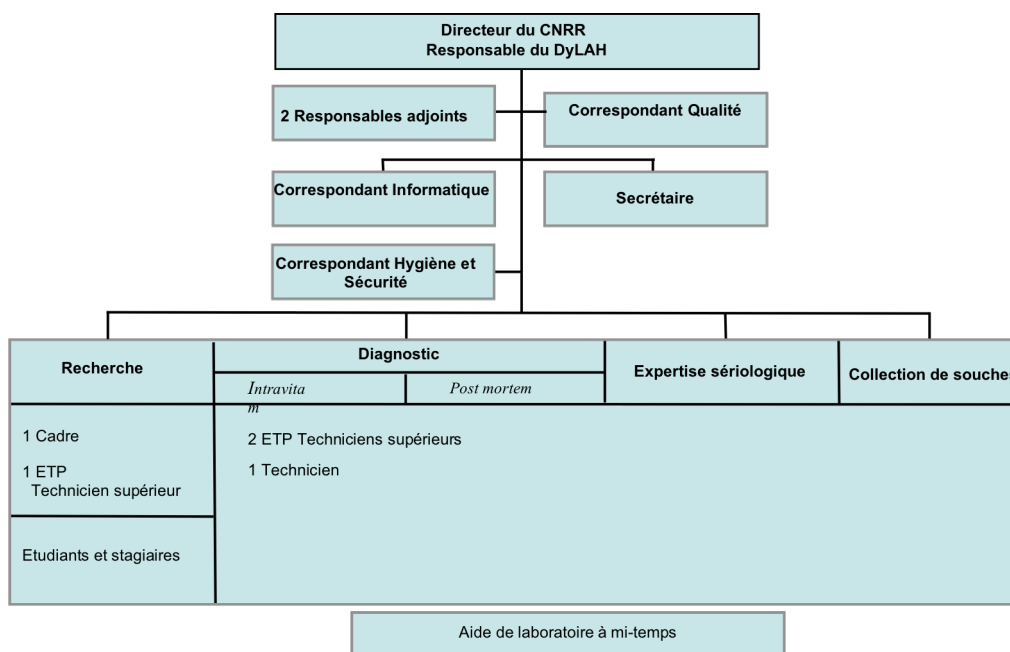
3.1.1 Organigramme général

Le CNRR était jusqu'en 2009 localisé à l'Institut Pasteur de Paris dans deux entités distinctes, rattachées toutes les deux au Département "Infection et Epidémiologie", et réalisant des activités spécifiques en étroite collaboration. Pour le mandat 2012-2016, le CNRR est intégré dans sa totalité à l'Unité DyLAH dirigée par le Dr. Hervé Bourhy, vétérinaire. Cette unité regroupe:

- l'ensemble des activités de laboratoire liées aux missions du CNRR : réalisation du diagnostic de rage (à partir de prélèvements animaux et d'échantillons humains), réalisation des sérologies antirabiques (dans le cadre de diagnostic *intra-vitam* de rage chez l'homme, du suivi sérologique des patients vaccinés ou dans le cadre d'expertises), développement et évaluation de nouvelles techniques de diagnostic de rage, et réalisation des activités de recherche dans le domaine de la rage et des virus apparentés. Ces activités bénéficieront de la supervision du Dr Laurent Dacheux, pharmacien, directeur adjoint du CNRR.

- Les activités de conseil, de coordination et de la formation des médecins des CAR régionaux, d'analyse des pratiques concernant la prophylaxie de la rage humaine en France. Cette activité sera placée sous la responsabilité Dr Florence Ribadeau-Dumas, médecin, directeur adjoint du CNRR depuis septembre 2009.

Figure 1 : Organigramme général du CNRR



3.1.2 Effectif par catégorie de fonction

Tableau I: Effectif par catégorie de fonctions

	Sci./biol.	Ing.	Tech	Ag. Tech.	Adm.
Effectif de la structure de Recherche <i>(Nombre de postes)</i>	5		4	1	1
Dont pour le CNR (en Equivalent Temps Plein ETP estimés)	0,9		1	0,2	0,7

Une réduction très importante de la contribution en personnel de type cadre est proposée en comparaison avec la situation actuelle (0,9 ETP au lieu de 1,6 ETP) afin de répondre au mieux aux exigences du cadre budgétaire de l'appel d'offre. Les 0,9 ETP correspondent à 0,1 ETP du Directeur et à 0,4 ETP de chaque directeur adjoint du CNRR. Il est évident que cette réduction imposée par les conditions de l'annexe budgétaire de l'appel d'offre aura un impact sur la réalisation des missions qui n'ont pas changé.

3.1.3 Personnel technique

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

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

3.1.4 Personnel cadre

Le personnel cadre est composé d'un directeur Hervé BOURHY (vétérinaire autorisé à exercer la biologie médicale), d'un directeur adjoint, Laurent DACHEUX (pharmacien) responsable des activités de laboratoire et d'une directrice adjointe Florence Ribadeau-Dumas (médecin) responsable des activités médicales en relations avec les centres antirabiques.

3.1.4.1 C.V. BOURHY Hervé

Responsable de l'Unité dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte
Directeur du Centre National de Référence pour la Rage
Directeur du Centre Collaborateur de Référence et de Recherche sur la Rage

Né le 12 juillet 1960 à Issy-les-Moulineaux, France, nationalité française, marié, 4 enfants.

Formation universitaire

1978: Baccalauréat - Série Scientifique C.

Médecine Vétérinaire

1983: Diplôme de fin d'étude de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes (44).

1986: Doctorat Vétérinaire: "Etude de l'évolution des lésions au cours de l'infection expérimentale du poulet par le virus de la Maladie de Marek". Lauréat de la faculté de Médecine de Nantes (44).

Statistiques appliquées à la biologie

1986: Cours de Méthodologie Statistique du CESAM (Université Paris VI).
Cours de Statistiques appliquées à la Biologie du CESAM (Université Paris VI).

Biologie médicale humaine

1985: Cours d'Immunologie Générale de l'Institut Pasteur, Paris (75).
Cours d'Immunologie Microbienne de l'Institut Pasteur, Paris (75).
Certificat d'Etudes Spéciales de Bactériologie et Virologie Clinique à la Faculté de Médecine de Poitiers (86).
1986: Cours de Virologie Systématique de l'Institut Pasteur, Paris (75).
1989: Certificat d'Etudes Spéciales de Diagnostic Biologique Parasitaire, Faculté de Médecine Paris VII.
1990: Travaux pratiques du Certificat d'Etudes Spéciales d'Hématologie, Faculté de Médecine de Paris VI.
2001: Autorisation à diriger un laboratoire d'analyse médicale spécialisé en bactériologie et virologie.

Formation à la recherche en virologie

1987: Cours de Virologie Générale de l'Institut Pasteur, Paris (75).
Diplôme d'Etudes Approfondies de Microbiologie Option Virologie (Université Paris VI).
1992: Doctorat de l'Université Paris VI, Spécialité Microbiologie, Option Virologie.
2000: Habilitation à diriger des Recherches, Université Paris VI

Stages et fonctions

Insertion professionnelle

2003-présent: Chef de Laboratoire – Unité dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte – Institut Pasteur
1994-2003: Chargé de Recherche - Unité de la Rage - Institut Pasteur.
1989-1993: Assistant - Unité de la Rage - Institut Pasteur - Paris.
1987-1988: Boursier de la Fondation Roux - Unité de la Rage - Institut Pasteur - Paris.
1986-1987: Aspirant du Service de Santé des Armées affecté au Centre National de Référence pour la Rage - Institut Pasteur - Paris.
1983-1984: Stagiaire rémunéré au Laboratoire de Pathologie Aviaire – Station Expérimentale d'Aviculture - Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires, Ministère de l'Agriculture. Les croix, 22440 Ploufragan, France.

Responsabilités en santé publique

2002-Présent: Directeur du Centre Collaborateur de Référence et de Recherche sur la Rage à l'Institut Pasteur.
2002-Présent: Nomination par arrêté ministériel du Ministre de la Santé: Co-Directeur du Centre National de Référence pour la Rage à l'Institut Pasteur.
1997-Présent: Représentant de l'Institut Pasteur au Comité Consultatif de la Santé et de la Protection Animale, Ministère de l'Agriculture.

Membre de sociétés scientifiques

American Society of Microbiology
Association pour l'Etude de l'Epidémiologie des Maladies Animales
Membre correspondant de l'Académie Vétérinaire

Enseignement et animation scientifique

- Depuis 1988, de nombreux stagiaires, biologistes, vétérinaires ou médecins français et étrangers sont venus dans mon laboratoire se perfectionner pour une durée moyenne de quelques semaines à quelques mois.
- De nombreux cours sur la rage dans le cadre des cours de virologie de l'Institut Pasteur ainsi que dans de nombreux M2 en région parisienne et à Montpellier (environ 15 heures de cours par an).
- Direction de thèse de doctorat d'université de 7 étudiants et de 4 M2.
- Encadrement de 3 post-doctorants

Rapporteur d'articles scientifiques pour les journaux

Emerging Infectious Diseases, Journal of Virology, Journal of General Virology, The Lancet, Science, Neuropathology and Applied Neurobiology, Research in Virology, Veterinary Microbiology, Archives of Virology, Journal of Medical Virology, Plos One, Plos Pathogens.

Distinctions et prix

1986 : Prix de thèse Vétérinaire, Ecole Vétérinaire de Nantes

2003 : Prix Deschiens, Académie de Médecine, Paris.

Liste des publications

86 publications internationales référencées dans Pubmed.

10 publications majeures :

Talbi C, Lemey P, Suchard MA, Abdelatif E, Elharrak M, Jalal N, Faouzi A, Echevarría JE, Vazquez Morón S, Rambaut A, Campiz N, Tatem AJ, Holmes EC, Bourhy H. 2010. Phylodynamics and human-mediated dispersal of a zoonotic virus. PLoS Pathog. 6(10):e1001166.

Larrous F, Gholami A, Mouhamad S, Estaquier J, Bourhy H. 2010. Two overlapping domains of a lyssavirus matrix protein that acts on different cell death pathways. J Virol. 84(19):9897-906.

Dacheux L, Berthet N, Dissard G, Holmes EC, Delmas O, Larrous F, Guigon G, Dickinson P, Faye O, Sall AA, Old IG, Kong K, Kennedy GC, Manuguerra JC, Cole ST, Caro V, Gessain A, Bourhy H. 2010. Application of broad-spectrum resequencing microarray for genotyping rhabdoviruses. J Virol. 84(18):9557-74.

Assenberg R, Delmas O, Ren J, Vidalain PO, Verma A, Larrous F, Graham SC, Tangy F, Grimes JM, Bourhy H. 2010. Structure of the nucleoprotein binding domain of Mokola virus phosphoprotein. J Virol. 84(2):1089-96.

Dacheux L, Larrous F, Mailles A, Boisseleau D, Delmas O, Biron C, Bouchier C, Capek I, Muller M, Ilari F, Lefranc T, Raffi F, Goudal M, Bourhy H. European bat Lyssavirus transmission among cats, Europe. 2009. Emerg. Infect. Dis. 15(2):280-4.

Talbi C, Holmes EC, de Benedictis P, Faye O, Nakouné E, Gamatié D, Diarra A, Elmamy BO, Sow A, Adjougou EV, Sangare O, Dundon WG, Capua I, Sall AA, Bourhy H. 2009 Apr. Evolutionary history and dynamics of dog rabies virus in western and central Africa. J. Gen. Virol. 90(Pt 4):783-91.

Delmas O, Holmes EC, Talbi C, Larrous F, Dacheux L, Bouchier C, Bourhy H. 2008. Genomic diversity and evolution of the lyssaviruses. PLoS ONE. 2008 Apr 30;3(4):e2057.

Graham SC, Assenberg R, Delmas O, Verma A, Gholami A, Talbi C, Owens RJ, Stuart DI, Grimes JM, Bourhy H. 2008. Rhabdovirus matrix protein structures reveal a novel mode of self-association. PLoS Pathog. 4(12):e1000251.

Dacheux L, Reynes JM, Buchy P, Sivuth O, Diop BM, Rousset D, Rathat C, Jolly N, Dufourcq JB, Nareth C, Diop S, Iehlé C, Rajerison R, Sadorge C, Bourhy H. 2008. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. Clin. Infect. Dis. 47(11):1410-7.

Gholami A., Kassis R, Real E, Delmas O., Guadagnini S., Larrous F., Obach D., Prevost MC, Jacob Y, Bourhy H. 2008. Mitochondrial dysfunction in lyssavirus-induced apoptosis. J. Virol. 82(10):4774-84.

3.1.4.2 C.V. DACHEUX Laurent

Responsable adjoint du CNRR

Né le 9 avril 1976, nationalité française, marié, 2 enfants

Formation universitaire

2005: Doctorat des Sciences de la Vie et de la Santé, spécialisation Virologie, Tours

2004: Formation de Virologie Fondamentale, Institut Pasteur, Paris

2001: Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Tours

2001: DEA Infectiologie Cellulaire et Moléculaire, Vaccinologie, Tours
2000: Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicale (MSBM), Tours
2000: Certificat de MSBM d'Immunologie et mécanisme physiopathologies, Tours
1997: Certificat de MSBM de Méthodes d'études en biologie cellulaire, Tours
1994: Baccalauréat C, Tours

Stages et fonctions

juin 2004 - présent: Responsable adjoint du Centre National de Référence pour la Rage, Unité dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte, Institut Pasteur, Paris
2001-2004: Doctorant. EA 3250, Laboratoire de Virologie, Département de Microbiologie Médicale et Moléculaire, UFR de Médecine, Tours
2002-2003: Attaché des Hôpitaux Publics: Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Toxicologie, CHRU Bretonneau, Tours
1999-2000: Thèse de Pharmacie: Laboratoire d'Immunologie, CHRU Bretonneau, Tours
Oct 1997: Stage de MSBM: Laboratoire de Biochimie, CHRU Bretonneau, Tours
Sept 1995: Stage pratique: Laboratoire de Physiologie de la Reproduction, INRA de Nouzilly

Rapporteur d'articles scientifiques pour les journaux

Journal of Virological Methods, Expert Review of Molecular Diagnostics.

Liste des publications

20 publications scientifiques internationales référencées dans Pubmed et 7 publications scientifiques nationales.

10 publications majeures :

Dacheux L, Wacharapluesadee S, Hemachudha T, Meslin FX, Buchy P, Reynes JM, Bourhy H. More accurate insight into the incidence of human rabies in developing countries through validated laboratory techniques. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(11):e765.

Dacheux L, Berthet N, Dissard G, Holmes EC, Delmas O, Larrous F, Guigon G, Dickinson P, Faye O, Sall AA, Old IG, Kong K, Kennedy GC, Manuguerra JC, Cole ST, Caro V, Gessain A, Bourhy H. 2010. Application of broad-spectrum resequencing microarray for genotyping rhabdoviruses. *J Virol*. 84(18):9557-74.

Dacheux L, Larrous F, Mailles A, Boisseau D, Delmas O, Biron C, Bouchier C, Capek I, Muller M, Ilari F, Lefranc T, Raffi F, Goudal M, Bourhy H. European bat Lyssavirus transmission among cats, Europe. 2009. *Emerg. Infect. Dis.* 15(2):280-4.

Dacheux L, Reynes JM, Buchy P, Sivuth O, Diop BM, Rousset D, Rathat C, Jolly N, Dufourcq JB, Nareth C, Diop S, Iehlé C, Rajerison R, Sadorge C, Bourhy H. 2008. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clin. Infect. Dis.* 47(11):1410-7.

Delmas O, Holmes EC, Talbi C, Larrous F, Dacheux L, Bouchier C, Bourhy H. 2008. Genomic diversity and evolution of the lyssaviruses. *PLoS ONE*. 2008 Apr 30;3(4):e2057.

Iehlé C, Dacheux L, Ralandison S, Rakoto Andrianarivelo M, Rousset D, Bourhy H. Delivery and follow-up of a healthy newborn from a mother with clinical rabies. *J Clin Virol*, 2008;42, 82-5.

Feyssaguet M, Dacheux L, Audry L, Compoint A, Morize JL, Blanchard I, Bourhy H. Multicenter comparative study of a new ELISA, PLATELIA RABIES II, for the detection and titration of anti-rabies glycoprotein antibodies and comparison with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) on human samples from vaccinated and non-vaccinated people. *Vaccine*. 2007 Mar 8;25(12):2244-51.

Bourhy H, Dacheux L, Strady C, Mailles A. Rabies in Europe in 2005. *Euro Surveill*. 2005 Nov;10(11):213-6.

Dacheux L, Moreau A, Ataman Y, Biron F, Verrier B, Barin F. Evolutionary dynamics of the glycan shield of the human immunodeficiency virus envelope during natural infection and implication for exposure of the 2G12 epitope. *J Virol*, 2004, 78, 12625-12637.

Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, Watier H. Therapeutic activity of a humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. Blood, 2002, 99, 754-758.

3.1.4.3 C.V. RIBADEAU-DUMAS Florence

Directeur Adjoint du CNRR

Née le 14 février 1973 à Boulogne-Billancourt, nationalité française, mariée, 4 enfants

Formation universitaire

2006-07: DIU de mycologie médicale (Université Paris V)
2004-05: Doctorat en médecine (lauréate de la faculté de médecine Paris V, thèse médaille d'argent)
Année médaille en maladies infectieuses (6 mois à la Pitié-Salpêtrière, puis 6 mois à Necker)
DESC pathologies infectieuses 2^{ème} année (validation des 4 modules théoriques)
2003-04: DIU de Stratégies Thérapeutiques en Pathologie Infectieuse (Faculté Bichat Claude Bernard)
2002-03: DESS d'économie de la santé (Université Dauphine) avec aptitude à la thèse d'économie
DESC de pathologies infectieuses 1^{ère} année
2001-02: Maîtrise msbm : statistiques et épidémiologie (Faculté Kremlin Bicêtre)
1999-2004: TCEM1-TCEM4 : DES de Santé Publique
1998-99: TCEM1 (Troisième cycle d'études médicales) en médecine générale
1990-98: PCEM1-DCEM4 à Necker Enfants Malades (Université Paris V)
DEUG 1 SNV (Université Paris V)
1990: Baccalauréat série C

Expériences professionnelles

Clinicat en maladies infectieuses : 2006-2008

Hôpital Necker : création de l'activité de référent en infectiologie

Stages d'internat et d'année médaille (6 mois chacun): 1998-2005

Hôpital Necker : maladies infectieuses (hôpital de jour 3 mois, puis congé maternité)
Hôpital Pitié-Salpêtrière : maladies infectieuses (hôpital de jour 6 mois)
Hôpital Pitié-Salpêtrière : maladies infectieuses (salle)
Hôpital Cochin : dermatologie (2 mois puis congé maternité)
Institut Pasteur : service d'Epidémiologie des maladies émergentes
Hôpital Cochin : bactériologie
Hôpital Saint-Antoine : bactériologie (2 mois puis congé maternité)
Hôpital Antoine Bécère : réanimation médicale
CCLIN-Paris Nord (Coordination des Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales)
Hôpital Rothschild : maladies infectieuses
CRIPS (Centre Régional d'Information et de Prévention du Sida)
Secrétariat d'Etat à la Santé : Direction des hôpitaux
Hôpital Fernand Widal : gériatrie
Hôpital de Sèvres : médecine interne (3 mois d'urgences, 3 mois d'hospitalisation).

Autres expériences médicales

2001-2003: conférencière d'internat en santé publique au Centre Laennec
2000: enseignement de santé publique à l'école d'infirmières de Nanterre
Juillet à Octobre 1998: FSTI : Projet de prévention de la transmission du Sida de la mère à l'enfant dans les P.E.D., cabinet du Ministre délégué à la Santé (B. Kouchner)
Juin 1998: UCSSA : service de santé de la prison de la Santé
Janvier-Février 1997: Hôpital Central de Yaoundé, hôpital de brousse de Makak, Cameroun
Juillet-Août 1996: Centre de Santé Primaire, Padoukoté, Inde du Sud
Juillet 1995: Clinique de rue, Calcutta, Inde.

3.2 Locaux et équipements du CNRR

3.2.1 Locaux

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

Locaux administratifs:

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

Laboratoires:

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

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

Locaux administratifs:

- Bureau pour le médecin (nécessaire pour assurer les conseils et les suivis médicaux, pour le stockage temporaire des archives et des dossiers médicaux dans un local avec un accès contrôlé)
- Secrétariat

3.2.2 Matériel et équipement actuels de la structure

Matériel et équipement utilisés en partage avec l'Unité DyLAH

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

Moyens extérieurs à la structure / Structures transversales

- Animalerie des agents pathogènes
- Plate-forme Génomique (PF1)
- Plate-forme Transcriptome et épigénome (PF2)
- Plate-forme de Génotypage des Pathogènes et Santé publique (PF8)
- Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP)

3.3 Capacités techniques du CNRR

La description détaillée des capacités techniques du CNRR est fournie dans les chapitres 4.2, 4.3 et 4.4.

BILAN DES ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES

4 Bilan d'activité scientifique et technique pour la période 2006-2010

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

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

L'arrêté du 16 mars 2006 relatif aux Centres Nationaux de Référence pour la lutte contre les maladies transmissibles, complété par celui du 22 janvier 2009, a renouvelé le mandat du CNRR situé à l'Institut Pasteur. Le cahier des charges spécifiques, défini par l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence, demande au Centre National de Référence pour la Rage de respecter les missions définies par l'arrêté du 29 novembre 2004 et plus spécifiquement :

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

Les coûts relatifs aux analyses diagnostic de la rage animale ne sont pas pris en charge par la subvention associée au CNRR. Cette activité 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. Cette activité fait l'objet d'une convention particulière entre l'Institut Pasteur et la DGS. Néanmoins la subvention du CNR contribuant à de nombreuses activités connexes (assurance qualité, typage, maintien des bases de données, développement de techniques, etc.) et le diagnostic animal faisant explicitement partie des missions, les résultats issus de ce domaine d'expertise sont largement décrits dans ce rapport.

4.2 Moyens de la structure

Les informations concernant le personnel et les moyens techniques mis à disposition pour la réalisation des activités du CNRR sont identiques à celles largement décrites dans la réponse à l'appel à candidature (cf. chapitre 3). Ces différents éléments seront donc rappelés dans ce rapport de façon synthétique.

4.2.1 Effectif et Qualification du personnel du CNRR

4.2.1.1 *Organigramme général*

Le CNRR était jusqu'en 2009 localisé à l'Institut Pasteur de Paris dans deux entités distinctes, rattachées toutes les deux au Département "Infection et Epidémiologie", et réalisant des activités spécifiques en étroite collaboration. Depuis 2010, le CNRR est intégré dans sa totalité à l'Unité DyLAH dirigée par le Dr. Vet Hervé Bourhy. Cette unité regroupe :

- l'ensemble des activités de laboratoire liées aux missions du CNRR : réalisation du diagnostic de rage (à partir de prélèvements animaux et d'échantillons humains), réalisation des sérologies antirabiques (dans le cadre de diagnostic *intra-vitam* de rage chez l'homme, du suivi sérologique des patients vaccinés ou dans le cadre d'expertises), développement et évaluation de nouvelles techniques de diagnostic de rage, et réalisation des activités de recherche dans le domaine de la rage et des virus apparentés. Ces activités bénéficient de la supervision du Dr Laurent Dacheux, pharmacien, directeur adjoint du CNRR.

- Les activités de conseil, de coordination et de la formation des médecins des CAR régionaux, d'analyse des pratiques concernant la prophylaxie de la rage humaine en France. Cette activité est placée sous la responsabilité Dr Florence Ribadeau Dumas, médecin, directeur adjoint du CNRR depuis septembre 2009 en remplacement des Drs. Yolande Rotivel et Maryvonne Goudal.

4.2.1.2 Effectif par catégorie de fonction

Tableau I: Effectif par catégorie de fonctions

	Sci./biol.	Ing.	Tech	Ag. Tech.	Adm.
Effectif de la structure de Recherche (Nombre de postes)	5		4	1	1
Dont pour le CNR (en Equivalent Temps Plein ETP estimés)	1,6		1	0,2	0,7

4.2.1.3 Personnel technique

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

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

4.2.1.4 Personnel cadre

Le personnel cadre est composé d'un directeur Hervé BOURHY (vétérinaire autorisé à exercer la biologie médicale), d'un directeur adjoint, Laurent DACHEUX (pharmacien) responsable des activités de laboratoire et d'une directrice adjointe Florence Ribadeau-Dumas (médecin) responsable des activités médicales en relations avec les centres antirabiques.

4.2.2 Locaux et équipements du CNRR

Ils sont identiques à ceux présentés dans le cadre de la réponse à l'appel d'offre pour le mandat 2012-2016 (Chapitre 3).

4.3 Activité d'expertise

4.3.1 Capacité technique du CNRR

4.3.1.1 Liste des techniques de référence

4.3.1.1.1 Techniques disponibles

Techniques de diagnostic *post-mortem*

Les prélèvements cérébraux *post-mortem* d'origines 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'Office International des Epizooties (OIE):

- l'immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex en utilisant un anticorps polyclonal anti-nucléocapside rabique conjugué à la fluorescéine (technique Fluorescent Antibody Test ou FAT),

- l'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins (technique Rabies Tissue Culture Infection Test ou RTCIT),

- la détection d'antigènes rabiques par test immuno-enzymatique utilisant la technique WELYSSA (adaptation de la technique Rapid Rabies Enzyme ImmunoDiagnosis ou RREID).

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

Techniques de diagnostic *intra-vitam*

Le diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme est réalisé par la recherche d'anticorps anti-rabiques dans le sérum et le LCR par séroneutralisation (technique Rapid Focus Fluorescent Inhibition Test ou RFFIT) et par test immuno-enzymatique (technique ELISA utilisant le kit commercial Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad) ainsi que par la mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR à partir de la salive, des urines, du LCR et des biopsies de peau. Le CNRR dispose d'amorces oligonucléotidiques permettant de détecter l'ensemble des génotypes des lyssavirus (y compris les virus des chauves-souris européennes).

Typage des isolats

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

4.3.1.1.2 Techniques développées durant le mandat 2006-2010

Amplification de l'ensemble des espèces de lyssavirus par une technique d'amplification et de détection en temps réel (qPCR)

Le CNRR a poursuivi et finalisé le développement et l'optimisation d'une technique d'amplification et de détection en temps réel (qPCR) des ARN viraux dans les prélèvements biologiques. En particulier, la validation des différents systèmes de qPCR développés au laboratoire et permettant la détection des isolats appartenant à l'espèce virale *Rabies virus* ou rage classique (RABV, anciennement dénommée génotype 1, à l'origine de la quasi-totalité des cas de rage humaine et animale au niveau mondial) mais aussi des autres espèces virales, a été finalisée. Cette validation a notamment été réalisée en utilisant différents prélèvements biologiques "de terrain", ceci afin de procéder à une validation des conditions expérimentales de réalisation de cette technique. L'application de cette technique dans le cadre des activités de diagnostic du CNRR, notamment dans le diagnostic *intra-vitam* de la rage humaine, est donc envisagée pour l'année 2011.

Pyroséquençage

Le CNRR a participé avec le Centre collaborateur de l'OIE des maladies à l'interface animal-homme de l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, à Padova en Italie, au développement d'une technique de diagnostic et d'identification rapide des isolats ciblant l'extrémité 3' du gène de la nucléoprotéine. Cette technique, basée sur une étape de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne et d'un pyroséquençage, présente une spécificité de 98,9% et une sensibilité de 99,7% comparée à la technique d'immunofluorescence directe (méthode de référence).

Puce à ADN de reséquençage

Dans le cadre d'un projet collaboratif entre plusieurs unités de l'Institut Pasteur (dont la Plate-forme Génomique des Pathogènes et Santé publique ou PF8) et la société Affymetrix, le CNRR dispose aujourd'hui d'une méthodologie complète permettant l'amplification des acides nucléiques présents dans les échantillons et l'identification des virus potentiellement présents (en particulier des virus de la famille des *Rhabdoviridae* à laquelle appartiennent le genre *Lyssavirus*), par une technique d'hybridation sur des puces à ADN de reséquençage.

4.3.1.2 Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles

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

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

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

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

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

4.3.1.2.3 Banque de données N°3 : Consultations et traitements antirabiques

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

4.3.1.3 Collections de souches, prélèvements et sérums de référence

4.3.1.3.1 Descriptions et conditions de stockage

La collection de virus rabiques de l'unité DyLAH réalisée au travers des activités de recherche de l'unité, du CCOMS Rage et du CNRR comporte 2160 isolats (dont 676 collectés de 2006 à 2010) provenant de plus de 80 pays étrangers différents. Cette collection s'accroît d'année en année. Environ 75% des isolats de cette collection ont été séquencés, permettant ainsi d'établir une banque de données de séquences pour la caractérisation des isolats erratiques en France et la surveillance de la diffusion des différents virus rabiques dans le monde. Les souches infectieuses sont conservées à température négative (-80°C) après avoir été propagées et amplifiées sur culture cellulaire ou cerveaux de souris nouveaux-nés. Les ARN viraux extraits sont également conservés à température négative (-80°C).

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

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

Enfin, le CNRR possède une collection importante de sérums humains (plus de 2800 sérums) provenant de demande de titrage d'anticorps antirabiques ou d'expertises. Il bénéficie aussi d'une collection de près de 1700 sérums de chauves-souris collectés sur le terrain au travers de diverses études épidémiologiques menées par l'Unité DyLAH en collaboration avec différents partenaires étrangers. Ces échantillons sont conservés à -20°C.

4.3.1.3.2 Conditions de mise à disposition de ces collections

Les souches de référence de virus rabiques (souches d'épreuve et souches vaccinales) ainsi que les sérums de référence sont à la disposition d'autres laboratoires spécialisés dans le monde selon la réglementation en vigueur. Une intégration des virus de référence dans le Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP) a été réalisée à partir de 2006. Au cours de la période 2006-2010, un total de 38 souches ont été intégrées au sein du CRBIP. Elles correspondent à des virus de référence ainsi qu'à différents isolats de terrain représentatifs des principales espèces virales de lyssavirus. Cette collection de virus est actuellement gérée sous assurance-qualité (certification norme NF S96-900). Une caractérisation complète des souches est proposée au travers de leur identification précise par séquençage des gènes de la nucléoprotéine et de la glycoprotéine ainsi que par la détermination du titre infectieux. Les souches actuellement disponibles sont retrouvées sur le site Internet du CRBIP : <http://www.crbip.pasteur.fr/>.

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

L'accès aux souches, aux prélèvements biologiques et données associées collectés dans le cadre de l'activité des CNR est conditionné par la mise en place de documents contractuels spécifiques. Ainsi, est exigée pour le transfert du matériel biologique et des données associées, la mise en place *a minima* d'un accord de transfert de matériel biologique (Material Transfer Agreement -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 pas à une contrepartie financière. Ces accords ont notamment pour objet d'assurer le transfert de la détention physique du matériel au partenaire. L'unité de recherche reconnue CNR, de part la valorisation de son savoir-faire et de son expertise sur le matériel biologique concerné, reste détenteur des prélèvements biologiques et données associées ou propriétaire des droits existants sur les souches et données associées y afférant.

Différents points essentiels sont appréhendés dans ces accords :

- le partenaire s'engage à n'utiliser les souches, les prélèvements biologiques et données associées que dans le cadre d'un programme de recherche défini spécifiquement.
- les résultats issus du programme de recherche devront systématiquement être communiqués par le partenaire au CNR ; le CNR sera également associé ou remercié dans les publications et/ou aux communications.
- le tiers partenaire s'engage à ne pas transférer les souches, les prélèvements biologiques et les données associées à des tiers et à retourner ou détruire le matériel biologique à la fin du programme de recherche.

En termes de valorisation, l'Institut Pasteur s'assure dans certaines circonstances de la copropriété des résultats issus des travaux effectués sur le matériel biologique et veille à ce que la valorisation du savoir-faire et de l'expertise du CNR ayant conservé, traité, trié et analysé le matériel biologique soit garantis au titre de l'accord. Lorsque le matériel biologique et les données associées sont mis à disposition dans le cadre d'une collaboration scientifique par laquelle les partenaires s'associent de manière plus conséquente à la réalisation du programme de recherche, la valorisation des travaux menés conjointement devra tenir compte des apports respectifs de chacun des partenaires. Les accords excluent toute garantie relative (i) à la nature appropriée des souches, des prélèvements biologiques et données associées pour une utilisation spécifique et (ii) à la qualité non-infectieuse du matériel biologique.

L'interdiction de l'utilisation du matériel biologique sur l'homme et sur les animaux, le cas échéant, est également stipulée dans l'accord.

Enfin, le CNR n'assume aucune responsabilité quant à l'utilisation du matériel biologique par le partenaire.

4.3.1.3.3 Aspects réglementaires

Réglementation relative à la collection d'échantillons biologiques humains du CNRR

Compte tenu des contraintes réglementaires liées à la loi de bioéthique d'août 2004 et au décret d'application du 10 août 2007, le CNRR a réactualisé le recensement de sa collection d'échantillons biologiques humains (banque de données N°2). La déclaration des activités de préparation et/ou conservation à des fins scientifiques de cette collection a été intégrée au dossier de déclaration de l'Institut Pasteur DC-2009-1067 sous la référence: "Collection N°12" soumis auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) et du Ministère de la Recherche.

Réglementation relative aux traitements automatisés de données à caractère personnel mis en œuvre par le CNRR dans leur cadre de ses activités de surveillance et d'expertise :

Conformément aux dispositions de la loi du 6 juillet 1978 dite « Informatique et Libertés », l'Institut Pasteur a déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (déclaration normale, numéro de déclaration 1474691v0) les traitements de données personnelles ayant été mis en œuvre par chaque CNR (dont le CNRR) dans le cadre de leurs activités d'expertise et de surveillance. Cette déclaration comporte l'engagement que le traitement satisfait aux exigences de la loi, notamment en ce qui concerne les droits des personnes dont les échantillons et données collectées sont susceptibles d'être utilisés à des fins de recherche. A ce titre, l'Institut Pasteur a élaboré les documents (Note d'information destinée aux personnes bénéficiant d'analyses de biologie médicale et Courrier d'accompagnement) joints en annexe. L'information et le consentement des personnes porte sur :

- le fait que les échantillons et données collectés puissent faire l'objet d'une transmission aux CNR pour une utilisation secondaire à des fins de recherche
- leurs droits d'information, d'opposition, d'accès et de rectification.

Les traitements répondent à la finalité principale suivante :

Suivi et traitement des données relatives au matériel biologique (souches et prélèvements) reçu par le CNRR dans le cadre de ses missions et conformément au cahier des charges, à des fins de caractérisation des souches et ou de diagnostic, et de surveillance épidémiologique. De la réception du matériel biologique jusqu'au rendu des résultats, les données permettent un suivi éventuel du patient et de phénomènes épidémiques.

Réglementation relative aux traitements automatisés de données à caractère personnel mis en œuvre par le CNRR dans leur cadre de ses activités de recherche :

En complément de leurs activités de surveillance et d'expertise, le CNRR a également une activité spécifique de recherche dont l'objectif est de faire progresser les connaissances sur les maladies infectieuses et notamment sur les microorganismes qui y sont associés. Dans le cadre de ses missions de recherche, le CNRR respecte les dispositions du chapitre IX de la loi du 6 janvier 1978 telle que modifiée par la loi du 6 août 2004, relatif aux traitements automatisés de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, qui autorise, sous certaines conditions, les transmissions de données médicales nominatives entre professionnels de santé et organismes de recherche tout en définissant les droits des personnes concernées. En application de ces dispositions, un avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et une autorisation de la CNIL sont requis. L'Institut Pasteur a initié une démarche auprès du président du CCTIRS afin de mettre en place une procédure centralisée permettant d'informer et de recueillir l'avis du CCTIRS préalablement aux demandes d'autorisation auprès de la CNIL. L'Institut Pasteur est dans l'attente du retour du président du CCTIRS pour la mise en place effective de cette procédure.

4.3.1.4 Liste des techniques recommandées par le CNRR

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

Le diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme est réalisé par RT-PCR à partir de la salive, des urines, du LCR et des biopsies de peau et éventuellement par la recherche d'anticorps antirabiques dans le sérum et le LCR par séroneutralisation et par test immunoenzymatique. Ces éléments sont rappelés sur le site web du CNRR (<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-reference-et-centres-collaborateurs-de-l-oms>).

4.3.2 Activités d'expertise de la période 2006-2010 : diagnostic de la rage en France

4.3.2.1 Chez les animaux suspects de contamination humaine

Tous les prélèvements animaux sont adressés par les Directions Départementales de la Protection des Populations (DDPP ou DDCSPP), par les Laboratoires Vétérinaires Départementaux (LVD) ou par les Ecoles

Nationales Vétérinaires. Quelle que soit l'origine géographique des prélèvements, les analyses du CNRR portent exclusivement sur des animaux suspects de rage ayant pu entraîner une contamination humaine par léchage, griffure ou morsure, voire par simple manipulation. Ce sont des animaux sauvages ou domestiques, abattus ou décédés pendant la période de mise sous surveillance vétérinaire. Les prélèvements sont constitués de la tête de l'animal, voire de l'animal entier ou de l'encéphale s'il s'agit respectivement de petits ou de très gros animaux.

Le détail de l'origine et le nombre des prélèvements analysés ont été détaillés dans chaque rapport annuel. Celui des prélèvements reçus en 2010 est présenté en annexe. En résumé, de 2006 à 2010, le CNRR a réalisé un total de 7112 diagnostics de rage animale, avec un nombre de prélèvements analysés par an (1422 en moyenne et 1363 pour l'année 2010) fluctuant en fonction des différentes alertes identifiées au cours de la période considérée (exemple de l'année 2008) (Fig. 2). Ces données sont globalement similaires à celles retrouvées pour la période 2001-2005, que ce soit en termes d'échantillons analysés (7316 au total, soit une baisse limitée à 2,8%), comme de variations annuelles associées aux différents cas positifs détectés (exemple de l'année 2004).

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



Parmi les 7112 prélèvements analysés au cours de la période 2006-2010, 6848 échantillons sont originaires de France métropolitaine (1291 pour l'année 2010) et 122 prélèvements proviennent de l'étranger et ont été reçus par l'intermédiaire d'une DDPP/DDCSPP ou d'un LVD français (25 échantillons en 2010). Il est à souligner que parmi ces derniers, au moins 66% d'entre eux sont liés à des importations illégales (80 échantillons dont 20 reçus 2010). Enfin, un total de 122 prélèvements sont originaires de France d'outre-mer (32 reçus en 2010, soit une augmentation de 68% versus 2009), et la très grande majorité provient de Guyane française (70% soit 85 échantillons, dont 22 reçus en 2010). Cependant, en dépit du contexte épidémiologique particulier de la rage dans cette région et de la sensibilisation des différents acteurs régionaux sur l'importance de la surveillance de cette zoonose, le nombre de prélèvements originaires de ce DOM reste faible et semble expliqué en partie par les difficultés d'acheminement vers la métropole (coût, logistique, etc.).

En parallèle, le CNRR effectue aussi le diagnostic de la rage sur des prélèvements animaux expédiés directement par des laboratoires étrangers (suite à un risque de contamination humaine ou dans le cadre d'un programme de recherche) et par les services de l'Armée Française en opération à l'étranger. Il s'agit pour certains d'entre eux d'animaux à l'origine de contaminations de ressortissants français séjournant dans des pays

où les structures de diagnostic sont inexistantes. Au cours de la période 2006-2010, le CNRR a reçu 22 prélèvements animaux de ce type (dont 15 pour l'année 2010).

**Tableau II: Résultats des prélèvements animaux en provenance de France métropolitaine
reçus de 2006 à 2010.**

	2006		2007			2008			2009			2010		
	NEG	POS	NEG	POS	IMPOS- SIBLE	NEG	POS	IMPOS- SIBLE	NEG	POS	IMPOS- SIBLE	NEG	POS	IMPOS- SIBLE
Animaux domestiques	1037	0	1015	1	2	1705	1	3	1343	0	3	1213	0	2
Animaux sauvages	110	2	84	1	3	143	3	4	94	2	1	73	0	3
TOTAL	1147	2	1099	2	5	1848	4	7	1437	2	4	1286	0	5

Tableau III: Résultats des prélèvements animaux en provenance de l'étranger et reçus de 2006 à 2010 par l'intermédiaire d'une Direction Départementale ou d'un Laboratoire des Services Vétérinaires.

PAYS	2006			2007			2008				2009			2010		
	Espèce	Organisme	NEG	Espèce	Organisme	NEG	Espèce	Organisme	NEG	POS	Espèce	Organisme	NEG	Espèce	Organisme	NEG
Algérie	chat	LDA 60	1	chat	DDSV 94	2	chat	DDSV 13	1		chien	DDSV 69	1	chat	LIDAL 74	1
	chat	LDA 71	1													
	chat	DDSV 93	1													
Allemagne				chien	LDA 06	1					chien	DDSV 34	1			
Autriche							chien	LVD 42	1							
Belgique	chien	LDP 59	1	Furet	LDA 56	1	chat	LDA 84	1							
Bénin				chat	DDSV 93	1										
Brésil							chien	DDSV 973	1		chien	DDSV 973	1			
Congo											chien	DDSV 78	1			
Danemark														chien	LDA 83	1
Egypte	chien	LVD 77	1	chat	DDSV 75	1	chat	DDSV 92	1							
							chien	DDSV 93	1							
Espagne							chien	DDSV 38	1	1	chien	DDSV 41	1			
Hongrie	chien	LVD 77	1				chien	DDSV 94	1							
Iran											écureuil	DDSV 94	1			
Kosovo				chat	DDSV 77											
Luxembourg							chat	LCAM 57	1							
Malaga				chat	LDA 01	1										
Maroc	chien	DDSV 93	1	chat	LVD 29	1	chat	LAGOR 64	1		chat	LABSA 33	1	hérisson	DDPP 75	1
	chien	DDSV 92	1	chat	LDA 84	1	chien	LIDAL 74	1		chat	LVD 67	1	chat	DDPP 94	1
	chien	LAVB 63	1	chat	DDSV 95	1	chien	DDSV 78	1		chat	DDSV 75	1	chat	LABSA 33	1
	chien	DDSV 78	1	chien	DDSV 13	1	chien	LVD 69	1		chat	DDSV 93	1			
	singe	DDSV 93	1	chien	DDSV 66	1					chien	DDSV 43	1			
	singe	DDSV 94	1	chien	DDSV 92	1					chien	DDSV 93	1			
				singe	DDSV 38	1										
Mexique														chien	LDA 26	1
Pays-Bas							chien	LDA 20	1							
Pologne				chien	DDSV 73	1								chien	DDPP 78	1
Portugal				chien	LDA 01	1					chien	DDSV 77	1	chien	LVD 34	1
														Chien	DDPP 78	1
														Chien	DDPP 94	1
														Chien	LVD 49	1
Rép.Dominicaine											chien	DDSV 59	1			
Rép. Gambie							chien	LDA 83	1	1						
Rép. Tchèque	chien	LVD 49	1				chien	DDSV 78	1	10				chat	DDPP 77	1
							chien	LDA 20						chien	LVD 13	1
Roumanie											chien	LVD 67	5	chat	DDCSPP 73	1
														chien	DDPP 93	1
														chat	DDPP 92	2
Russie				hamster	DDSV 75	1										
Sénégal	chat	DDSV 94	1													
Serbie							chien	DDSV 91	1					chien	DDPP 54	6
Slovénie				chien	DDSV 75	1					chien	LVD 42	1			
Slovaquie	chien	DDSV 95	1								chien	DDSV 13	1			
Suède											chien	DDSV 17	1			
Suisse							chien	LDA 30	1							
Tunisie	chat	LDP 59	1	chien	DDSV 95	1	chat	DDSV 94	1		chat	DDSV 93	1	chat	DDPP 94	1
	chat	DDSV 75	1								chien	DDSV 94	1			
	chat	DDSV 78	1													
	chien	LDA 71	1													
Turquie	chien	LVD 29	1													
Ukraine														chat	LDA 67	1
Indéterminé				chien	LVD 40	1										
				singe	DDSV 78	1										
				singe	DDSV 92	1										
TOTAL			20			22			27	2			24			25

Tableau IV: Résultats des prélèvements animaux en provenance de la France d'outre-mer reçus de 2006 à 2010.

FRANCE D'OUTRE MER	2006*		2007*		2008*		2009			2010*	
	Espèce	Nég	Espèce	Nég	Espèce	Nég	Espèce	Nég	Pos	Espèce	Nég
GUADELOUPE			Chien	2	Chien	3	Chien	4		Chat Chien	1 2
GUYANE	Bovin Chat Chien	1 5 1	Bovin Chat Chien Equin Marsupial Rat Singe	3 1 4 4 1 2 1	Bovin Chat Chien** Ch-souris Souris	3 7 16 3 1	Chat Chien Chauve-souris	3 6 0	1	Caprin Chat Chien Ch-souris Souris	1 2 14 4 1
LA REUNION	Chien	3	Chien	2	Chien	2	Chien	2		Chien	4
MARTINIQUE	Chat	1	Chien	2	Chien	2	Chat Chien	1 1			
MAYOTTE										Chien	1
NOUVELLE CALEDONIE			Chien	1			Chien	1		Mangoustes	2
TOTAL		11		23		37		18	1		32

* pas de positif

** dont 1 avec résultat impossible

Parmi l'ensemble des prélèvements reçus aux CNRR au cours de la période 2006-2010, prélèvements, 13 se sont révélés positifs au laboratoire :

- huit cas ont été identifiés chez des chauves-souris insectivores originaires de France métropolitaine (appartenant toutes à l'espèce sérotine commune ou *Eptesicus serotinus*). Le typage moléculaire a démontré qu'il s'agissait de lyssavirus correspondant à l'espèce virale *European bat lyssavirus type 1* (EBLV-1). Il s'agit de l'espèce virale exclusivement isolée dans les cas français de rage des chauves-souris insectivores à ce jour.
- un cas concernait une chauve-souris frugivore (famille des *Phyllostomidae*, sous-famille des *Stenodermatinae*) originaire de la Guyane et pour laquelle un lyssavirus circulant habituellement dans cette région chez les chauves-souris hémaphages (*Desmodus rotundus*) a été identifié.
- un cas positif a été diagnostiqué en Vendée en 2007 chez un chat domestique (*Felis catus*). L'analyse génétique de la souche virale a mis en évidence un lyssavirus EBLV-1a, correspondant au second sous-type de virus retrouvé chez les chauves-souris en France métropolitaine. Il s'agit du premier cas de rage des chiroptères identifié chez un carnivore domestique en Europe. Une alerte sanitaire a été déclenchée dans la zone de résidence de l'animal, conduisant à l'application de mesures locale de prévention sanitaire et à la prise en charge médicale des différentes personnes en contact avec ce chat.
- trois cas de rage canine ont été identifiés en 2008 chez des chiens importés illégalement en France : un cas a été mis en évidence chez un chien originaire de Seine-et-Marne (77) et a conduit à l'identification rétrospective d'une chaîne de transmission de rage canine autochtone (deux cas successifs de transmission de rage sur le territoire français) suite à l'importation d'un chien enragé du Maroc ; un second cas a été identifié chez un chien introduit illégalement en Belgique puis dans le Var (83) en France à partir de la République de Gambie ; et enfin

un dernier cas a été diagnostiqué chez un chien vivant en Isère (38), et ayant été adopté sur un parking à Malaga en Espagne (le typage du virus a démontré qu'il s'agissait d'une souche provenant du Maroc très proche d'isolats ayant infecté le territoire espagnol de Melilla).

En plus de ces 13 cas, 3 prélèvements reçus de l'étranger ont été diagnostiqués enragés:

- un cas d'un chien expédié en 2009 par les services vétérinaires de l'Armée Française en poste à Kaboul en Afghanistan et pour lequel un virus de rage classique (espèce RABV) d'origine canine circulant dans cette région a été identifié.
- deux cas de rage vulpine diagnostiqués en 2010 chez des renards dans le cadre d'une collaboration scientifique avec l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie de Padoue en Italie et pour lesquels le typage viral a mis en évidence un virus identique à celui responsable de l'épizootie rabique sévissant actuellement dans le nord-est de l'Italie au sein des populations de renard roux.

En outre, on note une recrudescence du nombre de diagnostic portant sur des cas de singes (principalement des singes magots ou *Macaca sylvanus* importés illégalement du Maghreb). Cette recrudescence a permis de définir, conjointement avec l'InVS, la DGS, la DGA1 et le CNRR, un protocole particulier pour la prise en charge diagnostique des primates non humains. Aucun de ces prélèvements n'était positif.

4.3.2.2 Chez l'homme

Les prélèvements humains sont recueillis et envoyés par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers. Il est demandé aux services hospitaliers d'envoyer divers prélèvements selon la nature de la demande de diagnostic : LCR, sérum, salives, urines et biopsie de peau (au niveau de la nuque) pour le diagnostic *intra-vitam*, biopsie cérébrale et biopsie de peau pour le diagnostic *post-mortem*.

Les prélèvements humains sont recueillis et envoyés par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers français et parfois internationaux. Il est demandé aux services hospitaliers d'envoyer divers prélèvements selon la nature de la demande de diagnostic : LCR, sérum, salives, urines et biopsie de peau (au niveau de la nuque) pour le diagnostic *intra-vitam*, biopsie cérébrale et biopsie de peau pour le diagnostic *post-mortem*. Un total de 61 suspicions d'encéphalite rabique ont été étudiées de 2006 à 2010 (dont 7 reçues en 2010). A ce titre, 80 prélèvements de salive, 30 prélèvements d'urines, 54 sérums, 28 LCR, 18 biopsies de peau et 11 biopsies cérébrales ont été analysés. Un cas de rage a été diagnostiqué en 2008 chez un résident guyanais décédé au Centre Hospitalier de Cayenne est pour lequel une infection par un lyssavirus de type desmodin circulant chez les chauves-souris hématoiphages a été mise en évidence. Il s'agit du premier cas humain de ce type identifié dans le département et du 21^{ème} cas français depuis 1970 (Tableau V). Egalement, 2 biopsies cérébrales et 1 biopsie de peau prélevées chacune chez un patient différent décédé de rage et reçues de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire en 2010 dans le cadre d'une collaboration scientifique se sont révélées positives. Le typage viral, réalisé pour deux de ces prélèvements, a permis d'identifier un virus de rage classique circulant habituellement dans les populations de chien de cette région de l'Afrique de l'Ouest (lignée phylogénique Africa 2).

Il est à noter qu'au cours de la période 2006-2010, le nombre et la nature des prélèvements reçus par patient sont restés très irréguliers, notamment avec la réception régulière d'un seul type de prélèvements biologiques (sérum ou LCR, peu sensibles pour le diagnostic de rage). Le CNRR rappelle systématiquement aux

services des Centres Hospitaliers confrontés à une suspicion de rage humaine de réaliser les différents types de prélèvements biologiques nécessaires au diagnostic (en particulier des prélèvements de salive et de peau), ceci au travers de la télétransmission d'une fiche récapitulative ou directement par téléphone.

4.3.2.3 *Analyses sérologiques*

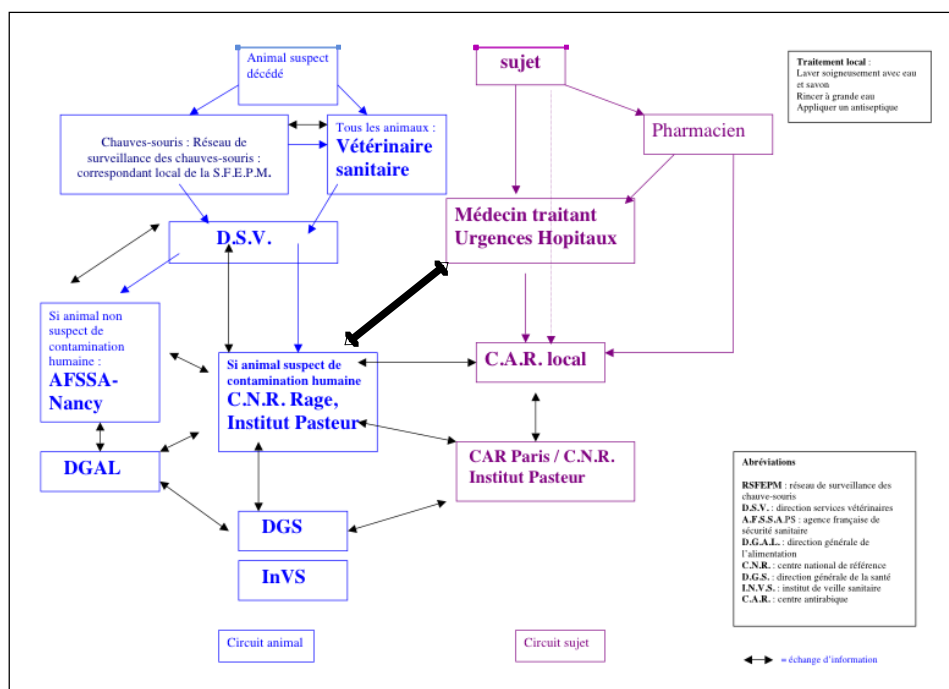
Les anticorps antirabiques présents dans le sérum ou dans le LCR sont dosés par une technique immuno-enzymatique (PlateliaTM Rabies II Kit, Bio-Rad) ou par séroneutralisation sur culture cellulaire (RFFIT). Le titrage des anticorps antirabiques sériques est effectué à titre gratuit pour les agents de l'Etat (personnel des Directions des Services Vétérinaires, etc.). Le CNRR assure également les contrôles sérologiques des chiroptérologues conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) (avis du CSHPF du 8 juin 2001 concernant les "Recommandations pour limiter l'exposition du public aux virus de la rage des chauves-souris" publié dans le BEH N°39 de 2001 disponible à l'adresse <http://www.invs.sante.fr/beh/2001/39/index.htm> et avis du CSHPF du 14 janvier 2005 concernant les "Recommandations relatives à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine" disponible à l'adresse www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_140105_rage.pdf). 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 Centre Antirabique de l'Institut Pasteur. Au cours de la période de 2006 à 2010, les anticorps antirabiques ont été dosés dans 904 sérums ou LCR humains. Par ailleurs le CNR participe à des travaux collaboratifs sur la circulation des lyssavirus de chauve-souris en Guyane, en Europe (travaux menés en Espagne) et en Afrique du Nord. Dans ce cadre, 2950 titrages d'anticorps ont été effectués chez les chauves-souris pour les besoins d'enquêtes épidémiologiques sur la circulation du virus rabique dans les colonies de chiroptères de 2006 à 2010.

4.3.3 Activités de surveillance

4.3.3.1 *Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections*

4.3.3.1.1 Descriptions des circuits de surveillance et analyses épidémiologiques

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

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

D'après Bourhy, H., Bruyère-Masson, V., Mailles A., Moutou, F. (2004). La lutte concertée contre la rage. *Epidemiol. et santé anim.*, 46 : 45-55. (Depuis la parution de cet article, l'AFSSA est devenue l'ANSES).

4.3.3.1.2 Circuit humain

4.3.3.1.2.1. Suspensions de rage humaine

Le CNRR centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine. Ces suspicions lui sont communiquées directement par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux, ou transmises via les CAR locaux. Ces suspicions concernent des patients présentant des troubles neurologiques d'étiologies indéterminées, associées ou non à un antécédent de voyage à l'étranger ou à une morsure animale. Le CNRR intervient habituellement pour établir un diagnostic de deuxième voire de troisième intention. En 2010, le nombre de suspicions de rage humaine traitées au CNRR est conforme au nombre habituel (environ une dizaine par an). Le type et le nombre de prélèvements (salive, urines, sérum, LCR et biopsie de peau) pour le diagnostic *intra-vitam* ou biopsie cérébrale et biopsie de peau pour le diagnostic *post-mortem* reçus par patient pour analyse au CNRR restent très variables, dépendant de l'évolution clinique de ce patient mais également de l'intérêt des cliniciens à réaliser un diagnostic de rage. L'amélioration observée en 2009 de la conformité quant au nombre et à la nature de ces prélèvements reçus ne s'est malheureusement pas poursuivie au cours de l'année 2010, en dépit de la diffusion systématique pour chaque demande de diagnostic d'une fiche de renseignements indiquant les prélèvements de choix.

Le diagnostic *post-mortem* de rage humaine est établi entre 24 à 48 heures après réception des prélèvements. Les délais de réponse du diagnostic *intra-vitam* sont variables suivant le type d'analyse entrepris. Il faut actuellement environ trois jours pour rendre un résultat de diagnostic complet (détection d'ARN viraux dans les prélèvements biologiques type urine, salive, LCR et biopsie de peau; et détection des anticorps antirabiques par séroneutralisation ou test ELISA). Le typage des virus est réalisé dans un délai maximum de 5 jours après

réception des prélèvements. Les résultats sont communiqués aux responsables des services hospitaliers concernés par téléphone dès leur obtention puis par courrier. En cas de diagnostic positif, l'InVS et la DGS sont immédiatement informés par courriel, télécopie et par téléphone suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR.

Le dernier cas de rage humaine contractée en France métropolitaine remonte à 1924. Cependant, le risque de rage humaine reste présent en France, au travers notamment des cas d'importation : 20 cas ont été recensés en France métropolitaine de 1970 à 2010 (Tableau V). La très grande majorité (90%) de ces cas provenait d'Afrique. Le dernier a été diagnostiqué en 2003 à Lyon chez un enfant revenant du Gabon. Une proportion importante (50%) d'enfants de moins de 15 ans est notée. Ceci est une caractéristique générale de l'épidémiologie de la rage dans le monde. Enfin en 2008, le premier cas autochtone a été enregistré en Guyane chez un patient infecté par un virus rabique d'origine desmodine (virus de rage des chauves-souris hémato-phages d'Amérique latine).

Tableau V: Cas humains de rage recensés en France depuis 1970

<i>Année</i>	<i>Sexe</i>	<i>Age (an)</i>	<i>Pays</i>	<i>Animal</i>
1970	M	3	Niger	Chat
1973	M	10	Gabon	Chien
1976	M	5	Gabon	Chien
1976	M	18	Algérie	Chien
1976	M	28	Maroc	?
1976	M	10	Algérie	Chien
1977	M	2	Gabon	Chien
1977	M	4	Maroc	Chien
1979	F	57	Egypte	Chien
1979	M	36	Egypte	Grefe de cornée
1980	M	4	Tunisie	Chien
1982	M	40	Sénégal	Chien
1990	M	28	Mexique	Chien
1992	M	3	Algérie	Chien
1994	M	46	Mali	Chien
1996	M	3	Madagascar	Chien
1996	M	60	Algérie	Chien
1996	M	71	Algérie	Chien
1997	F	50	Inde	Chien
2003	M	3	Gabon	Chien
2008	M	42	Guyane	?

4.3.3.1.2.2 Prophylaxie de la rage humaine

Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des expositions

La prophylaxie de la rage humaine est pratiquée en France dans les CAR et les AAR. Les antennes ne sont pas habilitées à débiter un traitement antirabique. Elles prennent en charge la poursuite des traitements commencés dans les CAR. Actuellement, 63 CAR et 20 AAR sont répartis en France et dans les DOM (Circulaire DGS/SD 5 C n° 2003-184 du 8 avril 2003 relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique ; Circulaires DGS/SD 5 C du 14 novembre 2005 et DGS/SD 5 C du 28 novembre 2007 complétant la circulaire DGS/VS2 n° 99-304 du 26 mai 1999 modifiée relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique). Les CAR et les antennes sont répartis en majorité dans les services d'urgences des Centres Hospitaliers (45%), dans les services de pathologie infectieuse (30%), dans les services de médecine interne

(15%) et les centres de vaccination (10%). La répartition géographique des CAR et des antennes montre une prédominance dans les régions du nord et de l'est de la France où l'épizootie de rage vulpine était présente jusqu'en 1998. L'évolution de l'épidémiologie de la rage animale, ainsi que la survenue de rares cas humains contractés en dehors du territoire français, ont mis en évidence le besoin de personnel médical formé sur tout le territoire. Depuis l'été 2007, le CAR de Melun (77) ne reçoit plus de patients, ceux-ci sont dirigés vers le CAR de Paris bien que la notification officielle de sa fermeture ne soit toujours pas parvenue au CNRR. Comme en 2008, et pour une durée non précisée, les patients qui consultent le CAR de Moulins (03) sont orientés vers le CAR de Clermont-Ferrand (63).

Contribution à la surveillance nationale : analyse des données

La surveillance de la rage humaine et de la prophylaxie de la rage humaine est effective en France depuis 1982. La collaboration des CAR avec le CNRR permet l'édition annuelle d'un Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage humaine en France, à la demande des Autorités de tutelle, InVS et DGS. Ces données sont dorénavant disponibles sur Internet, de façon sécurisée (identifiant nominatif et mot de passe) pour les membres des CAR autorisés et les personnes habilitées des organismes de tutelle, InVS et DGS. Les données sont saisies :

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

La mise à disposition du logiciel Voozanoo (société Epiconcept) permet une saisie régulière tout au long de l'année. De fait, chaque CAR peut analyser et suivre son activité directement, les autorités de tutelle également. L'analyse globale des données est effectuée annuellement par le CNRR lors de la parution du Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage Humaine en France. Elle est envoyée par courrier électronique et les tableaux sont directement accessibles sur Internet. Elle peut être également envoyée sous format papier sur demande. Des analyses intermédiaires et/ou complémentaires peuvent être effectuées par chaque utilisateur au moyen du module statistique. Les Bulletins comportant l'analyse des données de 2006, 2007, 2008 et 2009 sont accessibles en ligne sur le site internet de l'Institut Pasteur (<http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadre/cnr/rage/rage-actualites.html>), et sur l'espace partagé dédié aux CAR (vaccilabcar@pasteur.fr).

Pour l'année 2009, le CNRR avait reçu et analysé les données transmises par 59 CAR ou AAR, représentant au total 8661 patients (Fig. 4). Selon ces données, le pourcentage des consultants ayant reçu un traitement antirabique post-exposition en 2009 (50,1%) est en légère baisse par rapport à l'année 2008 (54%) (Fig. 5). Ces chiffres rapprochent l'année 2009 des années 2006-2007 ou des années 2002-2003 au cours desquelles aucun cas de rage canine ou humaine n'avait été détecté sur notre territoire. Dans 15,9% des cas, le contact avec un animal considéré comme suspect de rage a eu lieu à l'étranger (Fig. 6). Ce pourcentage est en augmentation constante depuis les années 1980. Pour 10,4% des patients traités, une sérovaccination a été mise en place. La part des traités en post-exposition recevant des immunoglobulines antirabiques est revenue proche de la situation observée en 2007 après une légère augmentation en 2008. Le vaccin préparé sur cellules Vero (PVCV) a été utilisé de manière prédominante (dans plus de 98%). Ce chiffre est stable depuis 2006.

Parmi les 6 principales espèces à l'origine de l'exposition chez les personnes consultant un CAR sur la période 2006 à 2009, on observe une tendance à la baisse de la part des chiens (qui restent cependant largement

majoritaires). On observe en revanche une tendance à l'augmentation de la part des chats alors qu'aucun cas autochtone ou issu d'une importation illégale, en lien avec un virus de rage classique (espèce RABV) n'a été observé chez cette espèce depuis 1998 en France. La part de l'exposition aux chauves-souris a elle, plus que doublé sur cette période et celle des singes a augmenté de plus de 50% (la grande majorité des expositions aux singes ayant lieu en zone d'enzootie). Les consultations suite à une morsure de renard ne baissent pas significativement malgré l'absence de risque depuis l'éradication de la rage vulpine de notre territoire et de nos frontières. Ainsi 59,7% (43/72) des patients exposés à un renard sur le territoire français ont reçu une PPE en 2009 soulignant des disparités de pratique sans lien avec l'épidémiologie.

Figure 4 : Evolution du nombre de CAR/AAR ayant déclaré leurs données concernant la prise en charge post-exposition de la rage (1982-2009)

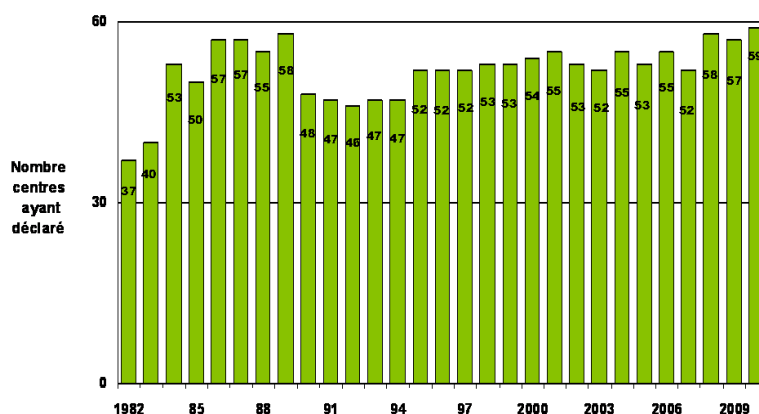


Figure 5 : Evolution du nombre de traitements et de consultants en post-exposition de 2003 à 2009.

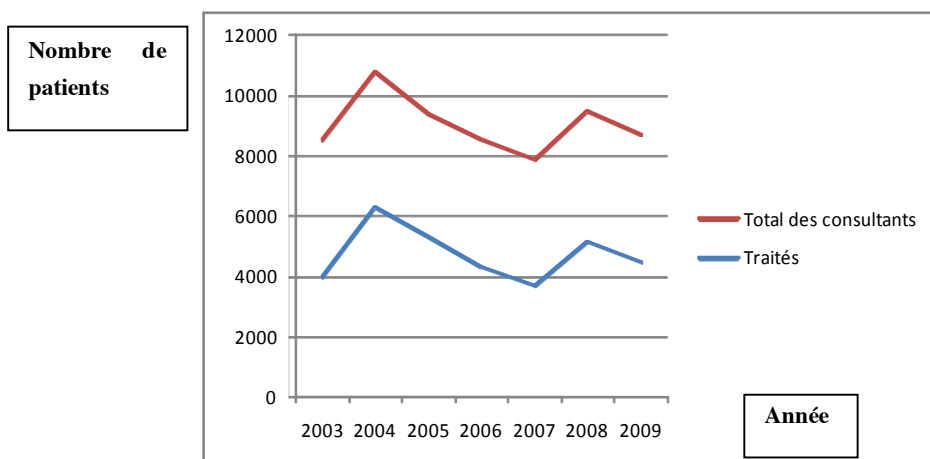
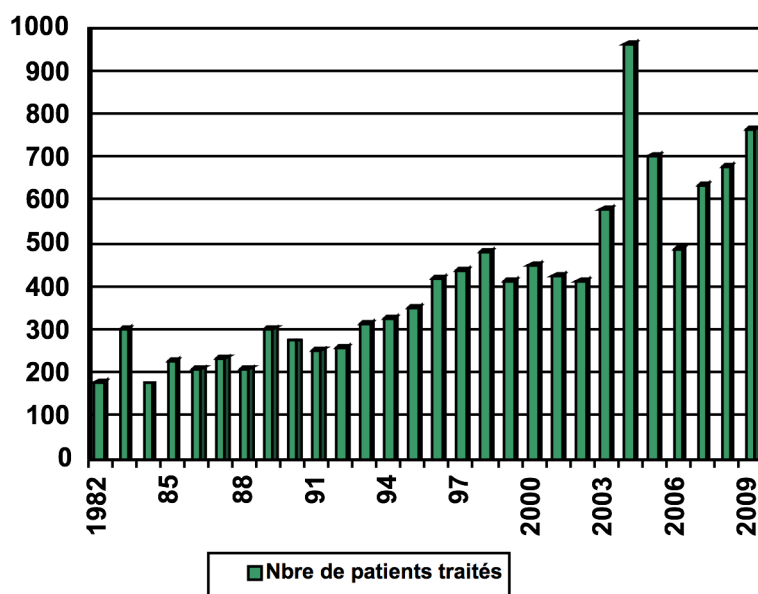


Figure 6 : Nombre de TAR suite à une exposition hors de France (1982 –2009)

L'exposition à des petits rongeurs (en majorité des rats) restent encore à l'origine de 1,9% des traitements, avec 63 traitements (1,7%) liés à des expositions acquises sur le sol français contre 7 traitements (0,2%) impliquant une exposition acquise à l'étranger. Or ces animaux ne constituent pas un risque épidémiologique de transmission de la rage en France à ce jour.

En 2008, la part des suspicions de rage confirmées au laboratoire (seul diagnostic de certitude) à l'origine d'une prophylaxie post-exposition était inhabituellement élevée pour la France avec 4,1% des traitements post-exposition. Ce pic était en lien avec le cas humain de Cayenne et les cas canins diagnostiqués au CNR. En 2009 ce chiffre est redescendu à 0,2% plus proche des 0,4% de 2007. Il n'a pas été rapporté d'échec de la prophylaxie post-exposition.

En Guyane, le contexte épidémiologique reste particulier en raison de la présence de rage desmodine illustrée par le cas humain d'origine desmodine en 2008 et de frontières communes avec des pays où la rage canine est toujours présente. Les 625 consultants exposés et traités en Guyane en 2009 sont ainsi plus fréquemment traités en post-exposition qu'en métropole (67,3% vs 46,7% en métropole) et cela même en l'absence d'exposition à une chauve-souris (59,5% de traités dans ce cas).

4.3.3.1.3 Circuit animal

Les Directions Départementales de la Protection des Populations (DDPP ou DDCSPP), les Laboratoires Vétérinaires Départementaux (LVD) et les Ecoles Nationales Vétérinaires constituent les partenaires de ce réseau. Ils adressent au CNRR tous les prélèvements animaux suspects de rage ayant pu entraîner une contamination humaine par léchage, griffure ou morsure, voire par simple manipulation, et ceci quelle que soit l'origine géographique de ces animaux. L'ensemble de ces partenaires permet d'obtenir un maillage très serré sur le terrain, offrant ainsi une surveillance nationale (France métropolitaine et Outre-mer) permanente et la plus exhaustive possible de tous les cas animaux suspects, y compris les chauves-souris. Parallèlement, le CNRR est en relation avec l'Anses-Nancy, qui traite plus spécifiquement des cas animaux non susceptibles d'avoir transmis

la rage à l'homme. Il contribue ainsi au Bulletin Epidémiologique Mensuel édité par l'Anses-Nancy dans lequel sont regroupées toutes les analyses pour recherche de rage animale faites en France.

Les techniques actuelles de diagnostic de la rage au CNRR permettent de porter un diagnostic de certitude dans un délai de 24 à 48 heures suivant la réception du prélèvement. Les résultats sont alors télécopiés et envoyés par courrier aux LVD ou directement aux directeurs des DDPP ou DDCSPP qui se chargent d'en informer les personnes exposées. Le logiciel de saisie des données et d'édition des formulaires de réponse permet l'exportation des données épidémiologiques vers des logiciels d'exploitation type EpiInfo et Stata. La traçabilité assurée dans le cadre de notre système qualité nous permet de vérifier la vitesse de réponse en matière de résultats d'analyse. Au cours de la période 2006-2010, le CNRR a maintenu l'objectif défini lors du précédent appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence en termes de délais d'envoi de résultats : Le pourcentage des résultats validés et envoyés dans un délai de 2 jours après réception des échantillons par le CNRR a peu varié (65,8% en 2010; 68,4% en 2009; 64,6% en 2008; 64% en 2007; 67,3% en 2006). De même, celui des résultats validés et envoyés dans un délai de 5 jours est stable (97,8% en 2010; 99,2% en 2009; 94,5% en 2008; 98,5% en 2007; 100% en 2006).

En cas de diagnostic positif, l'InVS, la DGS, la DGAL et l'Anses sont immédiatement informés par courriel, télécopie et par téléphone suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR. Le typage des virus est réalisé dans un délai maximum de 5 jours après réception du prélèvement. Au cours de l'année 2009, ce typage a été réalisé par le CNRR en moins de 2 jours en moyenne pour les 4 cas positifs identifiés. En 2010, aucun cas positif n'a été identifié au CNRR.

Parallèlement, en vue d'améliorer les conditions générales d'acheminement des prélèvements animaux envoyés au CNRR pour analyse, les délais observés entre la mort de l'animal suspecté de rage et sa réception au CNRR ont été collectés mensuellement pour chaque département et analysés. En moyenne, ils sont restés stables durant la période 2006-2010 (6 +/- 4,9 jours en 2010; 5,3 +/- 3,5 jours en 2009; 5,5 +/- 3,3 jours en 2008; 5,5 +/- 2,9 jours en 2007; 5,7 +/- 3 jours en 2006). Durant toute cette période, une information des conditions réglementaires de transport routier des prélèvements animaux suspects de rage a été apportée aux expéditeurs (site Internet de l'Institut Pasteur réactualisé, conseils téléphoniques, enquête satisfaction-client réalisée par le CNRR, etc.). Ces actions permettent au CNRR d'obtenir un état des lieux actualisé et de maîtriser les éléments critiques relatifs au parcours des prélèvements biologiques, de leurs expéditions par les laboratoires demandeurs à l'édition et à la transmission du rapport d'essai par le CNRR. Ces informations permettent aussi au CNRR d'inciter certains expéditeurs à améliorer leurs conditions de transport (délai d'envoi, respect des conditions réglementaires de transport routier).

4.3.3.2 Conclusions

4.3.3.2.1 Surveillance de la rage animale en France

Le dernier cas de rage vulpine en France a été diagnostiqué à l'Institut Pasteur sur un chat en provenance de Moselle en décembre 1998. Cependant, le suivi épidémiologique de la rage animale doit être maintenu. Les cas d'importation recensés les années précédentes incitent à la plus grande prudence. La surveillance est basée sur la vigilance de nombreux acteurs: vétérinaires sanitaires, médecins généralistes, CAR, DDSV. Le CNRR intervient au bout de cette chaîne par l'analyse des échantillons reçus et le conseil aux autorités de Santé.

Il est à noter que de 2006 à 2010, 80 animaux importés illégalement ont été reçus et analysés au CNRR,

dont 46 originaires d'Afrique du Nord (Algérie, Maroc, Tunisie et Egypte) (Tableau III). Ces importations incitent à la plus grande prudence. Ainsi, 3 cas de rage canine liés à des importations illégales ont été identifiés par le CNRR en 2008 : (1) le 26/02/08 : diagnostic de rage chez un chien vivant en Seine-et-Marne et qui a conduit à l'identification rétrospective d'une chaîne de transmission de rage canine autochtone (2 cas successifs de transmission de rage sur le territoire français suite à l'importation d'un chien enragé du Maroc, entraînant la perte du statut de pays indemne de rage terrestre des animaux non-volants ; (2) le 24/04/08 : diagnostic de rage chez un chien provenant de la République de Gambie et introduit illégalement en Belgique puis dans le Var en France ; et (3) le 14/11/08 : diagnostic de rage chez un chien vivant en Isère, et ayant été adopté sur un parking à Malaga en Espagne.

La rage des chiroptères est toujours présente en France métropolitaine. Le CNRR a ainsi identifié 8 chauves-souris (séroline commune ou *Eptesicus serotinus*) durant la période 2006-2010. Quatre d'entre elles collectées en 2008 dans l'Isère et la Vendée et en 2009 dans les Pyrénées Atlantiques et la Charente étaient infectés par le sous-type EBLV-1a. Les 4 autres collectées en 2006 dans la Meuse et le Cher, en 2007 en Ile-et-Vilaine et en 2008 dans l'Yonne étaient infectés par le sous-type EBLV-1b. Ces virus sont proches de ceux précédemment isolés en France métropolitaine. Parallèlement, l'Afssa-Nancy a diagnostiqué plusieurs individus de chauve-souris *Eptesicus serotinus* infectés par des EBLV-1 durant la même période. Au total 27 sérolines communes ont été retrouvées infectées par des lyssavirus EBLV-1 durant la période 2006-2010 en France (9 EBLV-1a et 18 EBLV-1b). La répartition des cas de rage des chauves-souris obtenus depuis de nombreuses années laisse supposer une large distribution de l'enzootie sur le territoire français. Le CNRR a pour la première fois identifié le passage du virus EBLV-1 chez le chat domestique (cas identifié en Vendée en 2007). Cette observation démontre la capacité de ces virus à franchir la barrière d'espèce.

En Guyane, un seul cas a été retrouvé positif. Il s'agissait d'une chauve-souris frugivore (famille des *Phyllostomidae*, sous-famille des *Stenodermatinae*) et le typage du virus a identifié un lyssavirus circulant habituellement chez les chauves-souris hématophages (*Desmodus rotundus*) de cette région. On sait depuis longtemps que les chiroptères hématophages infectent des bovins en Guyane (le dernier cas positif a été diagnostiqué par le CNRR en 1999) mais aussi parfois des carnivores terrestres. C'est le cas d'un diagnostic de rage positif effectué sur un chien en 2003 pour lequel le typage de l'isolat a identifié un virus de rage classique (espèce RABV) d'origine desmodine.

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

4.3.3.2.2 Prophylaxie de la rage humaine en France

Aucun cas de rage humaine autochtone n'a été à déplorer sur le territoire métropolitain au cours de la période 2006-2010 en dépit du nombre important de personnes potentiellement contaminées à l'étranger et en dépit de l'exposition aux chiroptères. Ceci résulte de l'efficacité de la prise en charge des patients par le réseau des centres antirabiques et de l'efficacité du diagnostic de laboratoire effectué par le CNRR qui permet

d'instaurer rapidement un traitement anti-rabique quand il est justifié ou au contraire de l'interrompre si le prélèvement s'avère négatif.

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

4.3.3.3 Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux

Trois épisodes ont principalement marqué la période d'activité 2006-2010 du CNRR. Ils ont tous impliqué un investissement important du CNRR au travers d'un accroissement du nombre de diagnostics animaux en lien avec le cas index, d'une participation active du CNRR aux groupes de travail et cellules d'alerte qui ont suivi la mise en évidence de ces cas par le CNRR, et enfin de la mise en place de conseils et d'informations pour les CAR afin de les tenir informés de l'évolution épidémiologique et des conséquences que ces épisodes pouvaient avoir sur la prise en charge thérapeutique des personnes exposées. Ces 3 épisodes correspondent à :

1/ l'identification en 2007 de la première transmission de la souche EBLV-1 à un carnivore domestique (en l'occurrence un chat). Ce cas concernait un chat vivant en Vendée. Des analyses pratiquées sur des chauves-souris trouvées dans le voisinage du cas ont permis d'identifier un virus très proche circulant chez les chauves-souris et ainsi de supporter l'hypothèse du passage du virus. Des conseils ont été prodigués au CAR et AAR concernés pour la prise en charge des personnes exposées.

2/ la mise en évidence d'un cas de rage chez un chien en 2008 qui n'était jamais sorti du territoire français. L'enquête a ensuite montré qu'il s'agissait probablement du 3ème cas sur le sol français suite à une importation illégale fin 2007 d'un chien en provenance du Maroc.

3/ l'identification du premier cas guyanais qui correspond aussi au premier cas autochtone français depuis 1924. Ce cas a soulevé des problèmes de prise en charge des personnes exposées (proche et personnel hospitalier) et une large enquête qui a mobilisé les compétences du CNRR. La recherche de l'animal potentiellement à l'origine de la contamination a aussi entraîné un surcroît d'activité du laboratoire.

4.3.3.4 Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens

Le CNRR travaille en étroite collaboration avec de nombreux laboratoires travaillant dans le domaine de la rage en Europe. Le CNRR participe au Bulletin Epidémiologique Trimestriel de la Rage en Europe (Rabies Bulletin Europe) édité par le Centre Collaborateur de l'OMS de Surveillance et de Recherche sur la Rage de Wüsterhausen en Allemagne (<http://www.who-rabies-bulletin.org>). Il collabore également avec l'OMS à la rédaction du rapport annuel sur la rage dans le monde, disponible en ligne sur Internet à l'adresse <http://www.who.int/rabies/rabnet/en>. Les responsables du CNRR travaillent avec l'OMS en tant qu'experts dans leur domaine respectif : prophylaxie et traitement après exposition contre la rage, diagnostic biologique, projets de développement, épidémiologie de la rage. En 2009, le mandat de l'Unité DyLAH en tant que centre Collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage a été renouvelé.

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

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

Le CNRR a aussi participé en 2008 et 2009 à un programme de surveillance, de traitement et d'organisation de la prévention de la rage en Afrique centrale et de l'ouest (acronyme STOPRAGE) soutenu financièrement par un contrat du RIIP sous la forme d'une ACIP. Ce projet visait le développement du réseau de surveillance de la rage humaine et animale en Afrique de l'ouest et du centre, en collaboration avec les Instituts Pasteur de Côte d'Ivoire, de Dakar au Sénégal, de Bangui en République Centrafricaine et de Paris. Quatre axes majeurs ont été développés : i) la mise en place et le renforcement d'un circuit de surveillance locale des cas de rage humaine et animale mobilisant les ressources locales, ii) la normalisation et la standardisation de la prise en charge médicale des patients, iii) le développement des techniques de diagnostic biologique et des outils d'études moléculaires, et iv) l'implémentation des données épidémiologiques de la rage disponible au niveau des pays concernés.

Enfin, d'une manière plus large, le CNRR en lien avec le CCOMS rage aussi hébergé par l'unité DyLAH a contribué durant la période 2006-2010 à la surveillance et à la formation en matière de prophylaxie de la rage humaine au sein des Instituts du RIIP qui pratiquent ce type d'activité.

4.3.3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

De 2006 à 2010, le CNRR a maintenu sa mission visant à assurer un suivi des contrôles sérologiques des chiroptérologues, conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du CSHPF. Cette surveillance sérologique annuelle (avant la saison de capture des chauves-souris) doit être réalisée par une technique de neutralisation (technique RFFIT). Son résultat détermine, en fonction du taux d'anticorps, la fréquence des rappels, voire même la recommandation de cesser toute exposition aux chiroptères si le taux d'anticorps est inférieur à 1 UI/ml. Les sérologies de contrôle doivent être réalisées au minimum 15 jours après la 3^{ème} injection de la primo-vaccination ou 15 jours après le rappel. Cependant, un nombre très limité de sérums (n = 22) a été reçu durant la période 2006-2010 dans le cadre de cette surveillance. La plupart (n=19) a été reçue en 2010 en provenance de Guyane, région avec laquelle le CNRR entretient des liens étroits avec le réseau des chiroptérologues. En ce qui concerne le reste du territoire français et en dépit des annonces faites, les sérologies de contrôle sont probablement effectuées par des laboratoires de ville.

4.3.4 Alertes

Chaque cas de rage diagnostiqué chez l'homme ou l'animal est signifié directement à la DGS, à l'InVS, à la DGA1 et à l'Anses selon une procédure applicable depuis 2002 dans le système qualité du CNRR (procédure RR00055). La transmission des résultats est réalisée par téléphone, courriel et télécopie. Une adresse courriel unique pour le CNRR (cnrrage@pasteur.fr) permet de joindre de manière certaine un des responsables du CNRR. Enfin deux téléphones portables assurent la possibilité de joindre un responsable du CNRR de manière quasi-continue.

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

Le CNRR est très souvent sollicité dans le cadre de ces alertes par l'Anses, la DGA1 et l'Afssaps pour donner son avis sur l'analyse du risque et les mesures de prophylaxie à mettre en place en fonction de l'origine et de la nature des cas identifiés.

Ces mécanismes ont fonctionné durant la période 2006-2010 et le CNRR a répondu aux attentes des autorités de santé à des degrés divers suivant le niveau d'importance de l'alerte. Le CNRR a particulièrement été sollicité durant cette période en ce qui concerne les 3 cas d'importation de rage canine, le cas humains de 2008 en Guyane et le cas chez un chat infecté par un lyssavirus de chauve-souris européenne de type 1 en Vendée en 2007. Il convient aussi de noter que certaines alertes sont lancées par la DGS en amont du résultat biologique. Ceci a par exemple été le cas en 2009 pour un cas de chien illégalement importé dans le département 94. La suspicion a dans ce cas été infirmée par les résultats d'analyse biologique.

4.3.5 Activités d'informations, de formation et de conseil

4.3.5.1 Diffusion des résultats - Impact national et international du CNRR

Les techniques actuelles de diagnostic de la rage permettent de porter un diagnostic de certitude dans un délai de 24 à 48 heures suivant la réception du prélèvement. Les résultats positifs sont alors télécopiés et envoyés par courrier aux directeurs des LVD ou directement aux directeurs des DDPP (ou DDCSPP) qui se chargent d'en informer les personnes exposées. Le logiciel de saisie des données et d'édition des formulaires de réponse permet l'exportation des données épidémiologiques vers des logiciels d'exploitation type EpiInfo et Stata. La traçabilité assurée dans le cadre de notre système qualité nous permet de vérifier la vitesse de réponse en matière de résultats d'analyse. Durant la période 2006-2010 plus de 65% des résultats ont été validés et envoyés dans un délai de 2 jours après réception des échantillons par le CNRR et plus de 95% dans un délai de 5 jours. L'objectif défini lors de l'appel à candidature 2006-2009 pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence en termes de délais d'envoi de résultats a donc été atteint.

Durant la période 2006-2010, 3 enquêtes "satisfactions-clients" destinées à l'ensemble des LDV et des DDPP (ou DDCSPP) ont été mises en oeuvre par le CNRR (fin 2007, en 2009 et fin 2010). Le CNRR a obtenu plus de 82% de satisfaction parmi les retours d'enquête reçus (l'analyse de l'enquête lancée à la fin 2010 n'a pas encore été finalisée).

Le CNRR contribue au Bulletin Epidémiologique Mensuel édité par l'Anses-Nancy dans lequel sont regroupées toutes les analyses pour recherche de rage faites en France ainsi qu'au Bulletin Epidémiologique Trimestriel de la Rage en Europe (Rabies Bulletin Europe) édité par le Centre Collaborateur OMS de Surveillance et de Recherche sur la Rage de Wüsterhausen en Allemagne (www.who-rabies-bulletin.org). Il collabore également aux rapports sur la surveillance de la rage dans le monde édités par l'OMS et disponible sur le site Internet (<http://www.who.int/rabies/rabnet/en>).

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

Le Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France, édité par le CNRR depuis 1982, rassemble les données des CAR de France et des départements d'Outre-mer. Les données anonymes, sont envoyées sur la base du volontariat au CNRR qui les analyse. Les données sont disponibles directement sur Internet. Les personnes autorisées des CAR et des organismes de tutelle (InVS, DGS) se connectent sur le site <https://epidemio.pasteur.fr/rage/vaccilab/> grâce au logiciel Voozanoo et au moyen d'un identifiant et d'un mot de passe individuel donné par la société Epiconcept. Grâce à ce logiciel sécurisé et selon le niveau d'accès attribué par le CNRR et le directeur du CAR, ces personnes peuvent rentrer directement leurs données sur Internet, les analyser, utiliser les modules statistiques, etc. Ils peuvent aussi accéder aux données générales du CNRR jusqu'à l'année n-1. L'analyse des données du Bulletin par le CNRR est accessible sur internet depuis 2000 à l'adresse suivante : <http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadre-cnrr/rage/rage-actualites.html> et sur l'espace partagé (serveur de l'Institut Pasteur) de la liste de discussion des médecins des CAR (vaccilabcar@pasteur.fr). Les données de ce Bulletin sont également disponibles sous la forme d'un fichier au format .pdf pour tous les organismes (DDASS, DDPP, écoles vétérinaires, etc.) qui en font la demande. Enfin, ce Bulletin est envoyé par courrier électronique aux membres des CAR. Le logiciel Voozanoo de saisie et d'analyse des données des CAR est utilisé depuis 2005 par le CNRR et il a été mis à la disposition des CAR depuis 2006. En 2010, il a été utilisé par 80% des CAR pour saisir leurs données.

4.3.5.3 Echange de données au niveau international

Le directeur du CNRR est aussi le directeur du Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur la Rage et est membre du panel d'expert sur la rage. L'Unité DyLAH de l'Institut Pasteur a permis un suivi épidémiologique et fondamental de la rage à la fois au niveau national et international.

4.3.5.4 Activités de conseil aux professionnels

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

Le CNRR est régulièrement consulté par la DGS, l'InVS, la DGAI, l'Afssaps et l'Anses. Le médecin co-directeur du CNRR est inscrit sur la liste des experts auprès de la Haute Autorité de Santé. Les ONG et les Ambassades de France font appel au CNRR pour obtenir des renseignements concernant le traitement après

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

Le CNRR organise périodiquement (tous les 18 mois environ) des rencontres des CAR pour présenter l'évolution épidémiologique et discuter des pratiques. Deux réunions des CAR ont déjà été organisées en 2007 et 2009 et la prochaine journée est prévue en 2011.

4.3.5.4.1 Enseignement

Les activités d'enseignement, et les invitations aux réunions d'experts sont étroitement liées aux activités du Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage ainsi qu'à l'unité de recherche qui héberge le CNR.

Cours et formations :

2010

- Cours 3ème année enseignement Virologie à l'Institut de formation de techniciens en analyses biomédicales, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, le 5 mai 2010 (H. Bourhy)
- Cours sur la rage, cours de virologie systématique de l'Institut Pasteur, Paris, le 7 mai 2010 (H. Bourhy)
- Cours M2 NRBC, Ecole du Val-de-Grâce, "les encéphalites virales", le 27 septembre 2010 (H. Bourhy)
- Cours Master M2UE Mécanismes cellulaires et moléculaires des interactions hôtes microorganismes, Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud XI, "les infections à lyssavirus", le 15 octobre 2010 (H. Bourhy)
- Cours M2, module Méthodologie de l'épidémiosurveillance : « Le réseau d'épidémiosurveillance de la rage », CIRAD à Montpellier, le 16 novembre 2010 (H. Bourhy)
- Cours Master M2 Université Versailles-Saint Quentin, UE Circulation des agents pathogènes et maladies infectieuses et parasitaires animales: "Contrôle et surveillance d'une zoonose: l'exemple de la rage", le 24 novembre 2010 (H. Bourhy).

2009

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

2008

- Cours sur la rage, Institut de formation des techniciens en analyse biologique, Paris, le 6 avril 2008 (H. Bourhy)
- Cours sur la rage, cours de virologie systématique de l'Institut Pasteur, Paris, le 14 mai 2008 (H. Bourhy)
- Cours donné à Chatenay: Master 2 Ecologie microbienne, pathogénies des microorganismes et anti-infectieux, le 20 octobre 2008 (H. Bourhy)

- Cours donné à Maisons-Alfort: Master 2 Surveillance épidémiologique des maladies humaines et animales, le 23 octobre 2008 (H. Bourhy)
- Cours donné au CIRAD à Montpellier : Méthodologie de l'épidémiosurveillance : "Le réseau d'épidémiosurveillance de la rage", le 12 novembre 2008 (H. Bourhy)
- Présentation à une conférence organisée par le Conseil Général de la Seine-et-Marne sur le site du Laboratoire Vétérinaire Départemental : « Questions pratiques relatives à l'épisode de la rage survenue à Grandpuits (77) en février 2008, le 12 septembre 2008 (M. Goudal)
- Atelier sur la surveillance, le traitement et l'organisation de la prévention de la rage en Côte d'Ivoire, Abidjan, 19-23 octobre 2008 (M. Goudal, L. Dacheux)
- Collaboration scientifique et formation ACIP STOPRAGE, Dakar, Sénégal, du 25-27 novembre 2008 (M. Goudal, L. Dacheux, H. Bourhy)
- Collaboration scientifique et formation ACIP STOPRAGE, Bangui, République Centrafricaine, 3-11 décembre 2008 (M. Goudal, H. Bourhy)
- Formation à l'Université de Pennsylvanie sur « Analyses phylogénétiques utilisant des outils bio-informatiques », Bozlsburg, USA, du 17 juin au 17 juillet 2008 (C. Talbi).
- Cours "conduite à tenir devant une morsure d'animal suspect de rage", diplôme inter-universitaire de médecine tropicale-santé internationale organisé par l'université Paris VI (Faculté Pitié-Salpétrière) et l'université Paris VII (Faculté Xavier Bichat) (Y. Rotivel).

2007

- EPU sur la rage destiné aux pédiatres (92) en décembre 2007 (Y. Rotivel)
- Formation et intégration de 2 médecins pour la consultation antirabique au CAR à Paris (Y. Rotivel)
- Participation aux stages de formation des étudiants en médecine du CHU Necker enfants malades (Y. Rotivel)
- Organisation et direction d'un cours sur la Prophylaxie de la rage humaine et la pharmacovigilance dans le cadre des cours organisés par l'Institut Pasteur dans le Réseau International des Instituts Pasteur à Madagascar en janvier 2007. Ce cours a réuni 25 médecins malgaches responsables des CAR locaux pour une formation d'une semaine à l'Institut Pasteur de Madagascar, responsable de l'organisation de la Prophylaxie de la Rage Humaine dans l'île. Une suite de ce cours est prévue courant 2008 (Y. Rotivel)
- Participation aux stages de formation des étudiants en médecine du CHU Necker Enfants maladies (Y. Rotivel)
- Participation au cours AMSUD-PASTEUR sur les virus émergents dans la région Amazonienne en novembre-décembre 2007. Cours sur la prophylaxie de la rage humaine et ses spécificités locales (Y. Rotivel)
- Cours sur la rage, ESTBA, (Faculté Pitié-Salpétrière) (H. Bourhy)
- Cours sur la rage, Master M2: Médicaments et autres produits de Santé, Faculté de Pharmacie Paris Sud XI (H. Bourhy)
- Cours sur la rage au Vietnam, "New developments in rabies epidemiology and control", du 17 au 30 mars 2007 (H. Bourhy, L. Audry)
Présentations orales:
 - Lyssavirus, hosts and transmission (H. Bourhy)
 - Laboratory diagnosis : Overview and Updates (H. Bourhy)
 - Rabies Serology : theory and applications (H. Bourhy)
 - Quality control and quality assurance in rabies diagnosis (L. Audry)
- Collaboration sur la rage avec le Laboratoire Central de Bamako, Mali, du 18 au 21 août 2007. (H. Bourhy).

2006

- Cours sur la rage à la demande des différents hôpitaux parisiens (Y. Rotivel et M. Goudal), 2006 :
- Cours dans le cadre du diplôme inter-universitaire de médecine tropicale-santé internationale organisé par l'université Paris VI (Faculté Pitié Salpétrière) et l'université Paris VII (faculté Xavier Bichat) : conduite à tenir devant une morsure d'animal suspect de rage.
- Cours sur la rage dans le cadre des staffs médicaux de l'hôpital Tenon, infectiologie.
- Cours sur la rage dans le service des urgences de l'hôpital Cochin
- EPU sur la rage destiné aux pédiatres (92)
- Formation et intégration d'un médecin pour la consultation antirabique au CAR à Paris.
- Participation aux stages de formation des étudiants en médecine du CHU Necker enfants malades
- Cours sur la rage, Institut de Formation des Techniciens en Analyses Biomédicales, Hôpital Pitié-Salpétrière (H. Bourhy)
- Organisation du cours sur les nouveaux développements concernant la rage, Ho Chi Minh, Vietnam, 5-10 décembre 2006 (H. Bourhy).

4.3.5.4.2 Stagiaires

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

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

- Dr Noëlle Desplanches, Unité d'Epidémiologie, IP Cayenne, du 5-10 février 2010
- Dr Jean-François Faucher, Service Maladies Infectieuses & Tropicales, CHU Besançon, le 3 juin 2010
- Dr Guillaume Gras, Service des Maladies Infectieuses, CHU Tours, le 18 juin 2010
- Dr Antoine Caprioli, Espace Santé Publique, Centre hospitalier de Chambéry, le 1er juillet 2010
- Dr Charlotte Biron, CAR Nantes, octobre 2010
- Dr Benoît Martha, CAR Chalon-sur-Saône, le 25 octobre 2010
- Au CAR Paris : Dr Hélène Bodilis, janvier 2010 ; Dr Yann Kiefer, le 25 juin 2010 ; Dr Julia Goesch, septembre 2010 ; Dr Flore Gallo-Lavallee, septembre 2010
- Dr Issaka Tiembre, Centre de vaccination antirabique de l'Institut National d'Hygiène Publique à Abidjan, Côte d'Ivoire, le 16 juillet 2009
- Sophie Pailhes, Centre antirabique de Lyon, le 7 août 2009
- Dr François Dumontier, CH Chaumont, le 31 mai 2008
- Dr Franck Berger, IP Cayenne, le 23 juillet 2008
- Dr Marie Boisvert, IP Cayenne le 22 septembre 2008
- DR Marie Pillot-Debelleix, CH Bordeaux, le 22 septembre 2008
- Dr Hugues Aumaitre, CH St Jean Perpignan, le 2 février 2007
- Dr Mathieu Saada, CH St Jean Perpignan, le 2 mars 2007
- Drs Charlotte Biron et Roseline Choquet, CHU Nantes, le 27 juin 2007
- Dr André Spiegel, CAR IP Cayenne, le 6 juillet 2007
- Dr Ségolène Neuville, CH St Jean Perpignan, le 20 septembre 2007
- Dr Alawad Abdunnasser, CH Chartres, le 17 octobre 2007 (centre non ouvert à ce jour)
- Dr Jérôme Maslin, CH Toulon, le 17 décembre 2007
- Dr Edgard Valéry Adjogoua, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Décembre 2007
- Dr Guillard Bertrand, CAR Guadeloupe, le 2 mars 2006
- Dr Queuche Frédéric, CAR Guyane, le 20 septembre 2006
- Dr Moiron Lyonnell, CAR Roanne, le 7 décembre 2006.

Encadrement d'étudiants et de stagiaires scientifiques:

- Dr. Minerva Cervantes Gonzalez, chercheur contractuel, du 3/05/2010 au 31/12/2011
- Sophie Luco, Elève de l'ENS en Master 2 IMVI, Université Paris 7, 17/11/2008 au 31/08/2012
- Sylvain Porrot, étudiant BTS Analyses biologiques et médicales, 19/01 au 20/02/09
- Barbara Zecchin, collaboration scientifique dans le cadre du projet RABMEDCONTROL, 20/04 au 24/04/09
- Issaka Tiembre, Chef de Service du Centre de vaccination antirabique de l'Institut National d'Hygiène Publique à Abidjan, Côte d'Ivoire, 15/07 au 31/07/09
- Vincent Gouzer, étudiant à l'ENV de Maisons-Alfort, 7/09 au 11/09/09 et 21/09 au 30/09/09
- Cécile Maalouf, étudiante en BTS Biotechnologies à l'ENCPB, 14/12 au 24/12/09
- Dr. Olivier Delmas, stagiaire post-doctoral, IP Paris, France,
- François Razer, Ecole de Biologie Industrielle, 30/06 au 15/08/08
- Dr. Xinjun Lu, Center for Viral Disease Control and Prevention, Beijing, China, 30/09 au 31/12/08
- Dr Blanca Amengual, post-doctorant, Université de Barcelone, Espagne, 29/03/1999 au 21/08/2002
- Dr Elbia Abdelatif, Institut Pasteur, Alger, Algérie, 20-31/08/2007
- Dr Edgard Valéry Adjogoua, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, 6/09 au 7/10/2007
- Dr Ousmane Faye, Pasteur Institut Pasteur, Dakar, Sénégal, 1/11 au 31/12/2007
- Mr Abass Diarra, Laboratoire Central Vétérinaire du Mali, Bamako, 10-21/12/2007
- Dr. vét. François Klein, IP Bruxelles, Belgique, 16-20/01/2006
- Dr. vét. S. Guangnian, Beijing Veterinary Diagnosis Institute, Pekin, Chine, 31/01 au 28/02/2006
- Dr. vét. Paola de Benedictis, Istituto zooprofilattico delle venezie, Padoue, Italie, 18-23/12/2006

4.3.5.4.3 Invitations à des réunions d'experts

- Third international meeting of the partners for rabies prevention (PRP), Banna, Italy, 27-29 avril 2009 (H. Bourhy).
- Saisine de la DGS du 04/03/08 concernant "le risque de transmission de la rage par la transfusion ou la greffe dans le contexte de la survenue de cas canins autochtones en février 2008" (L. Dacheux, H. Bourhy).
- Saisine de la DGA1 du 05/03/08 concernant "les mesures à mettre en œuvre à la suite de la découverte d'un cas de rage canine, dans le département de Seine-et-Marne" (M. Goudal, L. Dacheux, H. Bourhy).
- Saisine de la DGA1 du 06/03/08 concernant "l'évaluation du statut sanitaire d'une chienne dénommée Iris" (M. Goudal, L. Dacheux, H. Bourhy).
- Saisine de la DGA1 du 07/11/08 concernant "l'estimation du risque pour la santé publique et la santé animale constitué par la présence de chauves-souris présentant des tests salivaires PCR positifs vis-à-vis d'une souche de virus rabique EBLV1/EBLV2" (M. Goudal, H. Bourhy).
- Réunion du 27/06/08 organisée de l'Afssaps concernant les risques de transmission de la rage par les greffons (L. Dacheux, H. Bourhy).
- Best practices in diagnosis and surveillance, WHO-Intercountry expert workshop on protecting humans from domestic and wildlife rabies in Jordan and the middle east, Amman, Jordanie, 23 juin 2008 (H. Bourhy).
- 9th Meeting of Southern and Eastern African rabies group (SEARG), Gaborone, Bostwana, 25-29 août 2008 (H. Bourhy).
- Rencontre internationale dans le cadre de la mise en place du réseau AfroREB (experts de la rage humaine), du 9-14 mars 2008 (H. Bourhy).
- Meeting of the Alliance for Rabies control (ARC), Turin, Italie, 6-8 mai 2008 (H. Bourhy).
- Participation comme experts invités à des réunions organisées par la DGS, l'InVS, l'Afssa (saisine novembre 2007) (M. Goudal, L. Dacheux, H. Bourhy).
- Participation comme experts invités à des réunions organisées par l'InVS, 4^{ème} séminaire des CNR, 22 novembre 2007 (L. Dacheux, H. Bourhy).
- Participation au groupe de travail GT5 de l'AFNOR: PCR en Santé Animale (L. Dacheux).

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

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

L'unité DyLAH possède, en lien avec les activités de CCOMS rage et de CNRR, une expérience importante dans le domaine du séquençage et de l'analyse phylogénique des lyssavirus. Cependant, les données de séquences génomiques actuellement disponibles pour ces virus étaient limitées ou incomplètes. Au cours de la période 2006-2010, le CNRR a réalisé différentes études phylogéniques afin de déterminer les conditions de diffusion de la rage canine dans le monde et en Afrique centrale et de l'Ouest. Ces travaux ont fait l'objet de 8 publications dans des journaux internationaux à comité de lecture (Davis *et al.*, Infect Genet Evol, 2006; Davis *et al.*, Arch Virol, 2007; Delmas *et al.*, PLoS One 2008; Bourhy *et al.*, J Gen Virol 2008; Dacheux *et al.*, EID, 2009; Talbi *et al.*, J Gen Virol 2009; De Benedictis *et al.*, Zoonoses Public Health 2010; Talbi *et al.*, PLoS Path 2010). Ils ont permis d'identifier les différents variants de lyssavirus de chauves-souris et de carnivores non-volants circulant dans le monde et de comprendre leur diffusion géographique.

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

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

Trente-trois espèces différentes de chauves-souris insectivores sont présentes en Europe. L'Unité DyLAH a montré par un suivi longitudinal de colonies de chauves-souris en Espagne que de nombreuses espèces peuvent être infectées par les lyssavirus de chauves-souris européennes (EBLV). De 2006 à 2010, l'unité de

recherche en lien avec le CNRR et le CCOMS Rage a poursuivi des études sur la dynamique de la rage dans diverses colonies de chauve-souris. Ces études ont utilisé plusieurs approches : recueil de données écologiques, sérologiques et virologiques sur le terrain, études phylogénétiques des isolats, modélisation mathématique de l'infection en essayant d'intégrer tous les paramètres recueillis afin d'obtenir des informations sur la dynamique spatio-temporelle de la rage dans les colonies de chauves-souris. Elles ont été réalisées principalement en Espagne en collaboration avec le service d'Ecopathologie de l'Université de Barcelone (Amengual et al., PLoS One 2007; Amengual et al., Dev Biol (Basel) 2008) et en Afrique du Nord dans le cadre du programme européen FP6/2AP/INCO-MPC2/RABMEDCONTROL.

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

4.3.6.3 *Contrôle de la rage en Afrique du Nord*

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

4.3.6.4 *Collaboration Plate-forme Santé publique (PF8) et CNRR*

Afin d'offrir aux Centres Nationaux de Référence l'accès à toutes les technologies de la génomique, l'Institut Pasteur a créé, en janvier 2005, une plate-forme de Santé Publique (plate-forme Génotypage des Pathogènes et Santé publique ou PF8) qui sert d'interface entre les CNR et la Génopole. Cette plate-forme intègre un projet visant à l'identification rapide de différents pathogènes bactériens et viraux ainsi que leurs profils génétiques par l'utilisation d'une puce à ADN haute densité. Ce projet a été développé en collaboration avec la société Affymetrix dans le cadre d'un financement du NIH de trois ans. Le CNRR a été sollicité dans le cadre de ce projet en qualité d'expert dans son domaine de compétence. Après avoir participé à la validation de la première et de la deuxième génération de cette puce à ADN (Berthet *et al.*, 2008a ; Berthet *et al.*, 2008b), le CNRR a poursuivi cette collaboration jusqu'en 2010, notamment en testant la capacité de cette puce de deuxième génération à identifier et caractériser différents rhabdovirus encore non classifiés (Dacheux *et al.*, J Virol 2010). Le spectre de détection s'est révélé très large. Cet outil s'avère donc intéressant pour l'identification de nouveaux agents pathogènes.

4.3.6.5 *Standardisation des techniques de diagnostic de la rage*

Le CNRR a travaillé à un projet de standardisation biologique des techniques de diagnostic de la rage (acronyme RAGESTANDBIO) de 2007 à 2009. Il avait pour but de transférer certaines techniques utilisées pour le diagnostic de laboratoire de la rage et le suivi sérologique des patients traités ou vaccinés dans les laboratoires de référence pour la rage situés dans les Instituts du RIIP, puis de réaliser un essai inter-laboratoire de ces

techniques. Ce projet impliquait 14 Instituts du RIIP (Belgique, Cameroun, Côte d'Ivoire, République Centrafricaine, Madagascar, Sénégal, Algérie, Maroc, Tunisie, Iran, Cambodge, VietNam) situés dans 13 pays différents.

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

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

Un projet de surveillance, de traitement et d'organisation de la prévention de la rage en Afrique centrale et de l'Ouest (acronyme STOPRAGE) a été conduit de 2008 à 2009. Ce projet visait à mettre en place un réseau de surveillance de la rage humaine et animale en Afrique centrale et de l'Ouest, en collaboration avec les Instituts Pasteur de Côte d'Ivoire, de Dakar au Sénégal, de Bangui en République Centrafricaine et de Paris. Quatre axes majeurs ont été développés : i) la mise en place et le renforcement d'un circuit de surveillance locale des cas de rage humaine et animale mobilisant les ressources locales, ii) la normalisation et la standardisation de la prise en charge médicale des patients, iii) le développement des techniques de diagnostic biologique et des outils d'études moléculaires, et iv) l'implémentation des données épidémiologiques de la rage disponible au niveau des pays concernés.

LISTE DES PUBLICATIONS

5 Liste des publications et communications (2006-2010)

5.1 Publications nationales

Luco S, Delmas O, Bourhy H. Petite protéine, grandes fonctions : la protéine de matrice des rhabdovirus. *Virologie*, 2010, 14(6) :393-406.

Bourhy H. De la négligence à la réémergence de la rage. *Les Maladies Infectieuses Exotiques (Rapports de l'Académie Nationale de Médecine) : Risques d'importation et d'implantation en Europe* (Brugère-Picoux J. et Rey M.), ed. Lavoisier, 2010, Ch.9:117-133.

Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Goudal MG, Bourhy H. *La Rage*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie/Maladies infectieuses, 8-065-C-10, 2010.

Betty Dodet, Hervé Bourhy. L'élimination de la rage : une réalité pour demain ? *La Science au Présent* 2009, Encyclopaedia Universalis, 2009, p. 226-36.

Dacheux L, Peigue-Lafeuille H, Bourhy H. *Virus de la rage. Traité de Biologie Clinique, Biologie Clinique*, 2009.

Laurent Dacheux, Maryvonne Goudal, Hervé Bourhy. Commentaires et propos accompagnant la publication d'un article "Vaincre la rage ?" de Rodney Willoughby repris et publié dans "Pour la Science", mai 2008, 367, 44-50.

Laurent Dacheux, Florence Larrous, Didier Boisseleau, Alexandra Mailles, Michel Muller, Charlotte Biron, Olivier Delmas, François Raffi, Maryvonne Goudal, Hervé Bourhy. Premier cas de rage des chiroptères identifié chez un chat domestique en France et en Europe. *Bulletin épidémiologique mensuel de la rage animale en France*.

Rotivel Y, Goudal M. *La rage*. EMC pédiatrique. Juillet 2007.

Rotivel Y. La prophylaxie de la rage humaine. Le cas particulier des chiroptérologues. *Symbioses*.

Rotivel Y, Goudal M. *La rage : nouveaux aspects d'une vieille maladie*. Antibiotiques, 2006 ; 8 : 114-122.

5.2 Publications internationales

Assenberg R, Delmas O, Ren J, Vidalain PO, Verma A, Larrous F, Graham SC, Tangy F, Grimes JM, Bourhy H. Structure of the nucleoprotein binding domain of Mokola virus phosphoprotein. *J Virol.*, 2010, Jan;84(2):1089-96.

Dodet B; le Bureau d'experts de la rage du continent africain (AfroREB), Adjogoua EV, Aguemou AR, Baba BA, Bara Adda S, Boumandouki P, Bourhy H, Brahimi M, Briggs D, Diallo MK, Diarra L, Diop B, Diop SA, Fesiry B, Gosseye S, Kharmachi H, Le Roux K, Nakoune Yandoko E, Nel L, Ngome JM, Nzengue E, Ramahefalalao EF 2nd, Ratsitorahina M, Rich H, Simpore L, Soufi A, Tejiokem MC, Thiombiano R, Tiembre I, Traore AK, Wateba MI, Yahaye H, Zaouia I, The fight against rabies in Africa: from recognition to action. *Bull Soc Pathol Exot.* 2010 Jan 22.

Tiembré I, Dagnan S, Douba A, Adjogoua EV, Bourhy H, Dacheux L, Kouassi L, Dosso M, Odehouri-Koudou P, Epidemiologic monitoring of human rabies in an endemic canine rabies area in the Ivory Coast. *Med Mal Infect.* 2010 Feb 16.

Laurent PE, Bourhy H, Fantino M, Alchas P, Mikszta JA, Safety and efficacy of novel dermal and epidermal microneedle delivery systems for rabies vaccination in healthy adults. *Vaccine*. 2010, Jun 29.

Lardon Z, Watier L, Brunet A, Bernède C, Goudal M, Dacheux L, Rotivel Y, Guillemot D, Bourhy H, Imported episodic rabies increases patient demand for and physician delivery of antirabies prophylaxis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010 Jun 22;4(6):e723.

Delmas O, Assenberg R, Grimes JM, Bourhy H, The structure of the nucleoprotein binding domain of lyssavirus phosphoprotein reveals a structural relationship between the N-RNA binding domains of Rhabdoviridae and Paramyxoviridae. *RNA Biol.* 2010 May 27;7(3).

Talbi C, Lemey P, Suchard MA, Abdelatif E, Elharrak M, Jalal N, Faouzi A, Echevarría JE, Vazquez Morón S, Rambaut A, Campiz N, Tatem AJ, Holmes EC, Bourhy H, Phylodynamics and human-mediated dispersal of a zoonotic virus. *PLoS Pathog.* 2010, 6(10):e1001166.

Larrous F, Gholami A, Mouhamad S, Estaquier J, Bourhy H. Two overlapping domains of a lyssavirus matrix protein that acts on different cell death pathways. *J Virol*, 2010, 84(19):9897-906.

Dacheux L, Wacharapluesadee S, Hemachudha T, Meslin FX, Buchy P, Reynes JM, Bourhy H. More accurate insight into the incidence of human rabies in developing countries through validated laboratory techniques. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(11):e765.

Bourhy H, Dautry-Varsat A, Hotez PJ, Salomon J. Rabies, still neglected after 125 years of vaccination. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(11):e839.

Bourhy H, Dacheux L, Ribadeau-Dumas F. The use of passive rabies immunotherapy: from the past to the future. *Biol Aujourd'hui*, 2010, 204(1):71-80.

Dacheux L, Berthet N, Dissard G, Holmes EC, Delmas O, Larrous F, Guigon G, Dickinson P, Faye O, Sall AA, Old IG, Kong K, Kennedy GC, Manuguerra JC, Cole ST, Caro V, Gessain A, Bourhy H. Application of broad-spectrum resequencing microarray for genotyping rhabdoviruses. *J Virol*, 2010, 4(18):9557-74.

De Benedictis P, Sow A, Fusaro A, Veggiato C, Talbi C, Kabore A, Dundon W. G. Bourhy H, Capua I. Phylogenetic Analysis of Rabies Viruses from Burkina Faso, 2007. *Zoonoses Public Health*, 2010,; 57(7-8):e42-6.

Talbi C, Holmes EC, de Benedictis P, Faye O, Nakouné E, Gamatié D, Diarra A, Ould Elmamy B, Sow A, Adjogoua EV, Sangare O, Dundon WG, Capua I, Sall AA, Bourhy H. The evolutionary history and dynamics of dog rabies virus in west and central Africa. *J Gen Virol.* 2009Apr;90(Pt 4):783-91.

Dacheux L, Larrous F, Mailles A, Boisseleau D, Delmas O, Biron C, Bouchier C, Capek I, Muller M, Ilari F, Lefranc T, Raffi F, Goudal M, Bourhy H. European bat Lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:280-4.

Dodet B, Adjogoua EV, Aguemou AR, Baba BA, Bara Adda S, Boumandouki P, Bourhy H, Brahimi M, Briggs D, Diallo MK, Diarra L, Diop B, Diop SA, Fesriry B, Gosseye S, Kharmachi H, Le Roux K, Nakoune Yandoko E, Nel L, Ngome JM, Nzengue E, Ramahefialao EF 2nd, Ratsitorahina M, Rich H, Simporé L, Soufi A, Tejiokem MC, Thiombiano R, Tiembre I, Traore AK, Wateba MI, Yahaye H, Zaouia I(Africa Rabies Bureau (AfroREB)). The fight against rabies in Africa : from recognition to action. *Vaccine* 2009; 27(37): 5027-32.

Ly S, Buchy P, Heng NY, Ong S, Chhor N, Bourhy H, Vong S. Rabies situation in Cambodia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3(9):e511.

Bourhy H, Goudal M, Mailles A, Sadkowska-Todys M, Dacheux L, Zeller H. Is there a need for anti-rabies vaccine and immunoglobulins rationing in Europe ? *Euro Surveill.* 2009 Apr 2;14(13):19166.

Bourhy H, Reynes JM, Dunham EJ, Dacheux L, Larrous F, Huong VT, Xu G, Yan J, Miranda ME, Holmes EC. The origin and phylogeography of dog rabies virus. *J Gen Virol.* 2008;89:2673-81.

Dacheux L, Reynes JM, Buchy P, Sivuth O, Diop BM, Rousset D, Rathat C, Jolly N, Dufourcq JB, Nareth C, Diop S, Iehlé C, Rajerison R, Sadorge C, Bourhy H. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1410-7.

Graham SC, Assenberg R, Delmas O, Verma A, Gholami A, Talbi C, Owens RJ, Stuart DI, Grimes JM, Bourhy H. Rhabdovirus matrix protein structures reveal a novel mode of self-association. *PLoS Pathog.* 2008;4:e1000251.

Delmas O, Holmes EC, Talbi C, Larrous F, Dacheux L, Bouchier C, Bourhy H. Genomic diversity and evolution of the lyssaviruses. *PLoS ONE.* 2008;3:e2057.

Berthet N, Dickinson P, Filliol I, Reinhardt AK, Batejat C, Vallaëys T, Kong KA, Davies C, Lee W, Zhang S, Turpaz Y, Heym B, Coralie G, Dacheux L, Burguière AM, Bourhy H, Old IG, Manuguerra JC, Cole ST, and Kennedy GC. Massively Parallel Pathogen Identification Using High-Density Microarrays. *Microbial Biotechnology*, 2008;1, 79-86.

Iehlé C, Dacheux L, Ralandison S, Rakoto Andrianarivelo M, Rousset D, Bourhy H. Delivery and follow-up of a healthy newborn from a mother with clinical rabies. *J Clin Virol*, 2008;42, 82-5.

Berthet N, Reinhardt AK, Leclercq I, van Ooyen S, Batéjat C, Dickinson P, Stamboliyska R, Old IG, Kong KA, Dacheux L, Bourhy H, Kennedy GC, Korfhage C, Cole ST, Manuguerra JC. Phi29 polymerase based random amplification of viral RNA as an alternative to random RT-PCR. *BMC Mol Biol*. 2008;9:77.

French multidisciplinary investigation team. Identification of a rabid dog in France illegally introduced from Morocco. *Euro Surveill*. 2008;13. pii: 8066.

Xu G, Weber P, Hu Q, Xue H, Audry L, Li C, Wu J, Bourhy H. WELYSSA: a simple tool using mouse monoclonal antibodies for the detection of lyssavirus nucleocapsid in rabies suspected specimens. *Dev Biol (Basel)*. 2008;131:555-61.

Amengual B, Bourhy H, López-Roig M, Serra-Cobo J. Active monitoring of EBLV infection in natural colonies of the mouse-eared Bat (*Myotis myotis*). *Dev Biol (Basel)*. 2008;131:547-53.

Dodet B; Africa Rabies Expert Bureau (AfroREB), Adjogoua EV, Aguemon AR, Amadou OH, Atipo AL, Baba BA, Ada SB, Boumandouki P, Bourhy H, Diallo MK, Diarra L, Diop BM, Diop SA, Fesiry B, Gosseye S, Hassar M, Kingé T, Kombila Nzamba TE, Yandoko EN, Nzengué E, Ramahefalalao EF 2nd, Ratsitorahina M, Sempore L, Soufi A, Tejiokem M, Thiombano R, Tiembré I, Traoré AK, Wateba MI. Fighting rabies in Africa: the Africa Rabies Expert Bureau (AfroREB). *Vaccine*. 2008;26:6295-8.

Warrell MJ, Riddell A, Yu LM, Phipps J, Diggle L, Bourhy H, Deeks JJ, Fooks AR, Audry L, Brookes SM, Meslin FX, Moxon R, Pollard AJ, Warrell DA. A simplified 4-site economical intradermal post-exposure rabies vaccine regimen: a randomised controlled comparison with standard methods. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(4):e224.

Assenberg R, Delmas O, Graham SC, Verma A, Berrow N, Stuart DI, Owens RJ, Bourhy H, Grimes JM. Expression, purification and crystallization of a lyssavirus matrix (M) protein. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*. 2008;64:258-62.

Gholami A, Kassis R, Real E, Delmas O, Guadagnini S, Larrous F, Obach D, Prevost MC, Jacob Y, Bourhy H. Mitochondrial dysfunction in lyssavirus-induced apoptosis. *J Virol*. 2008;82:4774-84.

Coutard B, Gorbalenya AE, Snijder EJ, Leontovich AM, Poupon A, De Lamballerie X, Charrel R, Gould EA, Gunther S, Norder H, Klempa B, Bourhy H, Rohayem J, L'hermite E, Nordlund P, Stuart DI, Owens RJ, Grimes JM, Tucker PA, Bolognesi M, Mattevi A, Coll M, Jones TA, Aqvist J, Unge T, Hilgenfeld R, Bricogne G, Neyts J, La Colla P, Puerstinger G, Gonzalez JP, Leroy E, Cambillau C, Romette JL, Canard B. The VIZIER project: preparedness against pathogenic RNA viruses. *Antiviral Res*. 2008;78:37-46.

Bourhy H, Gubala AJ, Weir RP, Boyle DB. Animal rhabdoviruses. In *Encyclopedia of Virology*, Ed by Mahy BWJ, Van Regenmortel MHV, Third Edition, 2008; Vol. 1, pp 111-121.

Serra-Cobo J, Bourhy H, López-Roig M, Sánchez LP, Abellán C, Borràs M, Amengual B. Rabia en quirópteros: Circulación de EBLV-1 (Lyssavirus de murciélagos europeos tipo 1) en murciélagos de España. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2008 vol. 16 n° 15/169-180.

Rotivel Y, Goudal M, De Fanti AS, Van Der Vliet D; French Rabies Treatment Centres. Epidemiology and prophylaxis of rabies in humans in France: evaluation and perspectives of a twenty-five year surveillance programme. *Dev Biol (Basel)*. 2008;131:403-10.

Gautret P, Soula G, Adamou H, Soavi MJ, Delmont J, Rotivel Y, Parola P, Brouqui P. Rabies postexposure prophylaxis, Marseille, France, 1994-2005. *Emerg Infect Dis*. 2008 Sep;14:1452-4.

Xu G, Weber P, Hu Q, Xue H, Audry L, Li C, Wu J, Bourhy H. A simple sandwich ELISA (WELYSSA) for the detection of lyssavirus nucleocapsid in rabies suspected specimens using mouse monoclonal antibodies. *Biologicals*. 2007 Oct;35(4):297-302.

Feyssaguet M, Dacheux L, Audry L, Compoint A, Morize JL, Blanchard I, Bourhy H. Multicenter comparative study of a new ELISA, PLATELIA RABIES II, for the detection and titration of anti-rabies glycoprotein antibodies and comparison with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) on human samples from vaccinated and non-vaccinated people. *Vaccine*. 2007 Mar 8;25(12):2244-51.

Davis PL, Rambaut A, Bourhy H, Holmes EC. The evolutionary dynamics of canid and mongoose rabies virus in Southern Africa. *Arch Virol*. 2007;152(7):1251-8.

Amengual B, Bourhy H, López-Roig M, Serra-Cobo J. Temporal dynamics of European bat Lyssavirus type 1 and survival of *Myotis myotis* bats in natural colonies. *PLoS ONE*. 2007 Jun 27;2(6):e566.

Davis PL, Bourhy H, Holmes EC. The evolutionary history and dynamics of bat rabies virus. *Infect Genet Evol*. 2006 Nov;6(6):464-73.

5.3 Communications nationales

Société Vétérinaire Pratique de France, séance thématique "Pathologie comparée", "Les risques liés aux lyssavirus, Ecole du Val-deGrâce, 13 octobre 2010 (H. Bourhy).

11^{ème} Journées nationales d'Infectiologie, Montpellier, 9-11 juin 2010 (Florence Ribadeau-Dumas)

XII^{èmes} Journées francophones de Virologie, Institut Pasteur, 18-19 mars 2010 (L. Dacheux, O. Delmas, S. Luco).

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

La sérothérapie antirabique d'hier et d'aujourd'hui, Société de Biologie, séance du 17 juin 2009, l'immunothérapie passive aujourd'hui, Institut Curie, Paris (H. Bourhy).

Diversité et évolution des lyssavirus. X^{èmes} Journées Francophones de Virologie, 27-28 mars 2008. Institut Pasteur, Paris (O. Delmas).

La structure de la protéine de Matrice des Lyssavirus révèle un nouveau domaine de liaison aux motifs riches en Proline. X^{èmes} Journées Francophones de Virologie, 27-28 mars 2008. Institut Pasteur, Paris (O. Delmas).

La rage, les médias et la communication: entre indifférence, panique et cacophonie. 28^{ème} réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, 4-5 Décembre 2008, Palais des Congrès, Paris, France (Z. Lardon).

Du diagnostic *intra-vitam* de la rage humaine à l'analyse du transcriptome cérébral chez les patients infectés: exemple de la collaboration du CNR/CCOMS Rage avec le réseau des Instituts Pasteur. Colloque organisé par la Commission des Laboratoires de Référence et d'Expertise (CLRE) de l'Institut Pasteur : "Des Pathogènes et des Hommes - Chapitre II : De la recherche fondamentale à la recherche en Santé Publique", 31 mars 2008, Institut Pasteur, Paris (L. Dacheux).

Premiers cas de transmission de rage des chiroptères chez les carnivores domestiques. X^{èmes} Journées Francophones de Virologie, 27-28 mars 2008. Institut Pasteur, Paris (L. Dacheux).

Naissance et suivi clinique et biologique d'un enfant né d'une mère en état de rage clinique. X^{èmes} Journées Francophones de Virologie, 27-28 mars 2008. Institut Pasteur, Paris. prochains à l'Institut Pasteur (L. Dacheux).

Premier cas de rage des chiroptères identifié chez un chat domestique en Europe. 9^{ème} Journées Nationales d'Infectiologie, 4-6 juin 2008, Marseille (L. Dacheux).

La protéine de matrice du virus Mokola induit l'apoptose par la voie mitochondriale. X^{èmes} Journées Francophones de Virologie, 27-28 mars 2008. Institut Pasteur, Paris (A. Gholami).

The origin and phylogeography of dog rabies virus. Journées du département Infection et Epidémiologie, 1^{er} décembre 2008, Institut Pasteur, Paris, France (C. Talbi).

Impact de cas d'importation de rage sur l'activité des centres-anti-rabique en France (2000-2005). Journées du département Infection et Epidémiologie, 1er décembre 2008, Institut Pasteur, Paris, France (Z. Lardon).

The evolutionary history and dynamics of dog rabies virus in west and central Africa, poster présenté lors des 15èmes rencontres doctorales, B2M Paris, 16 octobre 2008 (C. Talbi).

Rotivel Y. La prophylaxie de la rage humaine. Le cas particuliers des chiroptérologues. IIèmes rencontres nationales chauves-souris, Muséum d'histoire naturelle, Bourges, 18-19 mars 2006.

Bourhy H. La Rage. IIèmes rencontres nationales chauves-souris, Muséum d'histoire naturelle, Bourges, 18-19 mars 2006.

5.4 Conférences internationales sur invitation

French-Indian interacademic symposium on Infectious Diseases, National Institute of Immunology, New Dehli, Inde, 30 novembre-3 décembre 2010 (H. Bourhy)

Negative Strand Virus meeting, Bruges, Belgique, 20-25 juin 2010 (L. Dacheux, O. Delmas, S. Luco)

"Update on the Rabies situation in Europe", Rabies meeting (ECDC), Stockholm, Suède, 15 janvier 2009 (H. Bourhy)

"Etude de l'Union européenne menée sur la rage en Afrique", 2ièmes Rencontres du bureau des experts de la rage du continent africain (AfroREB), Dakar, République du Sénégal, 17 mars 2009 (H. Bourhy)

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

Réunion au Ministère de la Santé des Baléares pour le suivi longitudinal des chauves-souris, Palma, Espagne, 13-14 mai 2009 (H. Bourhy)

"Rabies in Europe", in Rabies and viral emerging diseases in North Africa and Western Europe, Tunis, 5-9 juin 2009 (H. Bourhy)

"Towards the elimination of rabies in ASIA" at National Institute of Hygiene and Epidemiology, 2nd meeting Rabies in ASIA Conference (RIACON 2009), Hanoï, Vietnam, 6-11 Septembre 2009 (H. Bourhy)

"Best practices in clinical microbiology : diagnosis of viral central nervous system infections", 49th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (ICAAC), San Francisco, USA, 12-16 septembre 2009 (H. Bourhy)

EU Veterinary Week 2009 "One Health" Conference, Bruxelles, Belgique, 27-28 septembre 2009 (H. Bourhy)

Meeting WHO Consultation on Human and Dog Rabies Prevention and Control, Annecy, du 7 au 9 octobre 2009 (H. Bourhy)

Academic Frontier Project, "Surveillance and Control for Zoonoses", 3rd international symposium Wildlife and Zoonoses, Nihon University, Fujisawa Campus, Tokyo, Japan, 27 October 2008 (H. Bourhy)

Symposium organized by Association Pasteur Japon, Rabies in the world, 25 October 2008, Tokyo, Japan (H. Bourhy)

Santé et environnement dans le bassin méditerranéen, "La rage", Carthage, Tunisie, 14 novembre 2008 (H. Bourhy)

Best practices in diagnosis and surveillance, WHO-Intercountry expert workshop on protecting humans from domestic and wildlife rabies in Jordan and the middle east, Amman, Jordanie, 23 juin 2008 (H. Bourhy)

From *intra-vitam* diagnosis of human rabies to gene expression profil analysis in brain of infected patients. Colloque scientifique du Réseau International des Instituts Pasteur : "La recherche sur les maladies infectieuses: un défi planétaire / Research on infectious diseases : a global challenge", 26-27 juin 2008, Institut Pasteur, Paris (L. Dacheux)

A reliable diagnosis of human rabies based on skin biopsies. Rabies in the Americas (RITA) XIX , 28 septembre-3 octobre 2008, Atlanta, USA (L. Dacheux)

Temporal dynamics of European bat lyssaviruses in natural colonies. Rabies in the Americas (RITA) XIX , 28 septembre-3 octobre 2008, Atlanta, USA (B. Amengual)

First description of European bat lyssavirus transmission in cats in Europe. Rabies in the Americas (RITA) XIX , 28 septembre-3 octobre 2008, Atlanta, USA (L. Dacheux)

H. Bourhy. Rabies research in the Europe. 1ère Conférence annuelle de la rage en Asie (RIACON 2007), Bangalore, Inde, 1-6 mars 2007

M. Goudal, Y. Rotivel. Don't forget rabies when you settle abroad or travel with children. Vth European Conference on travel medicine, Venise, mars 2007

Y. Rotivel. Human Rabies Prophylaxis, basis and new challenges. 8th meeting of the Southern and Eastern African Rabies Group (SEARG), Windhoek, Namibia, January 2006.

Rotivel Y., Goudal M. Human rabies : a survival from the past. XVII International Conference Rabies in the Americas (Brasilia, Brésil 14-20 octobre 2006)

Rotivel Y., Sevin E. Surveillance et prise en charge de la rage humaine dans le réseau des Instituts Pasteur. Vers un réseau des Centres de Traitement Antirabique. Colloque Scientifique du Réseau International des Instituts Pasteur, Hanoi, novembre 2006.

DESCRIPTION DES DEMARCHES QUALITÉ MISES EN ŒUVRE

6 Description des démarches qualité mises en oeuvre

6.1 Au niveau de l'Institut Pasteur

Depuis 1996, les CNR hébergés à l'Institut Pasteur ont initié une démarche qualité suivant le référentiel GBEA. Par ailleurs, de 2008 à aujourd'hui, en réponse aux inspections Afssaps relatives à la conformité aux exigences des arrêtés du 30 juillet 2004 et du 16 juillet 2007 liés aux micro-organismes et toxines, une démarche d'harmonisation des systèmes de management qualité des CNR, a été réalisée. Une politique Qualité, Sécurité, Environnement pour l'Institut Pasteur a été formalisée, validée par la Direction Générale et communiquée à l'ensemble du personnel en 2008 et mise à jour en 2011. En septembre 2010, un état des lieux des dispositions qualité des CNR et des services supports de l'Institut assurant un appui efficace et maîtrisé aux CNR a été formalisé. En effet, dans le cadre des démarches qualité des CNR et d'autres entités, plusieurs services supports (pôle Equipement, RH, logistique, QSE, Prévention des risques,...) ont mis en place des dispositions qualité permettant de répondre aux exigences des référentiels qualité (ISO 9001, ISO 17025, ISO 15189,...) mis en place à l'Institut Pasteur. Plus particulièrement, la Direction déléguée Environnement-Sécurité-Logistique (ESL) a formalisé et mis à disposition des CNR les procédures qualité d'organisation, de pilotage et d'amélioration nécessaires dans le cadre des démarches selon les référentiels ISO. Elle apporte également ses ressources et son expertise pour accompagner les CNR dans leur projet d'accréditation partielle (envoi des actes de candidatures pour l'accréditation avant le 31/10/2012 et obtention de l'accréditation partielle avant le 31 mai 2013) et complète (avant le 1/11/2016) conformément à l'ordonnance du 13 janvier 2010 relative aux activités de biologie médicale. Un manuel qualité des CNR a été rédigé et a pour objectif la description du système de management de la qualité commun à l'ensemble des CNR.

6.2 Au niveau du CNRR

Comme indiqué précédemment, le CNRR a initié une démarche qualité suivant le référentiel GBEA depuis 1996. Son fonctionnement est conforme au GBUI (Guide de Bonne Utilisation de l'Informatique) depuis 2003. Un correspondant qualité chargé d'animer la démarche qualité au sein du laboratoire a été nommé parmi le personnel du CNRR. Les membres de l'équipe du CNRR ont suivi les formations à la norme ISO 17025 et, pour certains d'entre eux, à des domaines plus spécifiques: métrologie, audit, gestion documentaire, etc. Le laboratoire du CNRR s'est engagé dans une démarche d'accréditation (référentiel ISO 17025) des techniques de diagnostic de la rage auprès du COFRAC, lui permettant d'acquérir une reconnaissance nationale et internationale en matière de qualité. En 2005, le COFRAC a réalisé un audit initial d'accréditation les 7 et 8 novembre pour les techniques de détection d'antigènes rabiques par immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex et d'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins. Le résultat de cet audit initial a conduit à l'accréditation du CNRR pour ces deux techniques le 1^{er} février 2006 (N° d'accréditation 1-1692). Depuis 2005, différents audits de surveillance réalisés par le Cofrac ont été effectués (le dernier correspondant à l'audit de renouvellement R1 qui s'est déroulé les 17-18 juin 2010) et ont conclu au maintien de cette accréditation. De ce fait, ce CNR a prouvé par l'intermédiaire d'audit tierce partie Cofrac que ses dispositions en matière, d'organisation, de pilotage, d'amélioration et de compétences techniques permettent la production de résultats fiables en réponse aux besoins de ses clients. L'encadrement de cette structure a mis à disposition, pour son personnel technique, les moyens nécessaires pour la mise en œuvre de la

qualité pour les activités. Cette organisation et l'implication du personnel ont permis, entre autres, la mise en place efficace d'une gestion documentaire de la qualité (procédures, modes opératoires et enregistrement), d'une gestion des réactifs et du matériel, pour ses activités de diagnostic. La gestion du matériel permet de garantir l'utilisation d'équipements fiables, appropriés aux besoins et surveillés en temps réel. De plus, la répartition des rôles et responsabilités, les parcours d'habilitation et les contrôles qualité internes permettent la surveillance et le maintien des compétences. Les interactions entre les services supports de l'Institut Pasteur et des structures transmettant les échantillons biologiques pour analyse sont maîtrisées. Parallèlement, les locaux de soins du Centre Médical de l'Institut Pasteur bénéficient de l'agrément des autorités de Santé et sont visités régulièrement par celles-ci conformément à la législation. Le CNRR étudiera la nécessité de passer à la norme ISO 15189 et postulera si jugé nécessaire à cette norme avant le 31/12/2012.

DESCRIPTION DE L'INFRASTRUCTURE INFORMATIQUE

7 Description de l'infrastructure informatique

7.1 Introduction

- Norme ISO17025: cette norme pour lequel le CNRR est accrédité a des impacts sur le système d'information.
- Dans le cas où la Norme ISO15189 serait retenue pour le CNRR, elle aurait aussi des répercutions (assez proches de celles de la norme ISO17025) sur le laboratoire et son organisation.
- ASIP Santé (Agence des Systèmes d'Information Partagés de Santé) : L'ASIP Santé qui gouverne aujourd'hui tout le paysage des systèmes d'informations en santé impose des règles en matière de sécurité, de confidentialité et d'interopérabilité qui vont avoir à courts termes des conséquences non négligeables sur les outils informatiques utilisés par les CNR. Le CNRR s'y conformera et veillera en particulier aux points suivants:
 - Agrément pour l'hébergement de données médicales à caractère personnel. EpiConcept a fait un dépôt de candidature pour obtenir cet agrément et a de fait acquis une expertise réelle sur ce sujet (sécurité, juridique, fonctionnel)
 - Accès aux informations via une authentification forte des utilisateurs (carte CPS ou CPA)
 - Respect d'un cadre d'interopérabilité pour les échanges de données médicales avec des tiers (InVS par exemple)

7.2 Capacité à mettre en oeuvre la transmission régulière et automatisée des données vers l'InVS

Les solutions utilisées par le CNRR comme Lagon (application spécifique développée pour l'activité des CNR placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur par la société Epiconcept), Voozanoo, de par leur modularité, leur ouverture et les technologies utilisées permettent l'extraction et la transmission de données ou la mise à disposition de données sous les formes suivantes.

- En ligne : transmission via Voozanoo. L'InVS a accès à des informations agrégées via un compte dédié et sécurisé. La sécurisation des transferts est assurée par le serveur Web (protocole https)
- Extraction de données agrégées ou de fichiers à plat anonymisés (feuilles Excel, fichier texte, pdf...). Le niveau de sécurisation des transferts dépend de la nature des données (individuelles ou agrégées).
- Interopérabilité / Web services : les technologies utilisées dans Lagon ou Voozanoo (en particulier l'exploitation native de fichiers Xml) permettent une mise en place naturelle d'interfaces pour un transfert automatique et sécurisé de données standardisées. (Ce type d'architecture est similaire à celle mise en place pour les échanges avec l'ECDC pour alimenter la base TESSy – cf. machine to machine interface to TESSy. www.ecdc.europa.eu/.../0907_TER_TESSy_Web_Service_Technical_Documentation_1.pdf).

7.3 Procédures visant au respect de la conformité à la réglementation relative au traitement automatisé des données à caractère personnel ou les évolutions envisagées

7.3.1 Dispositifs généraux

Authentification : nativement, l'authentification est individuelle (personne physique) et elle s'effectue par le biais de la saisie d'un identifiant et d'un mot de passe associé. En fonction des infrastructures, elle peut être renforcée par l'utilisation d'un LDAP (Système d'annuaire centralisé). Une interface d'administration permet à l'administrateur de gérer l'ensemble des utilisateurs (révocation, changement de mot de passe, création...)

Droits des utilisateurs / Restriction des accès : une interface dédiée permet l'association d'actions et de droits à des groupes d'utilisateurs (personnel administratif, technicien, biologiste, administrateurs...).

Traçabilité : -Journalisation des accès.

Traçabilité de toutes les actions sur la base de données du type (QUI/QUOI/QUAND).

Traçabilité des modifications effectuées sur le logiciel et les ressources (versionning).

Télémaintenance : A la demande du CNRR, des opérations de télémaintenance peuvent avoir lieu sur les serveurs de base de données. Elle sont effectuées par tunnel sécurisé (ssh) via les comptes dédiés des personnels autorisés de la société EpiConcept. Chaque opération est journalisée.

Sauvegarde et restauration : L'hébergement et la sauvegarde des serveurs Voozanoo et Lagon centralisés est assuré par les services informatiques de l'Institut Pasteur. En dehors d'indication particulière, ceux-ci sont sauvegardés avec une procédure classique :

- * dump quotidien des bases MySQL
- * sauvegarde complète une fois par mois conservée 1 mois.
- * sauvegarde différentielle une fois par jour, conservée 3 mois.

Le serveur est sauvegardé en une fois, pour tous les CNRs hébergés.. La sauvegarde se fait sur bande magnétique (LTO5) dans une robotique située de l'autre coté du campus par rapport à la salle serveur, pour assurer une conservation des données en cas d'incident majeur. La sauvegarde se fait via le logiciel "Symantec NetBackup Enterprise Server 6.5"

7.3.2 Les traitements automatisés de données à caractère personnel mis en oeuvre par le CNRR dans le cadre de ses activités de surveillance et d'expertise

Conformément aux dispositions de la loi du 6 juillet 1978 dite « Informatique et Libertés », l'Institut Pasteur a déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)¹ les traitements de données personnelles ayant été mis en oeuvre par le CNRR dans le cadre de ses activités d'expertise et de surveillance. Cette déclaration comporte l'engagement que le traitement satisfait aux exigences de la loi notamment en ce qui concerne, les droits des personnes dont les échantillons et données collectées sont

¹ Déclaration Normale, Numéro de déclaration 1474691vo, Récépissé reçu de la CNIL en date du 19 janvier 2011

susceptibles d'être utilisés à des fins de recherche. A ce titre, l'Institut Pasteur a élaboré le document Note d'information destinée aux personnes bénéficiant d'analyses de biologie médicale et sa lettre d'accompagnement (ci-joint en annexe). L'information et le consentement des personnes porte sur :

- le fait que les échantillons et données collectés puissent faire l'objet d'une transmission aux CNR pour une utilisation secondaire à des fins de recherche
- leurs droits d'information, d'opposition, d'accès et de rectification.

Les traitements répondent à la finalité principale suivante :

suivi et traitement des données relatives au matériel biologique (souches et prélèvements) reçu par le Centre National de Référence (CNR) dans le cadre de ses missions et conformément au cahier des charges, à des fins de caractérisation des souches et ou de diagnostic, et de surveillance épidémiologique. De la réception du matériel biologique jusqu'au rendu des résultats, les données permettent un suivi éventuel du patient et de phénomènes épidémiques.

7.3.3 Les traitements automatisés de données à caractère personnel mis en oeuvre par le CNRR dans le cadre de ses activités de recherche

En complément de leurs activités de surveillance et d'expertise, les CNR et en particulier le CNRR ont également une activité spécifique de recherche dont l'objectif est de faire progresser les connaissances sur les maladies infectieuses et notamment sur les microorganismes qui y sont associés.

Dans le cadre de leurs missions de recherche, les CNR respectent les dispositions du chapitre IX de la loi du 6 janvier 1978 telle que modifiée par la loi du 6 août 2004, relatif aux traitements automatisés de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, qui autorise, sous certaines conditions, les transmissions de données médicales nominatives entre professionnels de santé et organismes de recherche tout en définissant les droits des personnes concernées.

En application de ces dispositions, un avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et une autorisation de la CNIL sont requis.

L'Institut Pasteur a initié une démarche auprès du président du CCTIRS afin de mettre en place une procédure centralisée permettant d'informer et de recueillir l'avis du CCTIRS préalablement aux demandes d'autorisation auprès de la CNIL. L'Institut Pasteur est dans l'attente du retour du président du CCTIRS pour la mise en place effective de cette procédure.

**PROGRAMME DE TRAVAIL
QUINQUENNAL
POUR LA PÉRIODE 2012-2016**

8 Programme d'activité 2012-2016

8.1 Introduction

Le cahier des charges spécifiques, défini par l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de référence pour la période 2012-2016, fixe les missions du Centre National de Référence de la Rage conformément à l'arrêté du 29 novembre 2004. Ces missions sont les suivantes:

1/ Apporter une expertise microbiologique

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

2/ Contribuer à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'Institut de veille sanitaire:

- en participant à l'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.*

3/ Contribuer à l'alerte en signalant sans délai à l'Institut de veille sanitaire toute apparition d'un cas chez l'homme ou chez un animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme et tout événement inhabituel tel que la mise en évidence de génotypes non connus en France.

4/ Conseil :

- Apporter son expertise aux centres antirabiques,*
- Contribuer à l'évaluation de la politique vaccinale.*

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

Les coûts relatifs aux analyses pour le diagnostic de la rage animale ne seront pas pris en charge par la subvention associée au CNRR. Cette activité 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.

Les missions du CNRR ne sont réalisables qu'à condition que le budget demandé puisse être accordé. Toute négociation budgétaire ultérieure devra s'accompagner d'une révision à la baisse du périmètre des missions.

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. Les objectifs majeurs dans ce domaine du CNRR au cours du mandat 2012-2016 seront le maintien de l'assurance qualité mise en place au laboratoire et particulièrement le maintien de l'accréditation ISO 17025, le passage si nécessaire à la norme ISO 15189 et le perfectionnement des techniques diagnostiques utilisées.

8.2.1 Diagnostic animal

8.2.1.1 Origine des échantillons

Les analyses confiées au CNRR portent exclusivement sur les animaux suspects de rage ayant pu entraîner une contamination humaine par léchage, griffure ou morsure, voire par simple manipulation. Ce sont des animaux sauvages ou domestiques abattus ou décédés pendant la période de mise sous surveillance vétérinaire. Les prélèvements animaux sont adressés par les Services Vétérinaires au sein des Directions Départementales de la Protection des Populations (DDPP), par les laboratoires vétérinaires départementaux ou par les Ecoles Nationales Vétérinaires.

8.2.1.2 Outils diagnostiques

Les prélèvements animaux reçus pour suspicion de rage *post-mortem* sont examinés systématiquement suivant trois techniques différentes: (i) l'immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex en utilisant un anticorps polyclonal anti-nucléocapside rabique conjugué à la fluorescéine, (ii) l'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins, (iii) la détection d'antigènes rabiques par test immuno-enzymatique (WELYSSA). Les deux premières techniques utilisées (immunofluorescence directe et isolement viral) sont actuellement accréditées par le COFRAC (référentiel ISO 17025), la troisième est pratiquée dans le même contexte d'assurance qualité mais n'a jamais été ajoutée à la portée d'accréditation. Le CNRR maintiendra ces efforts sur le délai de réponse lors d'une demande de diagnostic rage (cf. chapitre 4.1.3.1.1).

Différentes techniques de PCR développées et validées au laboratoires (hnRT-PCR ou PCR en temps réel en une étape) ciblent les gènes de la nucléoprotéine ou de la polymérase. Elles permettent d'obtenir une confirmation du diagnostic et un typage moléculaire très précis.

8.2.2 Diagnostic humain

8.2.2.1 Origines des échantillons

Les analyses du CNRR portent sur les prélèvements humains recueillis et envoyés par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou le plus souvent de réanimation des centres hospitaliers régionaux. Il est demandé aux services hospitaliers d'envoyer divers prélèvements selon la nature de la demande de diagnostic:

- Diagnostic *ante-mortem* : salives, biopsies de peau au niveau de la nuque, LCR, sérum et urines.
- Diagnostic *post-mortem* : une biopsie cérébrale ou une biopsie de peau au niveau de la nuque.

Une plaquette d'information a été réalisée par le CNRR à l'attention des services hospitaliers afin de les orienter dans le choix et le conditionnement des prélèvements biologiques à réaliser.

8.2.2.2 Outils diagnostiques

Les prélèvements humains reçus pour suspicion de rage *post-mortem* sont examinés systématiquement suivant les trois techniques citées précédemment pour le diagnostic animal, à savoir l'immunofluorescence directe, l'isolement viral sur culture cellulaire et la recherche immuno-enzymatique d'antigènes rabiques. Ces techniques sont donc pratiquées dans un contexte d'assurance qualité (référentiel ISO 17025). La demande d'accréditation des techniques d'immunofluorescence directe et l'isolement viral par le Cofrac est également valable pour le diagnostic humain.

Le diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme est réalisé par la recherche d'anticorps anti-rabiques dans le sérum et le LCR par séroneutralisation et par test immuno-enzymatique ainsi que par la mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR à partir de la salive, des urines, du LCR et des biopsies de peau. Le CNRR a mis au point des amorces oligonucléotidiques permettant de détecter l'ensemble des principales espèces de lyssavirus (y compris les virus des chauves-souris européennes).

L'ensemble des techniques utilisées ou en développement pour le diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme sont réalisées dans le même contexte d'assurance qualité (norme ISO 17025) que celui retrouvé avec les techniques soumises à l'accréditation par le Cofrac.

8.3 Contribution à la surveillance

8.3.1 Participation à l'évaluation des risques pour l'homme compte tenu de l'évolution épidémiologique chez différentes espèces animales

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

La connaissance de la situation épidémiologique de la rage dans le monde à travers les collaborations, partenariats et réseaux dont bénéficie le laboratoire de la rage à l'Institut Pasteur permet de conseiller rapidement l'Institut de Veille Sanitaire sur le risque inhérent à des modifications épidémiologiques qui pourraient apparaître sur le territoire français ou concerner des ressortissants dans d'autres régions du monde. Dans ce cadre, l'étude de l'évolution de la rage chez les chauves-souris présente une actualité particulière. Le CNRR entend poursuivre

sa participation aux études sur la prévalence et l'incidence de l'infection par les lyssavirus dans les colonies de chauves-souris en France (en collaboration avec l'Anses-Nancy), en Espagne avec l'Université de Catalogne et la Direction Générale de la Santé du Gouvernement Autonome des Baléares et en Afrique du Nord au travers des collaborations débutées dans le cadre du programme européen RABMEDCONTROL. Parallèlement, le CNRR continuera la collaboration entreprise avec la DGS, l'Invs, la DGAL et le Ministère de l'environnement dans le domaine de l'information du corps médical et du public au sujet des risques liés aux virus des chauves-souris européennes (articles dans le BEH et dans la presse médicale, recommandations, plaquette, site web...).

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

De par leur activité, et de façon bénévole, les chiroptérologues ont une implication forte dans la surveillance de cette zoonose. Au cours des années 2012-2016, le CNRR continuera à participer à l'information de ces personnes sur les moyens de protection permettant de réduire les risques d'exposition au virus et sur l'intérêt d'être suivies par un CAR. Le CNRR assurera conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du CSHPF des contrôles sérologiques des chiroptérologues, à chaque fois que des sérums répondant à cette indication seront reçus.

8.3.3 Interaction avec les différents partenaires nationaux de lutte contre la rage

Comme par le passé, le CNRR participera aux différents groupes de travail mis en place en fonction des thématiques d'actualité par les différents partenaires nationaux (InVS, DGS, DGAL, Anses). Il continuera également d'organiser tous les 18 mois les journées des Centres Antirabiques en liaison avec l'InVS, la DGS et la DGAL.

Les résultats des analyses effectuées sur les prélèvements animaux au CNRR sont adressés tous les quinze jours à l'Anses-Nancy qui collecte tous les résultats de diagnostic de rage animale au plan national, en réalise la synthèse et édite un bulletin épidémiologique mensuel. Les résultats positifs sont envoyés par télécopie au jour le jour. Le CNRR participe au Bulletin Epidémiologique Mensuel édité par l'Anses-Nancy dans lequel sont regroupées toutes les analyses animales pour recherche de rage faites en France.

8.3.4 Interaction avec les différents partenaires européens et internationaux

Le CNRR travaille en étroite collaboration avec de nombreux laboratoires travaillant sur la rage en Europe (cf. liste des publications). Le CNRR participe au Bulletin Epidémiologique Trimestriel de la Rage en Europe (Rabies Bulletin Europe) édité par le Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de Surveillance et de Recherche sur la Rage de Wusterhausen en Allemagne (www.who-rabies-bulletin.org) pour les cas de rage humaine éventuellement diagnostiqués en France. Il collabore également avec l'OMS pour la rédaction du rapport annuel sur la rage dans le monde, disponible en ligne sur le net à l'adresse <http://www.who.int/rabies/rabnet/en>. Les responsables et responsables adjoints du CNRR continueront de répondre aux sollicitations de l'ECDC. Enfin ils resteront à la disposition de l'OMS pour d'éventuelles missions en tant qu'experts dans leur domaine respectif : prophylaxie et traitement après exposition contre la rage, diagnostic biologique, projets de développement, épidémiologie de la rage. Le responsable du CNRR fait partie du panel officiel d'expert OMS sur la rage.

8.4 Contribution à 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. Ceci a été vérifié à chaque nouvelle importation lors du précédent mandat.

8.4.1 Dispositifs mis en place au CNRR

Le système d'expédition des échantillons animaux par les services vétérinaires et leur réception à l'Institut Pasteur est bien établi. Le CNRR a permis de réduire les délais d'acheminement au travers de multiples informations communiquées aux services expéditeurs. De plus, les techniques de diagnostic animal de la rage pratiquées au CNRR permettent d'obtenir un résultat fiable dans un délai de 24 à 48 heures suivant la réception du prélèvement. L'organisation du laboratoire nous permet d'assurer la validation, l'édition et l'envoi du compte-rendu d'analyse dans un délai maximal de 5 jours après réception de l'échantillon au CNRR. Notre objectif est de respecter ce délai pour 95 % des échantillons reçus et d'obtenir 50 % des résultats envoyés dans un délai maximal de 2 jours. L'ensemble des résultats obtenus est télécopié et envoyé par courrier au directeur des services vétérinaires du département à l'origine de la demande. Le logiciel de saisie des données et d'édition des formulaires de réponse étant compatible avec les outils statistiques EpiInfo et Stata, l'exploitation épidémiologique des données peut être effectuée rapidement et simplement.

Les conditions d'expédition des prélèvements humains se sont aussi améliorées. Les centres hospitaliers nous contactent avant envoi ou consultent le site Internet du CNRR sur lequel sont indiqués les types de prélèvements à effectuer et les conditions d'acheminement. Le diagnostic *post-mortem* de la rage humaine est également établi entre 24 à 48 heures après réception des prélèvements. Les délais de réponse du diagnostic *intra-vitam* sont variables suivant le type d'analyse entrepris. Il faut actuellement environ trois jours pour rendre un résultat de diagnostic complet (détection d'ARN viraux dans les prélèvements biologiques type urine, salive, LCR ou biopsie de peau et détection des anticorps anti-rabiques par séroneutralisation et test ELISA). Les résultats sont communiqués aux responsables des services hospitaliers concernés par téléphone dès leur obtention puis par courrier.

En cas de diagnostic positif, l'InVS, la DGS et la DGAL et l'Anses (pour les cas animaux seulement) sont immédiatement informés par télécopie et par téléphone. Au travers des deux épisodes majeurs de rage animale identifiés en Aquitaine au cours du mois d'août 2004 et en Seine-et-Marne en 2008, le CNRR a démontré sa capacité à s'adapter et à maintenir son efficacité dans le traitement des échantillons dans un contexte de crise et face à un nombre de demandes de diagnostic très fortement augmenté.

8.4.2 Processus d'alerte en cas de diagnostic positif

Il existe depuis 2002 une procédure applicable en cas de confirmation biologique des suspicions de rage humaine ou animale (chiroptère ou animal importé) qui a déjà démontré son efficacité à de nombreuses reprises.

Lors de la survenue de cas de rage posant des problèmes particuliers de prise en charge, le CNRR en collaboration avec les autres instances concernées met en place des mesures d'urgence, telles que:

- la diffusion par télécopie ou par courriel à destination des Centres de traitement antirabiques d'une information actualisée sur le suivi de ces cas et des recommandations nécessaires.
- l'organisation de réunions téléphoniques en liaison avec la DGS et l'Invs.
- la communication d'informations adaptées au grand public et à la presse.

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

Notre expérience récente suite aux cas d'importation en Aquitaine et en Seine-et-Marne démontre l'efficacité de ce système.

8.4.3 Typage des isolats

L'Unité DyLAH, en relation avec ces activités de CCOMS Rage et de CNRR, dispose d'une importante collection de lyssavirus. Environ 60 % des isolats de cette collection ont été séquencés. Cette base de données est mise à disposition du CNRR. Par ailleurs, le CNRR dispose d'une expérience forte en matière d'analyse et de comparaison de séquences (voir liste des publications). Plusieurs gènes (nucléoprotéine, glycoprotéine, polymérase) ainsi que les génomes complets ont été utilisés pour le typage. Ceci permet de caractériser génétiquement tout nouvel isolat et plus précisément sa classification taxonomique (espèce virale d'appartenance), sa provenance géographique la plus probable et l'espèce animale réservoir.

Les résultats de ces typages sont envoyés dans un délai au maximum de 5 jours après réception du prélèvement à l'InVS, à la DGS et à la DGA1.

8.5 *Conseil*

8.5.1 Coordination entre le CNRR et les Centres de traitement antirabique

Les responsables du CNRR assurent la coordination des CAR par téléphone, télécopie ou courrier électronique en se mettant à la disposition des médecins responsables pour l'interprétation des résultats biologiques et les conseils techniques nécessaires. Cette action de conseil et d'orientation est aussi exercée envers les ressortissants français exposés 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.

8.5.2 Formation des médecins des centres de traitement antirabiques

Une journée de formation, obligatoire pour tous les médecins responsables des CAR (circulaire ministérielle DGS/AP/2 N°1239, note du 15 janvier 1987), est proposée de fait par le CNRR. Nous proposons de généraliser cette journée à l'ensemble des médecins de chaque CAR et non plus seulement aux responsables.

Il est proposé également de continuer l'organisation de rencontres des CAR tous les 18 mois. Trois réunions, en coordination avec l'InVS et la DGS, sont envisagées durant le prochain mandat.

8.5.3 Mesures générales

A la demande des organismes officiels (DGS, Comité Technique des Vaccinations, etc.) le CNRR participe à l'information des professionnels de santé et du public ainsi qu'à la diffusion des protocoles validés de prise en charge et des indications de vaccination ou de traitement après exposition, en accord avec les recommandations OMS en matière de rage.

En collaboration avec les organismes officiels, les industriels et les CAR, le CNRR participe à l'amélioration, la mise au point, l'évaluation des produits biologiques (vaccins et immunoglobulines) et des protocoles d'utilisation de ces produits.

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 séroneutralisation (RFFIT) pratiquée au CNRR.

8.5.4 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/recherche/rage/pubfr.html>). Ce bulletin est aussi l'occasion de faire le point sur les actualités en matière de rage et de prophylaxie, et de poursuivre la mise en ligne des CAR en France (<http://www.pasteur.fr/sante/>) et les dernières publications du CNRR (notamment dans le BEH). Des liens avec d'autres sites sur la rage existent.

La mise à la disposition des CAR à titre gratuit du logiciel Vaccilab, puis du logiciel Voozanoo (mis au point par la Société Epiconcept en collaboration avec le CNRR), a permis de réduire les délais de saisie des données. La généralisation de l'utilisation de ce dernier logiciel au sein des CAR devrait permettre d'améliorer la rapidité de mise à disposition des données et une meilleure réactivité.

8.6 *Activités de recherche*

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

Le CNRR en connexion avec l'unité de recherche qui l'héberge maintiendra et développera son expertise dans les domaines de la recherche et de la surveillance de la rage des chiroptères en Europe. L'étude de la rage des chauves-souris est un sujet qui est développé depuis longtemps à l'Institut Pasteur et au CNRR en particulier. Nos études concernent aussi plusieurs problématiques de recherche fondamentale ayant des répercussions en santé publique.

Certains virus semblent avoir développé une relation avec leur hôte différente de celle communément admise pour les virus rabiques. En effet l'infection peut être cliniquement silencieuse et ne pas déboucher sur la mort de l'individu. Ceci semble lié au déclenchement de mécanismes de mort cellulaire programmée (ou

apoptose) des neurones lors de la phase précoce d'infection, limitant ainsi l'infection. Des études de pathogénie comparée entre des virus entraînant ou non cette apoptose, en cours au laboratoire, permettront de mieux comprendre les mécanismes d'atténuation et seront utiles au développement de thérapeutiques de la rage déclarée, inexistantes à ce jour.

Trente trois espèces différentes de chauves-souris insectivores sont présentes en Europe. Nous avons montré par un suivi longitudinal de colonies de chauves-souris en Espagne que de nombreuses espèces peuvent être infectées par les lyssavirus de chauves-souris européennes (EBLV). Nous cherchons aujourd'hui à comprendre le rôle de chacune de ces espèces sur la dynamique de la rage au sein d'une même colonie et plus généralement dans une zone géographique donnée. Ce type d'étude utilise plusieurs approches : recueil de données écologiques, sérologiques et virologiques sur le terrain, études phylogénétiques des isolats, modélisation mathématique de l'infection en essayant d'intégrer tous les paramètres recueillis afin d'obtenir des informations sur la dynamique spatio-temporelle de la rage dans les colonies de chauves-souris.

Enfin la virulence des EBLV pour les espèces non volantes de mammifères, y compris l'homme, est peu connue. Dans le cadre d'un grand projet de recherche menée dans le laboratoire, nous nous proposons d'étudier par des approches de protéomique inverse les interactions entre les protéines virales des différents espèces de lyssavirus et les protéines de cellules neuronales humaines. Ce type d'étude nous permettra de mieux comprendre l'origine des désordres neuronaux constatés dans la rage et d'appréhender la base de la pathogénie différentielle des lyssavirus, au travers notamment de l'identification d'interactions spécifiques à certaines espèces virales.

8.6.2 Contrôle de la rage en Afrique

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

8.6.3 Développement de molécules inhibitrices des complexes de multiplication et de transcription des virus à ARN et du virus de la rage en particulier

L'unité DyLAH poursuit ses travaux sur le développement de molécules antivirales, au travers du programme intégré de recherche européen 260644 intitulé "Small-molecule inhibitor leads versus emerging and neglected RNA viruses", acronyme SILVER (faisant suite au précédent projet FP7/2AP/PI intitulé VIZIER et qui s'est déroulé au cours de la période 2004-2008). Le CNRR bénéficiera immédiatement des retombées technologiques et thérapeutiques éventuelles issues de cette recherche.

8.6.4 Collaboration Plate-forme CNR/Santé publique et CNRR

Afin d'offrir aux Centres Nationaux de Référence (CNR) accès à toutes les technologies de la génomique, l'Institut Pasteur a créé, en janvier 2005, une plate-forme de Santé Publique qui sert d'interface entre les CNR et la Génopole.

Cette plate-forme intègre un projet visant à l'identification rapide de différents pathogènes bactériens et viraux ainsi que leurs profils génétiques par l'utilisation d'une puce à ADN haute densité. La 3^{ème} génération de puces a été définie. Elle sera à disposition du CNRR pour l'identification de tout nouveau lyssavirus et plus largement de nouveaux virus en cause dans les encéphalites.

8.6.5 Aspects médico-économiques en contexte d'éradication

Le CNRR envisage d'évaluer les aspects médico-économiques des pratiques nationales vis-à-vis de la prophylaxie post-exposition de la rage dans le contexte d'élimination de la rage vulpine et de la rage canine du territoire français. Cette étude s'appuiera sur l'analyse rétrospective de la base de données concernant l'épidémiologie de la prophylaxie post-exposition en France sur les périodes 1989-1998 (date du dernier cas d'origine vulpine) et 1999-2008. De l'ordre de 100 000 patients seront étudiés pour chaque période. Une étude comparative avec d'autres pays européens disposant de base de données similaire (ex: Pologne) est envisagée.

8.6.6 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

De nouvelles techniques aujourd'hui disponibles permettent d'envisager une enquête étiologique à large spectre. Les puces à ADN, et particulièrement celles de reséquençage, associées à des techniques d'extraction et d'amplification non spécifique du matériel génétique présent dans l'échantillon à tester ont pu être mises à profit dans différents contextes proches de la problématique abordée ici: identification rapide de pathogènes et particulièrement de virus présents dans des échantillons reconstitués ou originaux et enfin analyse d'échantillons pluri-contaminés. De même, le séquençage à haut débit apparaît aujourd'hui comme une technique très performante, dont la puissance a été démontrée pour l'identification de nouveaux agents pathogènes dans des prélèvements biologiques provenant de l'environnement ou de patients atteints de syndrome d'étiologie inconnue. L'Unité DyLAH avec le CNRR et le CCOMS Rage s'est engagée depuis quelques années dans cette voie pour développer ces outils dans le cadre de projets collaboratifs interne à l'Institut Pasteur, en particulier portant sur l'analyse bioinformatique des résultats obtenus. Forte de ces développements, l'Unité DyLAH avec le CNRR et le CCOMS Rage a débuté 2 projets collaboratifs (en tant que coordinateur principal) dans le but d'explorer les agents infectieux responsables des encéphalites et d'identifier d'éventuels nouveaux agents. Le premier projet, DEVINE, vise à identifier les agents viraux responsables d'encéphalites chez l'adulte sur 3 sites africains (Dakar, Bangui et Abidjan). Le projet ENCEF vise à analyser les échantillons biologiques, en particulier de LCR, collectés durant l'enquête Encéphalite menée par l'InVS et la SPILF.

ANNEXES

9 Annexes (à diffuser)

RESUME DU RAPPORT D'ACTIVITE 2010 DU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE POUR LA RAGE

Activités de diagnostic du CNRR

- Analyse de 1291 prélèvements animaux suspects de contamination humaine.
- Analyse de 7 suspicions d'encéphalite rabique chez l'homme.
- Réalisation de 98 contrôles d'anticorps (sérum et LCR) chez des individus exposés professionnellement, des patients en cours de traitement et des malades.
- Typage de 297 isolats de rage.
- Mise en collection de 22 isolats.
- Recherche sérologique sur 1021 sérums de chauves-souris.

Mission de surveillance épidémiologique et de conseil

- Analyse des données concernant les consultations des CAR en France pour l'année 2009. Cette analyse a été regroupée dans un Bulletin envoyé aux organismes de tutelle et à tous les partenaires du CNRR et disponible sur le site internet du CNRR. Les données 2010 seront disponibles en octobre 2011. Selon cette analyse, 8661 personnes ont consulté et 4447 ont reçu une prophylaxie post exposition. Aucun échec n'a été enregistré. La proportion de personnes exposées à l'étranger continue d'augmenter.
- Sept médecins reçus au CNRR dans le cadre de la formation à la consultation antirabique
- Participation au groupe de travail de la DGS sur les recommandations en matière de prophylaxie post-exposition
- Réponses aux demandes de renseignements, conseils et résultats biologiques émanant de personnes mordues, de médecins, de vétérinaires praticiens, de biologistes, de CAR, des Directions Départementales de la Protection des Populations et des services vétérinaires.

Conséquences en santé publique

- Aucun cas de rage humaine (autochtone ou d'importation) diagnostiqué.
- Aucun cas de rage animale (autochtone ou d'importation) diagnostiqué.

Maintien de la démarche Qualité du CNRR

- Accréditation par le Cofrac maintenue pour le CNRR (pour deux techniques de diagnostic de la rage) après un audit de renouvellement N°1 réalisé les 16 et 17 juin 2010.

Apports des activités de recherche

- Détermination des conditions de diffusion de la rage canine en Afrique du Nord par analyses phylogéniques.
- Mise au point d'outils d'identification rapide de lyssavirus et de rhabdovirus (séquençage à haut débit et puces à ADN de reséquençage à haute densité).

- Evaluation de microinjecteurs par voie intradermique de vaccin antirabique chez des patients.
- Analyses structurales des protéines de lyssavirus.
- Collaboration entre centres européens de référence.

Tableau VI: Nombre de prélèvements par espèce reçu au CNRR en 2010.

(Tous ces animaux proviennent de France métropolitaine)

CATEGORIE	NOMBRE RECU	POSITIF
ANIMAUX DOMESTIQUES		
BOVIN	5	
CHAT	488	
CHIEN	693	
EQUIN	4	
FURET	18	
OVIN	2	
ANIMAUX SAUVAGES		
BLAIREAU	1	
CERVIDE	1	
FOUNE	8	
LEMURIEN	1	
MARTRE	2	
RENARD	27	
VISION	1	
CHAUVES-SOURIS	25	
RONGEURS, LAGOMORPHES et AUTRES INSECTIVORES		
COBAYE	1	
ECUREUIL	3	
HAMSTER	1	
LAPIN	1	
MULOT	1	
RAGONDIN	1	
RAT	5	
SOURIS	1	
TAUPE	1	
TOTAL	1 291	0

Tableau VII: Répartition des animaux provenant de France métropolitaine reçus au CNRR en 2010.

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

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

Tableau VII (suite).

	DEPARTEMENTS	ANIMAUX DOMESTIQUES			ANIMAUX SAUVAGES		
		NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS
45	LOIRET	9			0		
46	LOT	8			1		
47	LOT & GARONNE*	15			0		
48	LOZERE	0			1		
49	MAINE & LOIRE	9			2		
50	MANCHE	5			0		
51	MARNE	12			1		
52	HAUTE-MARNE	5			1		
53	MAYENNE	2			0		
54	MEURTHE-ET-MOSELLE	24			0		
55	MEUSE	2			0		
56	MORBIHAN	16			0		
57	MOSELLE	17			1		
58	NIEVRE	2			0		
59	NORD	13			1		
60	OISE	15			0		
61	ORNE	26			0		
62	PAS-DE-CALAIS	14			0		
63	PUY-DE-DOME	10			0		
64	PYRENEES ATLANTIQUES	14			2		
65	HAUTES PYRENNES*	9			1		
66	PYRENEES ORIENTALES	7			1		
67	BAS-RHIN	20			0		
68	HAUT-RHIN	24			2		
69	RHONE	36			1		
70	HAUTE-SAONE	5	1		1		
71	SAONE & LOIRE	20			0		
72	SARTHE	9			1		
73	SAVOIE	24			1		
74	HAUTE-SAVOIE	17			1		
76	SEINE-MARITIME	10			1		
79	DEUX-SEVRES	11			0		
80	SOMME	7			1		
81	TARN	9			2		
82	TARN & GARONNE	5			0		
83	VAR	16			2		
84	VAUCLUSE	14			0		
85	VENDEE	12			1		
86	Vienne*	15			1		
87	HAUTE-VIENNE	8			1		
88	VOSGES	1			0		
89	YONNE	8			2		
90	TERRITOIRE DE BELFORT	4			0		
	REGION PARISIENNE :						
75	PARIS	13	1		0		
77	SEINE & MARNE	33			3		
78	YVELINES	17			0		
91	ESSONNES	12			0		
92	HAUTS DE SEINE	21			0		
93	SEINE ST-DENIS	31			1		
94	VAL DE MARNE	29			0		
95	VAL D'OISE	10			0		
	TOTAL	1 213	2	0	73	3	0

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

**COURRIER ANNONÇANT LA NOTE D'INFORMATION DESTINÉE AUX
PERSONNES BÉNÉFICIAIRES D'ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE**



Paris, le 6 janvier 2011

Direction Médicale

Dossier suivi par : Virginie Ponticelli
Service Coordination des Centres de Référence

N/Réf : VP/ME/CM/2010-001.600

Madame, Monsieur

Dans le cadre des démarches menées par l'Institut Pasteur pour mettre en conformité les Centres Nationaux de Référence (CNR) placés sous sa responsabilité au regard du cadre éthico-réglementaire lié à leurs missions, l'Institut Pasteur a effectué auprès de la CNIL une déclaration de type Déclaration Normale pour chaque CNR permettant de couvrir le traitement des données recueillies dans le cadre des missions d'expertise et de surveillance épidémiologique et microbiologique des CNR.

Ces déclarations comportent le chapitre 9 relatif au « droit d'accès des personnes fichées ». A cet effet, nous avons rédigé une note d'information ci-jointe destinée à l'ensemble des laboratoires de biologie médicale (étant entendu que les CNR ne sont pas en contact direct avec les personnes bénéficiant de prélèvements biologiques dans ces laboratoires).

Nous vous remercions de bien vouloir afficher cette note d'information dans votre établissement.

Nous restons à votre disposition pour toute information complémentaire et vous prions de croire, Madame, Monsieur, à l'expression de toute notre considération.

Muriel ELIASZEWICZ
Directrice Médicale

PJ. :

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PERSONNES BENEFICIAIRE D'ANALYSES DE BIOLOGIE MEDICALE



**Note d'information destinée aux personnes
bénéficiant d'analyses de biologie médicale**

**Rôle des Centres Nationaux de Référence
de l'Institut Pasteur**

Madame, Monsieur,

Les **Centres Nationaux de Références (CNR)** sont des laboratoires experts en microbiologie placés au sein d'unités de l'Institut Pasteur ou de laboratoires hospitaliers rattachés ou non à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). Ils constituent des observatoires des maladies infectieuses. Nommés par le Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé pour une période de cinq ans, ils sont placés sous la co-tutelle de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et de l'Institut Pasteur pour les CNR pasteuriens.

Les principales missions des CNR portent sur :

- l'**expertise microbiologique** permettant d'établir, en première intention ou de confirmer par des techniques de référence, le diagnostic suspecté par votre médecin et ainsi d'améliorer votre prise en charge médicale ;
- la **surveillance épidémiologique** et microbiologique des maladies infectieuses permettant de répertorier et d'analyser les différentes infections, dans le but de détecter notamment l'émergence de phénomènes infectieux inattendus et d'en alerter les autorités sanitaires ;
- le **conseil** auprès des pouvoirs publics, des agences de sécurité sanitaire et des professionnels de santé.

En complément de ces missions d'expertise, les CNR ont également une **mission de recherche appliquée** dont l'objectif est de faire progresser les connaissances sur les maladies infectieuses et notamment sur les microorganismes qui y sont associés.

Votre **médecin** vient de diagnostiquer ou de suspecter une infection pour laquelle il vous demande de pratiquer des examens biologiques. Il est possible que l'établissement en charge de ces examens fasse appel à l'expertise complémentaire d'un CNR pour rendre un résultat utile à votre prise en charge médicale et à votre suivi. Le CNR n'est pas habilité à rendre directement auprès des patients un compte rendu d'analyses médicales, lequel relève de la seule responsabilité de votre médecin. A ce titre, conformément à l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique, vous disposez auprès de ce dernier d'un droit d'accès et de communication sur les informations concernant votre santé.

Aux fins de réalisation de sa **mission d'expertise**, vos échantillons et les données personnelles collectées sont donc susceptibles d'être transmis à l'un des CNR rattachés à l'Institut Pasteur dont la liste figure ci-après.

Les **données personnelles et/ou échantillons** ainsi transmis au CNR feront l'objet d'un traitement informatisé et seront conservés de manière à garantir leur confidentialité. Votre identité demeurera strictement confidentielle. Seules les personnes en charge de l'expertise au sein du CNR ainsi que le responsable du CNR auront accès à ces données et/ou ces échantillons. Toutefois, les données personnelles pourront éventuellement faire l'objet d'une transmission à l'Institut de Veille Sanitaire, en cas de pathologies soumises à déclaration obligatoire, ou à des fins de surveillance épidémiologique lors d'une crise sanitaire.

Dans le cadre de cette mission, les CNR peuvent être amenés, dans le cadre de l'article L. 1211-2 du Code de Santé Publique, à réutiliser vos échantillons à des fins scientifiques afin d'approfondir les connaissances relatives aux maladies infectieuses dont ils sont référents et notamment à améliorer les méthodes de diagnostic. Ces activités sont menées en conformité avec la réglementation applicable et soumises pour avis à un Comité de Protection des Personnes, le cas échéant. Vous avez le droit de refuser que les échantillons collectés fassent l'objet d'une **utilisation secondaire pour la recherche** et vous pouvez solliciter, par écrit, à tout moment dans les conditions énoncées ci-après, la destruction de vos échantillons.

En outre, conformément aux articles 39 et suivants de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 *relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés*, vous pouvez obtenir communication des données vous concernant détenues par les CNR et le cas échéant demander leur rectification ou leur suppression.

Pour faire valoir vos différents droits - d'accès, de rectification ou de suppression de données personnelles et de destruction des échantillons - il convient d'en effectuer la demande par écrit auprès du médecin à l'origine de la demande des examens de biologie qui sera votre intermédiaire auprès des CNR.

Vous pouvez obtenir toutes informations complémentaires au sujet des CNR placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur auprès du Service de Coordination des Centres de Référence de l'Institut Pasteur situé 25-28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cédex 15.

Tél : 01 45 68 80 12 ou par email : coordinencr@pasteur.fr.

