

Rapport d'activité
Année 2007



Directeurs:

Y. Rotivel

H. Bourhy

Directeurs-adjoints:

M. Goudal

L. Dacheux

Secrétariat:

E. Martin

Unité Postulante de Recherche et d'Expertise "Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'Hôte"

Centre Médical

Institut Pasteur

Table des matières

1	<i>Introduction</i>	4
1.1	Rappel des missions et objectifs majeurs du CNR pour la Rage (CNRR)	4
1.2	Résumé des activités du CNRR pour l'année 2007	5
2	<i>Moyens de la structure du CNRR</i>	6
2.1	Effectif et Qualification du personnel du CNRR	6
2.1.1	Organigramme général	6
2.1.2	Effectif par catégorie de fonction	7
2.1.3	Personnel technique	7
2.1.4	Personnel cadre	7
2.2	Locaux et équipements du CNRR	7
2.2.1	Locaux	7
2.2.1.1	Locaux de l'UPRE DyLAH (utilisés par le CNRR)	7
2.2.1.2	Locaux spécifiquement affectés au CNRR (infrastructures du Centre Médical)	8
2.2.2	Matériel, équipement actuels de la structure	8
3	<i>Mise en place de la démarche Qualité au sein du CNRR</i>	8
4	<i>Activité d'expertise</i>	9
4.1	Capacité technique du CNRR	9
4.1.1	Liste des techniques de référence	9
4.1.1.1	Techniques disponibles	9
4.1.1.1.1	Techniques de diagnostic <i>post-mortem</i>	9
4.1.1.1.2	Techniques de diagnostic <i>ante-mortem</i>	9
4.1.1.1.3	Typage des isolats	10
4.1.1.2	Techniques en développement	10
4.1.2	Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles	10
4.1.2.1	Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine	10
4.1.2.2	Banque de données N°2 : Suspensions de rage humaine et suivi sérologique	11
4.1.2.3	Banque de données N°3 : Consultations et traitements antirabiques	11
4.1.2.4	Aspects réglementaires et légaux	11
4.1.3	Collections de souches, prélèvements et sérums de référence	11
4.1.3.1	Descriptions et conditions de stockage	11
4.1.3.2	Conditions de mise à disposition de ces collections	12
4.1.4	Liste des techniques recommandées par le CNRR	12
4.1.4.1	Liste existante	12
4.1.4.2	Travaux d'évaluation des techniques	13

4.2	Activités d'expertise de l'année 2007 : Diagnostic de la rage en France	13
4.2.1	Chez les animaux suspects de contamination humaine	13
4.2.2	Chez l'homme	17
4.2.3	Analyses sérologiques	18
5	Activités de surveillance.....	19
5.1	Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections.....	19
5.1.1	Descriptions des circuits de surveillance et analyses épidémiologiques	19
5.1.1.1	Circuit humain	20
5.1.1.1.1	Suspensions de rage humaine	20
5.1.1.1.2	Prophylaxie de la rage humaine	21
5.1.1.2	Circuit animal	24
5.1.2	Conclusions	25
5.1.2.1	Surveillance de la rage animale en France	25
5.1.2.2	Prophylaxie de la rage humaine en France	26
5.2	Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux.....	27
5.3	Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens.....	27
5.4	Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	28
5.4.1	Etude de la couverture vaccinale des chiroptérologues	28
5.4.2	Développement et standardisation des techniques de diagnostic <i>intra-vitam</i> de la rage	28
6	Alertes.....	29
7	Activités d'informations, de formation et de conseil.....	29
7.1	Diffusion des résultats - Impact national et international du CNRR.....	29
7.2	Centralisation et diffusion des données sur la prophylaxie de la rage chez l'homme	30
7.3	Echange de données au niveau international	30
7.4	Activités de conseil aux professionnels.....	31
7.4.1	Participation à des congrès nationaux et internationaux	31
7.4.2	Invitations à des réunions d'experts	32
7.4.3	Enseignement	32
7.4.4	Stagiaires	33
8	Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNRR	34
8.1	Etudes sur l'évolution et l'adaptation des lyssavirus.....	34
8.2	Recherches sur l'épidémiologie et la physiopathogénie des lyssavirus de chauves-souris..	34
8.3	Contrôle de la rage en Afrique du Nord	35
8.4	Collaboration Plate-forme Santé publique et CNRR.....	35

8.5	Standardisation des techniques de diagnostic de la rage.....	35
8.6	Développement de la surveillance, du traitement et de la prévention de la rage en Afrique de l'ouest et du centre.....	36
8.7	Analyse de l'impact d'une alerte sur l'activité du CNRR et des CAR	36
9	Liste des publications et communications.....	36
9.1	Publications nationales	36
9.2	Publications internationales.....	36
9.3	Communications internationales.....	37
10	Programme d'activité 2008 et 2009.....	37
10.1	Introduction.....	37
10.2	Diagnostic de la rage en France: Rapidité, Fiabilité et Qualité.....	37
10.2.1	Maintien de la démarche Qualité au CNRR.....	38
10.2.2	Amélioration des techniques de diagnostic de la rage	38
10.2.3	Développement de la surveillance, du traitement et de la prévention de la rage en Afrique de l'ouest et du centre	38
10.3	Contribution à la surveillance et rôle d'alerte: le CNRR comme maillon initial	38
10.3.1	Processus d'alerte en cas de diagnostic positif	38
10.3.2	Coordination entre le CNRR et les CAR	39
10.4	Evaluation des risques, des thérapeutiques, recommandations	39
10.4.1	Mesures générales	39
10.4.2	Cas particulier de la prévention de la rage chez les chiroptérologues	39
10.4.3	Cas particulier de la prévention de la rage transmise par greffe d'organe	40
10.4.4	Contribution à la surveillance européenne et internationale	40
11	Conclusion.....	40
11.1	Importance de l'activité du CNRR en santé publique	40
11.2	Importance de l'activité du CNRR à l'échelle internationale.....	41
11.3	Evolution de l'épidémiologie de la rage	41
12	Faits marquants en 2007	41
13	Annexes (à diffuser).....	43
	Résumé du rapport d'activité 2007	48

1 Introduction

1.1 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 Postulante de Recherche et d'Expertise "Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'Hôte" (UPRE 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), centralise et analyse les données concernant le nombre et la nature des consultations et traitements antirabiques 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 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, Afssa-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.*

1.2 Résumé des activités du CNRR pour l'année 2007

La prophylaxie de la rage humaine en France se complexifie du fait des nouveaux aspects de l'épidémiologie et de la possibilité de survenue d'un cas n'importe où sur le territoire français, ce qui nécessite une formation et une information de tous les acteurs.

Au cours de l'année 2007, le CNRR a reçu et analysé un total de 1153 prélèvements animaux liés à une suspicion de transmission de rage animale à l'homme. Parmi ces prélèvements, deux se sont révélés positifs au laboratoire. Le premier provenait d'une chauve-souris (séroline commune ou *Eptesicus serotinus*) originaire du département de l'Ille-et-Vilaine (35) et pour laquelle le typage du virus a démontré qu'il s'agissait d'un lyssavirus de génotype 5 (European Bat Lyssavirus type 1 ou EBLV-1) de sous-type b (EBLV-1b). Il s'agit du virus isolé majoritairement dans les cas français de rage des chauves-souris insectivores. Le deuxième prélèvement positif était issu d'un chat domestique (*Felis catus*) provenant du département de la Vendée (85). L'analyse génétique de la souche virale a mis en évidence un lyssavirus de génotype 5 sous-type a (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. De manière similaire à l'année 2006, une recrudescence du nombre de diagnostics portant sur des cas de singes a été observée en 2007, avec sept animaux reçus et traités au laboratoire (principalement des singes magots ou *Macaca sylvanus*, importés illégalement du Maroc ou d'origine indéterminée pour la moitié d'entre eux). Parallèlement, vingt et un cas de suspicions de rage humaine, correspondant à des patients présentant des signes d'encéphalites sans étiologie connue, ont été analysés et se sont tous révélés négatifs. Enfin, un audit de surveillance réalisé par le COFRAC le 9 janvier 2007 a permis de maintenir l'accréditation du CNRR (N° d'accréditation 1-1692, référentiel ISO 17025) pour la réalisation des techniques de détection d'antigène rabique 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.

D'après les données recueillies à la mi-mars, le nombre de consultants des CAR apparaît stable entre 2006 et 2007. Selon les données partielles disponibles, le pourcentage de sujets traités dans l'ensemble des CAR montre une tendance à la baisse (45% contre 52% en 2006), qui devra être confirmée sur les données complètes (disponibles d'ici juin 2008). Seulement 0,3% des patients ont reçu un traitement après exposition à un animal diagnostiqué positif pour la rage au laboratoire. Le vaccin préparé sur cellules Vero (PVEV) a été utilisé de façon quasi exclusive, seuls quelques traitements ayant été pratiqués avec le vaccin préparé sur fibroblastes d'embryon de poulet (PCEC). Un total de 13% des patients ont reçu une sérovaccination. Pour le CAR à l'Institut Pasteur à Paris (données complètes), on assiste en 2007 à une augmentation de 11% des consultants. De plus, 69% des consultants au CAR de Paris ont reçu un traitement antirabique. Cependant, 47% des consultants du CAR de Paris ont été exposés hors de France, et 93% d'entre eux ont reçu un traitement antirabique. En novembre 2007, s'est tenue la 5^{ème} réunion des CAR à l'Institut Pasteur. Cette réunion ainsi que l'espace partagé dédié aux CAR, le site Internet du CNRR, la liste de discussion des CAR, l'adresse électronique commune (cnrrage@pasteur.fr) et la réalisation de publications sont des éléments de réponse à la nécessité pour les CAR de trouver rapidement une réponse spécialisée, aux questions techniques qu'ils sont amenés à se poser dans le cadre de leur activité quotidienne.

2 Moyens de la structure du CNRR

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 l'appel à candidature pour son renouvellement pour la période 2006-2009 ainsi que dans la demande de subvention annuelle. Ces différents éléments seront donc rappelés dans ce rapport de façon synthétique.

2.1 Effectif et Qualification du personnel du CNRR

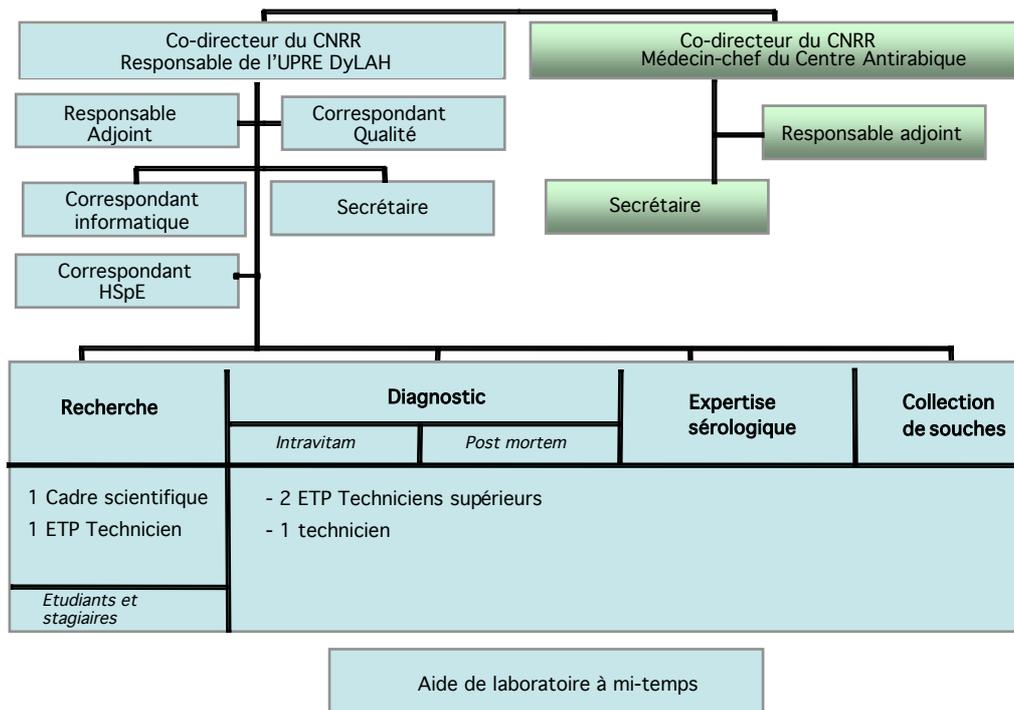
2.1.1 Organigramme général

Le CNRR est 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 :

- l'UPRE 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 *ante-mortem* de rage chez l'homme, du suivi sérologique des patients vaccinés ou dans le cadre d'expertise), 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.

- le CAR situé dans le Centre Médical de l'Institut Pasteur. Ce CAR est placé sous la responsabilité du Dr. Yolande Rotivel. Il s'occupe essentiellement des consultations antirabiques ainsi que la coordination et la formation des médecins des CAR régionaux. Il coordonne, centralise et répond aux questions sur la rage humaine et sa prophylaxie et aux demandes, notamment de formation, concernant la prophylaxie de la rage humaine en France et dans le monde.

Figure 1 : Organigramme général du CNRR



2.1.2 Effectif par catégorie de fonction

Tableau I: Effectif par catégories de fonctions

	Sci./biol.	Ing.	Tech	Ag. Tech.	Adm.
Effectif de la structure de Recherche <i>(Nombre de postes)</i>	3+2		4	1	1
Dont pour le CNR (en Equivalent Temps Plein ETP estimés)	1,3		1	0,2	0,7

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

2.1.4 Personnel cadre

Le personnel cadre est composé de deux co-directeurs: Yolande ROTIVEL (médecin) et Hervé BOURHY (vétérinaire et biologiste) et de deux directeurs adjoints: Maryvonne GOUDAL (médecin) et Laurent DACHEUX (pharmacien).

2.2 Locaux et équipements du CNRR

2.2.1 Locaux

2.2.1.1 *Locaux de l'UPRE 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

2.2.1.2 Locaux spécifiquement affectés au CNRR (infrastructures du Centre Médical)

Locaux administratifs:

- Bureaux pour les 2 médecins (nécessaires 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

2.2.2 Matériel, équipement actuels de la structure

Matériel, équipement utilisés en partage avec l'UPRE DyLAH

- Laboratoires réglementaires de confinement pour la manipulation des lyssavirus
- 2 congélateurs -80°C
- 5 postes de sécurité microbiologique
- 3 étuves à CO₂
- 3 conteneurs à azote liquide
- 2 microscopes à immunofluorescence
- 2 lecteurs de microplaques
- 2 microscopes inversés
- 5 centrifugeuses réfrigérées
- 4 thermocycleurs
- générateurs et cuves à électrophorèse

Moyens extérieurs à la structure / Structures transversales

- Animalerie des agents pathogènes
- Plate-forme Génomique (PF1)
- Plate-forme Puces à ADN (PF2)
- Plate-forme Santé Publique (PF8)
- Infrastructures du Centre Médical en partage: bureau de consultation, salle de soin et salle d'attente, téléphone, accueil

3 Mise en place de la démarche Qualité au sein du CNRR

La mise en place de l'Assurance-Qualité dans les CNR est, depuis l'année 2000, un objectif prioritaire de la Direction de l'Institut Pasteur. Le Service Hygiène Sécurité Qualité et Environnement (HSQE) de l'Institut Pasteur coordonne cette action. Le Service Formation assure des formations à la gestion de la Qualité adaptées aux besoins spécifiques, et de nombreux services support de l'Institut Pasteur (tel le service du Matériel Scientifique, le service de Logistique Externe, le service Exploitation-Maintenance, etc.) appuient le CNRR de leurs prestations.

Le fonctionnement du CNRR est conforme au GBUI (Guide de Bonne Utilisation de l'Informatique) depuis 2003. Un correspondant Qualité chargé d'animer la démarche au sein du CNRR a été nommé parmi les techniciens du CNRR. Le personnel du CNRR a suivi les formations d'initiation au Guide de Bonne exécution des Analyses de Biologie Médicale (GBEA), à la norme ISO 17025 et pour certains des collaborateurs 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'antigène rabique 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). Un audit de surveillance réalisé par le COFRAC a été effectué le 9 janvier 2007 et a conclu au maintien de cette accréditation. 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.

4 Activité d'expertise

4.1 Capacité technique du CNRR

4.1.1 Liste des techniques de référence

4.1.1.1 Techniques disponibles

4.1.1.1.1 Techniques de diagnostic *post-mortem*

Les prélèvements cérébraux humains et animaux reçus pour suspicion de rage *post-mortem* 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 Immunolgy Detection 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 sont toutefois réalisées en utilisant des méthodes alternatives (techniques immunohistochimique ou de biologie moléculaire).

4.1.1.1.2 Techniques de diagnostic *ante-mortem*

Le diagnostic *ante-mortem* 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 Rabies Focus Fluorescent Test ou RFFIT) et par test immuno-enzymatique (technique ELISA utilisant le kit commercial PlateliaTM 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).

4.1.1.1.3 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 et 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 du point de vue de son génotype, 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).

4.1.1.2 Techniques en développement

Le CNRR a poursuivi au cours de l'année 2007 le développement d'une technique d'amplification et de détection en temps réel (qPCR) des ARN viraux dans les prélèvements biologiques. Après avoir déterminé par séquençage la variabilité de la partie du génome viral ciblé pour près de 150 isolats viraux appartenant aux différents génotypes existants, de nombreux couples d'amorces ont été conçus et testés. Ces couples d'amorces ont été déterminés de façon à pouvoir détecter les virus appartenant au génotype 1 (à l'origine de la quasi-totalité des cas de rage humaine et animale au niveau mondial) et ceux issus des autres génotypes (génotypes 2 à 7). Parallèlement, la sensibilité et la spécificité des différents couples d'amorces ont été déterminées en utilisant un vecteur plasmidique de transcription/amplification contenant le gène cible de virus caractéristiques des différents génotypes. Au final, au cours de l'année 2007, deux couples d'amorces ont été retenus pour chaque système de détection virale (génotype 1 et génotypes 2 à 7). Les conditions techniques optimales ont également été définies pour chacun de ces systèmes.

4.1.2 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 (banque de données N°3).

4.1.2.1 *Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine*

Les Directions Départementales des Services Vétérinaires (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 : numéro d'ordre 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.

4.1.2.2 *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 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).

4.1.2.3 *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 (67) et les antennes antirabiques (22), 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, compliance au traitement, tolérance au traitement. Les données ci-dessous sont saisies et analysées à l'aide du logiciel Voozoo (Société Epiconcept).

4.1.2.4 *Aspects réglementaires et légaux*

La surveillance de la rage animale et humaine est inscrite dans les missions du CNRR depuis 1982. Le mandat du CNRR a été renouvelé pour la période 2006-2009. Les banques de données N°1 et N°3 ont été décrites et déclarées par le CNRR à la CNIL en 1996 et ont fait l'objet d'une autorisation. L'exploitation de ces banques de données à des fins épidémiologiques est inscrite dans ces dossiers. Les déclarations comportent la description des locaux, logiciels et ordinateurs utilisés ainsi que leur protection et restriction d'accès. Une demande d'avis pour le traitement automatisé des données nominatives a été déposée en 2006 pour les trois banques auprès du CCTIRDS. Un avis négatif a été obtenu au cours de l'année 2007. Un dossier de soumission globale des banques de données des CNR en tenant compte de leur spécificité est en cours de constitution avec l'InVS et sera soumis à la CNIL prochainement. Enfin, en termes d'anonymat, il convient de préciser qu'il n'existe pas d'identifiant concernant la banque de données N°3 pour les consultations et traitements antirabiques. En ce qui concerne la banque de données N°1 pour les animaux suspects de contamination humaine, les données sont recueillies au travers du formulaire de commémoratif type.

4.1.3 Collections de souches, prélèvements et sérums de référence

4.1.3.1 *Descriptions et conditions de stockage*

La collection de virus rabiques du CNRR comporte environ 1705 isolats (dont 240 collectés en 2007) provenant de plus de 80 pays étrangers différents. Cette collection s'accroît d'année en année. Environ 65% 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 souriceaux nouveau-nés. Les ARN viraux extraits sont également conservés à température négative (-80°C).

L'ensemble des prélèvements biologiques reçus et analysés pour diagnostic *ante-mortem* ou *post-mortem* de rage humaine 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 à -80°C et à -20°C respectivement.

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 180 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 2450 sérums) provenant de demande de titrage d'anticorps antirabiques ou d'expertise, ainsi qu'une collection de près de 400 sérums de chauves-souris collectés sur le terrain au travers de diverses études épidémiologiques. Ces échantillons sont conservés à -20°C.

4.1.3.2 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 en 2006. Cette collection de virus est actuellement gérée sous assurance Qualité (certification ISO 9001 version 2000) puis sera soumise à l'accréditation COFRAC (norme ISO 17025). 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/>. Au cours de l'année 2007, une distribution de 5 souches de lyssavirus (sous forme d'ARN viraux) a été réalisée à un industriel français.

4.1.4 Liste des techniques recommandées par le CNRR

4.1.4.1 Liste existante

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 (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 InterPasteurienne ou ACIP qui a débuté en 2006).

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.

4.1.4.2 Travaux d'évaluation des techniques

Le CNRR a finalisé la mise au point et la validation du test immunoenzymatique (technique WELYSSA) permettant d'améliorer la détection des lyssavirus apparentés au virus rabique, notamment les lyssavirus des chauves-souris européennes (Xu G *et al.*, 2007). En parallèle, une expertise basée sur la comparaison des techniques de dosage d'anticorps antirabiques par séroneutralisation (RFFIT) (méthode de référence) et par kit ELISA commercial (Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad) a également été finalisée, permettant de conclure à une très forte corrélation entre les deux techniques (Feyssaguet M *et al.*, 2007). L'utilisation de ce kit peut donc être proposé aux laboratoires devant réaliser des sérologies humaines antirabiques qui ne disposent pas des conditions techniques pour la réalisation de la séroneutralisation (RFFIT).

Les résultats issus de la collaboration initiée en 2004 avec les Centres Nationaux de Référence pour la rage situés au Cambodge, à Madagascar et au Sénégal afin de développer et de standardiser dans ces pays les techniques de diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme, ont été analysés en 2007. Un total de 51 patients ont été inclus, dont 32 patients pour lesquels le diagnostic de rage *post-mortem* a pu être établi. Au cours de cette étude, 425 prélèvements biologiques ont été collectés (de type salive, urines, sérum, biopsie de peau et de cerveau). Après analyses finales des résultats obtenus, cette étude a permis de définir un protocole biologique simple basé sur des prélèvements peu ou pas invasifs et présentant une sensibilité de plus de 98%. Une publication reprenant l'ensemble de ces données est en cours de finalisation.

Egalement, une étude comparative randomisée afin de déterminer l'efficacité d'un nouveau schéma de vaccination antirabique par voie intradermique a été finalisée et publiée au cours de cette période, en collaboration avec le Churchill Hospital d'Oxford, Royaume-Uni, et l'OMS à Genève, Suisse (Warrel *et al.*, 2008).

4.2 Activités d'expertise de l'année 2007 : Diagnostic de la rage en France

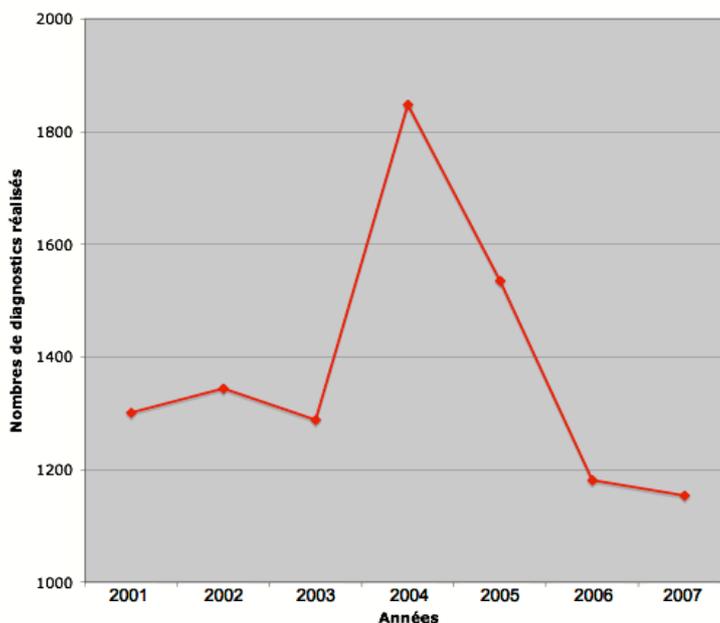
4.2.1 Chez les animaux suspects de contamination humaine

Tous les prélèvements animaux sont adressés par les Directions Départementales des Services Vétérinaires (DDSV), par les Laboratoires Vétérinaires Départementaux (LVD) ou par les Ecoles Nationales Vétérinaires. Quelle que soit l'origine géographique des prélèvements, les analyses du CNRR portent exclusivement sur des animaux suspects de rage ayant pu entraîner une contamination humaine par léchage, griffure ou morsure, voire par simple manipulation. Ce sont des animaux sauvages ou domestiques, abattus ou

décédés pendant la période de mise sous surveillance vétérinaire. Les prélèvements sont constitués de la tête de l'animal, voire de l'animal entier ou de l'encéphale s'il s'agit respectivement de petits ou de très gros animaux.

En 2007, le CNRR a reçu un total de 1153 prélèvements animaux, ce qui correspond au plus faible nombre de diagnostics réalisés depuis six ans (Fig. 2).

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



Parmi les 1153 prélèvements animaux analysés au CNRR en 2007, 1106 échantillons sont originaires de France métropolitaine (Tableau II), 23 prélèvements proviennent de l'étranger et ont été reçus par l'intermédiaire d'une Direction Départementale ou d'un Laboratoire des Services Vétérinaires français (Tableau III) et 23 prélèvements sont originaires des DOM (Tableau IV).

Tableau II: Résultats des prélèvements en provenance de France métropolitaine reçus en 2007.

	RESULTATS			TOTAL
	NEGATIFS	POSITIFS	IMPOSSIBLE	
Animaux domestiques	1015	1	2	1018
Animaux sauvages	84	1	3	88
TOTAL	1099	2*	5**	1106

* Positifs: ils correspondent à 1 chat domestique (*Felis catus*) et à 1 chauve-souris (sérotine commune ou *Eptesicus serotinus*).

** Impossibles: absence de matière cérébrale pour 4 animaux (2 chauves-souris, 1 chat domestique et 1 rat domestique, prélèvement putréfié pour 1 animal (1 rat sauvage). L'état des prélèvements issus du chat et de l'une des 2 chauves-souris a cependant permis une recherche d'ARN viraux par RT-PCR, qui a été retrouvée négative.

Tableau III: Résultats des prélèvements en provenance de l'étranger et reçus en 2007 par l'intermédiaire d'une Direction Départementale ou d'un Laboratoire des Services Vétérinaires.

PAYS	Type d'animal	RESULTATS		
		Organisme intermédiaire	NEGATIFS	POSITIFS
ALGERIE	Chats*	DDSV Val-et-Marne (94)	2	0
ALLEMAGNE	Chien	LDA Alpes-Maritimes (06)	1	0
BELGIQUE	Furet	LDA Morhiban (56)	1	0
BENIN	Chat	DDSV Seine-Saint-Denis (93)	1	0
EGYPTE	Chat*	DDSV Paris (75)	1	0
MALAGA	Chat*	LDA Ain (01)	1	0
MAROC	Chat	LVD Finistère (29)	1	0
	Chat*	LDA Vaucluse (84)	1	0
	Chat	DDSV Val d'Oise (95)	1	0
	Chien	DDSV Bouches-du-Rhône (13)	1	0
	Chien*	DDSV Hautes-Pyrénées (66)	1	0
	Chien*	DDSV Hauts-de-Seine (92)	1	0
	Singe*	DDSV Isère (38)	1	0
	Chien*	DDSV Savoie (73)	1	0
PORTUGAL	Chien*	LDA Ain (01)	1	0
RUSSIE	Hamster	DDSV Paris (75)	1	0
KOSOVO	Chat*	DDSV Seine-et-Marne (77)	1	0
SLOVENIE	Chien*	DDSV Paris (75)	1	0
TUNISIE	Chien	DDSV Val d'Oise (95)	1	0
INDETERMINE	Chien*	LVD Landes (40)	1	0
	Singe**	DDSV Yvelines (78)	1	0
	Singe**	DDSV Hauts-de-Seine (92)	1	0
TOTAL			23	0

* Importation illégale confirmée (indiquée sur les commémoratifs).

** Singe de type magot (*Macaca sylvanus*) probablement originaire du Maghreb.

Tableau IV: Résultats des prélèvements en provenance des départements d'outre-mer reçus en 2007.

DOM		RESULTATS		
		NEGATIFS	POSITIF	TOTAL
GUADELOUPE	Chiens	2	0	2
GUYANE	Bovins	3	0	3
	Chat	1	0	1
	Chiens	4	0	4
	Equins	4	0	4
	Marsupial	1	0	1
	Rats	2	0	2
	Singe	1	0	1
LA REUNION	Chiens	2	0	2
MARTINIQUE	Chiens	2	0	2
NOUVELLE-CALEDONIE	Chien*	1	0	1
TOTAL		23	0	23

* Animal expédié par l'AFSSA-Malzéville et analysé au CNRR pour contre-expertise (importation de La Réunion).

Les répartitions par espèce domestique ou sauvage et par résultat ainsi que celles par département et par résultat sont données dans les Tableaux V et VI (en annexe). Deux prélèvements ont été trouvés positifs (Tableau II). Le premier provenait d'une chauve-souris (sérotine commune ou *Eptesicus serotinus*) originaire du département de l'Ille et Vilaine (35) et pour laquelle le typage du virus a démontré qu'il s'agissait d'un lyssavirus de génotype 5 (European Bat Lyssavirus de type 1 ou EBLV-1) de sous-type b (EBLV-1b). Il s'agit du virus isolé majoritairement dans les cas français de rage des chauves-souris insectivores. Le deuxième prélèvement positif était issu d'un chat domestique (*Felis catus*) provenant du département de la Vendée (85). L'analyse génétique de la souche virale a mis en évidence un lyssavirus de génotype 5 sous-type a (EBLV-1a), correspondant au second 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.

Le CNRR effectue aussi le diagnostic de la rage sur des prélèvements animaux expédiés directement par des laboratoires étrangers ou par les services de l'Armée Française en opération à l'étranger. Il s'agit pour certains d'entre eux d'animaux à l'origine de contaminations de ressortissants français séjournant dans des pays où les

structures de diagnostic sont inexistantes. En 2007, le CNRR a reçu un prélèvement animal de ce type, qui s'est révélé négatif (Tableau VII).

Tableau VII: Résultats des prélèvements en provenance directe de l'étranger reçus en 2007.

PAYS	Type d'animal	RESULTAT NEGATIF	RESULTAT POSITIF
COTE D'IVOIRE	Chien	1	0
TOTAL		1	0

4.2.2 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 biopsies de peau (au niveau de la nuque) pour le diagnostic *ante-mortem* ou biopsie cérébrale et biopsie de peau pour le diagnostic *post-mortem*. Vingt et une suspicions d'encéphalite rabique ont été étudiées en 2007, soit plus du double de celles reçues et traitées au CNRR au cours des deux dernières années. A ce titre, 22 prélèvements de salive, 10 prélèvements d'urines, 17 sérums, 9 LCR, 9 biopsie de peau et 3 biopsies cérébrales ont été analysés (Tableau VIII). Toutes ces suspicions se sont avérées négatives. Comme les années précédentes, il est à noter en 2007 que le nombre et la nature des prélèvements reçus par patient restent très irréguliers, notamment avec la réception d'un ou deux types de prélèvements biologiques seulement (sérum et/ou LCR en particulier, peu sensible pour le diagnostic de rage) pour 11 des 21 patients suspectés de rage en 2007. 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.

Tableau VIII: Nature des prélèvements reçu au CNRR en 2007 pour établissement d'un diagnostic de rage humaine et résultats biologiques

CODE PATIENT	HÔPITAL DEMANDEUR	PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES						RESULTATS BIOLOGIQUES
		Salive	Urines	Sérum	LCR	Biopsie de peau	Biopsie cérébrale	
H070001	CHU Nancy (54)				1			Négatif
H070002	CH Garches (92)			1				Négatif
H070003	CH Longjumeau (91)	4	1		1	1		Négatif
H070004	GH Bichât-Claude Bernard Paris (75)	1	1	1		1	2	Négatif
H070005	CHU Pontchaillou (35)	3	1	1		1		Négatif
H070006	CH Niort (79)			1	1			Négatif
H070007	CHU Amiens (80)	4		1	1	1		Négatif
H070008	CH Garches (92)			1				Négatif
H070009	CHR Orléans (45)						1	Négatif
H0700010	CHU Angers (49)	1	1	1	1	1		Négatif
H0700011	GH Pitié-Salpêtrière Paris (75)				1			Négatif
H0700012	CH Garches (92)			1				Négatif
H0700013	CHRU Clermont-Ferrand (63)	2	3	3	1	1		Négatif
H0700014	CHRU Lyon (69)			1				Négatif
H0700015	CH Nancy (54)	1*		1				Négatif
H0700016	GH Pitié-Salpêtrière Paris (75)	1			1			Négatif
H0700017	GH Cochin Paris (75)	2	2	1		1		Négatif
H0700018	CHU Nantes (44)	1*	1*	1		1*		Négatif
H0700019	CHU Nantes (44)			1				Négatif
H0700020	CHU Nantes (44)				1			Négatif
H0700021	CH Bry-sur-Marne (94)	2		1		1		Négatif
TOTAL		22	10	17	9	9	3	

* Prélèvements arrivés non conformes (décongelés) donc impossible à analyser

4.2.3 Analyses sérologiques

Les anticorps antirabiques présents dans le sérum ou dans le LCR sont dosés par une technique immuno-enzymatique (Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad) ou par séroneutralisation sur culture cellulaire (RFFIT). Le titrage des anticorps antirabiques sériques est effectué à titre gratuit pour les agents de l'Etat (personnel 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).

Cependant, il est à souligner qu'aucun sérum de ce type n'a été reçu en 2007 au CNRR. En 2007, les anticorps antirabiques ont été dosés dans 279 sérums ou LCR humains.

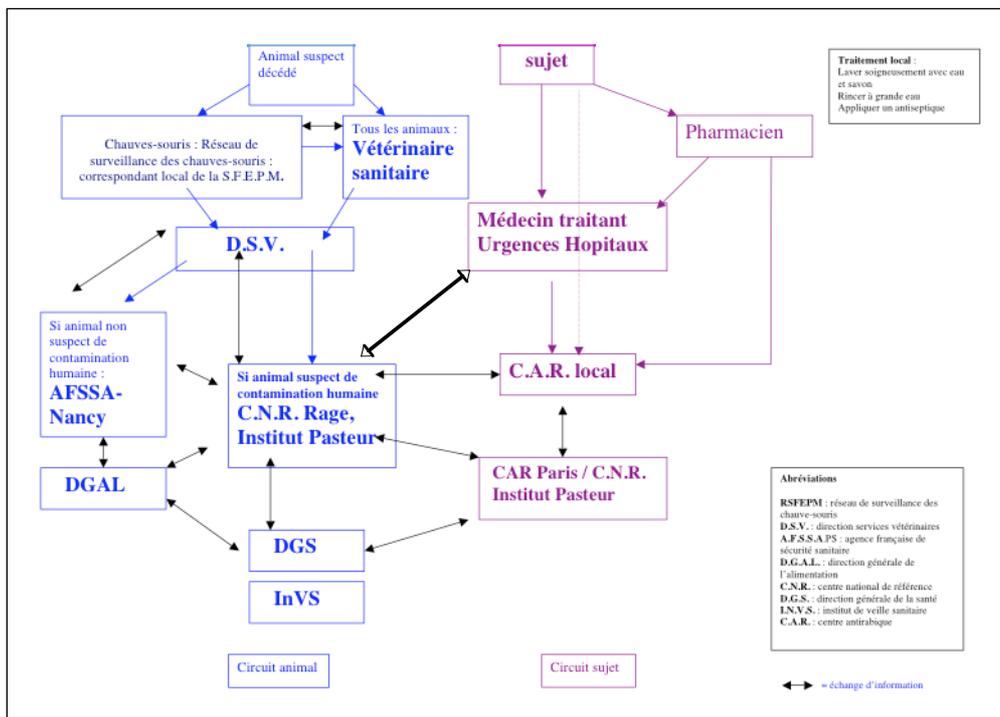
5 Activités de surveillance

5.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

5.1.1 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.

5.1.1.1 Circuit humain

5.1.1.1.1 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. Jusqu'en 2006, le nombre de suspicions de rage humaine traitées au CNRR est resté relativement faible mais constant, avec une dizaine de cas par an. Cependant, il a été observé plus d'un doublement de cet effectif en 2007. La mise en place de l'étude encéphalite par l'InVS peut en constituer l'une des raisons. Le nombre de prélèvements (salive, urines, sérum, LCR, biopsie de peau et biopsie cérébrale pour le diagnostic intra-vitam ou biopsie cérébrale et biopsie de peau pour le diagnostic post-mortem) reçu par patient pour analyse au CNRR reste très variable, dépendant de l'évolution clinique de ce patient mais également de l'intérêt des cliniciens à réaliser un diagnostic de rage.

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 urines, salive, LCR et biopsie de peau; et détection des anticorps anti-rabiques par séroneutralisation ou 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 et la DGS sont immédiatement informés par mail, télécopie et par téléphone suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR.

Le dernier cas de rage humaine contractée en France 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 de 1970 à 2007 (Tableau IX). 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. De plus, l'apparition récente du risque lié aux transplantations d'organes de donneurs décédés de rage non diagnostiquée reste un sujet préoccupant.

Tableau IX: 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	Greffe de cornée
1980	M	4	Tunisie	Chien
1982	M	40	Sénégal	Chien
1990	M	28	Mexique	Chien
1992	M	3	Algérie	Chien
1994	M	46	Mali	Chien
1996	M	3	Madagascar	Chien
1996	M	60	Algérie	Chien
1996	M	71	Algérie	Chien
1997	F	50	Inde	Chien
2003	M	3	Gabon	Chien

5.1.1.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des expositions

Aucun cas de rage humaine n'a été rapporté en France en 2007. La prophylaxie de la rage humaine est pratiquée en France dans les CAR et dans les antennes. Les antennes ne sont pas habilitées à débiter un traitement antirabique. Elles prennent en charge la poursuite des traitements commencés dans les CAR. Actuellement, 67 CAR et 22 antennes sont répartis en France et dans les DOM (Circulaire DGS/SD 5 C n° 2003-184 du 8 avril 2003 relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique ; Circulaire DGS/SD 5 C du 14 novembre 2005 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) (Figure 4 en annexe). Les CAR et les antennes sont réparties 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. En revanche, les demandes d'agrément de nouveaux CAR et antennes proviennent des régions du Sud et de l'Ouest jusque là sous représentées. En effet, 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. En 2007, un CAR a été ouvert au Centre Hospitalier de Perpignan dans les Pyrénées-Orientales, ainsi qu'une antenne au Centre hospitalier de Valence dans la Drôme. Le Centre Hospitalier de Chartres (Eure-et-Loir) envisage d'ouvrir un CAR (un médecin du CH a effectué un stage au CNRR). Le CAR de Melun (Seine-et-Marne) a notifié par téléphone qu'il ne recevrait plus de patients (été 2007). Effectivement, les patients de Seine-et-Marne sont

.....

systématiquement dirigés sur le CAR de l'Institut Pasteur à Paris, ce qui est à l'origine de trajets longs et coûteux. Le CAR de Melun reste noté sur la liste des CAR (nous allons cependant indiquer qu'il ne reçoit plus de patients) tant que la notification de sa fermeture officielle ne nous est pas parvenue.

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, plus de 40% des CAR saisissaient leurs données sur internet en septembre 2007,
- par le CNRR à partir des données envoyées sous format papier par les CAR,
- par la société Epiconcept à partir des données sous format électronique. La mise à disposition de Voozoo 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 lors de la parution du Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage Humaine en France. Ce Bulletin paraît au cours du premier semestre de l'année en cours pour l'année précédente. Les tableaux sont directement accessibles sur internet. Des analyses complémentaires peuvent être créées par chaque utilisateur au moyen du module statistique. L'analyse des données de l'année précédente est effectuée par le CNRR et envoyée par courrier électronique, mise sur le site internet de l'Institut Pasteur (<http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/rage/rage-actualites.html>), et sur l'espace partagé dédié aux CAR (vaccilabcar@pasteur.fr). Cette analyse peut être également envoyée sous format papier sur demande.

Analyse des données de 2007

Les données complètes de 2007 ne sont pas encore disponibles (latence due à la durée du traitement antirabique et à la saisie des données). Les données définitives et leur analyse seront disponibles au plus tard courant juin. Les données disponibles à la mi-mars 2008 concernent 46 CAR. Un total de 6900 dossiers de consultants et 3140 traitements, soit 45% des consultants ont été saisis. Ces données semblent montrer une stabilisation de l'activité des CAR en termes de fréquentation et une tendance à la baisse des traitements. Chez 79% des patients, l'exposition est de catégorie III selon la classification de l'OMS, chez 18% elle est de catégorie II et 1,6% de catégorie I. Les chiens représentent 69% des expositions et 79% des traitements (résultats à confirmer sur les données définitives). Les chauves-souris représentent 1,2% des expositions et 2,3% des traitements (Tableau X). Les singes représentent 1,5% des expositions et 3% des traitements (Tableau X). Seuls 0,3% (11) des sujets traités le sont après un contact avec un animal diagnostiqué positif pour la rage au laboratoire. Un total de 11% des patients a reçu une sérothérapie, soit par immunoglobulines d'origine humaine (73%), soit par immunoglobulines d'origine équine (27%). Celles-ci n'étant généralement pas utilisées en France, ces patients les ont reçues lors d'un séjour hors de France. 76% des traitements ont été terminés, 8% ont été interrompus sur décision médicale (surveillance vétérinaire de l'animal, diagnostic négatif...) et 8% abandonnés par le patient. 80% des patients n'ont pas déclaré d'évènements indésirables. Une réaction locale est

signalée par 1% des patients et une réaction générale par 2%. 15% des traitements ont été instaurés à la suite d'une exposition survenue hors de France. Toutes ces données étant partielles, les analyses et les tendances seront complétées dans le Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage en France qui sera disponible courant juin 2008.

En revanche, les données du CAR de Paris sont complètes et définitives. Le nombre de consultants au CAR de Paris est de 1005 en 2007, soit en augmentation de 11% par rapport à 2006, ce qui semble en contradiction avec la tendance nationale (sous réserve de la confirmation de cette tendance avec les données complètes). Parmi les consultants, 593 ont reçu un traitement antirabique, soit 69% d'entre eux, ce qui est notablement supérieur à la moyenne nationale. Une singularité du recrutement du CAR de l'Institut Pasteur à Paris est le pourcentage des traitements instaurés après une exposition survenue hors de France, qui s'élève à 47% pour 2007, en augmentation par rapport à 2006 (Tableau XI). L'analyse du pourcentage de sujets traités en fonction du lieu d'exposition (France versus hors de France) montre que 93% des sujets exposés hors de France reçoivent un traitement antirabique après exposition, contre seulement 47% des sujets traités en France. Ce pourcentage est identique à celui des données globales.

Tableau X : Nombre de traitements après exposition à des singes ou des chauves-souris (France)

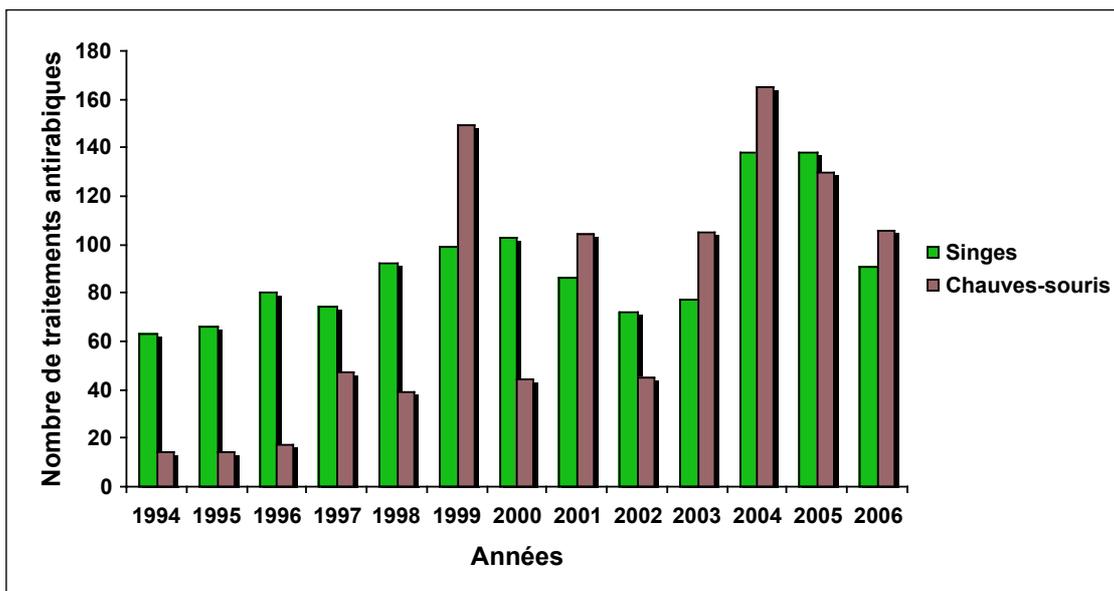
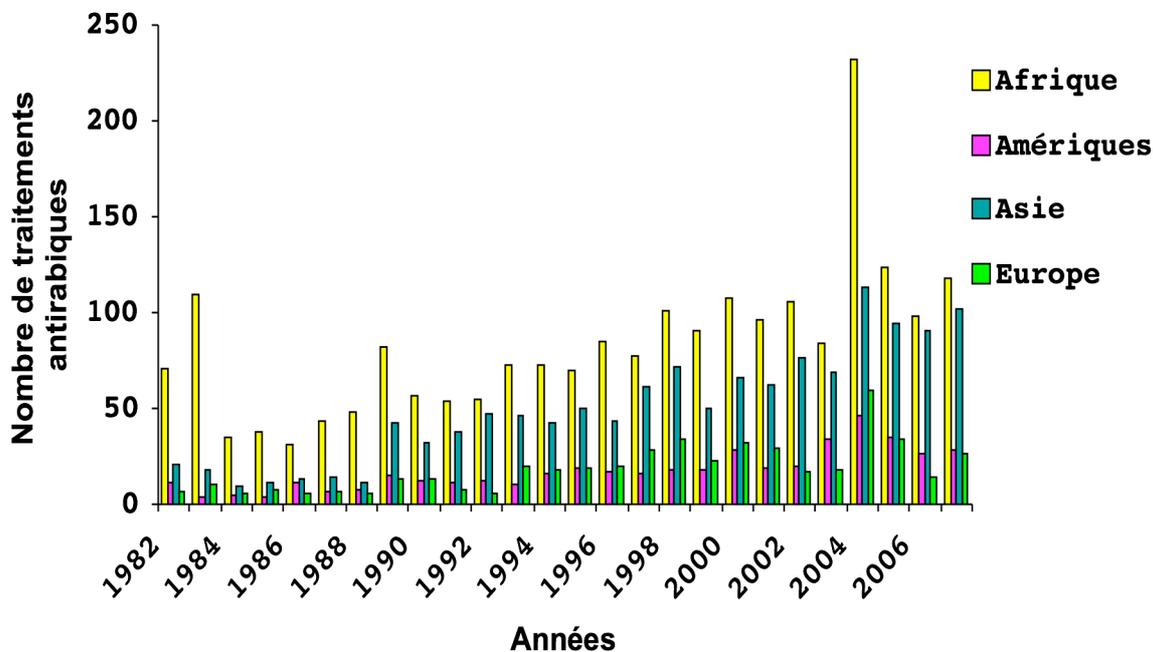


Tableau XI : Nombre de traitements chez les personnes exposées hors de France (CAR Paris)



5.1.1.2 Circuit animal

Les Directions Départementales des Services Vétérinaires (DDSV), 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 (métropolitaine et DOM-TOM) permanente et exhaustive de tous les cas animaux suspects, y compris les chauves-souris. Parallèlement, le CNRR est également en relation avec l'Afssa-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'Afssa-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 DDSV 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. Le CNRR a maintenu 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 : 64% des résultats

ont été validés et envoyés dans un délai de 2 jours après réception des échantillons par le CNRR (contre 67,3% en 2006 et 59,1% en 2005) et 98,5% dans un délai de 5 jours (contre 100% en 2006 et 98,8 % en 2005).

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 typage des virus est réalisé dans un délai au maximum de 5 jours après réception du prélèvement.

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, un délai de plus de 5 jours (5,5 +/- 3 jours) a été observé entre la mort de l'animal et son arrivée au CNRR, avec un délai maximal de plus de 30 jours et un délai minimal de 1 jour. En parallèle, une meilleure 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 téléphonique, 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 également au CNRR d'inciter certains expéditeurs à améliorer leurs conditions de transport (délai d'envoi, respect des conditions réglementaires de transport routier).

5.1.2 Conclusions

5.1.2.1 *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 pour plusieurs raisons:

Des cas récents d'importations incitent à la plus grande prudence (au cours de l'année 2004, trois chiens importés illégalement du Maroc, deux retrouvés en Gironde et le troisième dans le Morbihan, ont été diagnostiqués positifs)¹. 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. Les derniers épisodes d'importation d'animaux enrégistrés ont démontré l'efficacité et la rapidité de ce système. Il est à noter qu'au cours de l'année 2007, 13 animaux importés illégalement ont été reçus et analysés au CNRR, dont 2 originaires d'Algérie, 1 d'Egypte et 4 du Maroc (Tableau III). Tous ces animaux se sont révélés négatifs. De plus, une recrudescence du nombre de diagnostic portant sur des cas de singes (7 au total, principalement des singes magots ou *Macaca sylvanus* dont la moitié importés illégalement du Maghreb ou d'origine indéterminée) a été observée en 2007.

La rage des chiroptères est toujours présente. En France métropolitaine, le CNRR a identifié 1 chauve-souris *Eptesicus serotinus* infectées par le lyssavirus des chauves-souris européennes de type 1b (EBLV-1b) en 2007 dans le département de l'Ille-et-Vilaine (35). Ce variant est celui qui est identifié le plus fréquemment dans les cas français. Parallèlement, l'Afssa-Nancy a diagnostiqué 2 autres chauves-souris *Eptesicus serotinus* positives provenant du département du Cher (18), toutes les deux retrouvées infectées par le lyssavirus EBLV-1b. La répartition des cas obtenus depuis de nombreuses années laisse supposer une large distribution de l'enzootie sur

¹ Très récemment (février 2008), une chaîne de transmission de rage à partir d'un chien rapporté du Maroc a été mise en évidence en France.

le territoire français. De plus, en novembre 2007, le CNRR a diagnostiqué le premier cas de rage des chiroptères chez un carnivore domestique: un chat domestique (*Felis catus*) provenant du département de la Vendée (85). L'analyse génétique de la souche virale a mis en évidence un lyssavirus de génotype 5 sous-type a (EBLV-1a), correspondant au second sous-type de virus retrouvé chez les chauves-souris en France métropolitaine. Ce chat est mort dans un tableau clinique classique de rage. Ce cas vient s'ajouter à une deuxième notification effectuée par le CNRR en novembre 2003 d'une transmission de lyssavirus des chauves-souris à un chat, décédé dans un tableau de leucose et sans succès d'isolement du lyssavirus (diagnostic réalisé par test WELYSSA et par RT-PCR). Ces deux cas de transmission par des lyssavirus de type EBLV-1, décrits pour la première fois chez des carnivores domestiques, rappellent le risque d'infection des mammifères terrestres non-volants, mais également de l'homme, par les lyssavirus des chiroptères. En Guyane, les chiroptères hématophages infectent des bovins (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 lyssavirus de génotype 1. En 2007, la surveillance dans ce DOM a été maintenue car 16 prélèvements ont été reçus et analysés au CNRR. Tous se sont révélés négatifs.

Les mouvements d'animaux exotiques augmentent les risques. 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 virus Lagos bat, correspondant au génotype 2 des lyssavirus, au travers d'une chauve-souris frugivore vendue dans une animalerie en 1999).

5.1.2.2 Prophylaxie de la rage humaine en France

Aucun cas de rage humaine autochtone n'a été déploré et, en dehors des cas de rage animale d'importation identifiés, aucun cas de rage autochtone n'a été identifié². De plus, l'absence de cas secondaires humains autochtones chez les personnes en contact avec des animaux diagnostiqués positifs pour la rage dans les années antérieures reflète pour une part l'efficacité des CAR ainsi que la fiabilité des analyses effectuées par le CNRR. L'efficacité du diagnostic de laboratoire effectué par le CNRR 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 2007, le nombre de consultants et de traitements a baissé. Le nombre de patients traités à la suite d'une exposition dans une région d'enzootie, ou par des chiroptères reste stable. Parallèlement, les lyssavirus qui infectent les chiroptères posent le problème de l'efficacité des vaccins et des immunoglobulines actuellement disponibles. Enfin, les cas récents de transmission de la rage par greffe d'organe de donneurs infectés aux USA en 2004 et en Allemagne en 2005, font craindre qu'une telle situation puisse se produire en France.

² Cependant, la récente chaîne de transmission de rage identifiée en France en février 2008 à partir d'un chien rapporté du Maroc pourrait remettre en cause cet état des lieux.

5.2 Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux

Au cours de l'année 2007, le CNRR a reçu et analysé un total de 1153 prélèvements animaux liés à une suspicion de transmission de rage animale à l'homme. Parmi ces prélèvements, deux se sont révélés positifs au laboratoire. Le premier provenait d'une chauve-souris (sérotype commune ou *Eptesicus serotinus*) originaire du département de l'Ille-et-Vilaine (35) et pour laquelle le typage du virus a démontré qu'il s'agissait d'un lyssavirus de génotype 5 (European Bat Lyssavirus type 1 ou EBLV-1) de sous-type b (EBLV-1b), virus isolé majoritairement dans les cas français de rage des chauves-souris insectivores. Le deuxième prélèvement positif était issu d'un chat domestique (*Felis catus*) provenant du département de la Vendée (85) et pour lequel l'analyse génétique de la souche virale a mis en évidence un lyssavirus de génotype 5 sous-type a (EBLV-1a), 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. Le typage des virus a été réalisé et envoyé dans un délai au maximum de 5 jours après réception du prélèvement à l'InVS et à la DGS.

Il est à noter une recrudescence du nombre de diagnostic portant sur des cas de singes (7 au total, principalement des singes magots ou *Macaca sylvanus* dont la moitié importés illégalement du Maghreb ou d'origine indéterminée).

5.3 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 (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. Les responsables du CNRR font d'ailleurs partie i) du comité d'expert OMS sur la rage, ii) du groupe de travail sur le contrôle de la rage en Asie mis en place par l'OMS et iii) du groupe d'experts sur la standardisation et le contrôle des vaccins antirabiques à usage humain.

L'UPRE DyLAH est le coordinateur administratif d'un projet européen FP6/2AP/INCO-MPC2 (acronyme RABMEDCONTROL), qui a débuté en 2006 pour une durée de 3 ans. Ce projet vise à contrôler la rage en Afrique du Nord. Le CNRR est également le coordinateur d'un projet de standardisation biologique des techniques utilisées de 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). Il a pour but 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 interlaboratoire de ces techniques. Ce projet implique 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. A terme, cet essai interlaboratoire sera étendu aux autres pays européens qui le souhaitent, ainsi qu'aux différents partenaires du projet européen RABMEDCONTROL (en particulier l'Italie, l'Espagne et l'Égypte). Ce projet a débuté au cours de l'année 2007

pour une durée de 2 ans. Le CNRR participe également à la mise en place et au développement d'un projet de surveillance, de traitement et d'organisation de la prévention de la rage en Afrique centrale et de l'ouest (acronyme STOPRAGE) également sous forme d'ACIP. Ce projet se propose de mettre en place un réseau de surveillance de la rage humaine et animale en Afrique de l'ouest et du centre, en collaboration avec les Instituts Pasteur de Dakar au Sénégal, de Côte d'Ivoire, de République Centrafricaine et de Paris. Quatre axes majeurs seront 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, le CNRR contribue 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.

5.4 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

5.4.1 Etude de la couverture vaccinale des chiroptérologues

En 2007, 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, voir 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, aucun sérum n'a été reçu en 2007 dans le cadre de cette surveillance.

5.4.2 Développement et standardisation des techniques de diagnostic *intra-vitam* de la rage

La collaboration internationale initiée en 2004 avec les Centres Nationaux de Référence pour la rage situés au Cambodge, à Madagascar, au Maroc et au Sénégal afin de développer et de standardiser dans ces pays les techniques de diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme s'est finalisée fin 2006. Les résultats finaux ont été analysés en 2007. Brièvement, les résultats de cette étude ont permis de standardiser les techniques de diagnostic de la rage entre les différents Instituts participants. L'objectif final de cette étude d'obtenir au moins 20 cas de rage confirmés après nécropsie a été largement dépassé. En effet, un total de 51 patients ont été inclus, dont 32 patients pour lesquels le diagnostic de rage *post-mortem* a pu être établi. Au cours de cette étude, 425 prélèvements biologiques ont été collectés (de type salive, urines, sérum, biopsie de peau et de cerveaux). Après analyses finales des résultats obtenus, cette étude a permis de définir un protocole biologique simple basé sur des prélèvements peu ou pas invasifs et présentant une sensibilité de plus de 98%. Ce protocole apportera un outil pour toute étude visant à évaluer l'incidence réelle de la rage en Afrique et en Asie, que ce soit en diagnostic *ante-mortem* ou en diagnostic *post-mortem* de type rétrospectif. L'apport d'une technique rapide et fiable de diagnostic contribuera aussi à une meilleure prise en charge des malades atteints de rage. Une publication reprenant l'ensemble de ces données est en cours de finalisation.

6 Alertes

Chaque cas de rage diagnostiqué chez l'homme ou l'animal est signifié directement à la DGS, à l'InVS, à la DGAI et à l'Afssa selon une procédure applicable depuis 2002 dans le système qualité du CNRR (procédure RR00055). Cette procédure a démontré son efficacité à de nombreuses reprises, notamment au travers du cas de rage animale identifié en Aquitaine au cours du mois d'août 2004 puis en Vendée en novembre 2007. 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. En particulier, l'identification d'un cas de transmission de rage des chiroptères à un chat en novembre 2007 en Vendée a été l'occasion d'une saisine de la part des Autorités auquel le CNRR a participé (M. Goudal, L. Dacheux et H. Bourhy).

Ce système d'alerte a fonctionné de façon efficace à deux reprises en 2007 pour signaler les deux cas de rage positifs retrouvés pour une chauve-souris et un chat domestique.

7 Activités d'informations, de formation et de conseil

7.1 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 DDSV qui se charge 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 l'année 2007, nous avons atteint 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 : 64% des résultats ont été validés et envoyés dans un délai de 2 jours après réception des échantillons par le CNRR et 98,5% dans un délai de 5 jours. En 2007, le CNRR a relancé une enquête "satisfactions-clients" (faisant suite à trois enquêtes réalisées en 2002, 2003 et 2006) destinée à l'ensemble des LDV et des DDSV. Cette enquête a rencontré un succès important avec un taux de réponse de l'ordre de 80%. L'analyse des données de cette enquête est actuellement en cours. Les résultats permettront ensuite d'identifier clairement à quel correspondant départemental (LVD ou DDSV) le rapport d'essai du diagnostic de rage devait être transmis. Ces résultats seront communiqués en retour à tous les participants.

Le CNRR contribue au Bulletin Epidémiologique Mensuel édité par l'Afssa-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>).

7.2 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 des 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. Pour la première fois en 2007, les données de 2006, de même que celles des années précédentes depuis 1994, 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 CNR 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 suivant : <http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrechr/rage/rage-actualites.html>). Elle est également disponible 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 pdf pour tous les organismes (DDASS, DDSV, 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 septembre 2007, il a été utilisé par plus de 40% des CAR pour saisir leurs données.

Le CNRR a organisée la réunion des CAR qui s'est tenue à l'Institut Pasteur le 7 novembre 2007 (programme en annexe). Cette 5^{ème} réunion des CAR a réuni :

- 37 responsables de centres (dont 1 antenne antirabique)
- 9 personnes des organismes de tutelle (DGS, Afssa-Nancy, InVS, DGAI, ENVA)
- la société Epiconcept
- 10 personnes de l'Institut Pasteur de Paris
- 1 représentant de l'Institut Pasteur du Maroc

Le programme comportait des communications des membres du CNRR, des responsables des CAR de Marseille et de Strasbourg, des responsables de la DGAI ainsi que des ateliers animés par des responsables des CAR, le responsable d'Epiconcept en charge de Voozanoo et des membres du CNRR. Les retours des CAR après cette réunion ont été particulièrement positifs. Elle a permis également une meilleure connaissance entre les différents membres des CAR ainsi que ceux du CNRR. La prochaine réunion est prévue en 2009

7.3 Echange de données au niveau international

Un des directeurs du CNRR est aussi le directeur du Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherches sur la Rage. L'UPRE DyLAH de l'Institut Pasteur a permis un suivi épidémiologique et fondamental

de la rage à la fois au niveau national et international. Les directeurs du CNRR participent chacun dans leur domaine de compétence aux réunions des Comités d'Experts OMS de la rage.

7.4 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: en moyenne 15/jour ouvrable soit 3150/an, réponses par courriel: environ 2000/an; courriers et télécopies: environ 3000/an). Les interrogations par courrier électronique sont faites à l'adresse cnrrage@pasteur.fr. Sont regroupés sous cette adresse les membres du CNR 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 également disponible à l'adresse consrage@pasteur.fr.

Le CNRR est régulièrement consulté par la DGS, l'InVS, la DGAI et l'Afssaps. 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>). Le site Internet sur la rage au sein du site de l'Institut Pasteur (<http://www.pasteur.fr/recherche/rage/>) est animé par le CNRR et l'UPRE DyLAH. Ces sites permettent aussi d'obtenir des informations scientifiques et d'accéder aux principaux sites sur la rage. 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.

7.4.1 Participation à des congrès nationaux et internationaux

Présentations orales :

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

Posters:

- Don't forget rabies when you settle abroad or travel with children. OIE International Conference : Towards the Elimination of Rabies in Eurasia, Paris, OIE Headquarters, 27-30 mai 2007. (Y. Rotivel).
- Retrospectives analysis of 174 humans who received P.E.T. : Rabies immunoglobulin (RIG) and vaccine (M. Goudal, Y. Rotivel, A. Simon de Fantis et D. Van der Vliet). Towards the Elimination of Rabies in Eurasia, OIE Headquarters, Paris, 27-30 mai 2007. (Y. Rotivel).

Autres:

- Meeting VIZIER, FP6 Project :2004-511960, Comparative structural genomics of viral enzymes involved in replication, Agenda 30 month meeting, Marseille, 24-27 avril 2007. (H. Bourhy).
- Meeting VIZIER, FP6 Project :2004-511960, Comparative structural genomics of viral enzymes involved in replication, Agenda 3rd year meeting, Dresde, Allemagne, 3-6 octobre 2007 (H. Bourhy).
- Réunion de coordination du projet RABMEDCONTROL à l'Institut Pasteur d'Alger, "Présentation du WP3 et de la coordination administrative et financière de RABMEDCONTROL", 16-18 avril 2007 (H. Bourhy).

- Réunion des 12 mois de RABMEDCONTROL, Casablanca, MAROC, 4-6 mai 2007. (H Bourhy).
- EMBO Workshop, "RNA viruses : replication, evolution and drug design", Vienne, Autriche, 26-30 août 2007. (H. Bourhy).
- Meeting OMS, Rabies Consultative Group : informal review Meeting, Geneva, 16-17 octobre 2007. (H. Bourhy).

7.4.2 Invitations à des réunions d'experts

- 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).

7.4.3 Enseignement

Cours et formations :

- 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-Salpêtrière) et l'université Paris VII (Faculté Xavier Bichat) (Y. Rotivel).
- 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-Salpêtrière) (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).

Encadrement d'étudiants en thèse de doctorat :

- Mr Alireza Gholami. Préparation de thèse de Doctorat en Biologie (Paris VII) : "Caractérisation des domaines peptidiques de la protéine M des lyssavirus impliquée dans le ciblage mitochondrial et dans l'induction de l'apoptose" (H. Bourhy).

-
- Melle Chiraz TALBI, Université de Monastir, TUNISIE "Biologie et écologie des relations hôte-lyssavirus" (H. Bourhy).
 - Melle Zélie LARDON, Inspecteur de la Santé publique vétérinaire, "Ré-émergence des Lyssavirus chez les chauves-souris : épidémiologie et diagnostic" (H. Bourhy).

Membre de jury de thèse :

- Mlle Tatiana Wittmann, Université H. Poincaré à Nancy, 18 décembre 2007 (H. Bourhy).

Membre de jury d'Habilitation à diriger les Recherches (HDR) :

- Dr Rémi Charrel, Marseille, 21 décembre 2007 (H. Bourhy).

Autres :

- Participation au projet ACIP STOPRAGE: formation du Dr. Edgard Valéry Adjogoua, IP Côte d'Ivoire, décembre 2007 (Y. Rotivel, M. Goudal, L. Dacheux, H. Bourhy).
- Participation, organisation et animation de la journée des Centres antirabiques, Institut Pasteur Paris, 8 novembre 2007

7.4.4 Stagiaires

Le CNRR est chargé de la formation des médecins des centres de traitement antirabiques. Les médecins responsables des CAR doivent réglementairement effectuer un stage de formation (1 journée 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 Hugues Aumaitre, CH St Jean Perpignan (66), 02/02/07
- Dr Mathieu Saada, CH St Jean Perpignan (66), 02/03/07
- Drs Charlotte Biron et Roseline Choquet, CHU Nantes (44), 27/06/07
- Dr André Spiegel, CAR IP Cayenne (973), 06/07/07
- Dr Ségolène Neuville, CH St Jean Perpignan (66), 20/09/07
- Dr Alawad Abdunnasser, CH Chartres (28), 17/10/07 (centre non ouvert à ce jour)
- Dr Jérôme Maslin, CH Toulon (83), 17/12/07.
- Dr Edgard Valéry Adjogoua, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Décembre 2007

Encadrement d'étudiants et de stagiaires scientifiques:

- Dr Olivier Delmas, stagiaire post-doctoral, IP Paris, France
- Dr Blanca Amengual, post-doctorant, Université de Barcelone, Espagne
- Dr Elbia Abdelatif, Institut Pasteur, Alger, ALGERIE (20-31 août 2007)
- Dr Edgard Valéry Adjogoua, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (6 septembre– 7 octobre 2007)
- Dr Ousmane Faye, Pasteur Institut Pasteur, Dakar, SENEGAL (1er nov – 31 décembre 2007)
- Mr Abass Diarra, Laboratoire Central Vétérinaire du Mali, Bamako, MALI (10-21 décembre 2007)

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

8.1 Etudes sur l'évolution et l'adaptation des lyssavirus

Le CNRR possède 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 sont limitées ou incomplètes. Le CNRR a donc finalisé en 2007 le séquençage des génomes complets de différents virus représentatifs de l'ensemble de génotypes du genre *Lyssavirus* (Delmas *et al.*, 2008). Au cours de l'année 2007, le CNRR a également réalisé différentes études phylogéniques afin de déterminer les conditions de diffusion et d'adaptation des lyssavirus suivant les différents hôtes infectés (carnivores sauvages et domestiques, chauves-souris). Ces études ont été réalisées en collaboration avec le département de Biologie de l'Université de Pennsylvanie aux Etats-Unis (Davis *et al.*, 2007).

8.2 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'UPRE 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). En 2007, ces études ont été poursuivies sur la dynamique de la rage dans diverses colonies d'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. Ces études sont réalisées en Espagne en collaboration avec le service d'Ecopathologie de l'Université de Barcelone (Amengual *et al.*, 2007), et ont été étendues en 2006 à la Belgique avec l'Institut Pasteur de Bruxelles.

Enfin la virulence des virus des chauves-souris pour les espèces non-volantes de mammifères, y compris l'homme, reste peu connue. Dans le cadre d'un grand projet de recherche menée dans l'UPRE DyLAH, deux types d'études se sont poursuivies en 2007 : une analyse transcriptionnelle de l'infection par différents génotypes de virus rabiques (notamment ceux de chauves-souris) dans un modèle murin en utilisant la technologie des puces à ADN, et une analyse par protéomique inverse afin d'identifier les interactions entre les protéines virales (en particulier avec la protéine de matrice virale) des différents génotypes de lyssavirus et les protéines de cellules neuronales humaines. Ce type d'études, réalisées en collaboration avec différents laboratoires de l'Institut Pasteur de Paris, 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 d'interactions spécifiques constatées entre les différents génotypes.

8.3 Contrôle de la rage en Afrique du Nord

L'UPRE DyLAH est coordinateur administratif d'un projet européen FP6/2AP/INCO-MPC2 : (acronyme RABMEDCONTROL) d'une durée de 3 ans et qui a débuté en 2006. Il vise 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 donc particulièrement d'actualité dans le contexte épidémiologique actuel. Il est basé entre autre sur une standardisation des structures et modalités nationales de surveillance, sur le recueil de données épidémiologiques, écologiques, virologiques, et socio-culturelles en lien avec la rage. L'objectif final est d'obtenir une image de la dynamique spatio-temporelle de la rage dans ces pays et de proposer des mesures rationnelles d'intervention.

8.4 Collaboration Plate-forme Santé publique 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 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 génération de cette puce à ADN, le CNRR a poursuivi cette collaboration en 2007, notamment en fournissant différentes souches de lyssavirus en contribuant à la mise en place et à la validation de la deuxième génération de cet outil (Berthet *et al.*, 2008).

8.5 Standardisation des techniques de diagnostic de la rage

En 2007, le projet de standardisation biologique des techniques utilisées de diagnostic de la rage (acronyme RAGESTANDBIO) a été initié. Il a 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 interlaboratoire de ces techniques. Ce projet implique initialement 14 Instituts du RIIP (Belgique, Cameroun, Côte d'Ivoire, République Centrafricaine, Madagascar, Sénégal, Algérie, Maroc, Tunisie, Iran, Cambodge, VietNam) situés dans 13 pays différents. A termes, cet essai interlaboratoire sera étendu aux autres pays européens qui le souhaitent, ainsi qu'aux différents partenaires du projet européen RABMEDCONTROL (en particulier Italie, Espagne et Egypte).

Ce projet correspond à une nécessité de standardisation biologique de ces techniques au niveau international. Il représente 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 seront évaluées: la détection d'antigène rabique 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). Il profitera 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. Initié en 2007, ce projet se déroulera sur une période de 2 ans.

8.6 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 soumis sous forme d'ACIP et accepté au cours de l'année 2007. Ce projet, d'une durée de 2 ans, se propose de mettre en place un réseau de surveillance de la rage humaine et animale en Afrique de l'ouest et du centre, en collaboration avec les Instituts Pasteur de Dakar au Sénégal, de Côte d'Ivoire, de République Centrafricaine et de Paris. Quatre axes majeurs seront 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.

8.7 Analyse de l'impact d'une alerte sur l'activité du CNRR et des CAR

Au cours de l'année 2007, une analyse épidémiologique rétrospective des conséquences d'un cas d'importation de la rage canine (exemple du cas de 2004 en Gironde) a été initiée, en collaboration avec le Pr. D. Guillemot (Cerbep, Institut Pasteur). Les objectifs de cette étude sont d'une part de réaliser une analyse descriptive de l'influence d'un cas de rage canine en France, et d'autre part de faire une analyse critique du rôle de l'impact médiatique et de l'organisation de la surveillance de la rage en France.

9 Liste des publications et communications

9.1 Publications nationales

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

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

9.2 Publications internationales

Rotivel Y. Human rabies prophylaxis : basis and new challenges. The Onderstepoort Journal of Veterinary research. Sous presse.

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. Biologicals. 2007 Oct;35(4):297-302.

Feysaguet M, Dacheux L, Audry L, Compoin 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.

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. 2007 Dec 25; [Epub ahead of print].

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 Apr;78(1):37-46.

Warrell MJ, Riddell A, Yu L-M, Phipps J, Diggle L, Bourhy H, Deeks JJ, Fooks AR, Audry L, Brookes SM, Meslin, Moxon R, Pollard AJ, and Warrell DA. A Simplified 4-site Economical Intradermal Post-exposure Rabies Vaccine Regimen: a Randomised Controlled Comparison with Standard Methods (PLOS Neglected and Tropical Diseases, 2008, sous presse).

Delmas O, Holmes EC, Talbi C, Larrous F, Dacheux L, Bouchier C, Bourhy H. Genomic Diversity and Evolution of the Lyssaviruses. PLoS ONE. 2008 (sous presse).

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 (sous presse).

9.3 Communications internationales

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.

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

10 Programme d'activité 2008 et 2009

10.1 Introduction

De par son expérience acquise dans le domaine du diagnostic et de la lutte contre la rage, 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.

10.2 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 de la période 2008-2009 sont le maintien du

niveau d'Assurance-Qualité des résultats donnés ainsi que le perfectionnement des techniques diagnostiques utilisées.

10.2.1 Maintien de la démarche Qualité au CNRR

L'objectif du CNRR est de maintenir voire d'améliorer le niveau de Qualité atteint, notamment au travers la réalisation d'audits Qualité internes et externes (l'audit de surveillance du COFRAC a été réalisé le 9 janvier 2007 et a renouvelé le maintien de cette accréditation). Il est à souligner que l'ensemble des techniques utilisées ou en développement pour le diagnostic *post-mortem* (technique immuno-enzymatique), pour le diagnostic *ante-mortem* (techniques de biologie moléculaire) ou pour le dosage des anticorps antirabiques (séronéutralisation et test ELISA) continueront à être effectuées dans le même contexte d'assurance-Qualité (norme ISO 17025) que celui retrouvé avec les techniques accréditées par le COFRAC.

10.2.2 Amélioration des techniques de diagnostic de la rage

Le projet de standardisation biologique des techniques utilisées de diagnostic de la rage (acronyme RAGESTANDBIO) sera poursuivi au cours de l'année 2008, en collaboration avec les 14 Instituts du RIIP participants (Belgique, Cameroun, Côte d'Ivoire, République Centrafricaine, Madagascar, Sénégal, Algérie, Maroc, Tunisie, Iran, Cambodge, VietNam).

10.2.3 Développement de la surveillance, du traitement et de la prévention de la rage en Afrique de l'ouest et du centre

Le projet de surveillance, de traitement et d'organisation de la prévention de la rage en Afrique centrale et de l'ouest (acronyme STOPRAGE) en collaboration avec les Instituts Pasteur de Dakar au Sénégal, de Côte d'Ivoire, de République Centrafricaine et de Paris sera développé au cours de l'année 2008.

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

L'expérience technique et les nombreuses collaborations nationales et internationales entretenues par le CNRR font de ce centre un maillon essentiel dans la surveillance de la rage en France et dans le processus d'alerte en cas de diagnostic positif. Le récent cas de rage des chauves-souris diagnostiqué chez un chat en Vendée a d'ailleurs confirmé l'efficacité de ce processus d'alerte, comme précédemment lors du cas d'importation survenu en Gironde au cours de l'été 2004 ou du cas de rage humaine survenu à Lyon chez un enfant contaminé au Gabon en 2003.

10.3.1 Processus d'alerte en cas de diagnostic positif

Il existe depuis 2002 une procédure applicable en cas de confirmation de la suspicion de rage humaine, chiroptère ou animal importé qui a déjà démontré son efficacité à de nombreuses reprises. Lors de la survenue de cas de rage posant des problèmes particuliers de prise en charge, le CNRR en collaboration avec les autres instances concernées continuera à appliquer dans la période 2008-2009 des mesures d'urgence mises en place, 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,
- la communication d'informations adaptées au grand public et à la presse.

Une adresse courriel unique pour le CNRR (cnrrage@pasteur.fr) permet de joindre de manière certaine un des responsables du CNRR. Enfin deux téléphones portables assurent la possibilité de joindre un responsable du CNRR de manière quasi-continue. Notre expérience suite au cas d'importation en Aquitaine, et à celui plus récent de Seine-et Marne a démontré l'efficacité de ce système.

10.3.2 Coordination entre le CNRR et les CAR

Les responsables du CNRR continueront à assurer 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 tous les conseils techniques qui peuvent leur être nécessaires. Cette action de conseil est aussi exercée envers les ressortissants français contaminés à l'étranger, en coopération avec les structures médico-hospitalières locales. Cette coordination permet un ajustement de la thérapeutique au niveau national face à une situation épidémiologique nouvelle.

Une journée de formation est obligatoire pour tous les médecins responsables des CAR (circulaire ministérielle DGS/AP/2 N°1239, Note du 15 janvier 1987). De fait, cette journée continue d'être proposée par le CNRR à l'ensemble des médecins de CAR.

Il est proposé de continuer l'organisation de rencontres des CAR. Cinq réunions des CAR ont déjà été organisées (1989, 1994, 2003, 2005 et la dernière en novembre 2007). La prochaine journée est prévue en 2009.

10.4 Evaluation des risques, des thérapeutiques, recommandations

10.4.1 Mesures générales

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 une priorité pour la période 2008-2009. Cette information 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.

10.4.2 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 de la période 2008-2009, 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.

10.4.3 Cas particulier de la prévention de la rage transmise par greffe d'organe

Des cas de rage humaine sont survenus à la suite de transplantation d'organes aux USA en 2004 (Srinivasan A *et al.*, 2005) et en Allemagne en 2005 (Rabies Bulletin Europe, N°3, et Hellenbrand W *et al.*, 2005). Ces cas survenus à la suite de transplantation d'organes tels que le foie, le rein, les poumons, le pancréas, ou de tissu artériel doivent conduire à une réflexion sur la sécurité en matière de greffes d'organes concernant les lyssavirus. L'accent doit être mis dans un premier temps sur la sélection médicale rigoureuse des dossiers et l'interrogatoire des familles. Le CNRR attire l'attention des autorités de Santé sur ce risque en France et propose d'en discuter les modalités de contrôle. L'élaboration d'une grille d'évaluation des risques comportant les points majeurs à considérer pour écarter les risques de rage mais aussi d'autres types de pathologie infectieuse d'importation faciliterait la décision médicale. Enfin, pour certains cas, l'élimination de la suspicion pourrait être réalisée au laboratoire à partir de prélèvements du donneur dans un délai compatible avec les greffes et les contraintes de fonctionnement du CNRR.

10.4.4 Contribution à la surveillance européenne et internationale

L'UPRE DyLAH est coordinateur administratif d'un projet européen FP6/2AP/INCO-MPC2 (acronyme RABMEDCONTROL) pour une durée de 3 ans à partir de 2006. Ce projet vise à contrôler la rage en Afrique du Nord. Le CNRR est également coordinateur d'un projet de standardisation biologique des techniques utilisées dans le diagnostic de la rage (acronyme RAGESTANDBIO) au sein des laboratoires de référence pour la rage situés dans les Instituts du RIIP. Ce projet, débuté en 2007 pour une période de 2 ans, implique initialement 14 Instituts du RIIP (Belgique, Cameroun, Côte d'Ivoire, République Centrafricaine, Madagascar, Sénégal, Algérie, Maroc, Tunisie, Iran, Cambodge, VietNam) et sera étendu à terme aux autres pays européens qui le souhaitent.

Le CNRR participe également au projet de surveillance, de traitement et d'organisation de la prévention de la rage en Afrique centrale et de l'ouest (acronyme STOPRAGE) en collaboration avec les Instituts Pasteur de Dakar au Sénégal, de Côte d'Ivoire et de République Centrafricaine. Initié fin 2007, ce projet se déroulera sur une période de 2 ans.

Une étude séro-épidémiologique de la persistance des anticorps antirabiques au sein de populations exposées aux chauves-souris vampire (*Desmodus rotundus*) va être initiée par le CNRR (groupe Rage-Réseau) en 2007 au Brésil pour une période de 3 ans, en collaboration avec la société Sanofi-Pasteur (promoteur de l'étude) et différentes institutions au Brésil (notamment la faculté de Médecine de l'Université de Bélem, l'Institut Evandro Chagas de Bélem et le Centre des zoonoses de Sao Paulo).

11 Conclusion

11.1 Importance de l'activité du CNRR en santé publique

Le CNRR analyse les prélèvements d'animaux suspects de contamination humaine et organise la formation et l'information des différents partenaires impliqués dans la prophylaxie de la rage chez l'homme. Le CNRR est le coordinateur au niveau national de la surveillance de la rage humaine en France. Il participe au développement de nouvelles techniques de diagnostic ainsi qu'à la caractérisation de nouveaux isolats de rage.

11.2 Importance de l'activité du CNRR à l'échelle internationale

Les techniques développées au CNRR sont maintenant appliquées dans plusieurs pays et de nombreux stagiaires étrangers viennent les apprendre. Le CNRR est aussi très souvent sollicité par des organismes internationaux telle l'OMS pour des expertises de réactifs ou de vaccins de référence dans le cadre d'études collaboratives internationales et pour des missions d'aide à des structures de surveillance de la rage à l'étranger.

11.3 Evolution de l'épidémiologie de la rage

L'épidémiologie de la rage en France a profondément changé au cours des quinze dernières années. L'éradication de la rage des animaux terrestres non-volants a été obtenue en 1998. Cependant, l'importation illicite d'animaux en provenance de zones d'enzootie fait courir un risque non seulement aux propriétaires d'animaux, mais aussi à toutes les personnes et aux animaux en contact.

Le risque de rage chez le voyageur et l'expatrié est particulièrement présent, qu'il soit lié à des animaux rencontrés dans le pays d'accueil ou bien aux animaux domestiques du voyageur ou de l'expatrié lui-même. A la suite du dernier cas de rage humaine survenu en 2003 chez un enfant infecté au Gabon, un rapport du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France a été publié en 2004 « Recommandations relatives à la conduite à tenir dans l'entourage d'un cas de rage humaine en France ». C'est dans ces cas d'exposition particulière et prévisible que la vaccination antirabique avant exposition peut être proposée.

La rage des chiroptères présente sur tout le territoire français constitue un risque qui doit être présent à l'esprit de tous ceux qui sont impliqués dans la prophylaxie de la rage humaine. Le rapport du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France est disponible sur le site du Ministère de la Santé. Les CAR doivent être particulièrement au fait de ce risque, surtout dans les populations de chiroptérologues amateurs réunies en associations actives pour la sauvegarde des chauves-souris et particulièrement exposées au risque de morsure. De plus, le cas récent de rage des chiroptères identifié chez un chat domestique en Vendée met au premier plan le risque de transmission de cette rage aux carnivores domestiques, voire à l'homme.

Les personnes sont actuellement exposées à de nombreux génotypes et variants des lyssavirus que ce soit sur le territoire français ou lors de voyages. La plupart de ces nouveaux génotypes sont des virus des chiroptères et beaucoup ont été isolés chez l'homme, à l'autopsie (virus Duvénhage en Afrique du Sud, virus EBLV en Europe centrale...).

12 Faits marquants en 2007

Diagnostic de rage positifs sur deux chauves-souris reçues au CNRR

Parmi les 1153 prélèvements reçus au CNRR pour diagnostic de rage, deux se sont révélés positifs au laboratoire. Le premier provenait d'une chauve-souris (sérotype commune ou *Eptesicus serotinus*) originaire du département de l'Ille-et-Vilaine (35) et pour laquelle le typage du virus a démontré qu'il s'agissait d'un lyssavirus EBLV-1b, majoritairement isolé dans les cas français de rage des chauves-souris insectivores. Le deuxième prélèvement positif était issu d'un chat domestique (*Felis catus*) provenant du département de la Vendée (85), présentant un tableau clinique de rage et pour lequel un virus EBLV-1a a été isolé (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.

Recrudescence de demandes de diagnostic de rage sur des primates non humains

Comme l'année précédente, un total de 7 singes, principalement des singes magots ou *Macaca sylvanus*, ont été reçus au CNRR pour diagnostic de rage. La moitié de cet effectif correspondait à des animaux importés illégalement du Maghreb ou d'origine inconnue.

Accréditation par le COFRAC (norme ISO 17025) du CNRR

Suite à l'audit de surveillance effectué par le COFRAC le 9 janvier 2007, l'accréditation du CNRR (N° d'accréditation 1-1692, référentiel ISO 17025) a été maintenue pour la réalisation des techniques de détection d'antigène rabique 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.

Organisation de la 5^{ème} réunion des CAR

Le CNRR a organisée la réunion des CAR qui s'est tenue à l'Institut Pasteur le 7 novembre 2007 (programme en annexe). Cette 5^{ème} réunion des CAR a réuni près de 60 personnes, dont 37 responsables de centres (dont 1 antenne antirabique) et 9 personnes des organismes de tutelle (DGS, Afssa-Nancy, InVS, DGAI, ENVA).

13 Annexes (à diffuser)

Tableau V: Nombre de prélèvements par espèce reçus au CNRR en 2007.

(Tous ces animaux proviennent de France métropolitaine)

ESPECES	NOMBRE RECU	POSITIFS
ANIMAUX DOMESTIQUES		
BOVIN	13	
CAPRIN	1	
CHAT	379	1
CHIEN	598	
EQUIN	1	
FURET	11	
OVIN	2	
ANIMAUX SAUVAGES		
BELETTE	1	
BLAIREAU	1	
CHAT SAUVAGE	7	
CHEVREUIL	2	
FOUINE	7	
LOUP	1	
LOUTRE	1	
RENARD	32	
SANGLIER	1	
SINGE	3	
INSECTIVORES		
CHAUVE-SOURIS	15	1
RONGEURS et LAGOMORPHES		
ECUREUIL	10	
HAMSTER	1	
LAPIN	2	
RAT	13	
RONGEURS DIVERS	1	
SOURIS	1	
TOTAL	1 104	2

Tableau VI: Répartition des animaux provenant de France Métropolitaine reçus au CNRR en 2007.

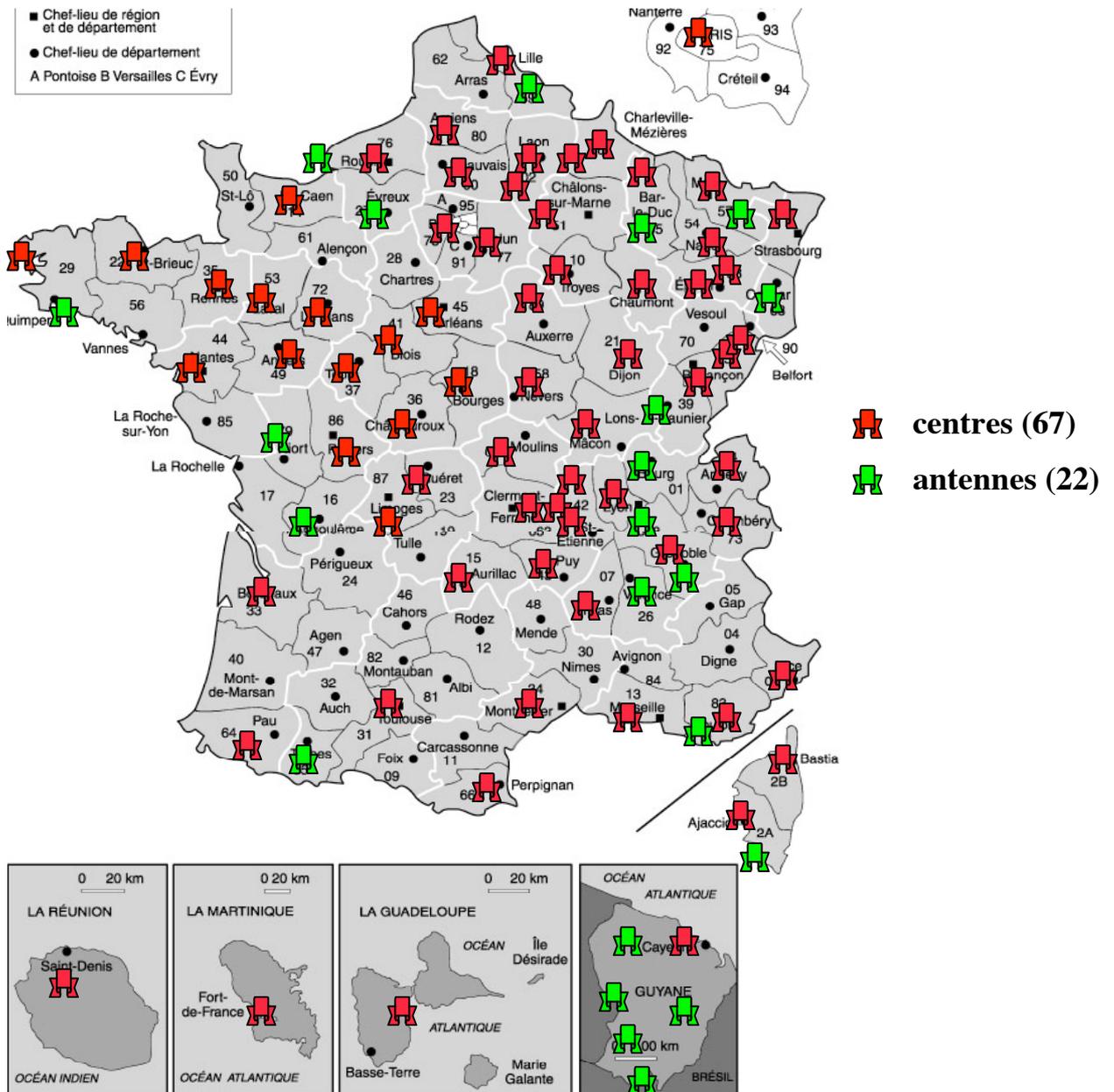
DEPARTEMENTS	ANIMAUX DOMESTIQUES		ANIMAUX SAUVAGES	
	NEGATIFS	POSITIFS	NEGATIFS	POSITIFS
01 AIN	26		1	
02 AISNE	23		0	
03 ALLIER	14		2	
04 ALPES DE HAUTE PROVENCE	4		0	
05 HAUTES-ALPES	2		3	
06 ALPES-MARITIMES	12		0	
07 ARDECHE*	9		1	
08 ARDENNES	6		0	
09 ARIEGE	3		1	
10 AUBE	18		0	
11 AUDE	2		2	
12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

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

Tableau VI (suite).

DEPARTEMENTS	ANIMAUX DOMESTIQUES		ANIMAUX SAUVAGES	
	NEGATIFS	POSITIFS	NEGATIFS	POSITIFS
45 LOIRET	10		3	
46 LOT	3		0	
47 LOT & GARONNE	14		1	
48 LOZERE	1		1	
49 MAINE & LOIRE	16		1	
50 MANCHE	9		0	
51 MARNE	2		0	
52 HAUTE-MARNE	6		0	
53 MAYENNE	4		1	
54 MEURTHE-ET-MOSELLE	32		4	
55 MEUSE	3		1	
56 MORBIHAN	21		0	
57 MOSELLE	27		2	
58 NIEVRE	4		0	
59 NORD	24		1	
60 OISE	10		4	
61 ORNE	15		1	
62 PAS-DE-CALAIS	10		0	
63 PUY-DE-DOME	8		2	
64 PYRENEES ATLANTIQUES	12		0	
65 HAUTES PYRENNES	7		0	
66 PYRENEES ORIENTALES	10		0	
67 BAS-RHIN	11		1	
68 HAUT-RHIN	18		9	
69 RHONE	12		2	
70 HAUTE-SAONE	3		1	
71 SAONE & LOIRE	20		3	
72 SARTHE	8		0	
73 SAVOIE	16		0	
74 HAUTE-SAVOIE	18		0	
76 SEINE-MARITIME	4		1	
79 DEUX-SEVRES	12		0	
80 SOMME	3		1	
81 TARN	6		0	
82 TARN & GARONNE	4		0	
83 VAR	15		3	
84 VAUCLUSE	20		0	
85 VENDEE	18	1	2	
86 VIENNE	12		0	
87 HAUTE-VIENNE	11		1	
88 VOSGES	7		0	
89 YONNE	9		1	
90 TERRITOIRE DE BELFORT	4		0	
REGION PARISIENNE :				
75 PARIS	12		0	
77 SEINE & MARNE	35		1	
78 YVELINES	19		2	
91 ESSONNES	4		1	
92 HAUTS DE SEINE	12		1	
93 SEINE ST-DENIS	12		1	
94 VAL DE MARNE	24		0	
95 VAL D'OISE	12		1	
TOTAL	1 038	1	91	1

Figure 4 : Répartition en France des Centre Antirabiques et de leurs antennes



Programme de la Vème réunion des Centres Antirabiques du 7 novembre 2007

V^{ème} REUNION DES CENTRES ANTIRABIQVES

AMPHITHEATRE Jacques MONOD

INSTITUT PASTEUR, 25 rue du Docteur Roux - 75015 PARIS

➤ **9H-9H30 Accueil des participants**

➤ **9H30-9H45**

La surveillance de la rage humaine et de la prophylaxie de la rage humaine en France – Bilan et perspectives

Y. ROTIVEL

➤ **9H45-10H20**

Surveillance d'un animal mordeur : aspects pratiques pour les CAR
Situation épidémiologique de la rage

H. BOURHY
L. DACHEUX

➤ **10H20-10H45**

Immunoglobulines antirabiques : indications, mode d'emploi,
bilan rétrospectif du Centre antirabique de l'Institut Pasteur (2005 & 2006)

M. GOUDAL

∞ *P A U S E* ∞

➤ **11H10-11H30**

Recommandations et pratiques : une prise de conscience des écarts

A. STRADY

➤ **11H30-11H50**

Expérience du Centre antirabique de Marseille

P. GAUTRET

➤ **11H50-12H20**

Point sur l'identification des chiens et l'évolution de la réglementation des chiens mordeurs

J-O. LE GAL
R. RAFFIN
(DGAL)

➤ **12H20-12H45**

Discussion

➤ **12H45-14H00**

∞ *D E J E U N E R* ∞

➤ **14H00-14H40**

VOOZANOO : Point et Perspectives

E. SEVIN
C. HOMMEL

➤ **14H40-15H20**

Cas cliniques

M. ROY
E. PICHARD

➤ **15H20-16H00**

Evolution des pratiques en fonction de l'épidémiologie

J.P. STAHL
J.P. LEROY

➤ **16H00-16H15**

Questions diverses

➤ **16H15-16H30**

Conclusions et perspectives

M. ELIASZEWICZ
(Directrice Médicale de l'IP)

RESUME DU RAPPORT D'ACTIVITE 2007 DU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE POUR LA RAGE

Activités de diagnostic du CNRR

- Analyse de 1153 prélèvements animaux suspects de contamination humaine.
- Analyse de 21 suspicions d'encéphalite rabique chez l'homme.
- Réalisation de 279 contrôles d'anticorps (sérums et LCR) chez des individus exposés professionnellement, des patients en cours de traitement et des malades.
- Typage de 240 isolats de rage.
- Recherches sérologiques sur 400 sérums de chauves-souris.
- Distribution de 5 souches virales (sous forme d'ARN total).

Mission de surveillance épidémiologique et de conseil

- Analyse des données concernant les consultations des CAR en France. Les données intégrales seront disponibles courant juin 2008 et regroupées dans un Bulletin envoyé aux organismes de tutelle et à tous les partenaires du CNRR.
- Selon les analyses préliminaires, stabilisation de l'activité des CAR en termes de fréquentation et une tendance à la baisse des traitements mais augmentation de 11% du nombre de consultants au CAR de Paris par rapport à 2006
- Réponses aux demandes de renseignements, conseils et résultats biologiques émanant de personnes mordues, de médecins, de vétérinaires praticiens, de biologistes, de CAR ainsi que des DDSV.
- Organisation de la V^{ème} réunion des CAR le 7 novembre 2007 à l'Institut Pasteur de Paris.

Conséquences en santé publique

- Identification d'un cas de rage des chauves-souris chez un chat domestique en Vendée (85), retrouvé infecté par un virus EBLV-1a. Il s'agit du premier cas identifié en Europe chez un carnivore domestique. Cet épisode rappelle le risque de transmission de la rage des chauves-souris chez les animaux domestiques et l'homme.
- L'absence d'identification d'une proportion importante des animaux suspects de contamination reste un problème important, les cas erratiques de rage animale étant un danger réel.

Aboutissement 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 surveillance réalisé le 9 janvier 2007.

Apports des activités de recherche

- Conséquences en santé publique de l'infection des chauves-souris par les lyssavirus.
- Etude du phénomène d'adaptation à l'hôte qui conditionne l'apparition de cycles épidémiologiques de la rage chez de nouvelles espèces animales.