

RAGE

C. Strady, C. Rapp, P. Tattevin
Groupe de travail Rage HCSP
DESC 2018

6 juillet 1885

-

2018



DEFINITION

- Encéphalomyélite virale « presque » toujours mortelle pour l'homme.
- Zoonose accidentellement transmissible à l'homme.
- Transmise surtout par la salive au cours de morsures ou griffades.
- Délai d'incubation long : de 20 à 90 jours (parfois plus long)

VIROLOGIE

- *Famille:* Rhabdoviridae - *Genre:* Lyssavirus.
- *Génotypes:*
 - 1 Rage
 - 2 Lagos Bat
 - 3 Mokola
 - 4 Duvenhage
 - 5 European Bat Lyssavirus 1
 - 6 European Bat Lyssavirus 2
 - 7 Australian Bat Lyssavirus
 - + 4 autres souches (chiroptères en Asie Centrale) + 4 autres souches en cours de classification
- *Structure:*
 - ARN monocaténaire et enveloppe glycoprotéique

Les Lyssavirus

Nom	Génotype	Distribution géographique	Réservoirs	Hôtes secondaires / «culs de sac» épidémiologiques	Cas Humains	Protection vaccinale
Rage classique	1	Partout sf (Japon, Australia, Hawai, etc.) and Europe Ouest.	Chien, carnivores sauvages, chauves souris dans les Amériques	Humains, carnivores, herbivores (bétail, chevaux)	55 000/an (98% par morsure de chien)	Oui
LBV	2	Afrique	Chauves souris frugivores (ex. Roussettes)	Carnivores : chats, chiens, mangoustes	Jamais décrit	Non
MOKV	3	Afrique	Inconnu	Humains, chats, musaraignes, chiens, rongeurs	1 confirmé, 1 suspect	Non
DUVV	4	Afrique	Chauves souris insectivores (genre <i>Miniopterus</i>)	Humains	3	Très partielle
EBLV-1	5	Europe	Chauves souris insectivores (genre <i>Eptesicus, etc.</i>)	Humains, Chats, Moutons, Martes	1 confirmé and 2 suspects	Partielle
EBLV-2	6	Europe	Chauves souris insectivores (genre <i>Myotis, etc.</i>)	Humains	2	Partielle
ABLV	7	Australie	Chauves souris frugivores ou insectivores (espèces locales)	Humains	2	Partielle
ARAV	Non class.	Asie Centrale (Kirghizistan)	Chauves souris insectivores (genre <i>Myotis</i>)	?	Jamais décrit	Partielle
KHUV	Non class.	Asie Centrale (Tadjikistan)	Chauves souris insectivores (genre <i>Myotis</i>)	?	Jamais décrit	Partielle
IRKV	Non class.	Sibérie	Chauves souris insectivores (genre <i>Murina</i>)	?	Jamais décrit	Partielle
WCBV	Non class.	Caucase	Chauves souris insectivores (genre <i>Miniopterus</i>)	?	Jamais décrit	Non

Source : Institut Pasteur

La rage humaine dans le monde

- Nombre de DC annuels : 59000 cas /an
 - enfants +++
 - Chien >99%
 - + de 95 % des DC en Afrique et Asie (Indes, Chine, Bali)
 - 80% des DC en zone rurale (cf accès aux soins)
 - 15 Millions TPE/an : estimation de 327 000 cas évités
- Sous-notification :
 - DC à domicile
 - DC non reconnus
 - DC non confirmés au laboratoire
 - DC non déclarés

Source : OMS



World Health Organization

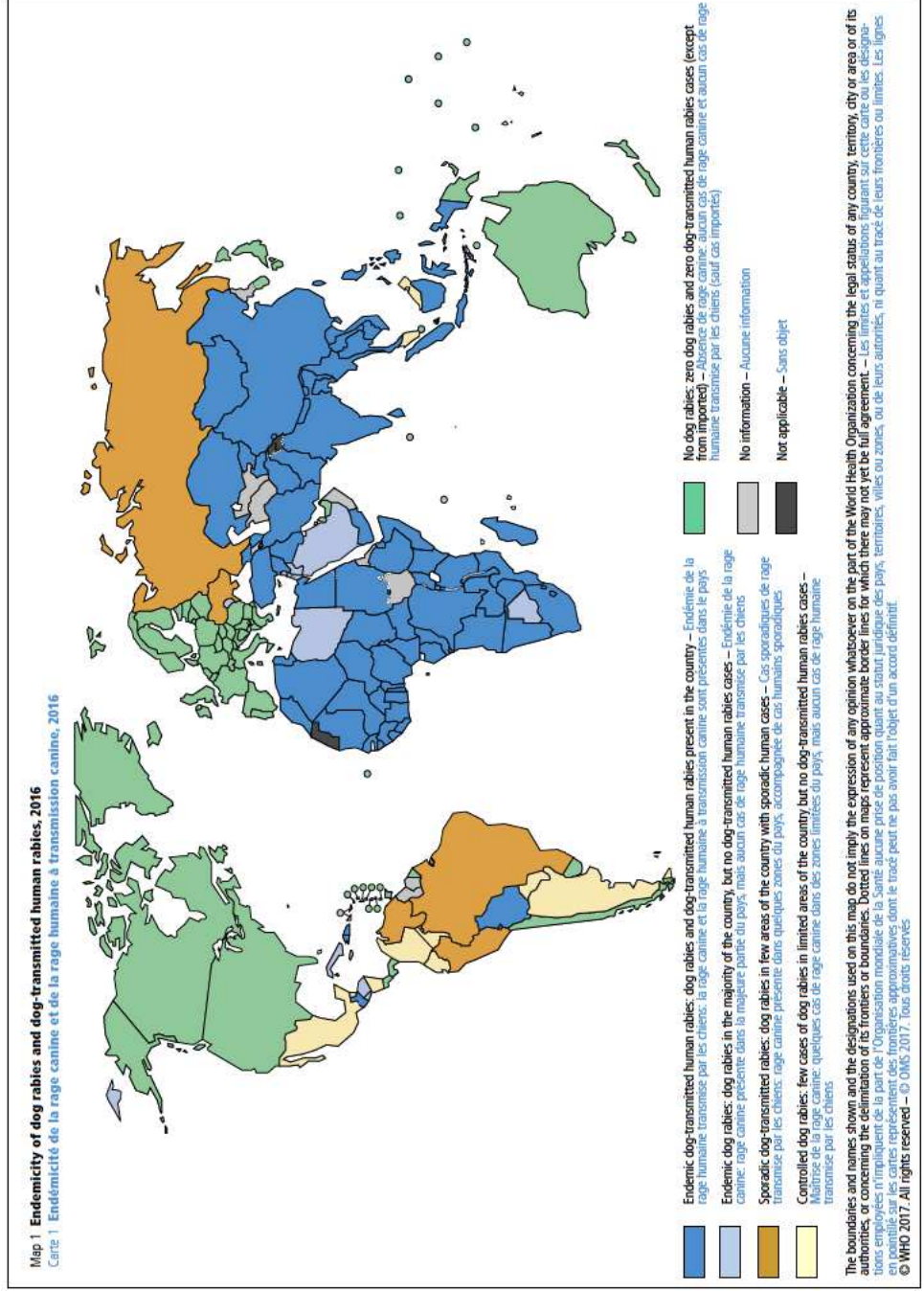
Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

Organisation mondiale de la Santé

17 FEBRUARY 2017, 92th YEAR / 17 FÉVRIER 2017, 92^e ANNÉE

No 7, 2017, 92, 77–88

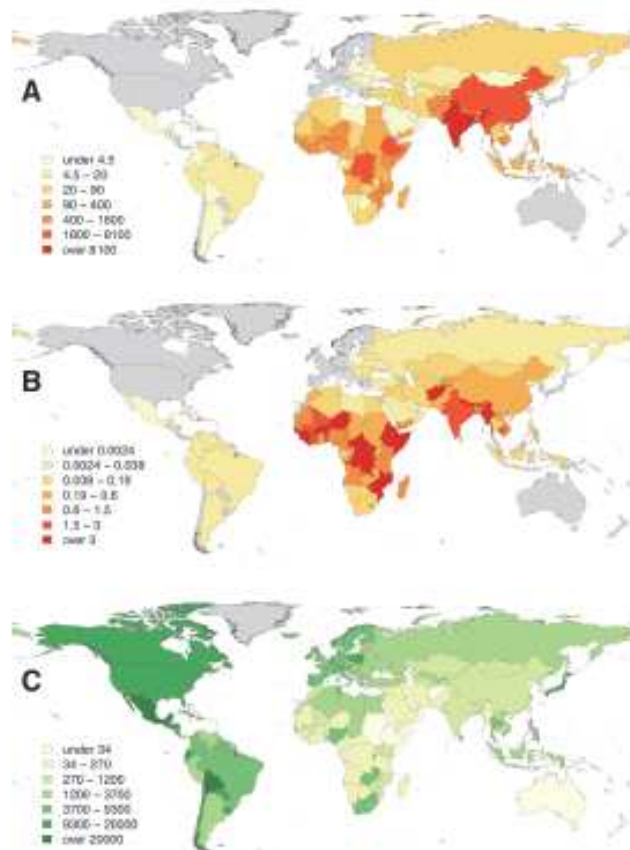
<http://www.who.int/wer>



RESEARCH ARTICLE

Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies

Katie Hampson^{1*}, Laurent Coudeville², Tiziana Lembo¹, Maanana Sambo³.



Nombre de cas humains

Incidence cas humains

Vaccination des chiens

Fig 3. The distribution of the global burden of rabies: A) human rabies deaths, B) per capita death rates (per 100,000 persons), and C) expenditure on dog vaccination (per 100,000 persons). Countries shaded in grey are free from canine rabies.

doi:10.1371/journal.pntd.0003709.g003

Rabies Update for Latin America and the Caribbean

Marco A.N. Vigilato,

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 19, No. 4, April 2013

Table. Cases of human rabies in 10 countries in Latin America and the Caribbean, 2010–2012*

Country	Rabies transmitted by other animals			Rabies transmitted by bats			Rabies transmitted by dogs			Total
	2010	2011	2012†	2010	2011	2012†	2010	2011	2012†	
Bolivia	0	0	1‡	0	0	0	0	5	1	7
Brazil	1§	0	2‡§	1	0	1	1	2	2	10
Colombia	3¶	0	0	1	0	0	0	0	0	4
Ecuador	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12
Guatemala	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
Haiti	0	0	0	0	0	0	1	13	2	16
Honduras	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Mexico	0	1#	0	4	2	0	0	0	0	7
Peru	0	0	0	13	19	10	1	1	2	46
Dominican Republic	0	0	0	0	0	0	3	0	2	5
Total	4	1	3	19	33	11	6	24	10	111

Amériques : réduction de 90% des DC humains depuis 1983 (OMS)



Organisation mondiale de la Santé

La Thaïlande sur la voie de l'élimination de la rage d'ici à 2020

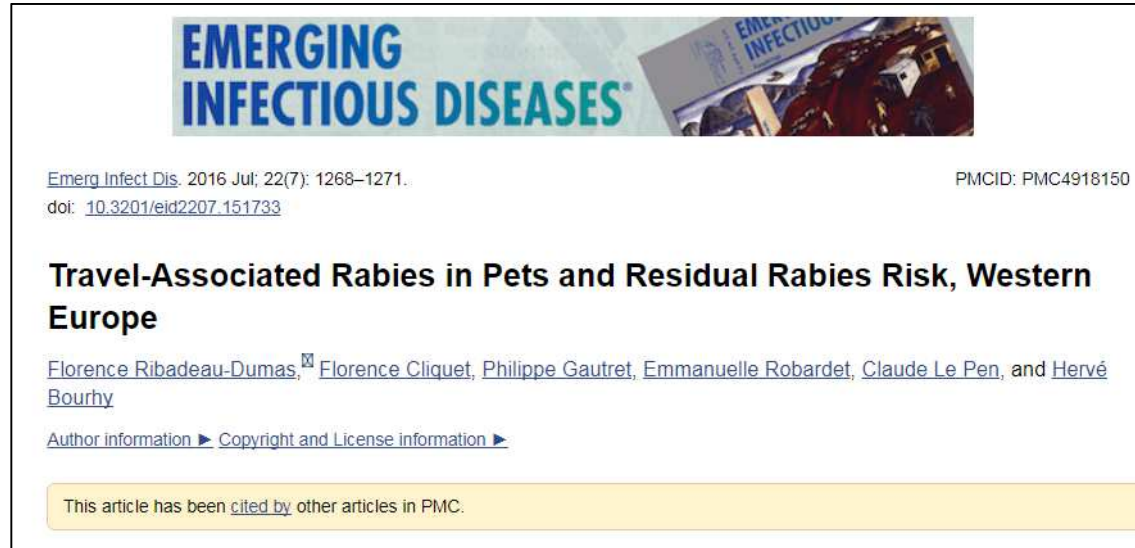
Septembre 2017

Grâce à la vaccination en masse des chiens et en améliorant l'accès à la prophylaxie antirabique, la Thaïlande a réduit de plus de 90% le nombre de cas de rage humaine depuis les années 1980.

2016: the beginning of the end of rabies?



- Objectif 2030
- La rage canine +++ campagne de vaccination chez les chiens (objectif)
- Organisation, plan lutte concerté entre pays, stock de vaccins canins et humains



- En 2015, l'Europe de l'Ouest est déclarée indemne de rage chez les mammifères non volants
- Les données de surveillance de 2001–2013 indiquent que le risque résiduel de rage n'est pas nul du fait de l'importation d'animaux provenant de pays d'enzootie (Maroc en particulier)

La rage en France

- Autochtone

plus de cas de rage « vulpine » depuis janvier 1999, dernier cas le 24/12/1998 sur un chat à la frontière allemande.

En 2007 , chat domestique + en vendée à EBL1-a

La France métropolitaine est officiellement déclarée libre de rage des mammifères terrestres non volants depuis 2010 (OIE)

- Importée

- un chien à Nîmes en 1998, probablement importé d'Afrique
- un chien en Gironde en Mai 2001, importé du Maroc
- un chien en Seine Saint Denis en Septembre 2002, importé du Maroc
- Un chien dans le Morbihan en Février 2004 ayant séjourné au Maroc
- Un chien en Gironde en Mai 2004 ayant séjourné au Maroc
- Un chien en Gironde en Août 2004, importé du Maroc

La rage en France

- 2008 : 3 cas de rage canine :
 - 02/2008 : Chien importé du Maroc. **Transmission secondaire de 2 cas.**
Perte su statut pays indemne de rage selon OMS
 - 04/2008 : chien importé de Gambie dans le Var (via Belgique)
 - 11/2008 : Isère (adopté sur parking à Malaga)
- +.....

Rage des chiroptères

Europe

- Sérotine commune
 - 24 cas Français (1989-2005)
 - 2 génotypes viraux en Europe
 - 4 décès

USA

- 53% des cas de rage humaine (1980-1996)

Amérique du Sud

- Problème émergent ont Guyanne



La rage des Chiroptères (1)

<i>ANNEE</i>	<i>CAS</i>	<i>DEPARTEMENT</i>	<i>ESPECE</i>	<i>GENOTYPE</i>
1989	2	54, 54	sérotines	EBL 1
1995	1	18	sérotine	EBL 1
1997	1	54	sérotine	EBL 1
1998	1	29	sérotine	EBL 1
1999	1	30	roussette	Lagos bat
2000	4	03, 29, 29, 52	sérotines	EBL 1
2001	3	03, 29, 54	sérotines	EBL 1
2002	2	03, 23	sérotines	EBL 1
2003	2	49, 81	sérotines	EBL 1
2004	4	17, 18, 23, 56	sérotines	EBL 1

La rage des Chiroptères (2)

Tout le territoire (EBL 1-a et 1-b)

2005 : 5

2006 : 3

2007 : 3

2008 : 4

2009 : 11

2010 : 6

+.....



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Médecine et maladies infectieuses 34 (2004) 551–560

Médecine et
maladies infectieuses

<http://france.elsevier.com/direct/MEDMAL/>

Revue générale

La rage humaine en France en 2004 : état des lieux et prise en charge

Human rabies in France in 2004: update and management

H. Peigue-Lafeuille ^{a,*}, H. Bourhy ^b, D. Abiteboul ^c, J. Astoul ^d, F. Cliquet ^e, M. Goudal ^b,
S. Lerasle ^f, A. Mailles ^g, M.C. Montagne ^h, I. Morer ⁱ, Y. Rotivel ^b, D. Floret ^j

La rage humaine en France

- Dernier cas de rage autochtone : 1924
- **20 cas de rage importée entre 1970 et 2003 :**
 - 18 hommes
 - 10 enfants <10ans dont 8 enfants < 5 ans
 - Chien à l'origine de la contamination (17/20)
 - Maghreb n=8 ; Afrique noire n=8, Egypte n=2 ; Mexique n=1 ; Inde n=1
 - Traitement post exposition n=4 (incomplet)
- 1 cas en Guyanne en 2008 (souche desmodine)
- 1 cas DCD en Ile de France au retour du Mali en 2014
- 1 expatriée de 25 ans DCD au Cambodge en 2015
- 1 en enfant de 10 ans au retour du Sri Lanka en 2017

Rage humaine et voyage

- 2002-2012 :
 - 22 cas de rage humaine au retour de voyage publiés (20 en Europe et USA, 1 à Taiwan et 1 au Japon)
 - Homme +++, 2 enfants
 - Morsure de chiens dans tous les cas sauf 1 chauve souris
 - 3 cas pour des séjours < 15 jours
 - 12 au retour d'Asie, 7 d'Afrique, 3 Amérique latine

Risque morsure et voyage

- Méta analyse :
 - 6,6 exposition à animal à risque pour 1000 voyageurs / 1mois

Steffen J Travel Med 2008

- Données du réseau Géosentinel :
 - 300 blessures animales, 2/3 cas en Asie
 - 50% de chiens, 21% singes, 8% de chats
 - 50% pour séjour < 1 mois
 - FdR : voyage touristique, femme et <15 ans

Gautret P, Vaccine 2007

4 contextes à risque en France

1. L'importation illégale d'animaux ne respectant pas les exigences sanitaires



2. L'exposition en zone d'enzootie et la déclaration de la maladie au retour (ex :2014,2017)



3. L'exposition à un chiroptère en France métropolitaine



4. L'exposition à la rage desmodine par des chauves - souris ou des animaux domestiques (chiens) en Guyane



Prophylaxie post - exposition au risque rabique : Recommandations Françaises



Pr C. RAPP
Membre de la commission MIME du HCSP
au nom du Groupe de travail rage du HCSP

Institut Pasteur, le 06/12/2017

Saisine du HCSP 2016

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ Paris le - 4 OCT. 2016

Sous-direction Veille sécurité sanitaire
Bureau VSS 1
Tél. 01 40 56 64 04
christine.ortmans@sante.gouv.fr
pégase : D-16-24921

Paris, le

Monsieur le Président du
Haut Conseil de Santé Publique
18 Place des cinq martyrs du Lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de Santé Publique concernant le traitement prévention post exposition de la rage

Proposer des recommandations en matière de traitement antirabique après exposition (TPE) adaptées à la situation épidémiologique actuelle

Groupe de travail TPE Rage HCSP 2016

- **Pilotes HCSP : P. Tattevin / C. Rapp**

CNR Rage : H. Bourhy, P. Parize

CTV : D. Floret

SPF : A. Mailles

Infectiologues et praticiens de CAR : T. May, P. Gautret, C. Strady

ANSES : F. Cliquet

Direction générale de l'agriculture : A. Troyano-groux

ANSM : I. Morer, S. Franco

HCSP : C. Chidiac

HCSP : Dr MF. Dacremont

Auditions DGS : C. Ortman, C. Dugelay



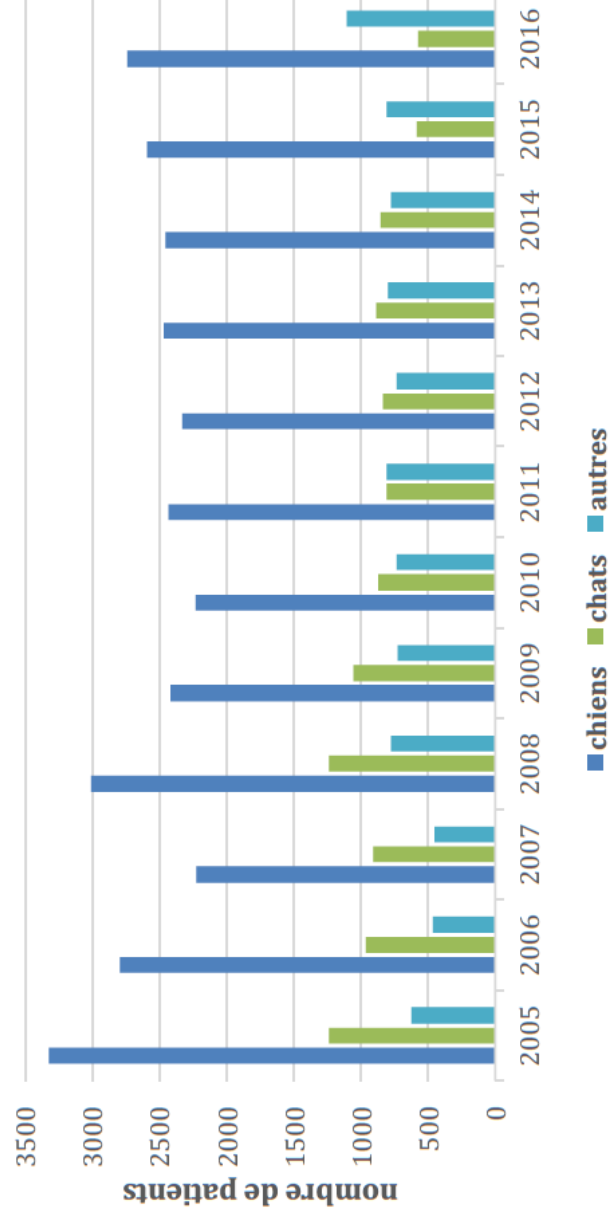
BULLETIN SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET LA PROPHYLAXIE DE LA RAGE HUMAINE EN FRANCE

Bulletin n° 35 – Année 2016

Centre National Référence de la Rage*

Directeur du CNR : Hervé Bourhy

Figure 6 : Evolution du nombre de traitements en post-exposition en fonction du type d'exposition (2005-2016)



Analyse des pratiques de TPE en France

Paradoxe français : risque rabique faible mais TPE stable ...

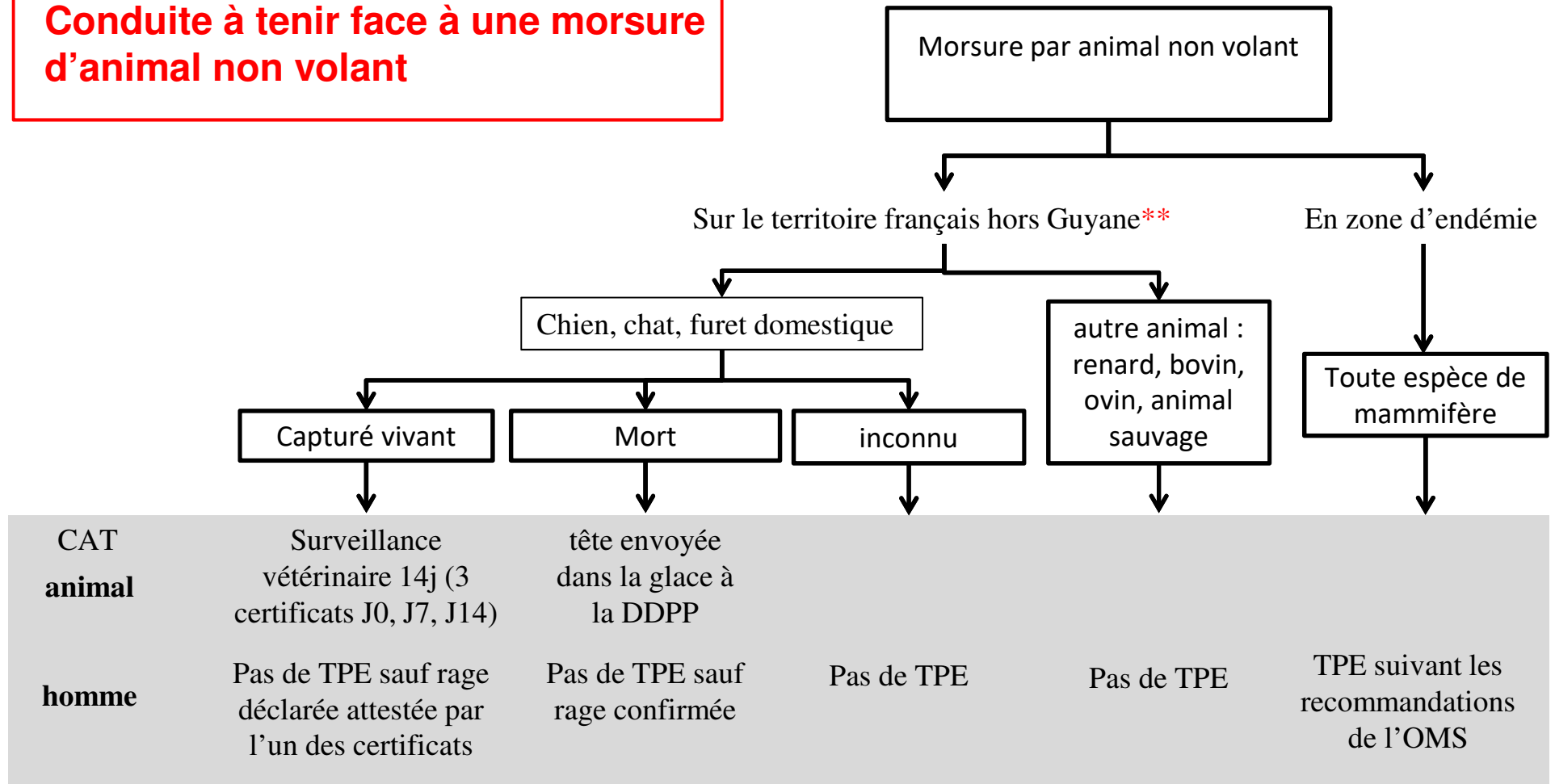
- Taux de TPE élevé par rapports aux pays européens (50 %)
- Baisse lente des TPE concernant les animaux domestiques (chiens et chats) autochtones non accessibles à la surveillance
- TPE dans des expositions à des espèces animales dont le rôle dans l'épidémiologie de la rage est discutable (rongeurs)
- Modalités de TPE hétérogènes :
 - grade III en dehors chauves - souris : 5 % d'immunoglobulines
 - CAT chien errant : abstention – vaccins, vaccins et Ig ?
- Coût PEC post - exposition rabique élevé ?

Analyse du risque d'exposition à la rage

Doit prendre en compte :

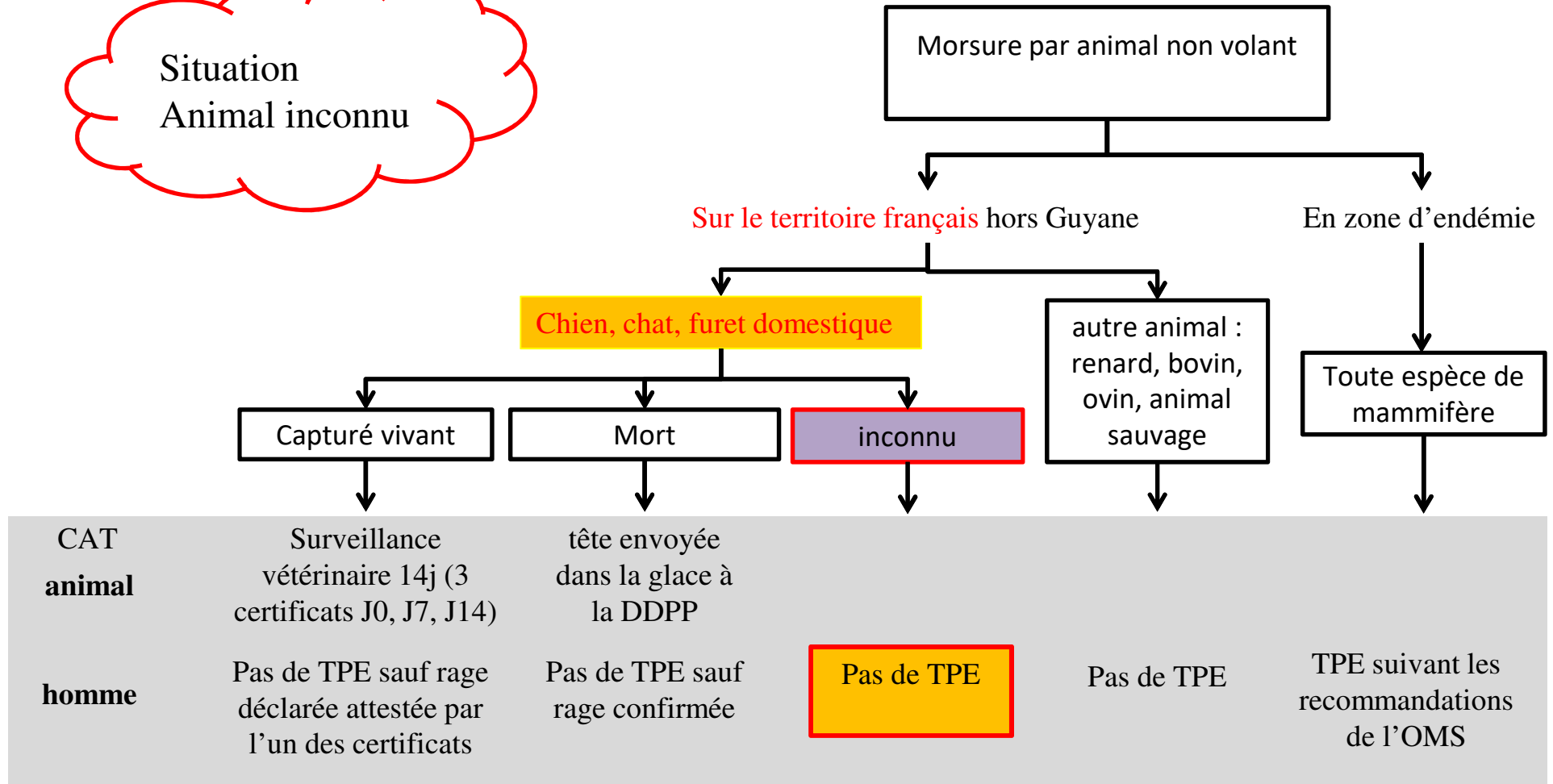
1. L'espèce animale en cause
Ex espèce non sensible (oiseaux, rongeurs)
2. L'origine géographique (provenance) de l'animal
distinguer zone d'enzootie vs zone indemne de rage
(veille épidémiologique)
3. Le comportement et le statut de l'animal mordeur
 - animal domestique ou sauvage ?
 - Surveillance vétérinaire possible ?
 - Analyses biologiques possible ?
4. Le statut de l'exposé
Immunisé, immunodéprimé
5. La nature du contact (Grade I - III cf OMS)

Conduite à tenir face à une morsure d'animal non volant



**** hormis exposition à un animal (excepté rongeurs) connu pour avoir été *importé illégalement* d'une zone d'endémie rabique ou connu pour avoir été en contact avec un animal importé illégalement d'une zone d'endémie rabique**

Situation
Animal inconnu



TPE: post-exposition; DDPP: direction départementale de la protection des populations

Arguments en faveur de l'abstention de TPE



Vaccine
Volume 33, Issue 20, 11 May 2015, Pages 2367-2378



Cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis in the context of very low rabies risk: A decision-tree model based on the experience of France

Florence Ribadeau Dumas ^{a, b, c, 1, 2, 3}, Dieynaba S. N'Diaye ^{d, e, k, 1}, Juliette Paireau ^{f, g}, Philippe Gautret ^{h, i}, Hervé Bourhy ^p, Claude Le Pen ^a, Yazdan Yazdanpanah ^{d, j, k}

Le but de ce travail était d'évaluer le bien fondé des recommandations actuelles de prévention post exposition de la rage après contact potentiellement infectant avec un chien non accessible dans un contexte de risque très faible.

Discrepancies observed among recommendations, practices and level of risk considered regarding an identical exposure to an unobservable dog in metropolitan France.

Exposure to an unobservable dog in metropolitan France			Type of PEP according to the category of exposure to the rabies risk		
Recommendations and practices	Level of risk considered for this kind of exposure	Source	CI	CII	CIII
			Touching or feeding animals or licks on intact skin	Minor scratches or abrasions without bleeding or nibbling of uncovered skin	Transdermal bites or scratches, licks on broken skin or mucosa
HPA	No	[16]	No PEP	No PEP	No PEP
WHO and HCSP (French health agency)	Low	[2,4,17] [18]	No PEP	RV	RV + RIG
CDC	Low	[3,19]	No PEP	RV + RIG	RV + RIG
French ARC most frequent practice	Very low	[20]	No PEP	RV	RV

Arguments en faveur de l'abstention de TPE

5 stratégies étudiées : cohorte de 2807 patients

A : pas de prophylaxie post exposition (PPE) pour CII et CIII

B : vaccination pour les C III uniquement

C : vaccination pour les CII et CIII (pratique habituelle en France)

D : vaccination + immunoglobulines pour les C III uniquement

E : Vaccination pour CII et vaccination + immunoglobulines pour CIII (l'OMS)

Principales hypothèses

Régime Zagreb- Efficacité vaccination + IgR 100%

Tous les cas de rage décèdent

La PPE ne provoque pas d'EI en dehors des accidents de la circulation

La PPE est faite en CAR distant en moyenne de 30km

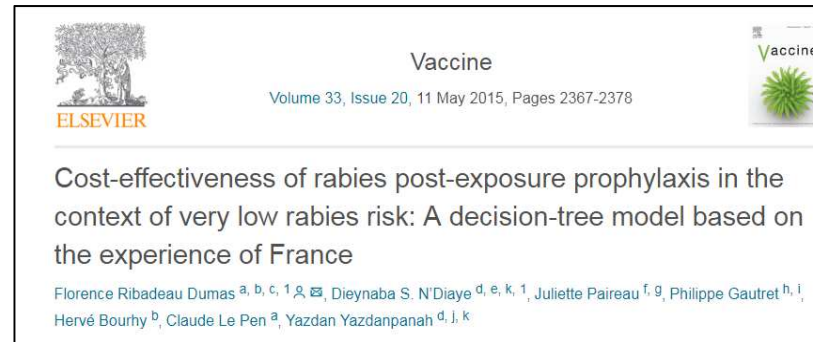
Résultats :

La stratégie A est la plus efficace et la moins coûteuse

Plus grand nombre de cas rage (4.8×10^{-6})

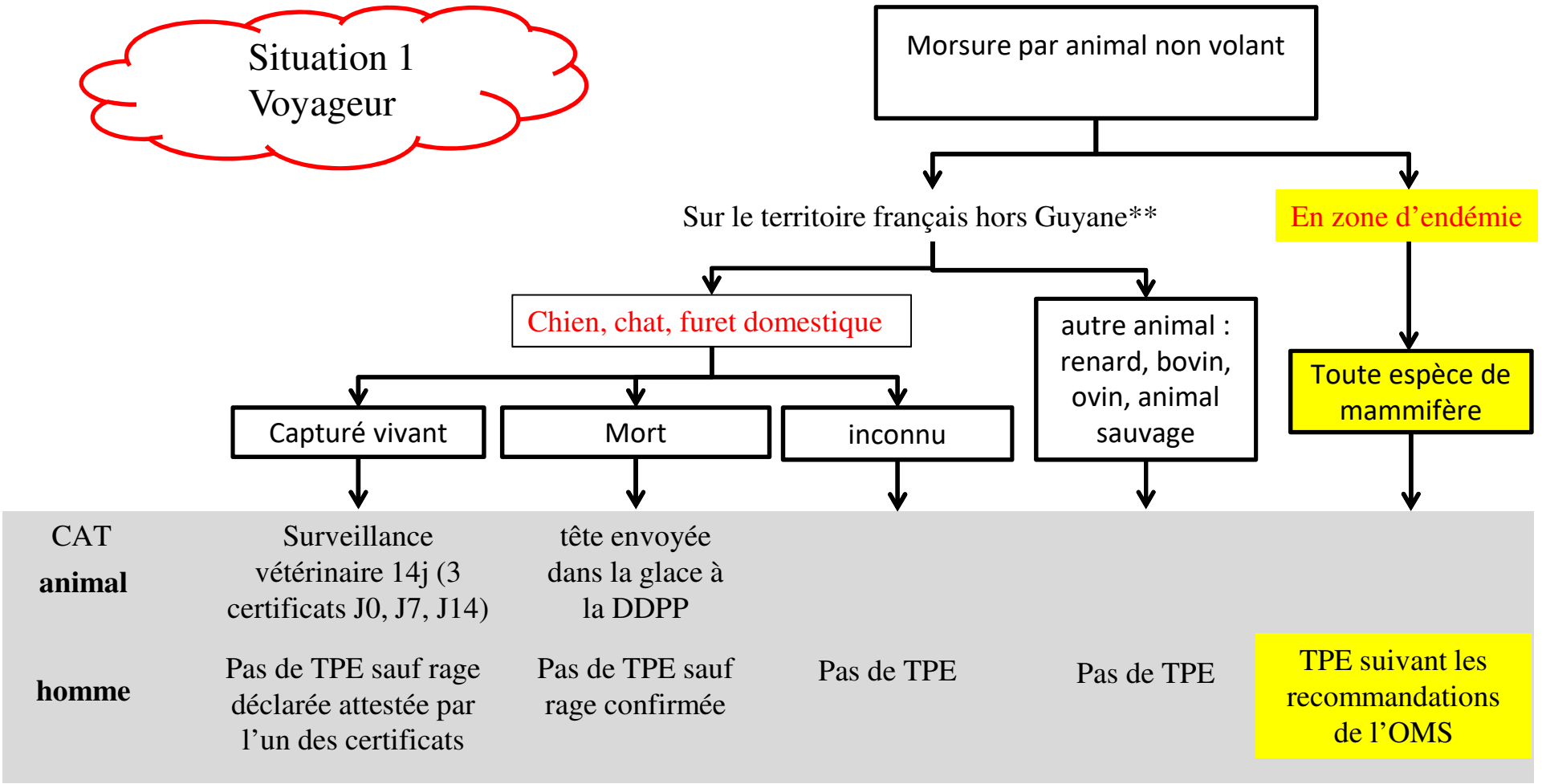
Mais pas de risque d'accident et coût nul

Arguments en faveur de l'abstention de TPE



- Le risque de contracter la rage serait de $1,16 \times 10^{-7}$ après morsure de grade III par un chien errant en France métropolitaine. Il est inférieur au risque d'accident mortel de la voie publique pour se rendre au CAR
- Les coûts induits en cas du maintien de la PPE par le protocole Zagreb sont estimés à plus de 500 000 € /an

Situation 1
Voyageur



TPE: post-exposition; DDPP: direction départementale de la protection des populations



BULLETIN SUR L' EPIDEMIOLOGIE ET LA PROPHYLAXIE DE LA RAGE HUMAINE EN FRANCE

Bulletin n° 35 – Année 2016

Centre National Référence de la Rage*

Directeur du CNR : Hervé Bourhy

Figure 7 : Evolution du nombre de patients exposés à l'étranger et exposés à des primates non humains parmi les patients ayant reçu une prophylaxie post-exposition (2005-2016)

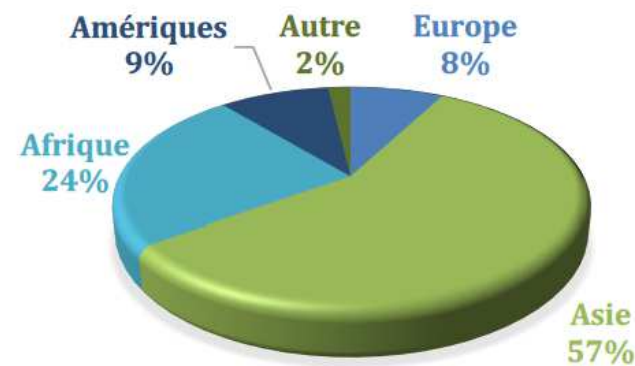
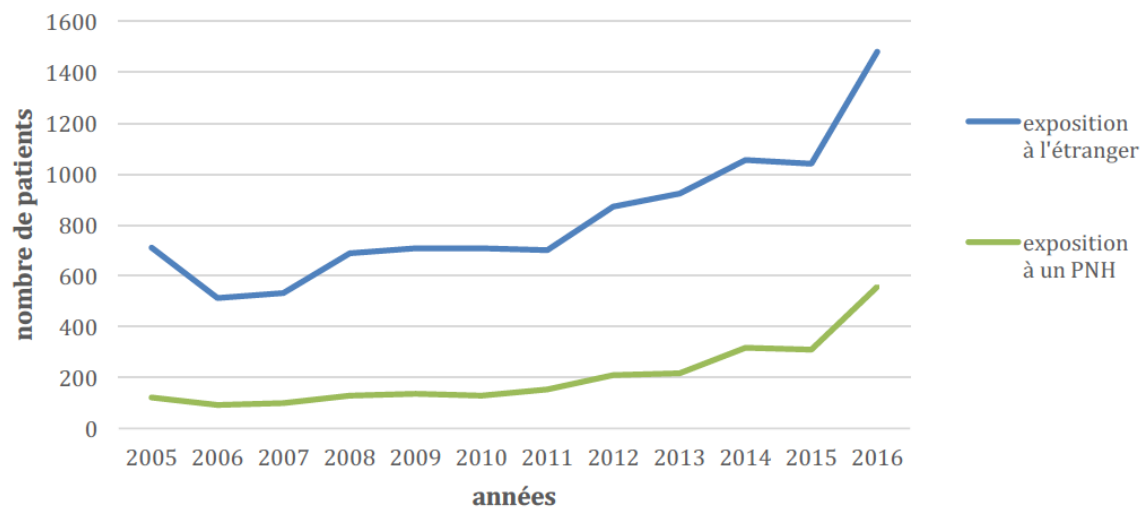


Figure 2 : Répartition des consultants par continent d'exposition en 2016

Exposition à l'étranger :
18,5% des consultants en CAR

Exposition aux chiroptères en métropole

- En cas d'exposition avec une chauve - souris

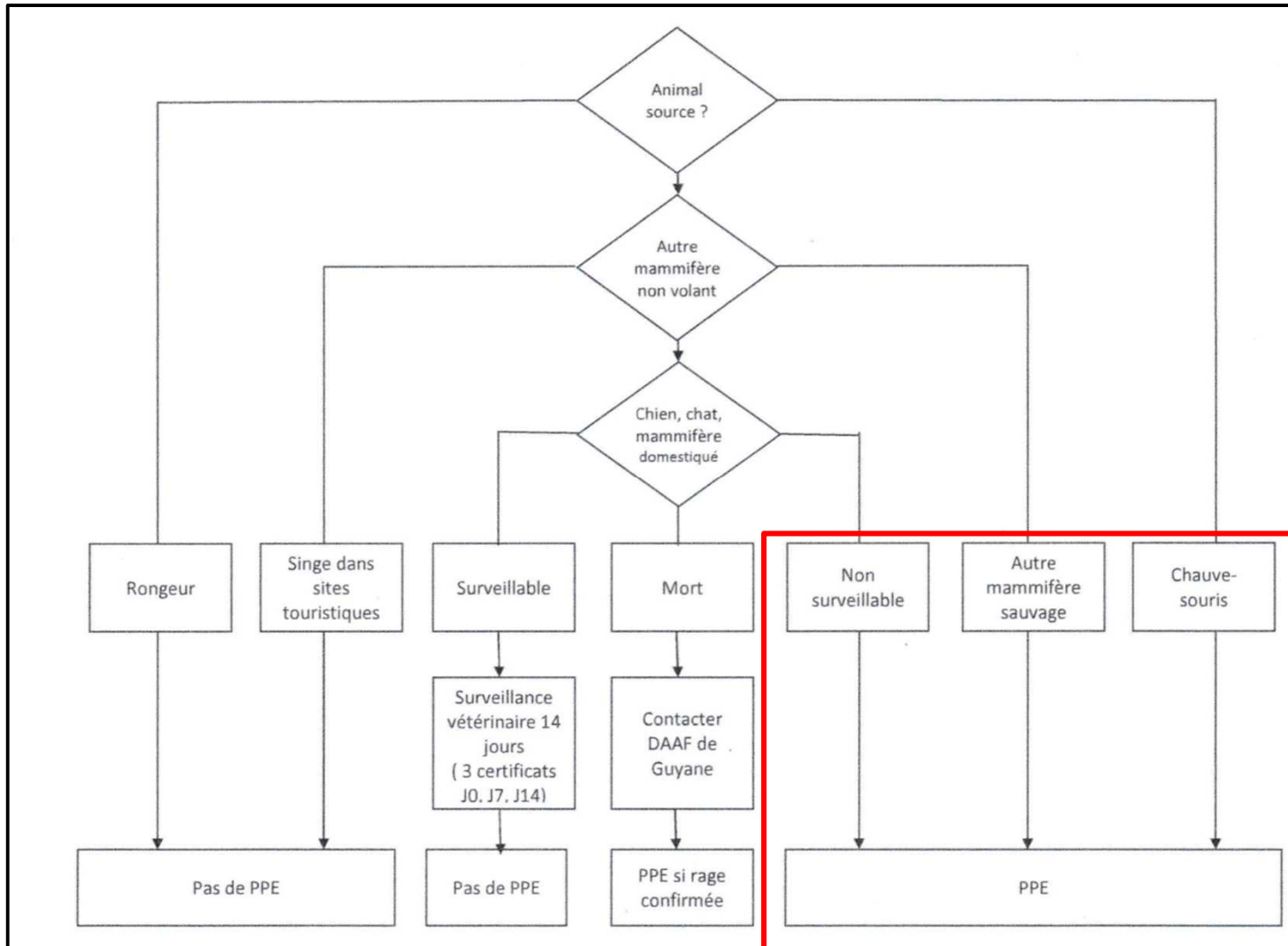
Si grade II ou grade III : indication formelle de TPE* (vaccins et Immunoglobulines chez le sujet non préalablement vacciné)



* Sauf si on peut analyser le cadavre de la chauve –souris dans des délais raisonnables

Sources : HCSP 2016, BEH 2017, E Pilly 2018

CAT en Guyane



Source CAR Cayenne, Pr Djossou

Modalités de TPE, 2017

- Traitement local non spécifique
- Vaccination post - exposition
 - vaccins inactivés (AMM)
 - vaccin rabique Pasteur (*cultures cellulaires*)
 - vaccin Rabipur® (Chiron) (*embryon de poulet*)
 - Voie IM
- Immunoglobulines antirabiques
 - Imogam Rage (AMM,1998)

Catégorisation OMS des expositions à la rage

Catégorie d'exposition	Nature du contact	Traitement recommandé
I	<ul style="list-style-type: none">• Simple contact ou alimentation d'un animal• Léchage d'une peau intacte	Aucun si l'anamnèse est fiable
II	<ul style="list-style-type: none">• Morsure, griffure ou abrasion bénigne sans saignement• Léchage d'une peau érodée	Vaccin antirabique
III	<ul style="list-style-type: none">• Morsure ou griffure ayant traversé la peau• Contact d'une muqueuse avec de la salive (projection, léchage) ou griffure d'une muqueuse• Contact avec une chauve-souris	Immunoglobulines et vaccin antirabique

Recommandations adaptées aux zones d'enzootie de rage

Traitement local non spécifique

Indispensable

- Nettoyage de la plaie minutieux à l'eau savonneuse, 15 minutes, rinçage à l'eau pure, séchage ;
- Antiseptique iodée ou chloré ;
- Parage de la plaie, suture si préjudice esthétique ou fonctionnel ;
- Vérification statut tétanos (Test rapide)
- Antibioprophylaxie : augmentin ou cyclines



Traitement vaccinal post - exposition en France, 2017

- Protocole standard (**Essen**) : 5 injections IM, à J0, J3, J7, J14 et J28.



- Protocole dit multisite court (**Zagreb**) :
2 injections en 2 points différents à J0 puis 1 à J7 et J21



NB : Immunodéprimés = protocole ESSEN

Traitement vaccinal post-exposition en France, 2017

- sujet immunisé :
1 injection à J0 et J3 (pas d'immunoglobulines)



Utilisation des immunoglobulines en France en 2017

(immunoglobulines antirabiques humaines en FR)

- Catégories III de l'OMS sauf chauve souris (GII)
- Imogam® : 20 UI/kg à J0 (en péri-lésionnel et le reste en IM profonde)
- Maximum 7 jours après le début de la vaccination

Uniquement dans les CAR

Rabies vaccines and immunoglobulins: WHO position



SUMMARY OF 2017 UPDATES

Schémas par voie ID et IM

Schéma de vaccination 4 doses « type Essen » post exposition par voie IM non validé par CTV, ANSM à ce jour

- 1-site IM vaccine administration on days 0, 3, 7 and the fourth dose between days 14 to 28;
- 2-site IM vaccine administration on day 0 and 1-site IM on days 7 and 21.

AVIS

relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage (voyageurs, professionnels, chiropéristes)

22 février 2013

Voyageurs partant en séjour dans une zone d'enzootie rabique	
Vaccination pré-exposition	3 doses (J0, J7, J21-28)
Rappel et suivi sérologique	Pas de rappel à 1 an, ni à 5 ans Pas de suivi sérologique
Conduite à tenir lors des voyages suivants*	Pas de rappel

Indications voyageurs : HSCP 2013

- **Catégorie 1** : absence de risque.
- **Catégorie 2** : risque faible. Dans ces pays, les voyageurs qui ont des activités dans des zones où les chauves-souris sont nombreuses) devraient bénéficier de la prophylaxie préventive.
- **Catégorie 3** : risque modéré. Dans ces pays, les voyageurs qui ont des activités pouvant les mettre en contact direct avec des chauves-souris ou d'autres animaux sauvages, notamment des carnivores (par exemple les animaliers, les chercheurs, les vétérinaires et les touristes qui se rendent dans des zones où les chauves-souris et les animaux sauvages sont nombreux), devraient bénéficier de la prophylaxie préventive.

Indications voyageurs : HSCP 2013

- **Catégorie 4** : risque élevé. Dans ces pays, les voyageurs qui passent beaucoup de temps dans des zones rurales où ils pratiquent des activités comme la course à pied, le cyclisme, le camping ou la randonnée doivent bénéficier de la prophylaxie préventive. Elle est recommandée également aux personnes exposées à un risque professionnel important, comme les vétérinaires, et aux expatriés vivant dans des zones où ils risquent d'être exposés à des animaux domestiques, en particulier des chiens, et à des carnivores sauvages. Les enfants doivent être vaccinés car ils sont plus exposés du fait qu'ils jouent avec les animaux, en particulier les chiens et les chats, et qu'ils peuvent être mordus plus grièvement ou qu'ils sont moins susceptibles de signaler un contact avec un animal soupçonné d'être enragé.

La réalité

- Enquête aéroport de Bangkok :
 - 8000 voyageurs
 - 11% schéma complet de vaccin pré-exposition
 - 15% 1 à 2 doses
 - Risque de morsure de 1,10 pour 100 voyageurs
 - 37% se sont rendues sur place pour un TPE

La réalité

- Principal motif de non vaccination en pré exposition :
 - Cout des vaccins
 - Méconnaissance du risque : patients, médecins
 - Voyage « dernière minute »

Take home messages

- La France métropolitaine est indemne de rage (à l'exception de la rage des chiroptères)
- La rage est une maladie systématiquement mortelle
- La rage est évitable grâce à des vaccins et immunoglobulines efficaces et bien tolérés
- En France, la surveillance de l'animal mordeur est essentielle
- Le risque résiduel de rage en France ne justifie pas la mise en œuvre d'un TPE dans les expositions concernant un animal errant
- La perception du risque rabique est insuffisante chez les voyageurs

Merci de votre attention

