



Elaboration d'un algorithme prédictif du statut rabique des chiens mordeurs au Cambodge

Bastien MOLLO, Sowath LY, Anthony COUSIEN,
Sophie BLANCHI, Philippe DUSSART, Arnaud TARANTOLA



La Rage : une maladie négligée toujours d'actualité



Dans le monde

- **3.9 milliards** de personnes en zone d'endémie
- **15 millions** de Prophylaxie Post Exposition (PPE)/an
- **> 60 000 morts/an**



Au Cambodge

- \approx 5/100 victimes de morsure /an ; (17 millions d'habitants)
- \approx **35 000 victimes/an** font une PPE, dont 20 000 à Pasteur
- 800 morts/an



Une maladie constamment létale

- Risque de transmission dépendant de l'inoculum et du site anatomique
- **100% mortelle en cas de transmission**
- **Avec une PPE adéquate : Risque \approx 0%**



Recommandations de l'OMS pour la PPE

Exposition	Description	Prise en charge
Catégorie I	contact avec la nourriture animale léchage sur peau saine	nettoyage immédiat
Catégorie II	mordillement sur peau saine égratignures sans saignement léchage sur peau lésée	nettoyage immédiat VAR (J1, J3, J7, J28)
Catégorie III	morsures transdermiques , simples ou multiples contact d'une muqueuse avec la salive catégorie II chez les patients immunodéprimés sévères	rinçage et nettoyage immédiat VAR (J1, J3, J7, J28) + SAR (J1)



Elaboration d'un plan de contrôle

- Immunisation animale : essentielle, mais une solution à long terme
- Amélioration de **l'accessibilité à la PPE** (coût/distance) : VAR et +/- SAR



Plan au Cambodge

- Création de centres de vaccination périphériques
- **SAR resteront disponibles qu'en capitale** (coût, condition thermique)
- Les **patients à risque élevés** seront référés à la capitale pour le SAR



Développer un **algorithme prédictif** du **statut rabique** des chiens mordeurs au Cambodge

à partir des données cliniques et épidémiologiques,
par/pour le Cambodge

- Critères requis :
- **Performant**, fiable & reproductible
 - VPN > 97 %
 - VPP avec un seuil de risque modéré (>10%) & de risque élevé (>33%)
 - **Réalisable** en pratique courante
 - **Evaluable** après sa mise en place
 - **Représentatif** des victimes consultant au Cambodge
 - Permettant d'optimiser les **moyens disponibles**
 - SAR < 1200/an, Tests virologiques < 400/an



Temps, lieux, populations

Population cible : Patients consultant après une morsure de chien au Cambodge

Population source : Patients consultant à l'Institut Pasteur (2000 – 2015)

Echantillon : Statut rabique connu du chien mordeur



Gestion des données

Recueil :

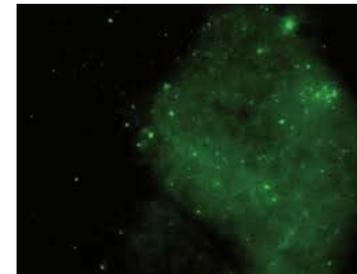
- **Interrogatoire** des patients à la première consultation et au cours du suivi vaccinal (J1,J3,J7,J28)

Type :

- **Caractéristiques** et circonstances des morsures
- **Données de survie** des chiens à 7 jours (après juin 2014)
- **Statut virologique** (si tête du chien apportée)



Test standard d'Immunofluorescence (FAT)
avec des Nucleocapsid Anti-Rabiques
conjugués

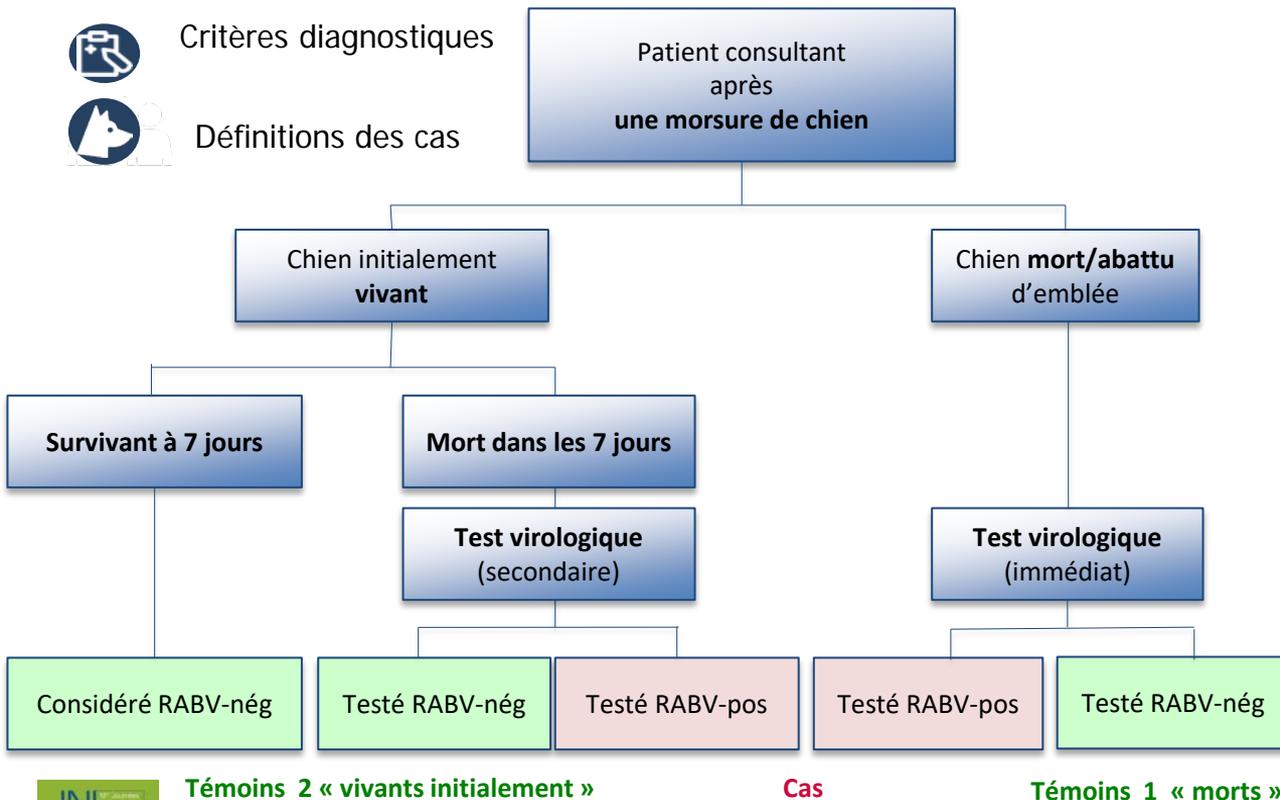




Critères diagnostiques



Définitions des cas



Etudes Cas-Témoins



cas-témoins A2
« chiens vivant »
tout comportement

cas-témoins A1
« chiens morts »
tout comportement

cas-témoins B2
« chiens vivants »
comportement normal

cas-témoins B1
« chiens morts »
comportement normal



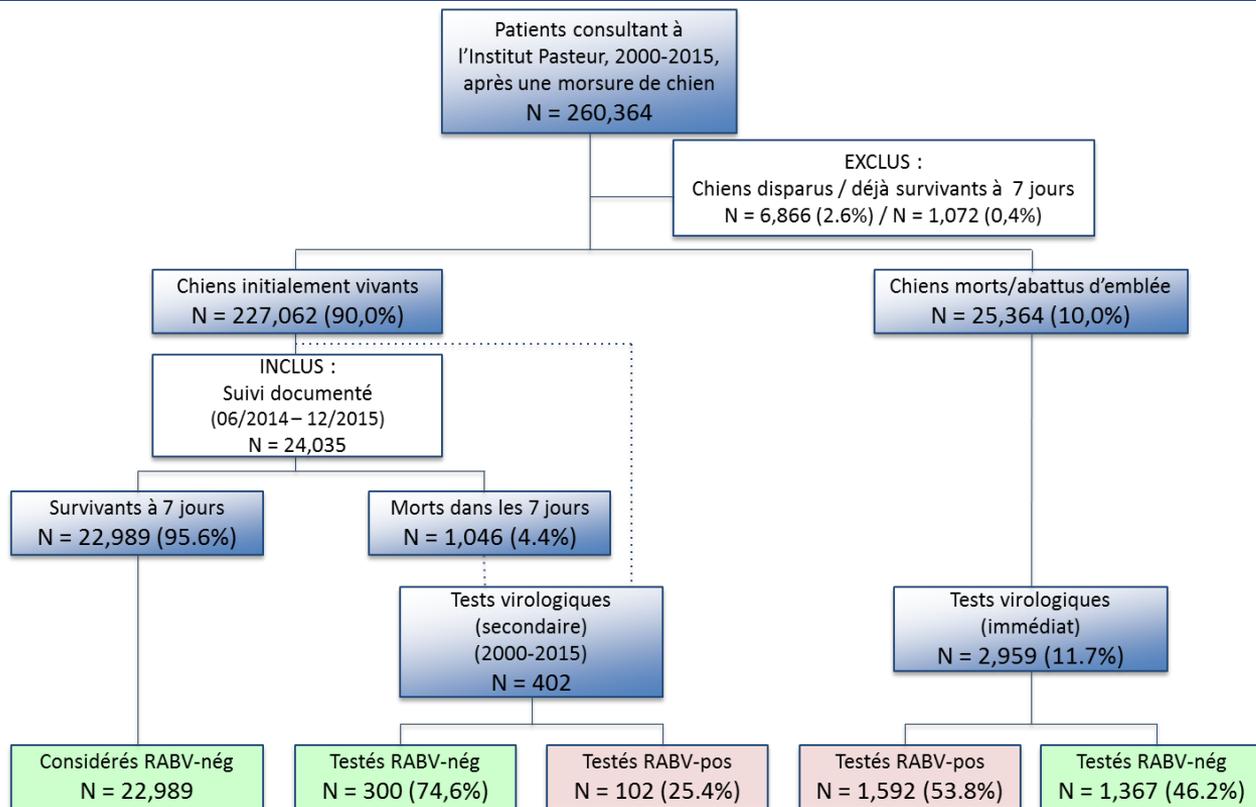
Constructions des scores

Randomisation en 2/3 et 1/3 :
Groupes d'étude et de validation



Analyses statistiques

Régression logistique, $\alpha=5\%$, Power=80%
Epidata V1.1 et Stata 11



8,849 (randomisés parmi 22,989) + 300 = **9149 témoins**

« **vivants initialement** »

1,694 cas

1,367 témoins « morts »



51 % masculin
57 % < 18 ans



52 % < 1h de trajet
63 % délai <= 1 jour



74 % : 2 lésions
62 % membre inférieur
83 % superficielle
64 % peau dénudée



70 % attaque spontanée
77 % : 1 victime



98 % avec propriétaire
97 % comportement normal
88 % chiens vivants



Pour les chiens abattus/morts d'emblée (A1)

« **Comportement suspect** » : OR = 230,2

« Facteurs de risque » :

Chien errant : OR = 11,9

Venant de loin : OR = 4,2 si > 1h

« Facteurs protecteurs » :

Retard à la consultation : OR = 0,2 si ≥ 3 jours

Attaque provoquée : OR = 0,2

ou « habituelle » : OR = 0,5



Pour les chiens initialement vivants (A2)

« **Comportement suspect** » : OR = 2 564,7

« Facteurs de risque » :

Chien errant : OR = 96,3

Venant de loin : OR = 7,8 si > 1h

Victimes multiples : OR 5,0 si ≥ 3

Jeune chien : OR 2,1 si < 2 ans

Lésion profondes : OR = 1,9

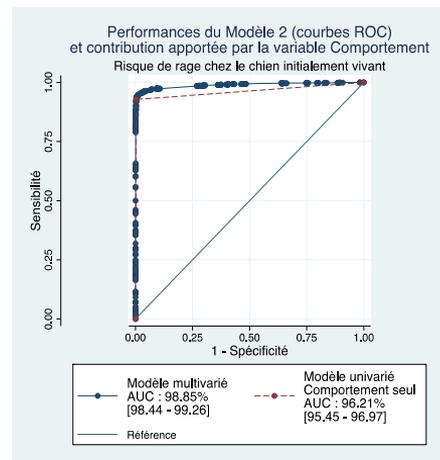
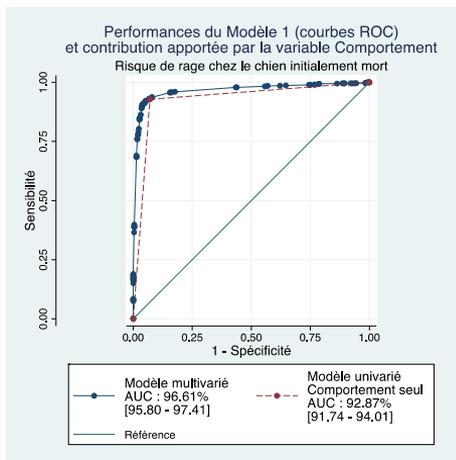
Membre supérieur : OR = 2,1

« Facteurs protecteurs » :

Retard à la consultation : OR = 0,5 si ≥ 3 jours

Attaque provoquée : OR = 0,1

2 lésions : OR = 0,6 (vs 1 lésion)



Le comportement du chien explique la majorité de la prédiction !

Si comportement **suspect** :

94,4 % positif chez les chiens morts d'emblée et testés
68,8 % positif chez les chiens vivants puis morts et testés



Bon pour confirmer le risque

Mais si comportement **normal** (= 97 % des chiens) :

6,6 % positif chez les chiens morts d'emblée et testés
5,8 % positif chez les chiens vivants puis morts et testés



Pas suffisant pour éliminer le risque



Pour les chiens morts d'emblée (B1)

Caractéristiques	Témoins 1 Cas		Analyse bivariée			Analyse multivariée		Coef β
	N= 816	N= 81	OR	[95% CI]	P	OR	[95% CI]	
Patient								
Sexe	Masculin	50,06	52,44	Ref.		0,674		
	Féminin	49,94	47,56	0,91	[0.58 - 1.43]			
Age	< 2 ans	4,67	8,54	1,58	[0.65 - 3.82]			
	2-6 ans	23,74	23,17	0,84	[0.46 - 1.53]			
	6-11 ans	25,83	17,07	0,57	[0.3 - 1.09]			
	11-18 ans	12,18	12,20	0,86	[0.41 - 1.81]			
	> 18 ans	33,58	39,02	Ref.		0,268		
Temps et lieu								
Temps de trajet	<1 heure	8,49	14,63	Ref.		0,073 *		
	1-3 heures	89,05	80,49	0,53	[0.27 - 1.03]			
	>3 heures	2,46	4,88	1,17	[0.34 - 4.02]			
Délai de consult.								
<1 jour		15,13	37,80	Ref.		<0.001 *	Ref.	0
	1 jour	46,13	42,68	0,37	[0.22 - 0.63]		0,38	[0.21 - 0.66] -0,98
	2 jours	19,19	10,98	0,23	[0.1 - 0.5]		0,17	[0.07 - 0.4] -1,76
	>= 3 jours	19,56	8,54	0,17	[0.07 - 0.4]		0,18	[0.07 - 0.44] -1,71
Période								
1er trimestre		23,99	30,49	Ref.		0,001		
	2nd trimestre	24,11	36,59	1,19	[0.67 - 2.09]			
	3è trimestre	27,06	7,32	0,21	[0.09 - 0.53]			
	4è trimestre	24,85	25,61	0,80	[0.44 - 1.48]			
Chien								
Age du chien	< 1 an	13,53	21,95	Ref.		0,037 *	Ref.	0
	> 1 an	86,47	78,05	0,55	[0.32 - 0.97]		0,44	[0.23 - 0.83] -0,82
Appartenance								
Propriétaire		99,02	87,80	Ref.		<0.001 *	Ref.	0
	Errant	0,98	12,20	14,03	[5.37 - 36.65]		11,59	[4.03 - 33.29] 2,45

Caractéristiques	Témoins 1 Cas		Analyse bivariée			Analyse multivariée		Coef β
	N= 816	N= 81	OR	[95% CI]	P	OR	[95% CI]	
Morsure								
Nb. de lésions	1 lésion	7,63	19,51	Ref.		0,001 *	Ref.	0
	2 lésions	77,98	69,51	0,35	[0.19 - 0.65]		0,24	[0.12 - 0.47] -1,45
	>=3 lésions	14,39	10,98	0,30	[0.13 - 0.72]		0,21	[0.08 - 0.54] -1,56
Topographie								
Membre inf.		59,16	57,32	Ref.		0,228		
	Membre sup.	19,80	28,05	1,46	[0.86 - 2.48]			
	Tronc	11,07	6,10	0,57	[0.22 - 1.47]			
	Tête	9,96	8,54	0,89	[0.39 - 2.03]			
Sévérité								
Superficielle		19,80	28,05	Ref.		0,089 *		
	Profonde	11,07	6,10	0,61	[0.35 - 1.08]			
Habillement								
Vêtements		34,44	20,73	Ref.		0,013 *	Ref.	0
	Peau nue	65,56	79,27	2,00	[1.15 - 3.47]		1,84	[1.02 - 3.33] 0,61
Etat cutané init.								
Peau saine		100,00	100,00	NA				
	Peau excoriée	0,00	0,00	NA				
Circonstances								
Mode d'agression	Spont., inhabit.	64,82	84,15	Ref.		0,001 *	Ref.	0
	Spont., habit.	13,41	6,10	0,35	[0.14 - 0.89]		0,34	[0.13 - 0.89] -1,09
	Provoquée	20,79	7,32	0,27	[0.12 - 0.63]		0,21	[0.09 - 0.53] -1,55
	Autre	0,98	2,44	1,91	[0.4 - 9.19]		.	0
Nb. de victimes								
1 personne		68,63	68,29	Ref.		0,323		
	2 personnes	15,74	10,98	0,70	[0.34 - 1.46]			
	>= 3 personnes	15,62	20,73	1,33	[0.75 - 2.36]			Const. 0,36



Pour les chiens vivants initialement (B2)

Caractéristiques	Témoins 2 Cas		Analyse bivariée			Analyse multivariée		Coef β	
	N= 6109	N= 81	OR	[95% CI]	P	OR	[95% CI]		
Patient									
Sexe	Masculin	52,24	52,44	Ref.		0,969			
	Féminin	47,76	47,56	0,99	[0.64 - 1.53]				
Age	< 2 ans	4,68	8,54	2,06	[0.9 - 4.71]				
	2-6 ans	22,09	23,17	1,19	[0.67 - 2.1]				
	6-11 ans	18,95	17,07	1,02	[0.54 - 1.92]				
	11-18 ans	10,14	12,20	1,36	[0.67 - 2.78]				
	> 18 ans	44,15	39,02	Ref.		0,470			
Temps et lieu									
Temps de trajet	<1 heure	45,16	14,63	Ref.		<0.001 *	Ref.	0	
	1-3 heures	52,35	80,49	4,75	[2.56 - 8.8]		4,72	[2.45 - 9.09]	1,55
	>3 heures	2,49	4,88	6,05	[1.93 - 18.98]		6,46	[1.73 - 24.08]	1,87
Délai de consult.	<1 jour	17,98	37,80	Ref.		<0.001 *	Ref.	0	
	1 jour	44,82	42,68	0,45	[0.28 - 0.74]		.	0	
	2 jours	15,41	10,98	0,34	[0.16 - 0.72]		.	0	
	>= 3 jours	21,79	8,54	0,19	[0.08 - 0.43]		0,37	[0.17 - 0.83]	0,99
Période	1er trimestre	16,08	30,49	Ref.		<0.001			
	2nd trimestre	19,60	36,59	0,99	[0.58 - 1.69]				
	3è trimestre	30,74	7,32	0,13	[0.05 - 0.31]				
	4è trimestre	33,58	25,61	0,40	[0.22 - 0.72]				
Chien									
Appartenance	Propriétaire	99,92	87,80	Ref.		<0.001 *	Ref.	0	
	Errant	0,08	12,20	169,53	[56.52 - 508.46]		153,29	[40.67 - 577.77]	5,03

Caractéristiques	Témoins 2 Cas		Analyse bivariée			Analyse multivariée		Coef β	
	N= 6109	N= 81	OR	[95% CI]	P	OR	[95% CI]		
Morsure									
Nb. de lésions	1 lésion	8,04	19,51	Ref.		<0.001 *	Ref.	0	
	2 lésions	88,62	69,51	0,32	[0.18 - 0.57]		0,21	[0.11 - 0.41]	-1,56
	>=3 lésions	3,34	10,98	1,36	[0.59 - 3.12]		0,32	[0.11 - 0.95]	-1,13
Topographie	Membre inf.	65,78	57,32	Ref.		0,153 *	Ref.	0	
	Membre sup.	19,50	28,05	1,65	[1 - 2.73]		2,44	[1.39 - 4.31]	0,89
	Tronc	8,61	6,10	0,81	[0.32 - 2.05]		.	0	
	Tête	6,11	8,54	1,60	[0.72 - 3.57]		.	0	
Sévérité	Superficielle	95,50	80,49	Ref.		<0.001 *	Ref.	0	
	Profonde	4,50	19,51	5,14	[2.94 - 9]		2,76	[1.31 - 5.82]	1,01
Habillement	Vêtements	27,76	20,73	Ref.		0,158 *	Ref.	0	
	Peau nue	72,24	79,27	1,47	[0.86 - 2.51]		2,52	[1.3 - 4.87]	0,92
Etat cutané init.	Peau saine	99,95	100,00	NA		Fisher exact	1,000		
Peau excoriée	0,05	0,00	NA						
Circonstances									
Mode d'agression	Spontanée	60,50	92,68	Ref.		<0.001 *	Ref.	0	
	Provoquée	39,50	7,32	0,12	[0.05 - 0.28]		0,13	[0.05 - 0.3]	-2,08
Nb. de victimes	1 personne	91,93	68,29	Ref.		<0.001 *	Ref.	0	
	2 personnes	4,80	10,98	3,08	[1.51 - 6.29]		.	0	
	>= 3 personnes	3,27	20,73	8,52	[4.86 - 14.93]		5,18	[2.72 - 9.88]	1,64

Const. -4,81



Equations des scores (arrondis à partir des coefficients β) et Performances



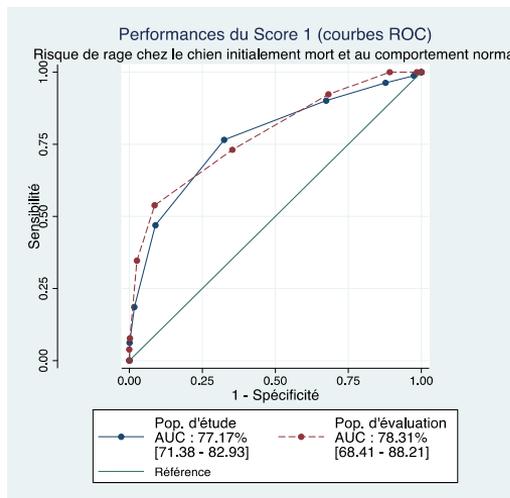
Score 1 = $0 + (-1 \text{ si délai} = 1j \text{ ou } -2 \text{ si délai} \geq 2j) + (-1 \text{ si } 2 \text{ lésions ou } -2 \text{ si } \geq 3 \text{ lésions}) + (+1 \text{ si peau nue}) + (-1 \text{ si habituelle ou } -2 \text{ si provoquée}) + (-1 \text{ si âge du chien} > 1\text{an}) + (+2 \text{ si errant})$



Score 2 = $-5 + (+2 \text{ si trajet} > 1h) + (-1 \text{ si délai} \geq 3j) + (-2 \text{ si } 2 \text{ lésions ou } -1 \text{ si } \geq 3 \text{ lésions}) + (+1 \text{ si profond}) + (+1 \text{ si peau nue}) + (-2 \text{ si provoquée}) + (+2 \text{ si } \geq 3 \text{ victimes}) + (+5 \text{ si errant})$

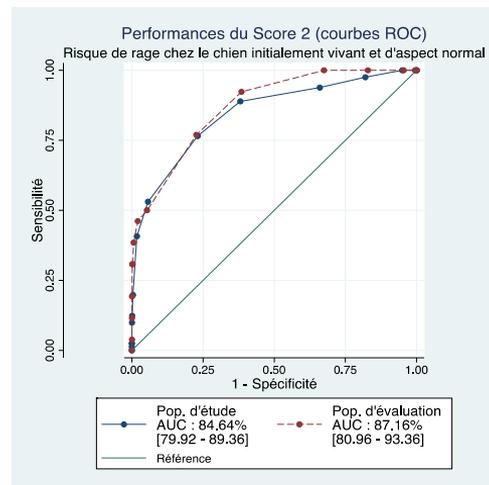
Prédiction de la rage chez les chiens morts « normaux »

AUC (pop. de validation) : 78,31 % [68.4% - 82.2%]



Prédiction de la rage chez les chiens vivants « normaux »

AUC (pop. de validation) : 87,2 % [81,0 % - 93.4%]





Performances des scores et valeurs seuil



Score 1

Score 1 final	Caractéristiques du test Population d'évaluation			Estimations avec prévalence = 6,6%		
	Sensibilité %	Spécificité %	LR+	LR-	VPP %	VPN %
-4	100,00	0,22	1,00	0,00	6,61	100,00
-3	100,00	1,52	1,02	0,00	6,70	100,00
-2	100,00	10,82	1,12	0,00	7,34	100,00
-1	92,31	31,82	1,35	0,24	8,73	98,32
0	73,08	64,72	2,07	0,42	12,77	97,14
1	53,85	91,34	6,22	0,51	30,53	96,55
2	34,62	97,40	13,33	0,67	48,48	95,47
3	7,69	99,78	35,54	0,93	71,18	93,86
4	8,00	99,78	35,54	0,93	71,18	93,86
>4	3,85	100,00	NA	0,96	100,00	93,64



Score 2

Score 2 final	Caractéristiques du test Population d'évaluation			Estimations avec prévalence = 0,25%		
	Sensibilité %	Spécificité %	LR+	LR-	VPP %	VPN %
-4	92,31	61,51	2,40	0,13	0,60	99,97
-3	76,92	77,37	3,40	0,30	0,84	99,93
-2	50,00	94,67	9,38	0,53	2,30	99,87
-1	46,15	97,90	21,99	0,55	5,22	99,86
0	38,46	99,37	60,75	0,62	13,27	99,85
1	30,77	99,70	102,60	0,69	20,45	99,83
2	30,77	99,87	230,85	0,69	37,23	99,83
3	19,23	99,97	577,06	0,81	61,63	99,80
4	11,54	99,97	346,24	0,88	49,09	99,78
>4	3,85	99,97	115,41	0,96	24,34	99,76

Chien mordeur

Comportement normal

Comportement suspect

		Score 1	Score 2
Etat initial du chien	(constante)	+2	-4
Distance (temps de trajet)	< 1h		
	> 1h		+ 2
Délag de consultation	< 1 jour		
	1 jour	-1	
	2 jours	-2	
	≥ 3 jours		-1
Nombre de lésions	1 lésion		
	2 lésions	-1	-2
	≥ 3 lésions	-2	-1
Sévérité de la lésion	Superficielle		
	Profonde		+ 1
Habilleme	Peau nue	+ 1	+ 1
	Vêtements		
Agression	Spontanée inhabituelle		
	Spontanée habituelle	-1	
	Provoquée	-2	-2
Nombre de victimes	≤ 2 victimes		
	≥ 3 victimes		+ 2
Age du chien	< 1 an		
	> 1 an	-1	
Appartenance	Propriétaire		
	Errant	+ 2	+ 5

Score < 0

Score ≥ 0 et < 2

Score ≥ 2

Risque faible
< 3 %

Risque modéré
> 10 %

Risque élevé
> 33 %

Sévérité de la morsure	Prédiction du statut rabique chez le chien mordeur		
	Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
Morsures superficielles sur peau saine	17288	608	556
Prise en charge effectuée	55 SAR / 51 tests*	14 SAR / 28 tests*	500 SAR / 83 tests*
Morsures profondes et/ou sur peau lésée	593	54	53
Prise en charge effectuée	500 SAR / 9 tests*	47 SAR / 1 tests*	53 SAR / 8 tests*
Total	17881	662	609
Prise en charge effectuée	555 SAR / 60 tests*	61 SAR / 29 tests*	553 SAR / 91 tests*



Vaccination seule



SAR selon le grade OMS
& test virologique
+ vaccination



SAR recommandé
+ vaccination

555 doses de SAR utilisés chez des patients à risque faible auraient pu être allouées aux 657 patients à risque modéré ou élevé qui n'en ont pas bénéficiées

* : nombre de Sérums Anti Rabiques (SAR) et tests virologiques (tests) effectués en 2015

Jugement de la victime

Comportement du chien = très performant (++ VPP)
mais interprétation personnelle

Définition dans la littérature (*Veera Tepsumethanon, J Med Assoc Tai 2005*) :

- tournent en rond et se cognent,
- **courent sans raison**, mordent des objets, agités ou somnolents,
- **deviennent agressifs**,
- présentent un déséquilibre à la marche, une rigidité,
- lèchent l'eau anormalement, ou leur propre urine,
- aboient avec un son anormal, régurgitent.

Réaction de la victime

Importance de la réaction consistant à tuer le chien

- mais dépend aussi des pratiques locales (zones rurales et habitudes alimentaires)

Réactivité : délai pour consulter

Motivation pour venir de loin et/ou même pour une simple lésion unique

→ **Le jugement des victimes et leurs réactions sont très pertinents !**

Circonstances de la morsure

Attaque spontanée

Victimes multiples

Lésion profonde → aussi un risque de transmission : critères OMS

Peau dénudée → Dépendant du comportement du chien ou de la réaction de la victime ?

Caractéristiques du chien

Chien errant → Est-ce le chien errant qui devient enragé ou le chien enragé qui devient errant ?

Jeune chien → Plus exposé aux chiens enragés ou dépendant de la réaction de la victime ?



Base de données

Plus grande base au monde

- 259 292 victimes
- 3 372 têtes de chiens testées

Critères diagnostiques et échantillons

Fiable & Performant

- Test virologique = gold standard
- Survie à 7 jours : excellente VPN

Représentative, en combinant 2 critères

Données exhaustives sur la population source

Design cas-témoin

Adaptées à chaque population

- Chiens morts-abattus / vivants
- Comportement suspect / normal

Système de score

Bonne adéquation entre les scores et les modèles multivariés

Résultats reproductibles sur le groupe de validation

Consultation rétrospective des données

- Documentation réduite du « comportement du chien »

Biais de sélection

- Cas probablement plus « sévères » qu'en réalité
- Prévalences probablement surestimées

Faible effectif des chiens enrégés initialement vivants

Prévalences et risques relatifs non calculables

malgré une grande cohorte de victimes

Similarité entre les groupes d'étude et de validation

Difficulté d'obtenir des bonnes VPP avec des très **faibles prévalences**

- **Faire confiance aux patients !**
→ leurs jugements et leurs réactions
- Notre algorithme prédictif fonctionne, au moins pour la situation au Cambodge (risque faible < 3%, modéré > 10 %, élevé > 33%)
- Il est **possible de mieux prendre en charge les patients dans les centres périphériques** et d'optimiser les ressources grâce à des informations que l'on recueille déjà, de manière sécurisée pour les patients.
- L'évaluation du risque global de rage pour un patient devrait **considérer le risque de rage chez les chiens mordeurs** et non uniquement le risque de transmission anatomique liée à la morsure

Remerciements

Merci pour votre attention



La Fondation Pierre Ledoux
et la Direction Internationale de l'Institut Pasteur
pour le financement des frais liés au stage

Les membres du groupes de prévention de la rage de l'IPC:

Le centre antirabique et l'unité d'épidémiologie et de santé publique

Arnaud TARANTOLA, Sowath LY, Anthony COUSIEN, Sophie BLANCHI,
Sotheary IN, Yiksing PENG, Chandara PHOEUN, Chanty HING,
Taing Navy CHHUNG, Manil SAMAN

L'unité de virologie

Philippe DUSSART, Sivuth ONG, Saraden IN,
Soktheaom MAO, Sreymom KEN, Chanvannak YUN

Les patients de l'IPC



18^{es} JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Arnaud FONTANET et l'équipe pédagogique du
Mastère spécialisé de santé publique
Pasteur-CNAM / EHESP



La Direction de la Stratégie Médicale, des Finances et de la Recherche
des Hôpitaux Universitaire Paris Nord Val de Seine

pour le financement des frais liés à la présentation aux JNI