



JNI

14^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

Clermont-Ferrand et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au vendredi 14 juin 2013

Polydome, centre d'expositions et des congrès



La rage

Quelle conduite à tenir en France en 2012?

CINP



F. Ribadeau Dumas^{1,2,3}, D. N'Diaye⁴, Y. Yazdanpanah^{4,5}

¹ Centre National de Référence de la Rage, Institut Pasteur

² Unité Dylah, Institut Pasteur

³ Centre Antirabique, Centre Médical de l'Institut Pasteur, Centre d'Infectiologie Necker Pasteur

⁴ Inserm U738: Équipe ATIP/Avenir Inserm : "Modélisation, Aide à la Décision, et Coût-Efficacité en Maladies Infectieuses"

⁵ AP-HP, Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, HUPNVS, Service de Maladies Infectieuses, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

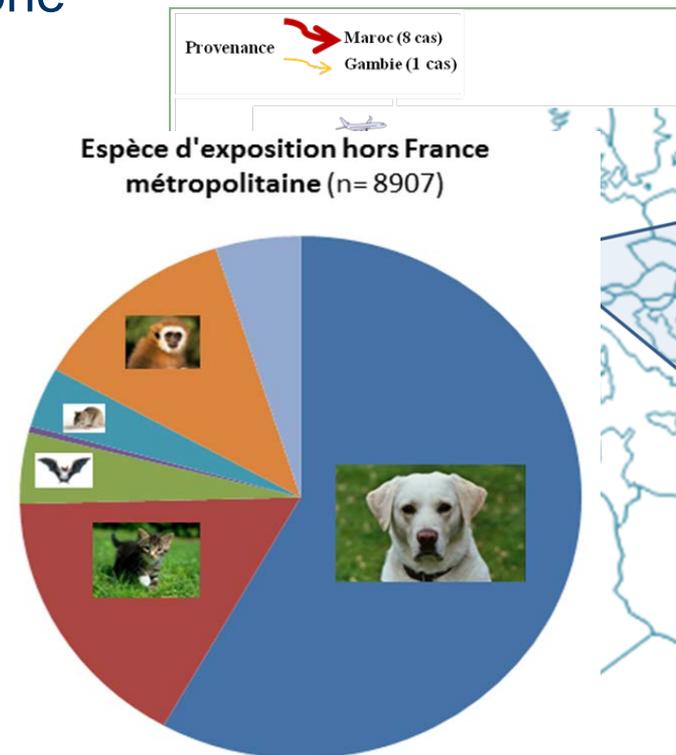


Contexte

Le risque résiduel

(Source: CNR de la Rage (CNRR))

- 1924: dernier cas humain autochtone en métropole
- 2001 France libre de rage au sens l'OIE (mais pas de l'OMS)
- Les voyages
 - (20 cas humains depuis 1970)
- Les importations illégales
- Les chauves-souris



Source CNRR: Voozanoo 2001-2011



Contexte

Les Recommandations OMS

(patients naïfs de Vaccination AntiRabique (VAR))

**Pas de recommandations
pour les contextes d'éradication**

**Face à une même situation
des différences d'application
selon les pays**

Et au sein d'un même pays



Contexte

Les recommandations après une exposition en France

- France:



PROCOLES DE TRAITEMENT ANTIRABIQUE

Traitement après exposition

Le traitement antirabique après exposition comprend une série d'injections de vaccin, associée dans certains cas à une sérothérapie.

Les indications du traitement antirabique après exposition ont été définies lors du 8^e rapport du Comité OMS d'experts de la rage et de la consultation d'experts sur la rage de 2005 et par la note d'information de l'OMS de 2010

- GB:



Country names, and levels of risk

Faeroe Islands	No risk
Falkland Islands	No risk
Fiji	No risk
Finland	No risk
Egypt	No risk
France	No risk
French Guiana	Low risk
French Polynesia	No risk

- USA:



Postexposure Prophylaxis for Unvaccinated Persons

For unvaccinated persons, the combination of RIG and vaccine is recommended for both bite and nonbite exposures, regardless of the time interval between exposure and initiation

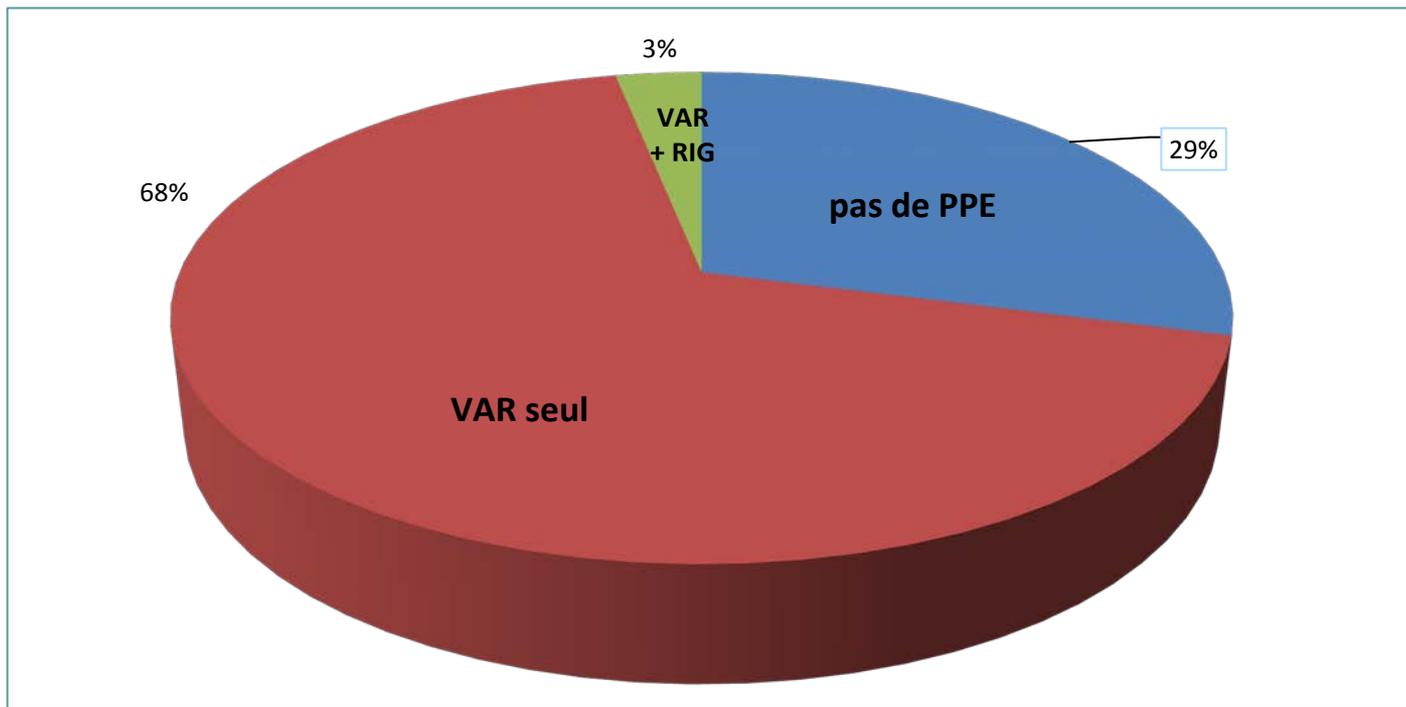


Contexte

Les pratiques en France 2001-2011

(Source CNRR: Voozanoo 2001-2011)

Répartition des PPE après exposition grade III à un chien non surveillable en France métropolitaine (n= 26 541)



Méthodologie:

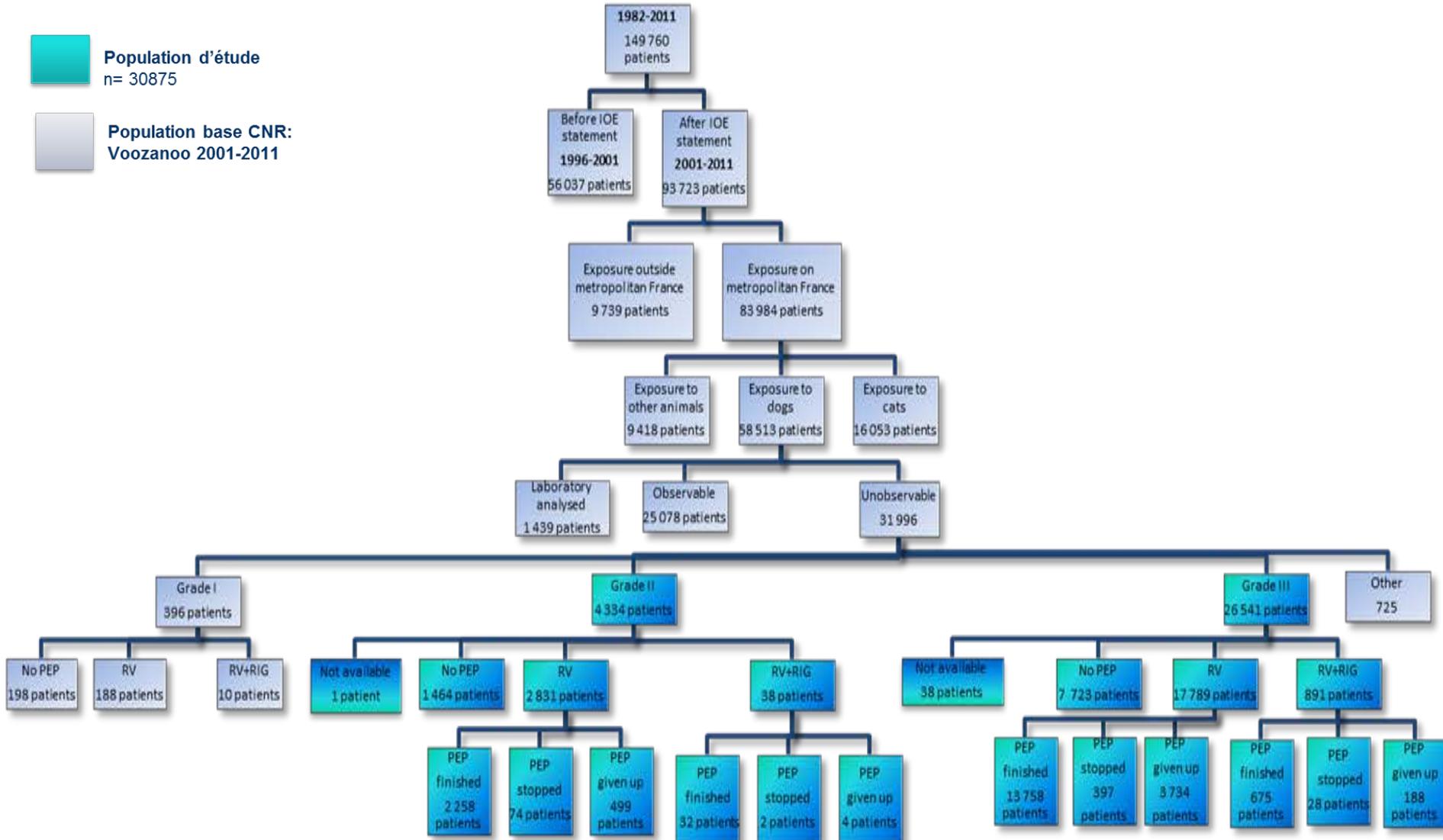
Population d'étude

(CNRR: Voozanoo 2001-2011)



Population d'étude
n= 30875

Population base CNR:
Voozanoo 2001-2011



Méthodologie: les paramètres

Selected model parameters: baseline values, ranges and distributions used in the deterministic and pobabilistic sensitivity analyses respectively

PARAMETERS	BASE CASE	RANGES	DISTRIBUTION	REFERENCES
Cohort size	2 807	(2 404 – 3 606)	Uniform [2 404 – 3 606]	[2001-2011] CNRR database
Mean age	32.27	(0 - 101)	Uniform [0 - 101]	[2001-2011] CNRR database
Proportion of men in the cohort	0,60	(0,59 – 0,62)	Uniform [0,59 – 0,62]	[2001-2011] CNRR database
Cohort's life expectancy	46,81	(44,88 – 50,66)	Uniform [44,88 – 50,66]	[2008-2010] Insee database
Pr CII exposure among CII and CIII exposure	0,14	(0,09 – 0,19)	Beta [$\alpha= 4,334$; $\beta= 26,541$]	[2001-2011] CNRR database
Pr CIII exposure among CII and CIII exposure	0,86	(0,81 – 0,91)	Beta [$\alpha= 26,541$; $\beta= 4,334$]	[2001-2011] CNRR database
Pr complete Zagreb regimen	0,77	(0,71 – 0,99)	Uniform [0.77 - 0.99]	[2001-2011] CNRR database
Pr mortal road traffic accident with a complete Zagreb regimen	7,02E-07	(9,54E-10 – 1,85E-05)	Uniform [2.34E-09 - 3.12E-06]	source observatoire interministériel de la sécurité routière: Bilan 2010+ études AutoCAR-AutoCarticque CNRR-CAR IP/CAR M
Pr mortal road traffic accident with an incomplete Zagreb regimen	3,51E-07	(4,77E-10 – 9,25E-06)	Uniform [1.17E-09 - 1.52E-06]	source ministère des transports+ études AutoCAR-AutoCarticque CNRR-CAR IP/CAR M
Relative rabies risk of CIII exposure compared to CII	X 4	(1,5 - 6)	Uniform [1.5 - 6]	Gong Zoon Pub Health 2012
Pr rabies after a CIII exposure to a rabid dog and no PEP	0,43	(0,40 – 0,50)	Beta [$\alpha=19$; $\beta=25$]	Veeraraghavan 1969, Gong Zoon Pub Health 2012
Pr rabies after a CIII exposure to a rabid dog with an incomplete vaccination	0,23	(0,20 – 0,30)	Beta [$\alpha=3$; $\beta=10$]	Veeraraghavan 1969, Gong Zoon Pub Health 2012
Pr rabies after a CIII exposure with a complete vaccination	0,08	(0,05 - 0.1)	Beta [$\alpha=10$; $\beta=120$]	Veeraraghavan 1969, Gong Zoon Pub Health 2012
Pr rabies after a CIII exposure to a rabid dog with complete Zagreb regimen (vaccine+RIG)	0	(0 - 1E-06)	Uniform [0 - 1.00E-06]	Rare failure have been described (Matha.CID 2005, Wilde CID 96, Wilde Vaccine 2007) but not taken into account in purpose to be conservative with PEP.



Résultats : analyse centrale

(le modèle suit la cohorte fictive n=2807 pendant toute l'année 2011)

Strategies	Risk of Rabies cases occurrence	Risk of Death in a car accident	Cost (€)	Incremental effectiveness (LYG) ^a	Dominance
(A) No PEP for C II and III exposures	5.20E-07	0.00E+00	0 €		
(B) Rabies vaccine for C III exposures only	1.16E-07	1.50E-03	501 000 €	- 0,07	Dominated
(C) Rabies vaccine for C II and III exposures ^b	1.00E-07	1.74E-03	582 000 €	- 0,08	Dominated
(D) Rabies vaccine + Immunoglobulins for C III exposures only	2.03E-08	1.50E-03	1 524 000 €	- 0,07	Dominated
(E) Rabies vaccine for C II exposures and rabies vaccine + immunoglobulins for C III exposures ^b	3.91E-09	1.74E-03	1 606 000 €	- 0,08	Dominated

PEP: Post-exposure Prophylaxis; CII and III: Category of exposure II or III; LYG : Life Years Gained

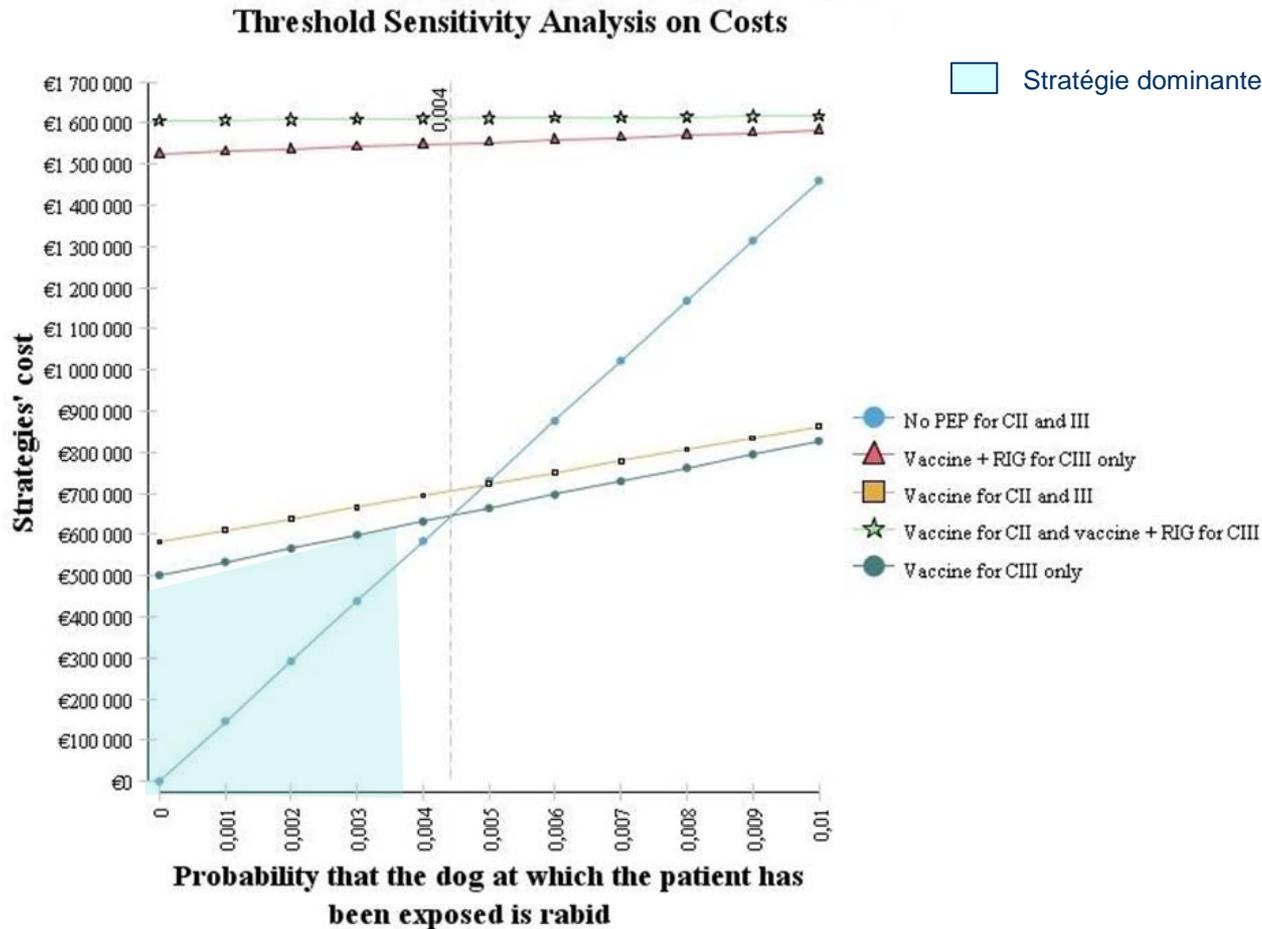
^a Compared to the next least costly non-dominated strategy

^b Most common practice in France in 2011

Incremental cost-effectiveness ratios were not calculated since every strategies are dominated by strategy (A) which is both less costly and more effective.

Résultats : analyse de sensibilité

Analyse de seuil sur la seule variable sur laquelle on observe un impact de la fluctuation de la variable en analyse de sensibilité univariée.





Discussion

- Dans l'étude choix d'utiliser des **hypothèses conservatrices** pour la PPE: pas de prise en compte des effets secondaires de la PPE en particulier des échecs, postulat de Zagreb pour tous, coûts de la PPE valorisés au tarif 2011...
- Dans le contexte actuel français la **balance bénéfice risque et à fortiori le rapport coût-efficacité ne sont pas en faveur de la PPE après exposition à un chien errant en métropole**. L'absence d'importation illégale de chats enrégés rapportée à ce jour incite à penser que ces résultats sont **extrapolables au chat errant**.
- Non pris en compte ici: coûts indirects, effets néfastes que pourraient avoir la levée de recommandation de PPE sur la qualité de la surveillance et donc le risque de rage.



Conclusion

Sur la base des hypothèses de notre modèle, **en dessous d'un risque de 1,4 chiens enragés/1000**, l'administration de PPE n'est **pas coût-efficace**.

Dans le contexte français actuel elle **ne présent pas non plus d'intérêt en terme de bénéfice risque**.

En contexte d'éradication, la prise en compte d'EII de bas niveau de risque, habituellement considérés comme négligeables peut faire basculer la balance bénéfice-risque.

Intérêt de **discuter des recommandations nationales** à l'aune de ces résultats.

Modèle non applicable tel quel à d'autres pays ou situations mais outil adaptable pour aider à la décision.



Pour aller plus loin ou Les effets secondaires du principe de précaution

Notre étude soulève plusieurs questions qui interrogent la pertinence du principe de précaution à tout prix:

Dans le cadre d'un risque extrêmement faible .

- A partir de quel seuil peut-on considérer un risque comme négligeable. Quels sont les critères à prendre en compte pour établir ce seuil (scientifiques, économiques, éthiques, juridiques)?
- Quels sont les paramètres pertinents à mettre dans la balance dans le cadre d'un tel niveau de risque?
- Le principe de précaution conduit parfois les médecins, les experts et les pouvoirs publics à se positionner en terme de responsabilité et non en terme de santé publique. Peut-on poser des limites au principe de précaution en particulier lorsque celui-ci engendre un risque plus important que la protection qu'il engendre?



MERCI



Au Dr Angèle Simons de Fanti, † 2013, CAR IP,
A l'ensemble des CAR qui transmettent leurs données au CNR de la Rage
Juliette Paireau de l'équipe d'Arnaud Fontanet, IP
Dr Philippe Gautret, CHU Marseille
Drs Philippe Poujol et Julia Goesch, CAR IP
Dr Hervé Bourhy et Laurent Dacheux, CNRR
Edith Martin, CNRR
Pr Claude Le Pen, Université Paris Dauphine

InVS et DGS pour leur soutien au CNR de la Rage
ARS Ile de France pour son soutien au CAR de l'IP



Bonus si besoin



Le risque de rage en contexte d'éradication CAT en France en 2013

- Nécessité d'harmoniser les pratiques au niveau national et européen
- Mettre en balance
 - Les traitements et leurs effets secondaires
 - Les aspects épidémiologiques et médico-économique
 - Les aspects éthiques et de responsabilité
- Difficultés d'obtenir un consensus et des recommandations nationales dans un tel contexte
- Etablir un algorithme décisionnel basé sur l'analyse bénéfice-risque