

CINP



LA RAGE DANS LE MONDE EN 2012

5^{ème} journée de vaccinologie clinique
Ecole du Val de Grâce
5 avril 2012

Dr Florence Ribadeau Dumas
CAR/CINP/ CNR Rage
Mail: florence.ribadeau-dumas@pasteur.fr



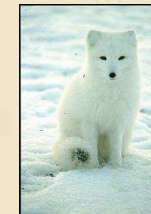
La rage dans le monde en 2012

- Rappels sur le virus
- Epidémiologie
- La clinique et la survie
- Les recommandations en pré et post-exposition
- Les français exposés à l'étranger

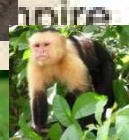


| Ancien géo-type | Espèces | Abréviations | Origine géographique | Vecteurs connus | Autres hôte sensibles connus | Cas humains |
|----------------------------|---|--------------|------------------------|--|--|--------------------------|
| 1 | virus de la Rage | RABV | Mondiale | Carnivores monde entier, chauves souris en Amérique | Nombreux mammifères (dont l'homme) | 55 000/an |
| 4 | virus Duvenhage | DUVV | Afrique du Sud, | Chauves-souris insectivores | Homme | 3 |
| 5 | virus des chauves-souris européennes type 1 | EBVL-1 | Europe | Chauves-souris insectivores (<i>Eptesicus serotinus</i>) | Homme (Ukraine et Russie), moutons (Danemark), fouine (Allemagne), chat (France) | 1 confirmé 2 suspects |
| 6 | virus des chauves-souris européennes type 2 | EBVL-2 | Europe | Chauves-souris insectivores (<i>Myotis sp</i>) | Homme (Royaume-Unis et Finlande) | 2 |
| 7 | virus des chauves-souris australiennes | ABLV | Australie | Chauves-souris frugivores/insectivores | Homme | 2 |
| 2 | virus Lagos bat | LBV | Afrique Sub-saharienne | Chauves-souris frugivores (<i>Megachiroptera</i>) | Chiens et chats | Jamais décrit |
| 3 | virus Mokola | MOKV | Afrique Sub-saharienne | Inconnu | Musaraignes, chiens, chats et homme | 1 confirmé 1 suspect |
| 8 | virus Aravan | ARAV | Asie Centrale | Chauve-souris insectivore (isolé de <i>Myotis blythi</i>) | - | Jamais décrit |
| 9 | virus Khudjand | KHUV | Asie Centrale | Chauve-souris insectivore (isolé de <i>Myotis mystacinus</i>) | - | Jamais décrit |
| 10 | virus Irkut | IRKV | Sibérie de l'Est | Chauve-souris insectivore (isolé de <i>Murina leucogaster</i>) | - | Jamais décrit |
| 11 | virus West-Caucasian bat | WCBV | Caucase | Chauve-souris insectivore (isolé de <i>Mintopterus schreibersi</i>) | - | Jamais décrit |
| En cours de classification | Virus Shimoni bat | SHIBV | | Chauves- souris | | |
| | Virus Bokeloh bat | | | Chauves- souris | | |
| | Virus Ikoma | | Afrique (Sérengeti) | Civette | | Jamais décrit |

Les principaux réservoirs



ch...



Peut affecter
tous les mammifères



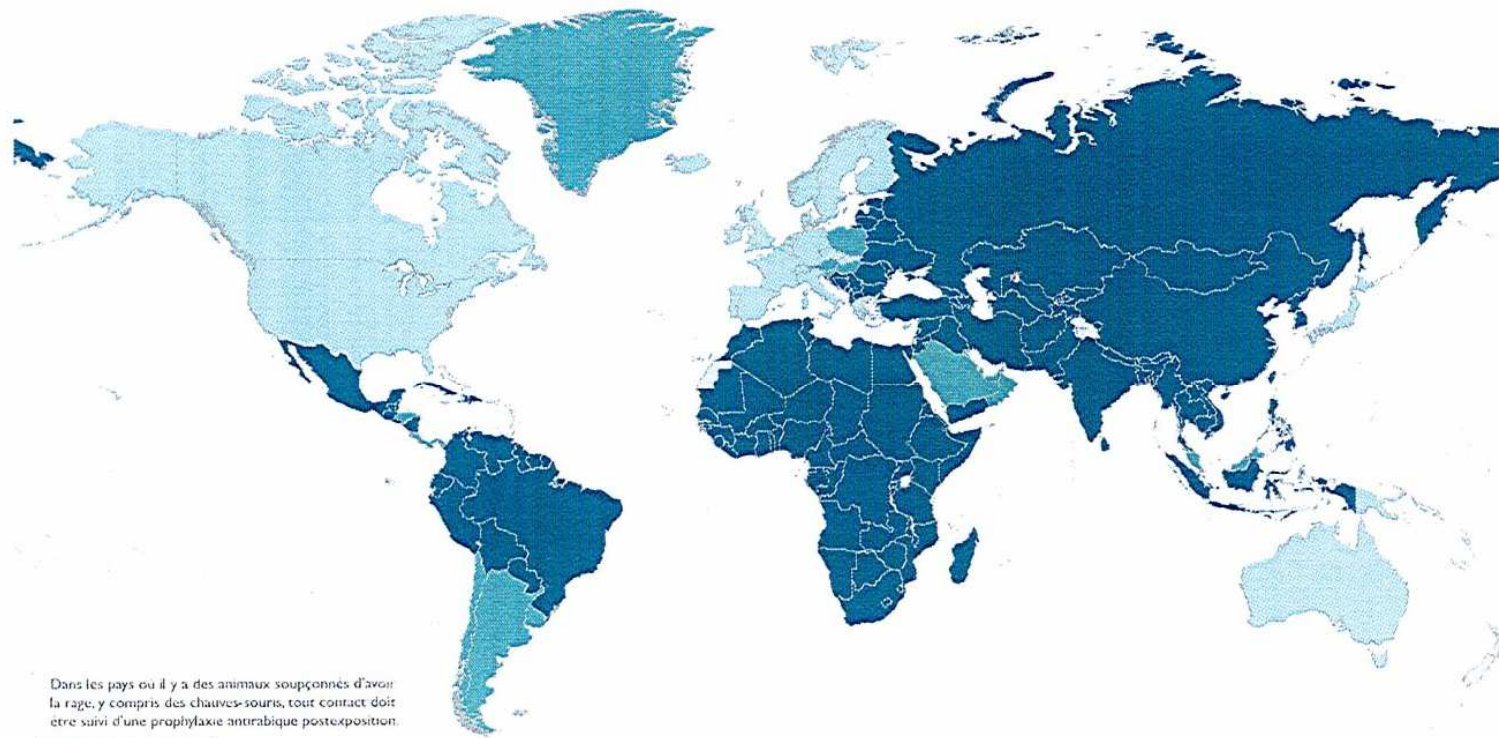
Les réservoirs: rage canine « rage des rues »




- Plus de 98% des cas de rage humain
 - 56% Extrême Orient
 - (Inde, Asie du SE, émergence++ en Chine)
 - 44% Afrique
 - <1% dans les autres régions



Les zones à risque selon l'OMS

Rage, pays ou territoires à risque



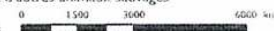
| | |
|---|---------------|
|  | Risque faible |
|  | Risque modéré |
|  | Risque élevé |

Risque faible: vaccination préventive recommandée aux personnes susceptibles d'avoir des contacts avec des chauves-souris

Risque modéré: vaccination préventive recommandée aux voyageurs et aux autres personnes susceptibles d'avoir des contacts avec des chauves-souris et d'autres animaux sauvages

Risque élevé: vaccination préventive recommandée aux voyageurs et aux autres personnes susceptibles d'avoir des contacts avec des animaux domestiques, en particulier des chiens et d'autres vecteurs de la rage.

Source: © OMS 2011. Tous droits réservés.





Faits marquants récents dans le monde

- L'épidémie flambe en Chine (surtout régions Sud peuplées)
- Réapparition de la rage à Bali et Flores (132 DC entre 2008 et début 2012, aucun touriste)
- Aux USA:
 - Rage à Central Park,
 - Variant de RABV des chauves-souris adapté au renard puis à la mouffette
- En Europe:
 - Réintroduction de la rage en Italie (automne 2008 à la frontière avec la Slovénie, plusieurs centaines de cas depuis principalement renards, cerfs, blaireaux et ânes, pas de cas humains)
 - Réintroduction de la rage en Macédoine (été 2011 par des renards roux en provenance de Serbie)



En France la situation est contrôlée

- **Depuis 1924: aucun cas humain autochtone** en métropole
- Depuis 1970:
 - 20 cas acquis chez les voyageurs (dont 18 en Afrique avec le seul cas réunionnais acquis à Madagascar)
 - 1 cas en Guyane en 2008 (virus desmodin)
- **1998 dernier cas de rage vulpine en France** (chat en Moselle)
- **Risque actuel: importation illégale d'animaux** en provenance de zones d'enzootie (12 cas, des chiens, liés à importation illégale depuis 1999 dont 7 Maroc, 1 Espagne, 1 Egypte, 1 Gambie, 2 France)



La rage des chiroptères

- Reste répertoriée dans des pays indemnes de rage terrestre
- **En France:**
 - 35 + sur 1670 chauves souris analysées au CNR entre 1989 et 2008
 - En 2007 un chat positif à EBLV en Vendée (mais jamais 2 franchissement de la barrière d'espèce pour EBLV à ce jour)
 - Cas particulier de la Guyane
- **En Europe:** seules les **espèces 5 et 6** ont été répertoriées
- **En Amérique:** responsable de 70% des cas humains aux US, responsable de perte de >100 000 têtes de bétail en Am S





Peu de nouveautés en ce qui concerne les modes de transmission

- **Zoonose d'inoculation**
- Animal en phase d'excrétion salivaire
- **Contact direct:** morsure, griffure, léchage muqueuses ou peau lésée
- **Contamination par aérosol anecdotique:** contamination de laboratoire et 2 cas hypothétiques dans les années 50 au Texas dans des grottes infestées de chauve-souris
- **2 seuls cas de transmission interhumaine directe** décrit en 96 par Fedaku en Ethiopie
- 1 cas de transmission materno-foetale (à l'accouchement)
- Pas de transmission par le lait maternel ou de vache décrite
- Transmission par **préparation bouchère** *Wertheim PloS Med 2009*
- **Aucune transmission nosocomiale décrite à part dans le cas de greffes** de cornée, d'artère iliaque ou d'organes solides (rein, foi, pancréas, poumons)
- Pas de transmission par le sang



Pas de nouveautés en ce qui concerne la clinique

- **Incubation: 3 semaines à 3 mois en principe** (extrêmes de 4 jours à 7 ans)
- **Phase de contagiosité: maximum 10 jours avant le début de la phase clinique** chez les chiens, chats et furets, peut être **plus longue dans les autres espèces**
- **Phase podromique** inconstante, dure **une semaine** maximum avec paresthésies, douleurs, prurit **au siège de la morsure puis** syndrome **pseudo-grippal**, dysphagie, irritabilité
- **Phase clinique:** spastiques (70-80% des cas), paralytiques (20-30% des cas)



Rage et survie: du nouveau?

- La rage reste la maladie infectieuse **la + constamment mortelle** (au 10ème rang des causes de DC infectieuses selon OMS)
- De 1969 à 2008: **7 cas de survie prolongée** ayant reçu au moins un début de vaccination avant le début des symptômes
- En 2004: **1 cas de survie sans prophylaxie**
- Depuis...

La prévention

Prophylaxie pré-exposition: personnes concernées

- **Les voyageurs** en zone d'enzootie surtout si inaccessibilité des vaccins et des Ig et si jeune enfant en âge de la marche (risque de morsure*4)



- **Les professionnels:**

vétérinaires et contacts avec faune sauvage,
spéléologues, chiroptérologues,



personnels de laboratoire travaillant sur lyssavirus



La prévention Prophylaxie pré-exposition: recommandations OMS 2010

- NE DISPENSE PAS D'UN TRAITEMENT POST EXPOSITION
- Intérêt: évite les Ig, schéma simplifié post-exposition: J0-J3
- J0, J7, J21 à 28
- Rappels à 1 an puis tous les 5 ans ne sont plus recommandés pour les voyageurs **Non validé par le CTV et non pris en compte dans le BEH**
- Contrôles sérologiques tous le 6 mois pour les personnels manipulant lyssavirus à 1 an pour les chiroptérologues et rappels fonction des résultats



La prévention

Prophylaxie post exposition: recommandations OMS si pas d'ATCD de vaccination antirabique et exposition ≠ chiroptère

| Catégorie | Nature du contact avec l'animal suspect* | Traitement recommandé |
|------------|---|--|
| I | Contact direct ou ingestion de viande cuite | Aucun si une anamnèse fiable peut être obtenue (pas de contact avec un enfant <6 ans, pas de contact avec un animal suspect ou un animal considéré comme fiable) |
| II | Peau découverte mordillée Griffure ou égratignure ou écorchure sans saignement | Vacciner** immédiatement (ou dans les 7 jours) et poursuivre la vaccination si l'animal est confirmé négatif pour la rage à l'issue de la période d'observation*** ou si la recherche de rage au laboratoire est négative par une technique suffisamment sensible est négative. |
| III | Morsure ou griffure ayant traversé la peau Léchage sur peau lésée | Vacciner et administrer immédiatement les immunoglobulines antirabiques et poursuivre la vaccination si l'animal est confirmé négatif pour la rage à l'issue de la période d'observation*** ou si la recherche de rage au laboratoire par une technique suffisamment sensible est négative. |

Pas de recommandations pour les contextes d'éradication

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



PPE:

Indications en cas d'exposition sur le territoire français

- Le plus souvent surveillance vétérinaire (!!!récupérer les coordonnées du propriétaire)

Des différences de pratiques

- Vaccination discutée si chat, chien, furet non surveillable
- Ig uniquement si chauve-souris ou cas très particuliers (animal importé illégalement, discutées pour les animaux de gens du voyage non surveillables...)





La prévention

Prophylaxie post exposition: protocoles vaccinaux chez les naïfs

- A débiter le plus tôt possible avec vaccin sur culture cellulaire mais sans délai maximum (en pratique 7 ans).

Certains pays utilisent toujours vaccins sur culture tissulaire: Pb du relais

- En France seule la voie IM (deltoïde) a l'AMM



(4 doses désormais validées par CDC et OMS
sous certaines conditions): le CTV NE S'EST PAS PRONONCE

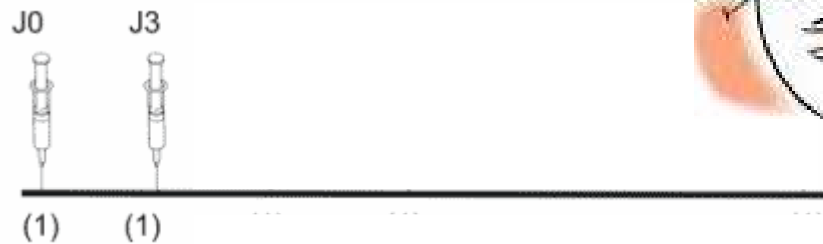
- Voie ID validée par l'OMS présente intérêt économique car 0,1ml par dose:
 - Thai Red Cross: 2-2-2-2: J0-3-7-28 Pb du relais
- Sérologie en cas d'écarts au protocole



La prévention

Prophylaxie post exposition:
protocoles vaccinaux chez les patients antérieurement vaccinés

- Protocole simplifié:





Prophylaxie post exposition: les Ig

- Morsure type III (et II si chauve-souris ou patient I-) sans antécédents de vaccination antirabique avant l'exposition

US: dès gr II

PVD: pb coût et disponibilité

- Avec aiguille et seringue différentes du vaccin
- Le maximum en infiltration dans la plaie, le reste en IM (mais pas dans la fesse)
- Dans un membre différent du vaccin

**Développement
d'Ac monoclonaux**





Aspects médico-économique

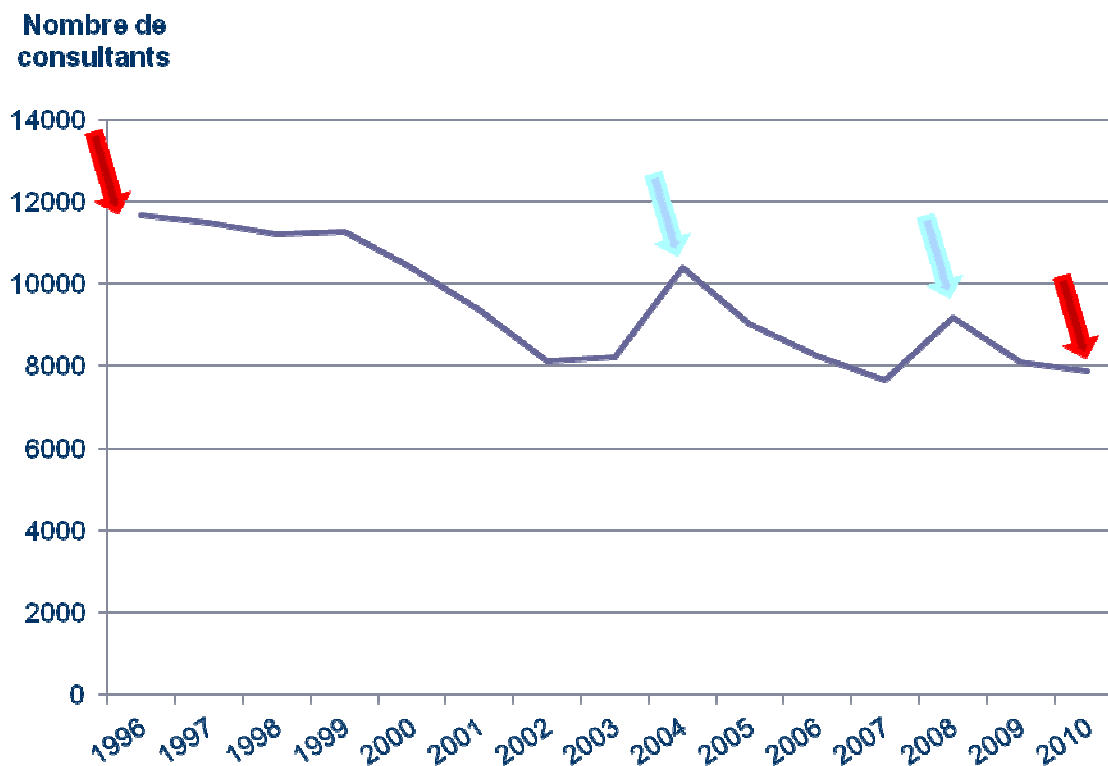
- 230 euros pour une vaccination complète d'un sujet non vacciné, 650 euros si Ig et 60kg
- Ig remboursées à 100%, vaccin à 65 % en post-exposition, NR en pré-exposition sauf pour les chiroptérologues (pris en charge par le ministère de l'agriculture).
- Rediscuter par pays l'intérêt des algorithmes de prise en charge en fonction de l'évolution de l'épidémiologie.
 - *Huot Vaccine 2008: Canada*: traitement de tous les sujets exposés à une chauve-souris dans la chambre à coucher: coût: 228 millions à 2 milliards par vie sauvée, nécessité de traiter 314 000 à 2,7 millions de personnes par cas prévenu, nécessitant plus de 293 ETP/an



Evolution du nombre de consultants en post-exposition dans les CAR français

(Données CNR 1996-2010 en cours de nettoyage)

- 9500 consultants annuels en moyenne (en baisse d'1/3)
- 53% traités





Part des expositions à l'étranger

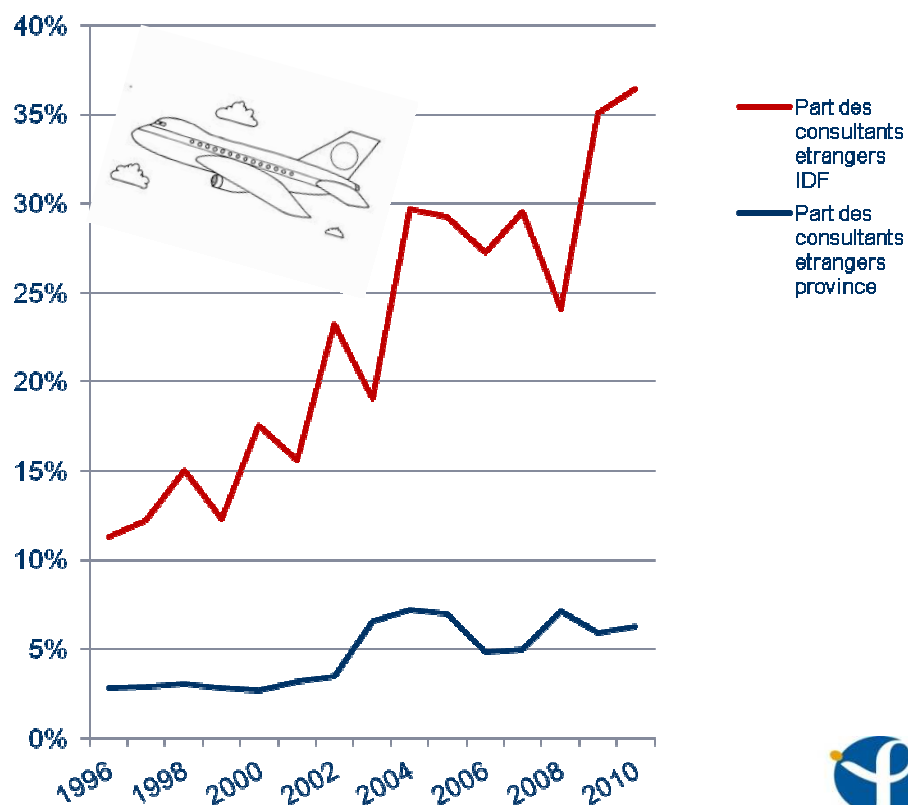
Données CAR IP 1996-2010

En France **40%** de patients exposés à l'étranger consultent le CAR IDF

Le **nombre absolu** de patients exposés à l'étranger consultant le CAR IDF a **augmenté de 94%** entre 1996 et 2010

Au CAR IDF la **part des consultants exposés à l'étranger a triplé** entre 1996 et 2010

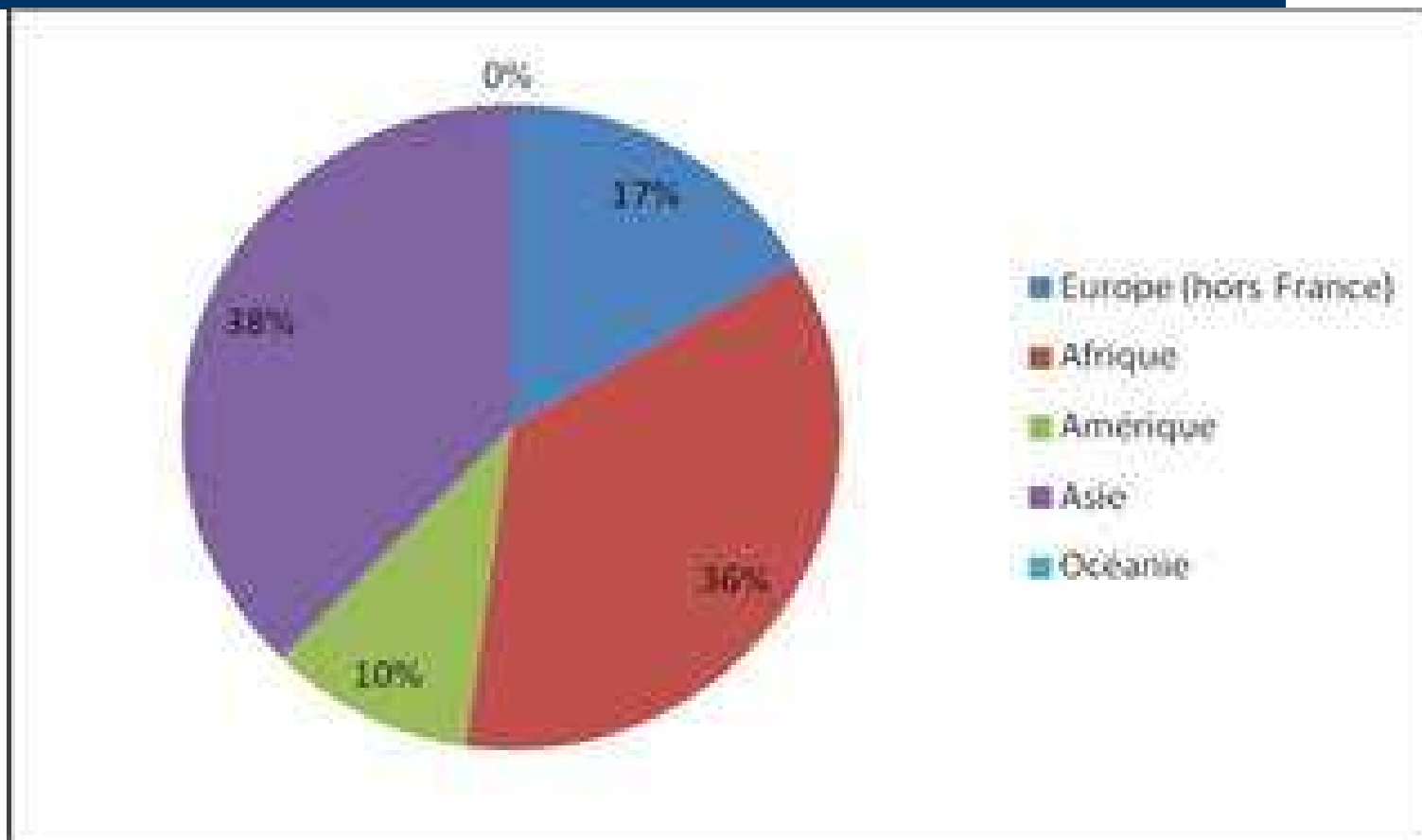
Figure 2. Part des consultants exposés à l'étranger





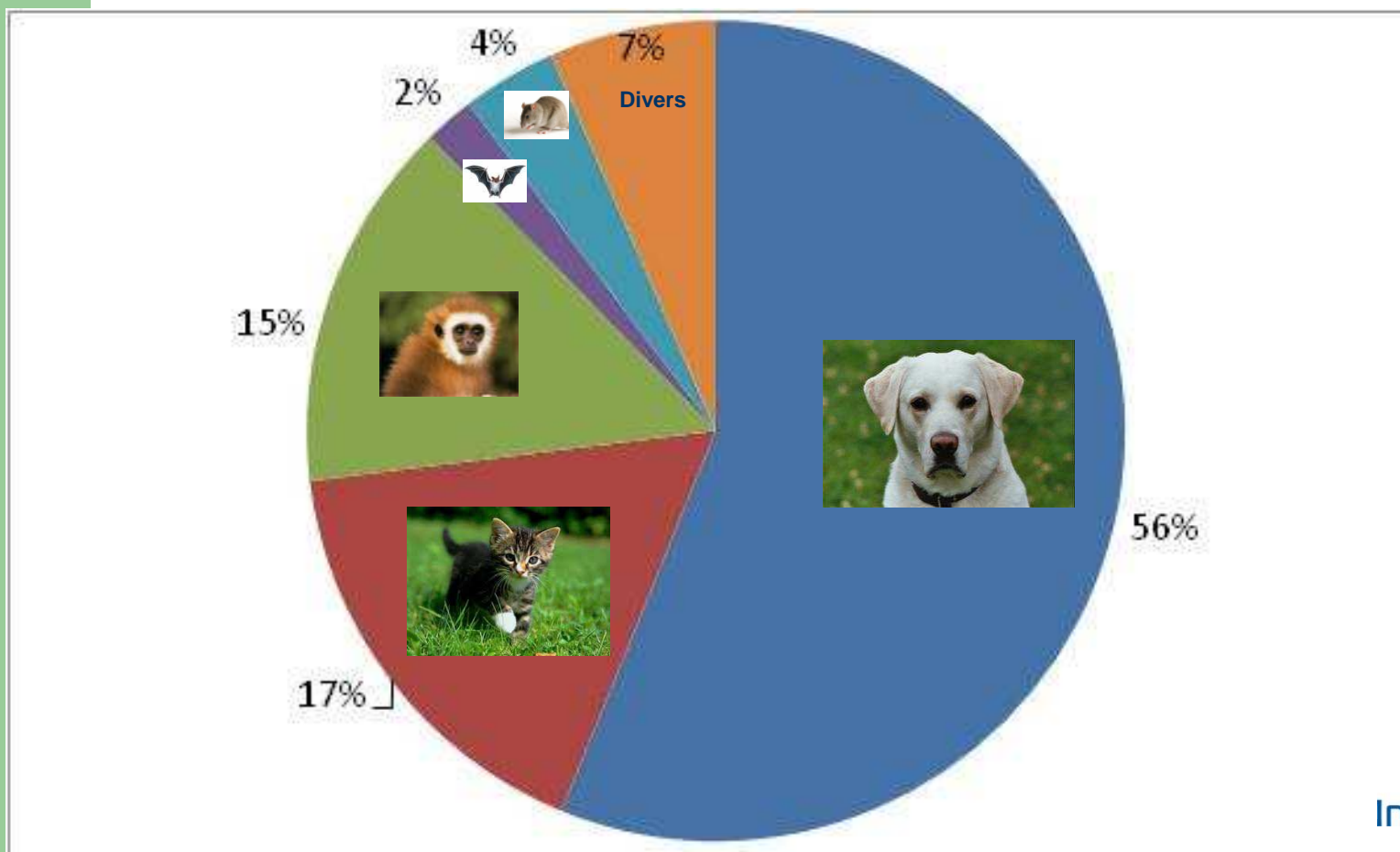
Répartition des pays d'exposition chez les consultants des CAR français exposés à l'étranger en 2010

n=745 (données CNRR)





Répartition des espèces à la source de l'exposition à l'étranger chez les consultants des CAR français en 2010 n=745 (données CNRR)



En 2012



- Amélioration dans certains pays du monde (Am S) mais aggravation (Chine) ou (ré)introduction dans des zones indemnes (Italie, Macédoine, Bali) => **nécessité de maintenir une vigilance et des moyens adaptés** pour lutter contre la propagation de la rage et s'orienter vers un contrôle de l'épizootie si ce n'est une éradication chez l'homme
- En France, le risque autochtone est relativement contrôlé mais les **situations à risque à l'étranger** sont **en augmentation**
- Nécessité de **mieux connaître les PPE disponibles à l'étranger** (mise en place d'une base de données)
- Nécessité **d'évaluation des pratiques** concernant les suites à donner en France aux traitements initiés à l'étranger en dehors du cadre des protocoles autorisés en France
- Nécessité de **rediscuter les recommandations pour les voyageurs** et de **communiquer sur la prévention** de l'exposition
- Nécessité de **recommandations françaises** ou adaptée au contexte d'éradication, intérêt d'une harmonisation européenne