



Diplôme Virtuel Inter-Universitaire de Vaccinologie

Mercredi 28 mars 2023

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech

Université Cadi Ayyad

Vaccination contre la rage



Laurent Dacheux

laurent.dacheux@pasteur.fr

Centre National de Référence de la Rage cnrrage@pasteur.fr
Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur la Rage
Unité Lyssavirus, epidemiologie et neuropathologie



La rage

Encore un problème de Santé Publique ?

⇒ Quiz introductif

	Oui	Non
● La rage est une <u>maladie rare</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
● La vaccination antirabique repose sur un <u>schéma vaccinal compliqué</u> , long et souvent douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
● La vaccination antirabique est un traitement efficace en cas de rage déclarée, <u>si mise en place rapide après le début des signes</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
● Les signes cliniques de la rage sont <u>facilement identifiables</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
● La vaccination antirabique est <u>déconseillée dans certains cas</u> (femmes enceintes, traitement chloroquine, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



La rage

Encore un problème de Santé Publique ?

⇒ Quiz introductif

	Oui	Non
● La rage est une <u>maladie rare</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
● La vaccination antirabique repose sur un <u>schéma vaccinal compliqué</u> , long et souvent douloureux	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
● La vaccination antirabique est un traitement efficace en cas de rage déclarée, <u>si mise en place rapide après le début des signes</u>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
● Les signes cliniques de la rage sont <u>facilement identifiables</u>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
● La vaccination antirabique est <u>déconseillée dans certains cas</u> (femmes enceintes, traitement chloroquine, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>



Rapide rappel historique (1/3)

- Une maladie très ancienne

Premières descriptions connues:
Antiquité (4000 ans, Mésopotamie)

Rage: *rabhas* en sanskrit = faire violence

Présentation clinique chez l'homme

Caractère fatal de la maladie

Absence de traitement (curatif/préventif)

Lien établi avec le chien (morsure/salive)



Actuel Irak, 40-90 avant JC



Rapide rappel historique (2/3)

- **19^{ème} siècle : l'avènement de la vaccination antirabique**

Travaux d'Edward Jenner: vaccination contre la variole (vaccine)

Succès vétérinaires

1^{er} succès chez l'animal: protection de moutons avec inoculation salive infectieuse par voie sanguine

Pierre-Victor Galtier, 1879

Mise au point d'un modèle animal de la maladie: inoculation intracérébrale

Emile Roux, 1880

Confirmation et optimisation chez l'animal: lapins, moutons et chiens à partir de souches virales atténuées

Louis Pasteur, 1880-1884



Rapide rappel historique (3/3)

- **19^{ème} siècle : l'avènement de la vaccination antirabique**

Succès chez l'homme (Louis Pasteur)

1^{er} succès (juillet 1885): Joseph Meister

*Mordu par un chien enragé et traité 2 jours après avec **13 injections abdominales de vaccins antirabiques (broyat de moelle de lapin)***



2^{ème} succès (octobre 1885): Jean Baptiste Jupille

*Mordu par un chien enragé et traité 4 jours par **le même protocole***



Mars 1886: entérination du terme de vaccination et appel à créer un centre vaccinal contre la rage

Juin 1887: création de l'Institut Pasteur

Novembre 1888: inauguration de l'Institut Pasteur





Le(s) virus de la rage (1/2)

- Description du (des) virus

Structure

Virus enveloppé en « balle de fusil »

Taille: 60 nm de large
120-180 de long

Virus fragile dans l'environnement extérieur
(présence de l'enveloppe lipidique)



**Donc
sensible à**

*Chaleur
Lumière (UV), dessiccation lente
Solvants des lipides (éther, chloroforme)
Ammoniums quaternaires, eau de javel, **savon**
Acide phénique, formol, bétapropiolactone, etc.*

*D'où l'intérêt du
lavage à l'eau et au
savon et de la
désinfection sans
délai des plaies
après exposition
afin d'inactiver le
virus*

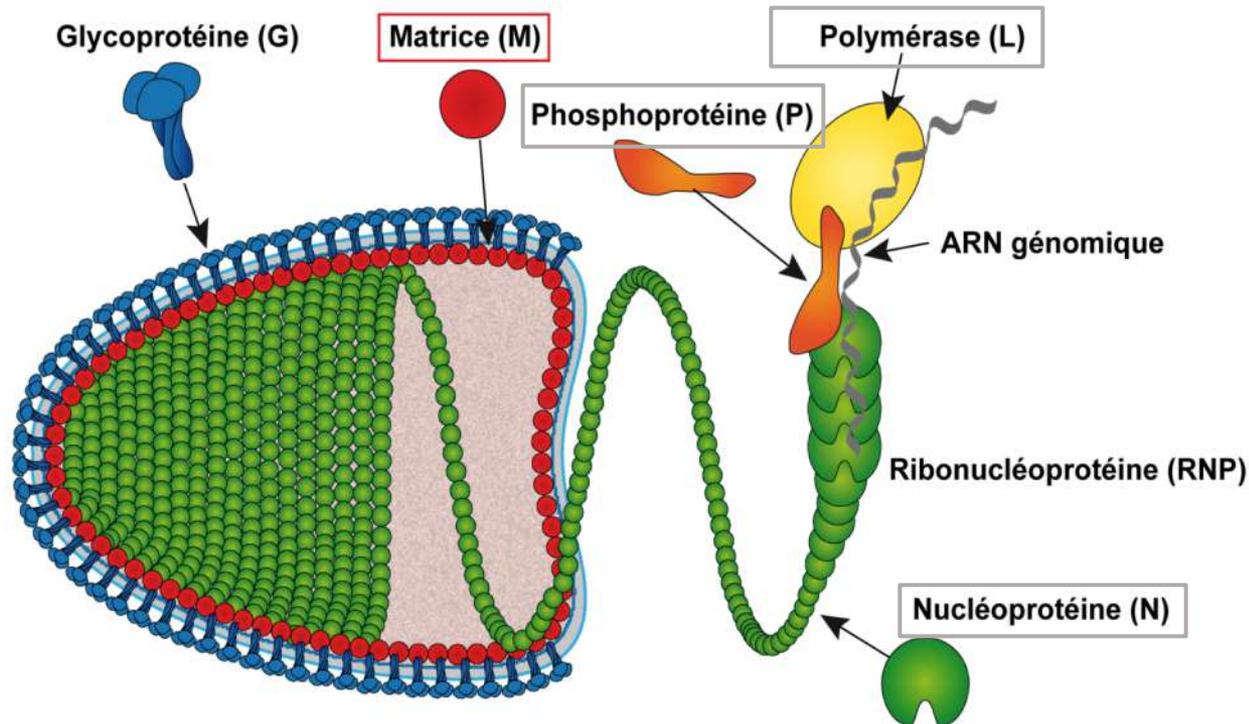
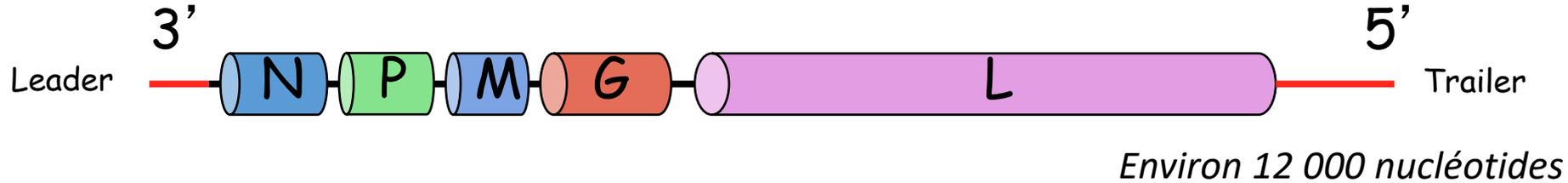
Résistance modérée à la putréfaction

Conservé par le froid, la lyophilisation et la glycérine à 50%



Le(s) virus de la rage (2/2)

- Structure des lyssavirus

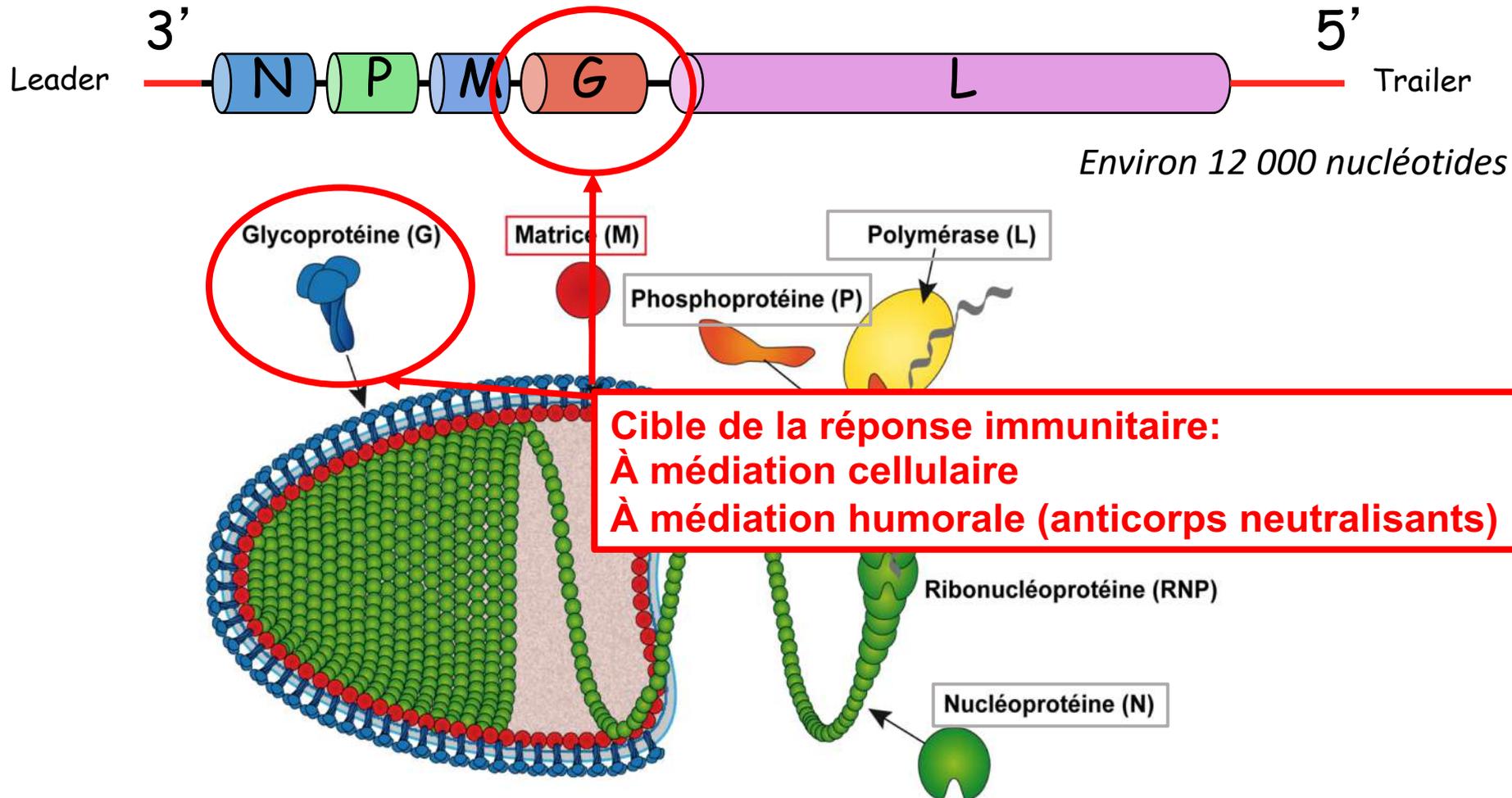


Luco et al., 2010 ; Virologie



Le(s) virus de la rage (2/2)

- Structure des lyssavirus



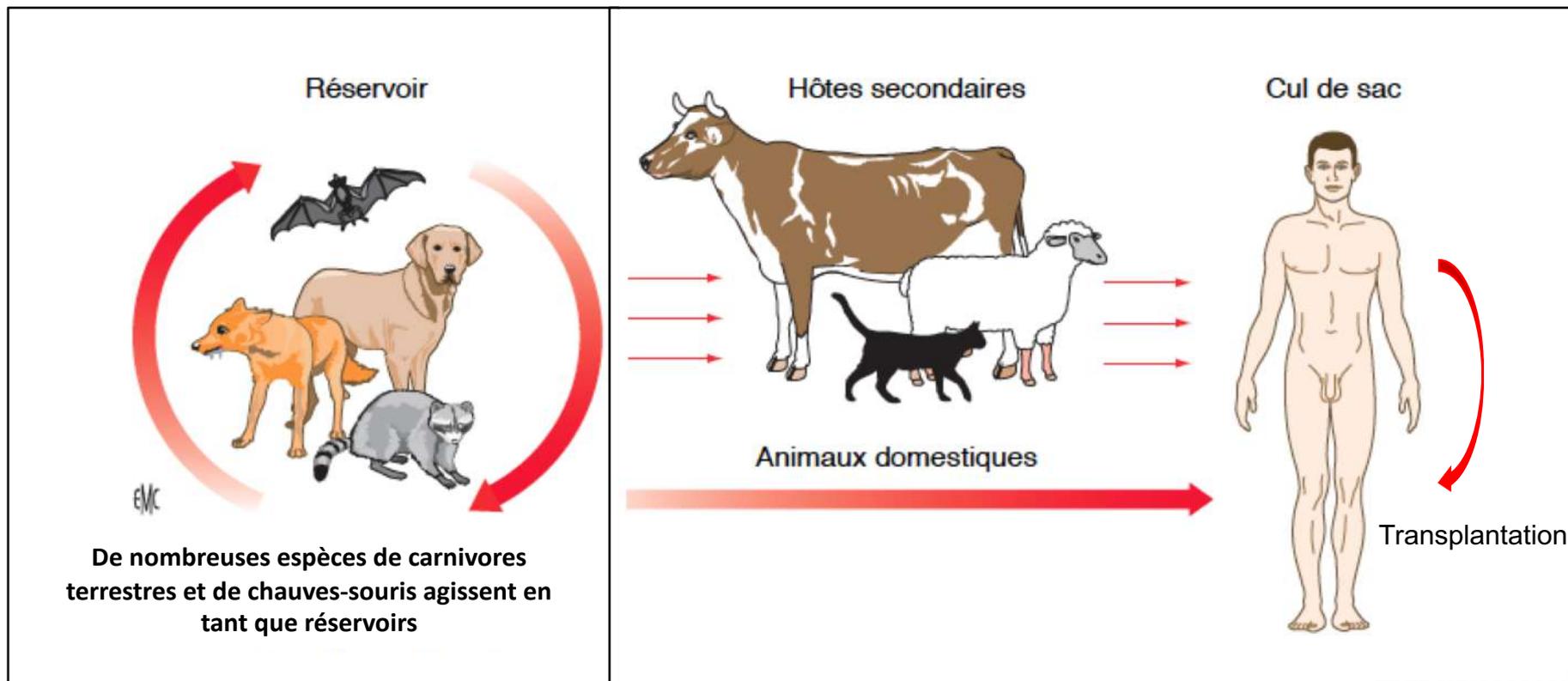


Principaux rappels épidémiologiques

- Une zoonose virale

(Très) nombreux mammifères sensibles à la rage

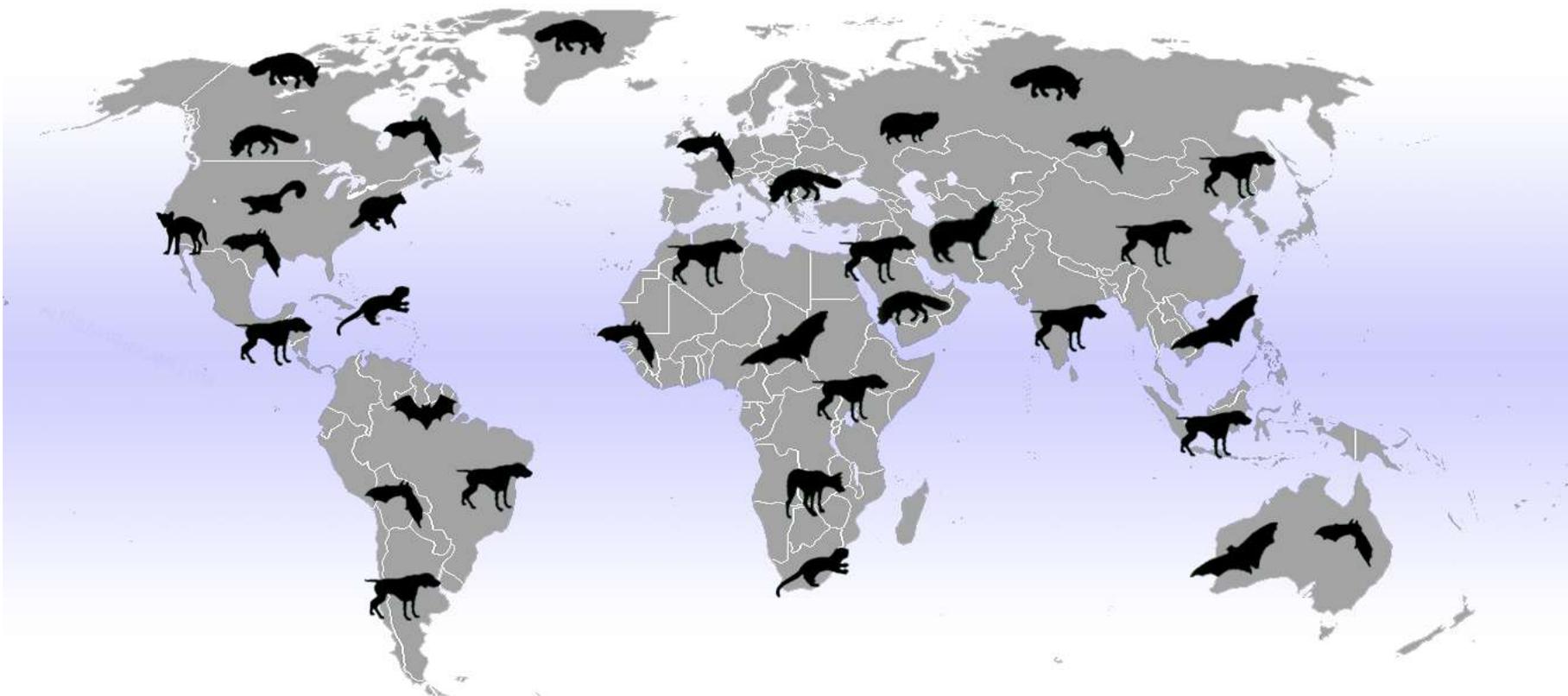
➤ **Diversité des réservoirs et des vecteurs animaux**





Principaux rappels épidémiologiques

- Les réservoirs animaux



chien 
renard 
loup 

chauve-souris frugivore 
chauve-souris insectivore 
chauve-souris hématoophage 

renard arctique 
chien viverrin 
chacal 

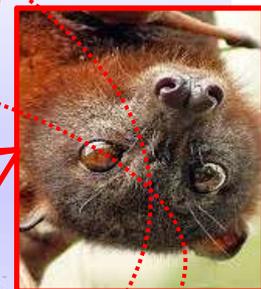
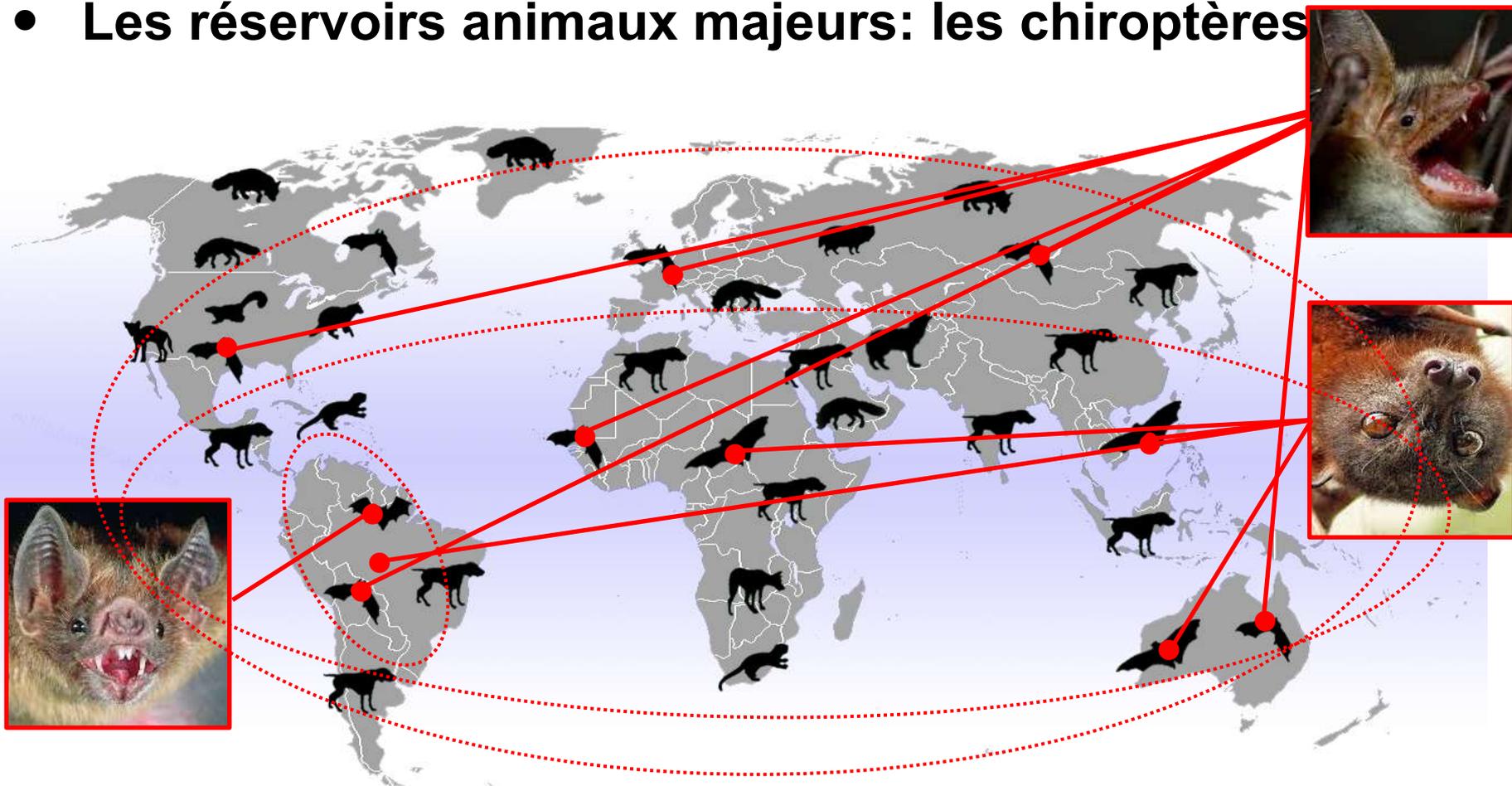
coyote 
raton laveur 
mangouste 

mouffette 



Principaux rappels épidémiologiques

- Les réservoirs animaux majeurs: les chiroptères

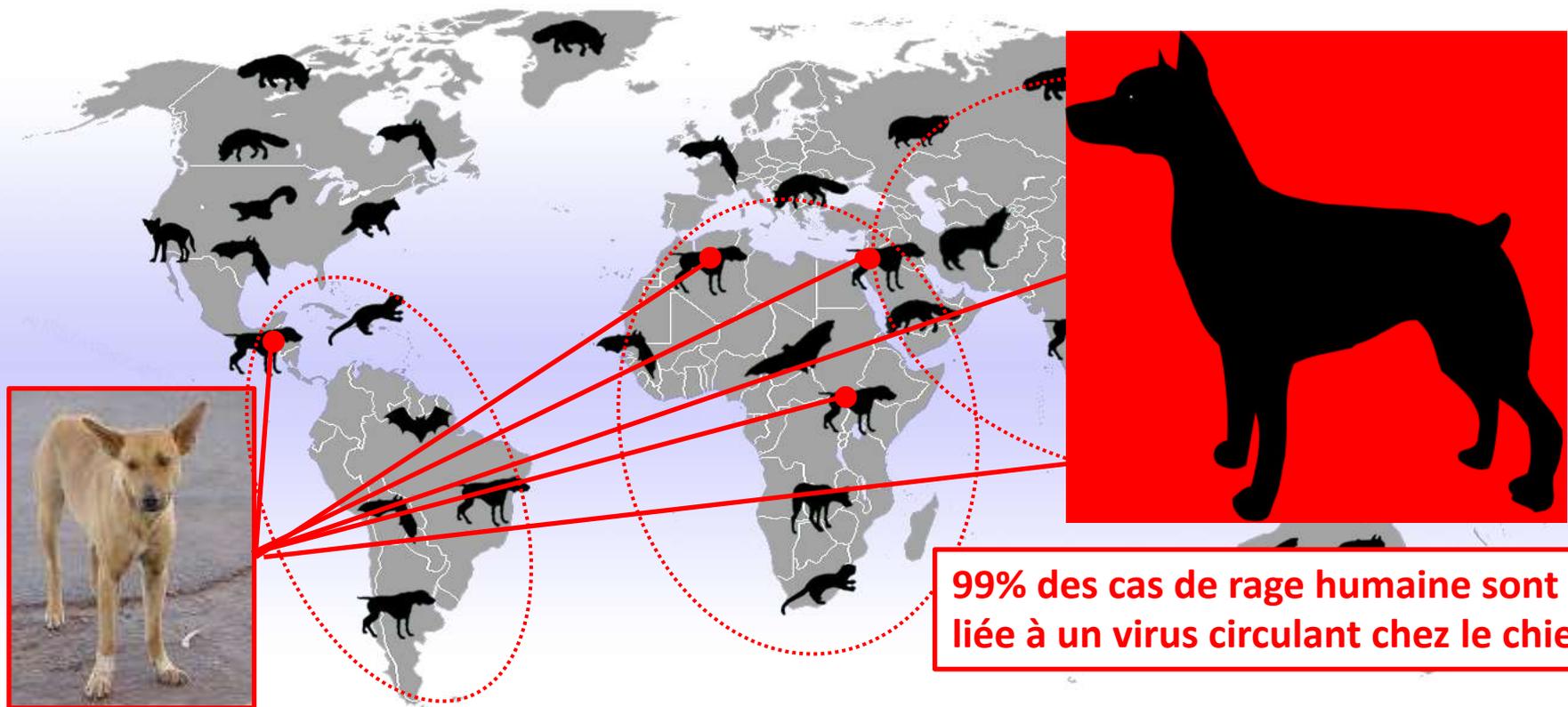


chien 	<div style="border: 1px solid red; padding: 2px;"><p>chauve-souris frugivore </p><p>chauve-souris insectivore </p><p>chauve-souris hémaphage </p></div>	renard arctique 	coyote 	mouffette 
renard 		chien viverin 	raton laveur 	
loup 		chacal 	mangouste 	



Principaux rappels épidémiologiques

- Les réservoirs animaux majeurs: le chien domestique



chien	
renard	
loup	

chauve-souris frugivore	
chauve-souris insectivore	
chauve-souris hématoophage	

renard arctique	
chien viverrin	
chacal	

coyote	
raton laveur	
mangouste	

mouffette	
-----------	--



Principaux rappels épidémiologiques

- **Différentes espèces de lyssavirus**

Classification (taxonomie)

- **Ordre:** Mononegavirales >> Virus à ARN négatif simple brin (génome)
- **Famille (11):** *Rhabdoviridae* >> Forme, génome et comparaison génétique
- **Genre (45):** *Lyssavirus* >> Comparaison génétique
- **Espèces (17):** *Virus de la rage* >> Comparaison génétique
(*espèce prototype*)

Mais probablement bien plus ...

1 virus en attente de classification (Kotalahti Bat Lyssavirus ou KBLV)

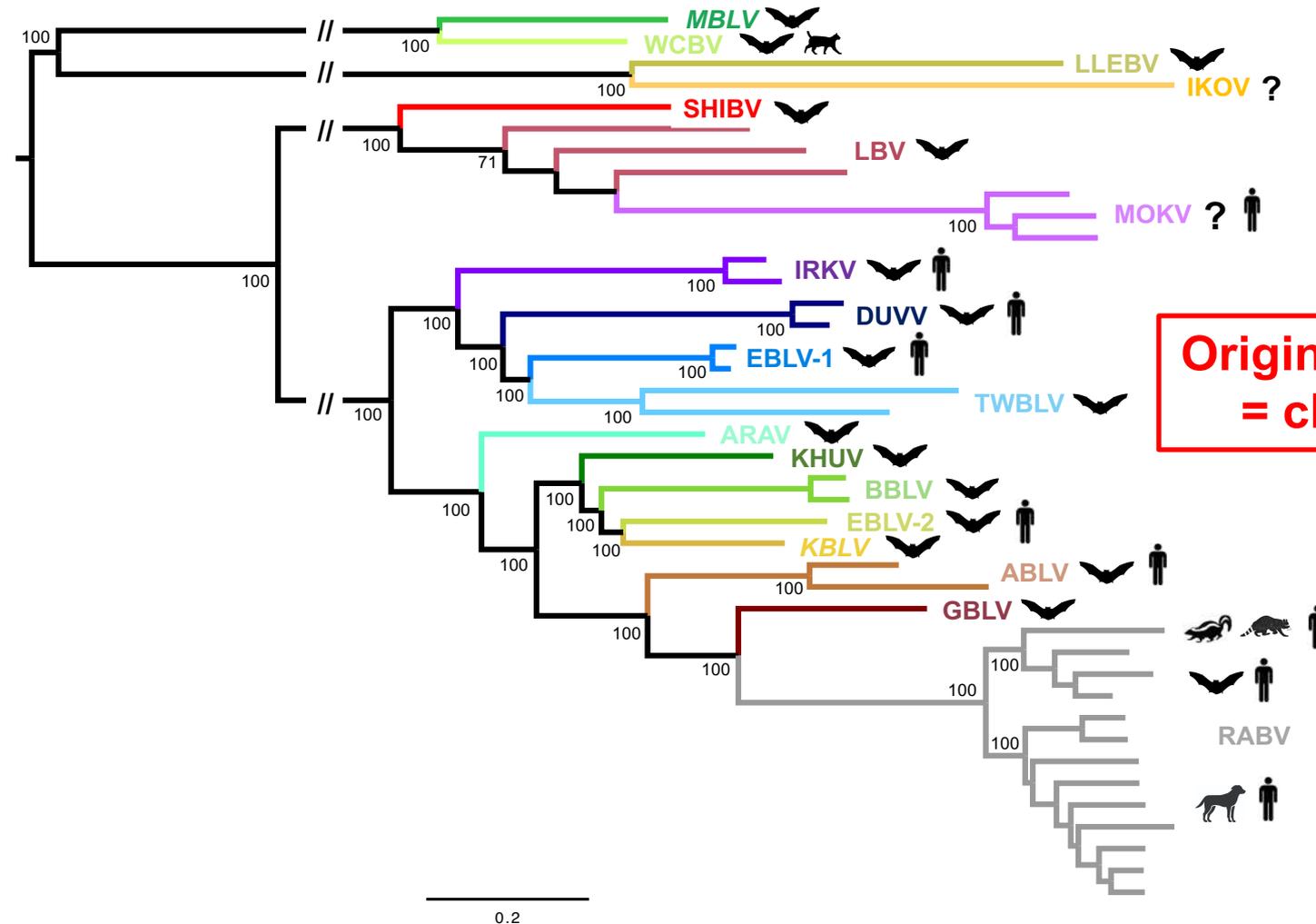
1 récemment identifié en Afrique du Sud (Matlo bat lyssavirus (MBLV))

Tous pouvant (ou susceptibles) d'induire la rage



Principaux rappels épidémiologiques

- Diversité génétique des lyssavirus

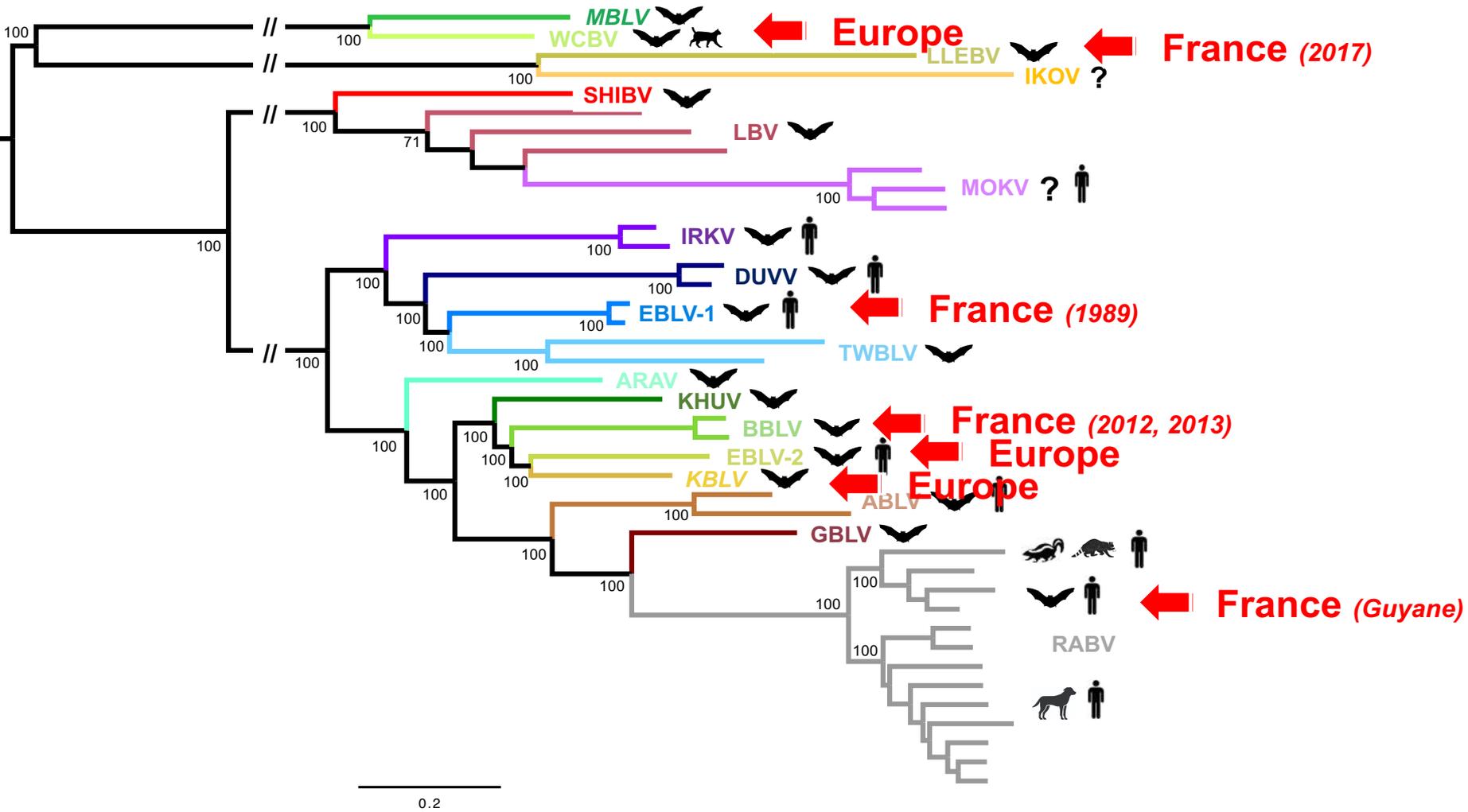


**Origine des lyssavirus
= chauves-souris**



Principaux rappels épidémiologiques

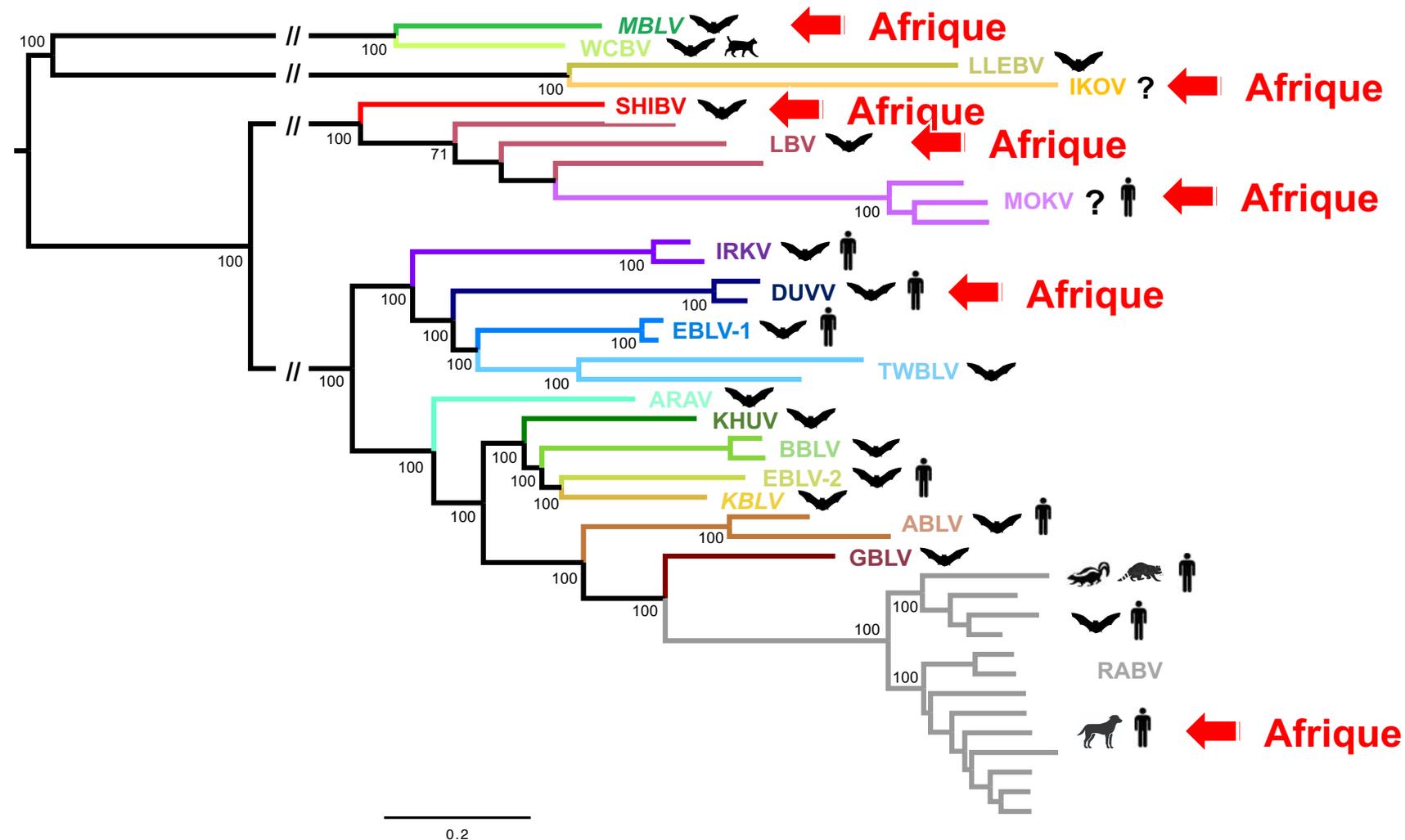
• Diversité génétique des lyssavirus





Principaux rappels épidémiologiques

• Diversité génétique des lyssavirus



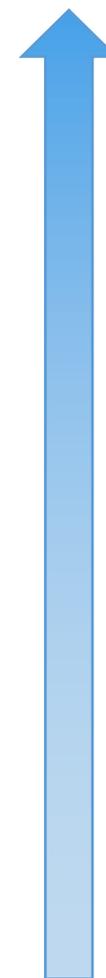


Principaux rappels épidémiologiques

- Diversité génétique des lyssavirus

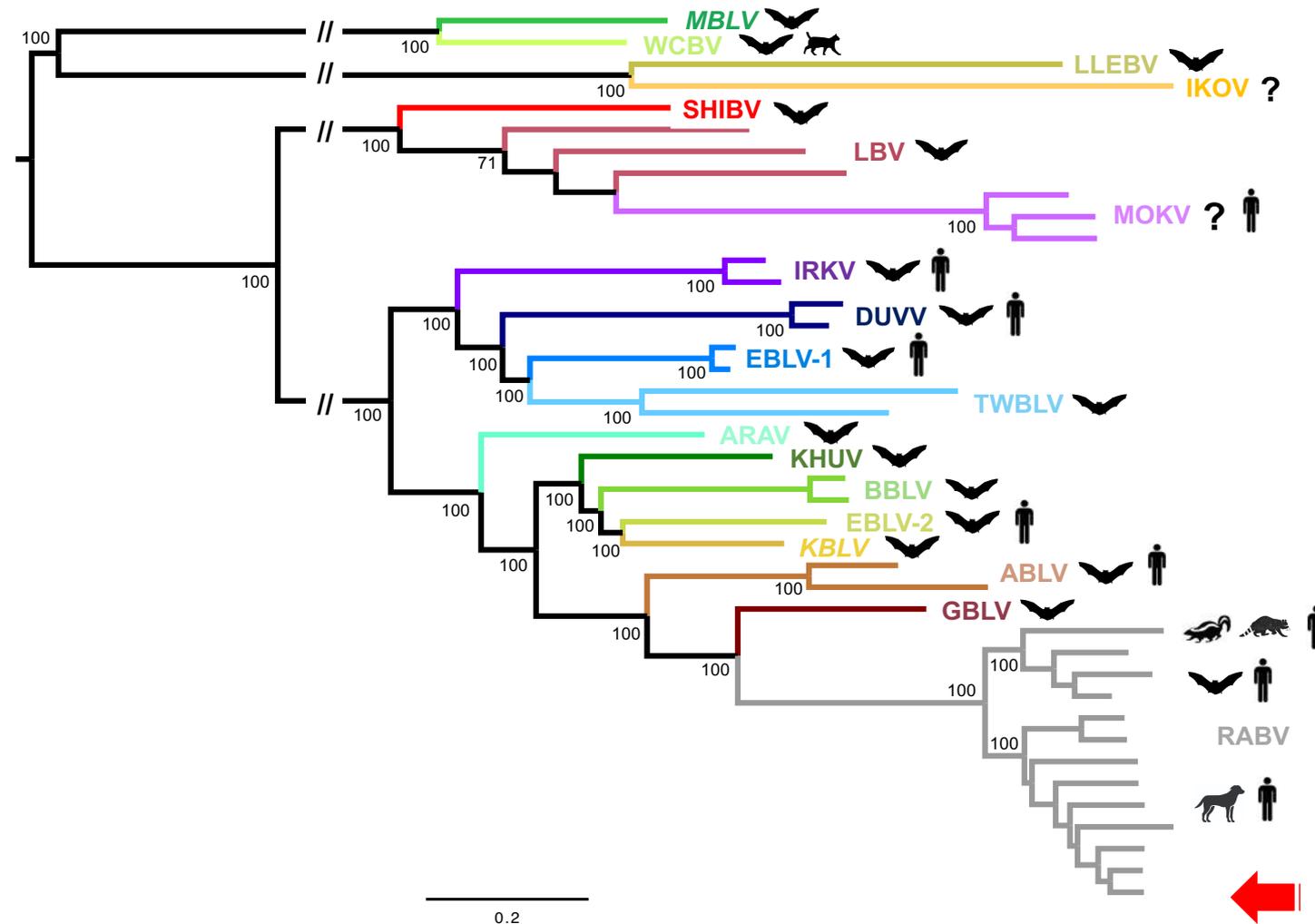
Efficacité vaccinale

Nulle



Totale

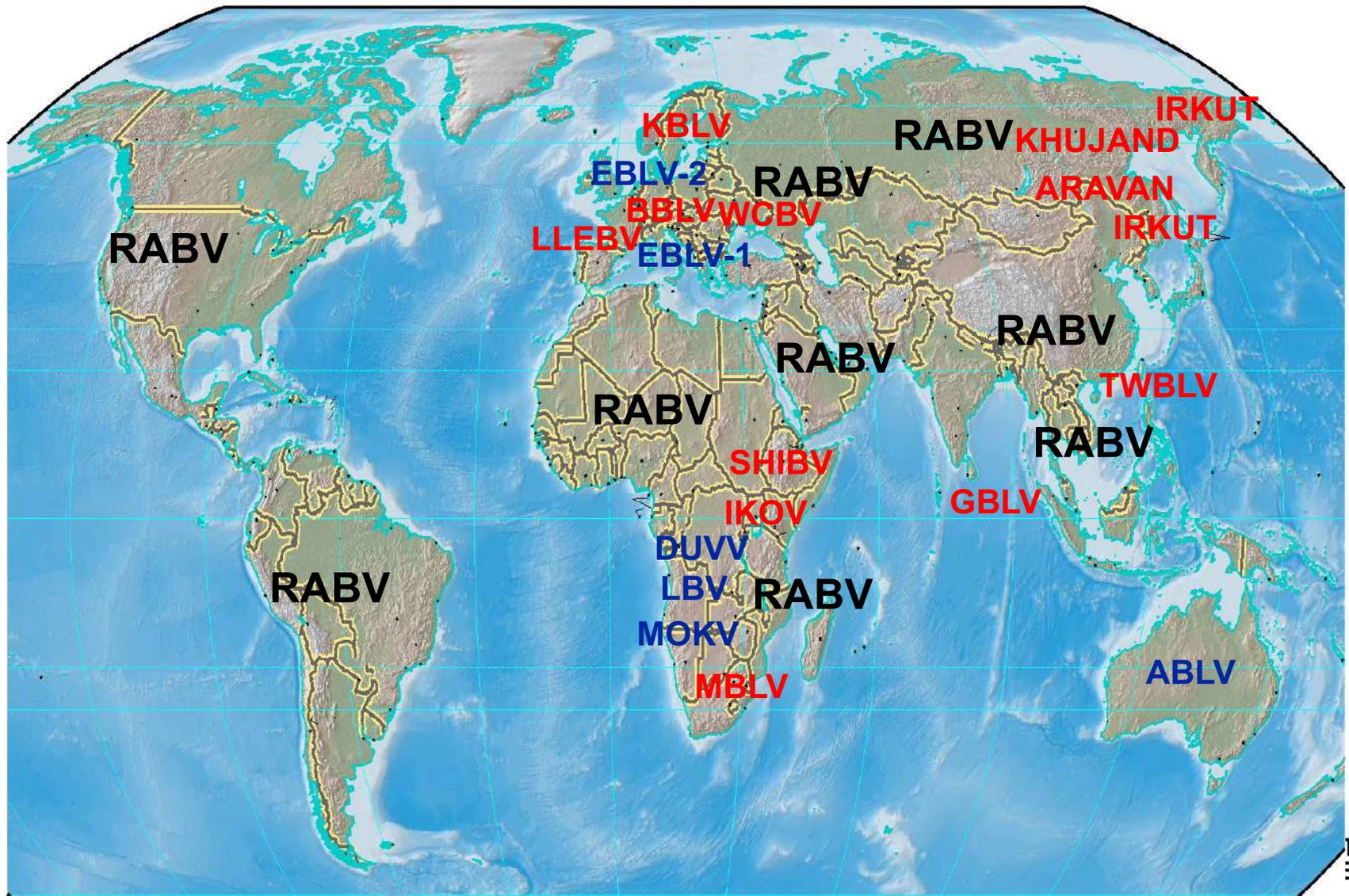
← Souche vaccinale





Principaux rappels épidémiologiques

- Répartition des différentes espèces de lyssavirus



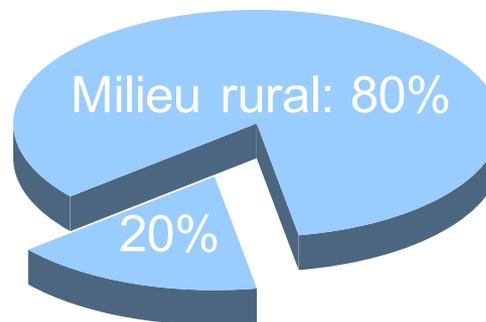


Principaux rappels épidémiologiques

- **Peu de données = estimation uniquement**

Difficulté d'obtention de données fiables dans les zones touchées

- **Populations défavorisées**



Coût d'un traitement vaccinal: 40 à 49 US\$ (revenus jour 1-2 US\$)

- **Population spécifique**

Plus de 40% des cas de rage et des traitements chez les enfants de moins de 15 ans

Enfants plus souvent mordus, en particulier au cou et à la tête





Principaux rappels épidémiologiques

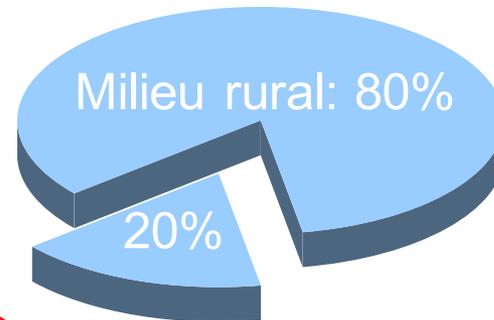
- **Peu de données = estimation uniquement**

Difficulté d'obtention de données fiables dans les zones touchées

- **Population défavorisées**



Prototype de la maladie tropical négligée



Coût d'un traitement vaccinal: 40 à 49 US\$ (soit 1-2 US\$ par jour)

- **Population spécifique**

Plus de 40% des cas de rage et des traitements chez les enfants de moins de 15 ans

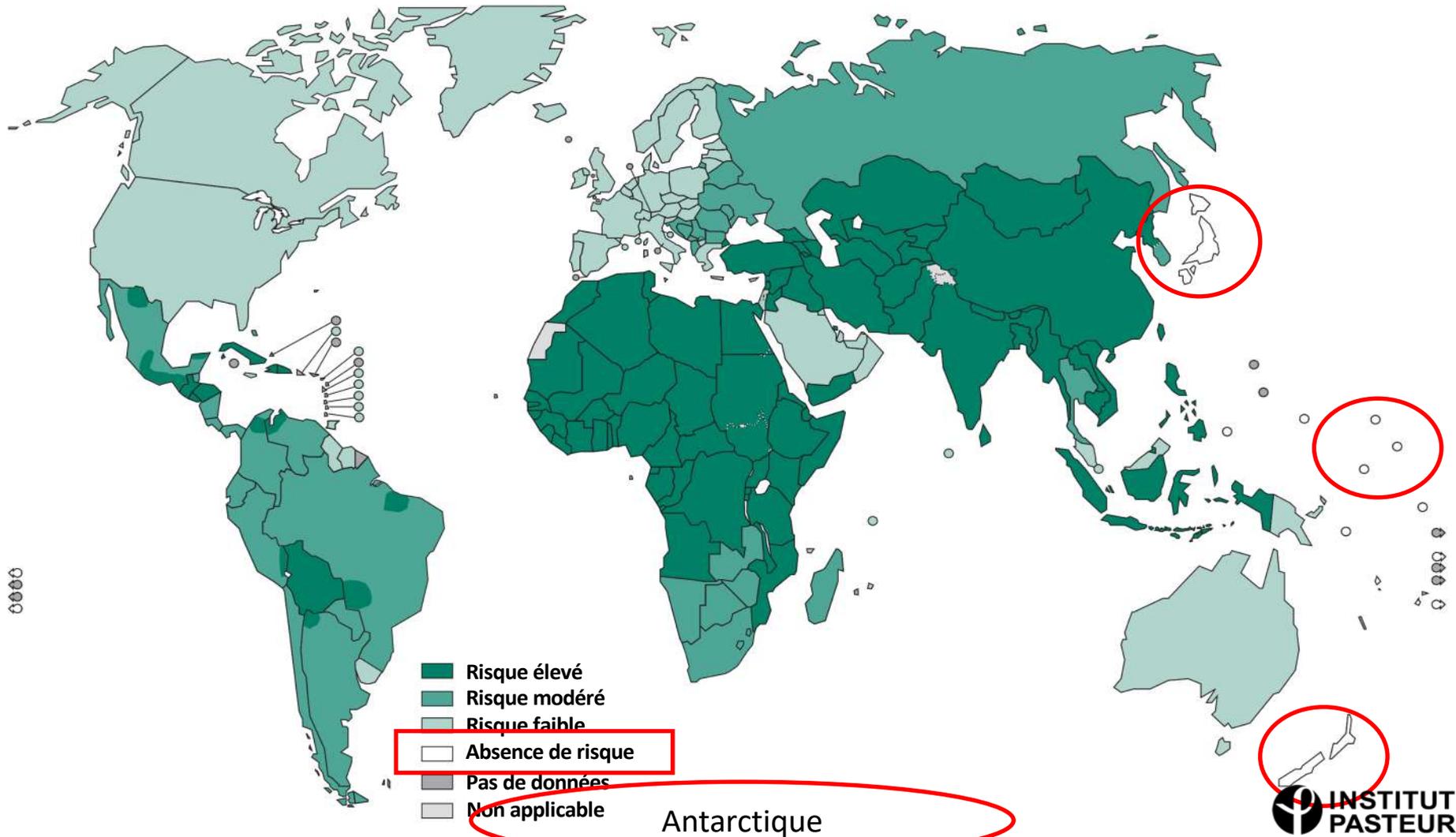
Enfants plus souvent mordus, en particulier au cou et à la tête





Etat du risque rabique en 2013

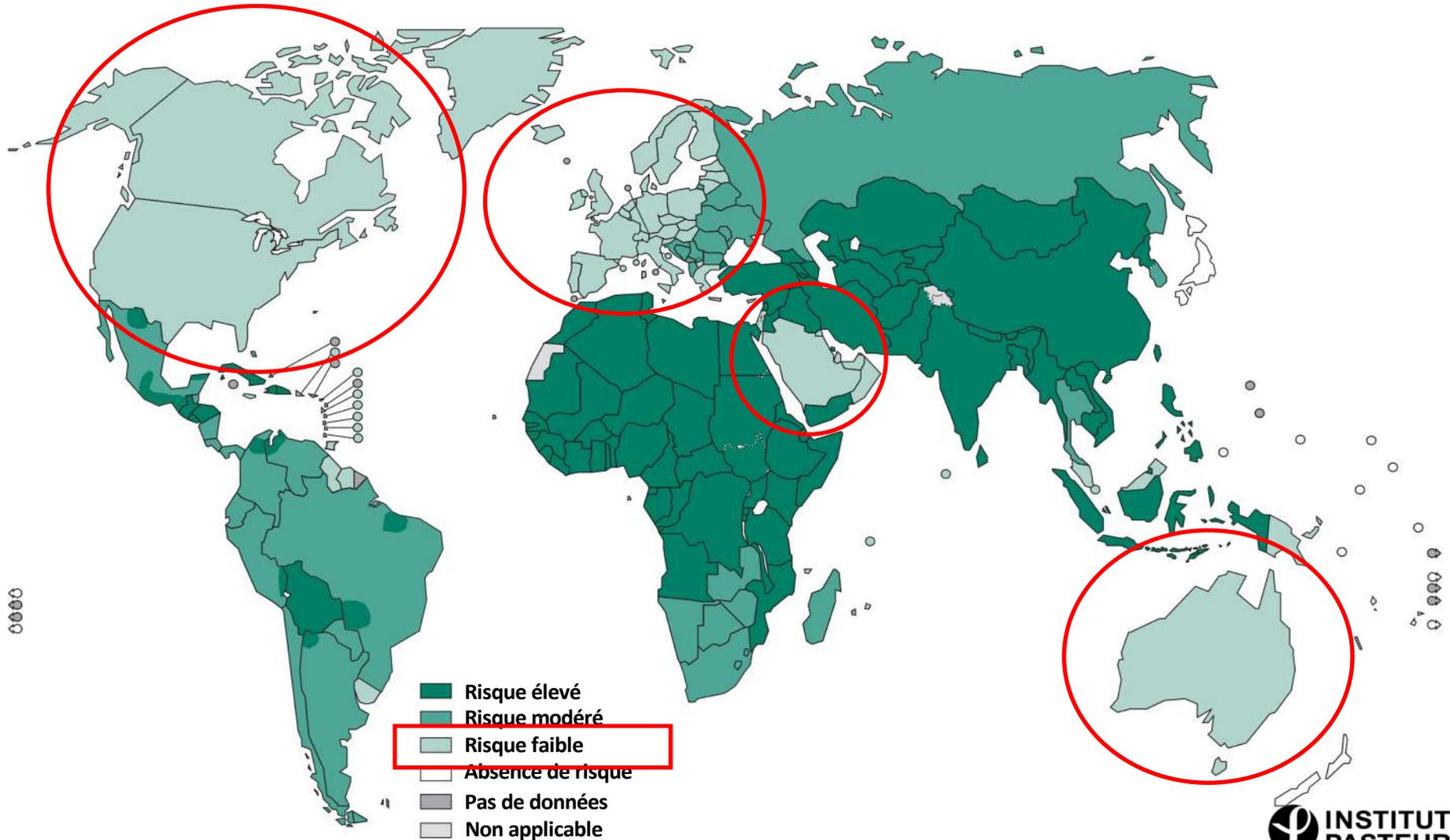
- Distribution du risque de contracter la rage (OMS, 2013)





Etat du risque rabique en 2013

- **Distribution du risque de contracter la rage (OMS, 2013)**





Etat du risque rabique en 2013

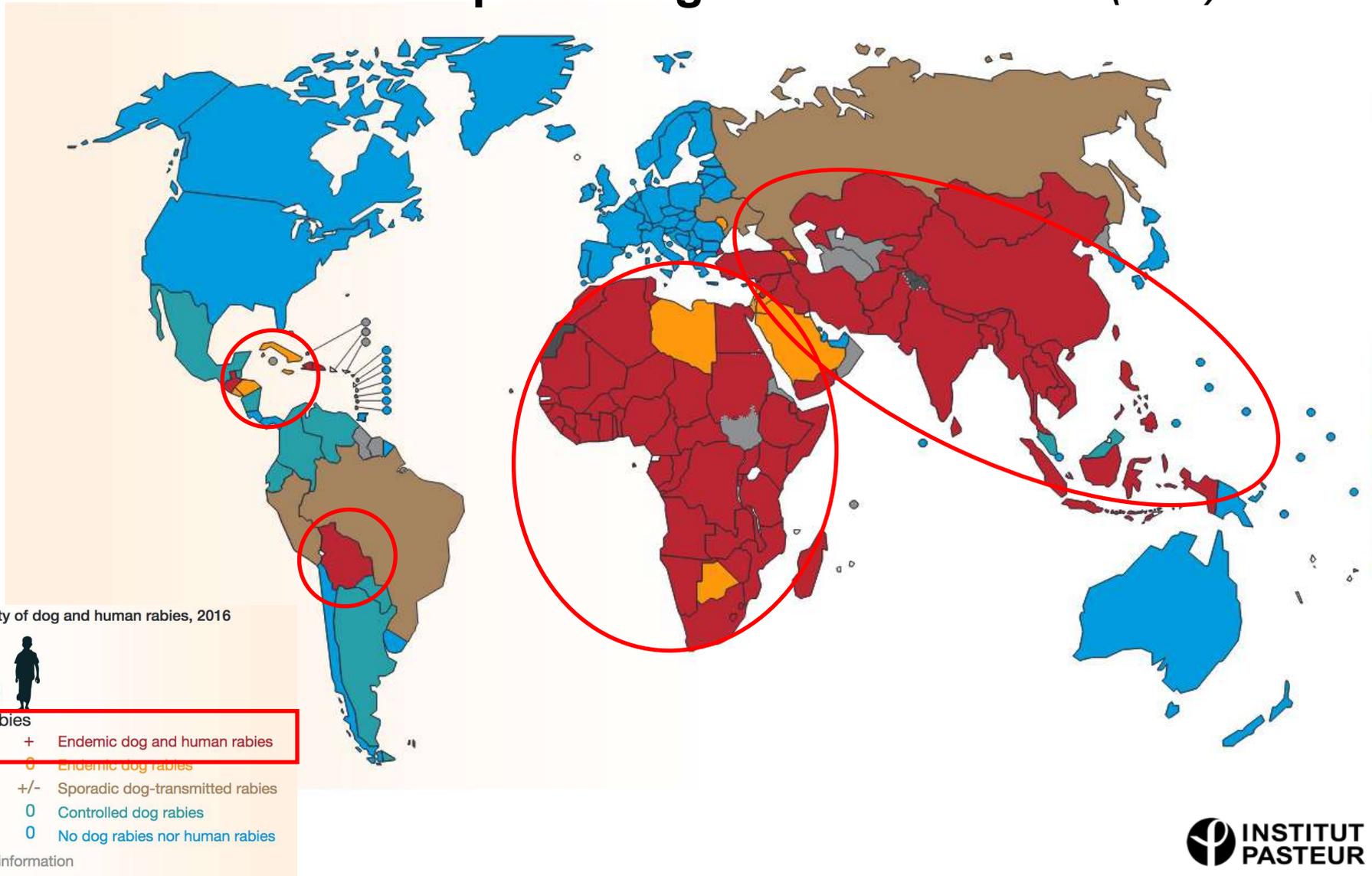
- **Distribution du risque de contracter la rage (OMS, 2013)**





La rage au niveau mondial

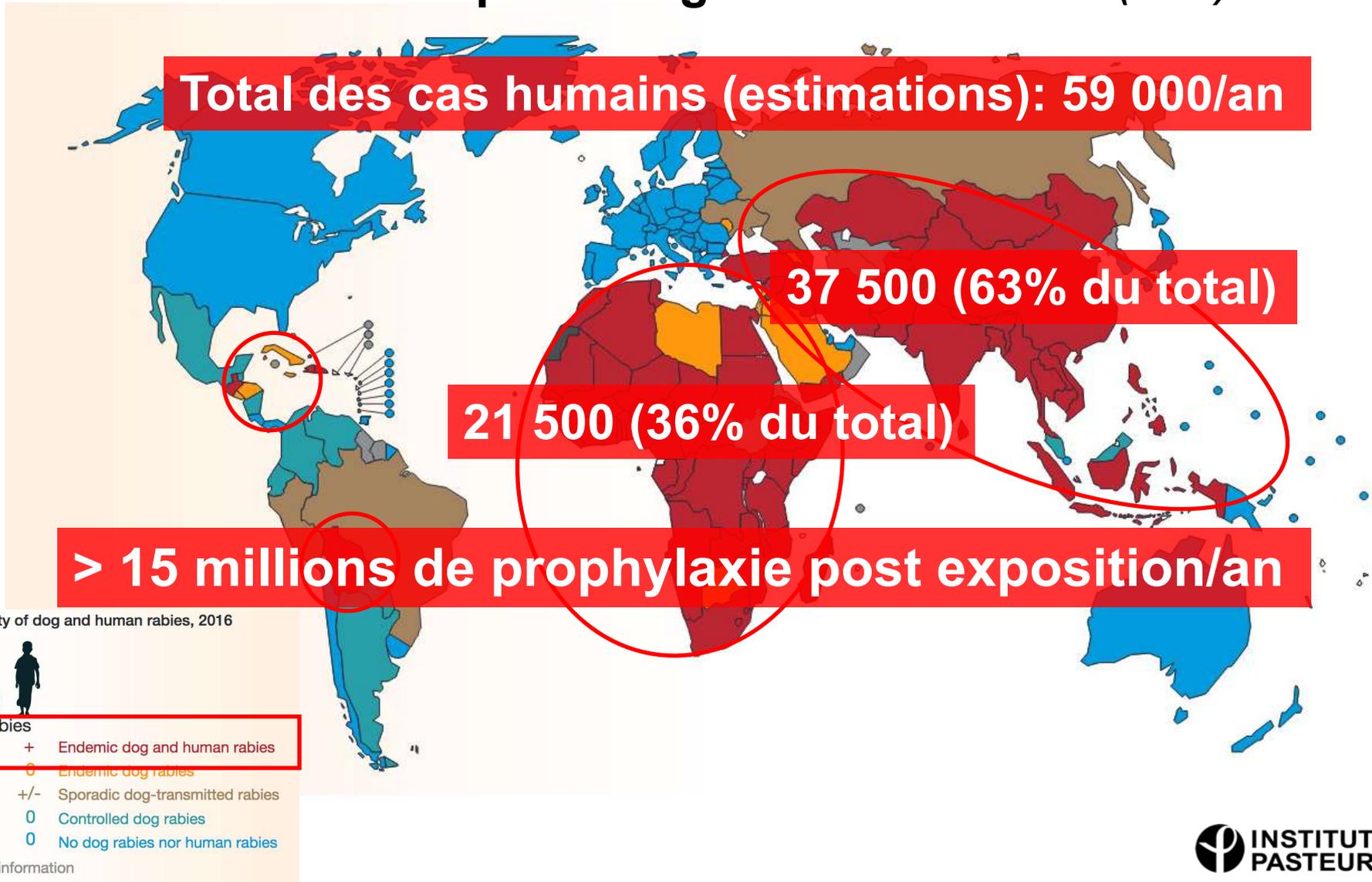
- **Distribution du risque de rage canine en 2016 (OMS)**





La rage au niveau mondial

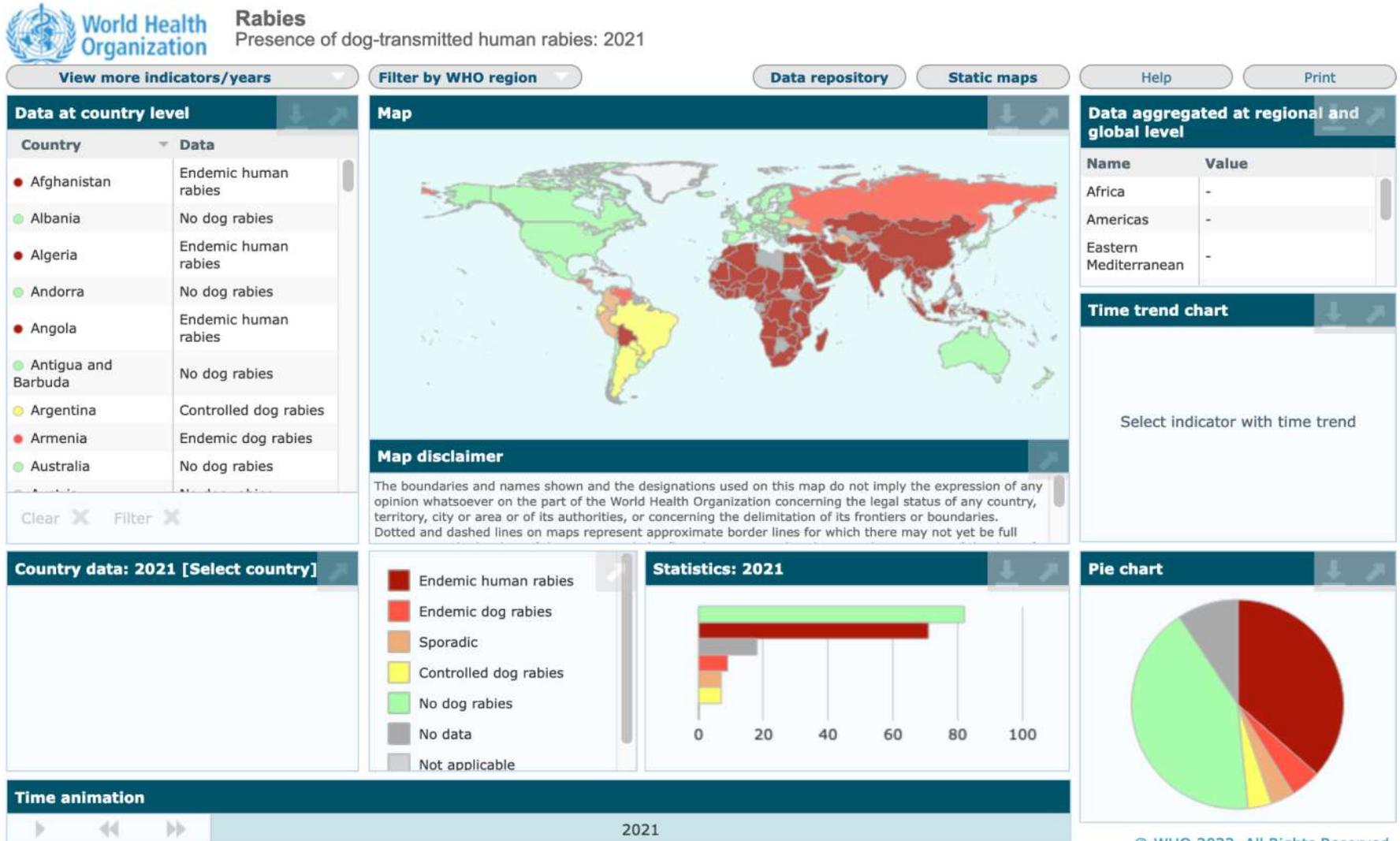
- **Distribution du risque de rage canine en 2016 (OMS)**





La rage au niveau mondial

- **Distribution du risque de rage canine en 2021 (OMS)**



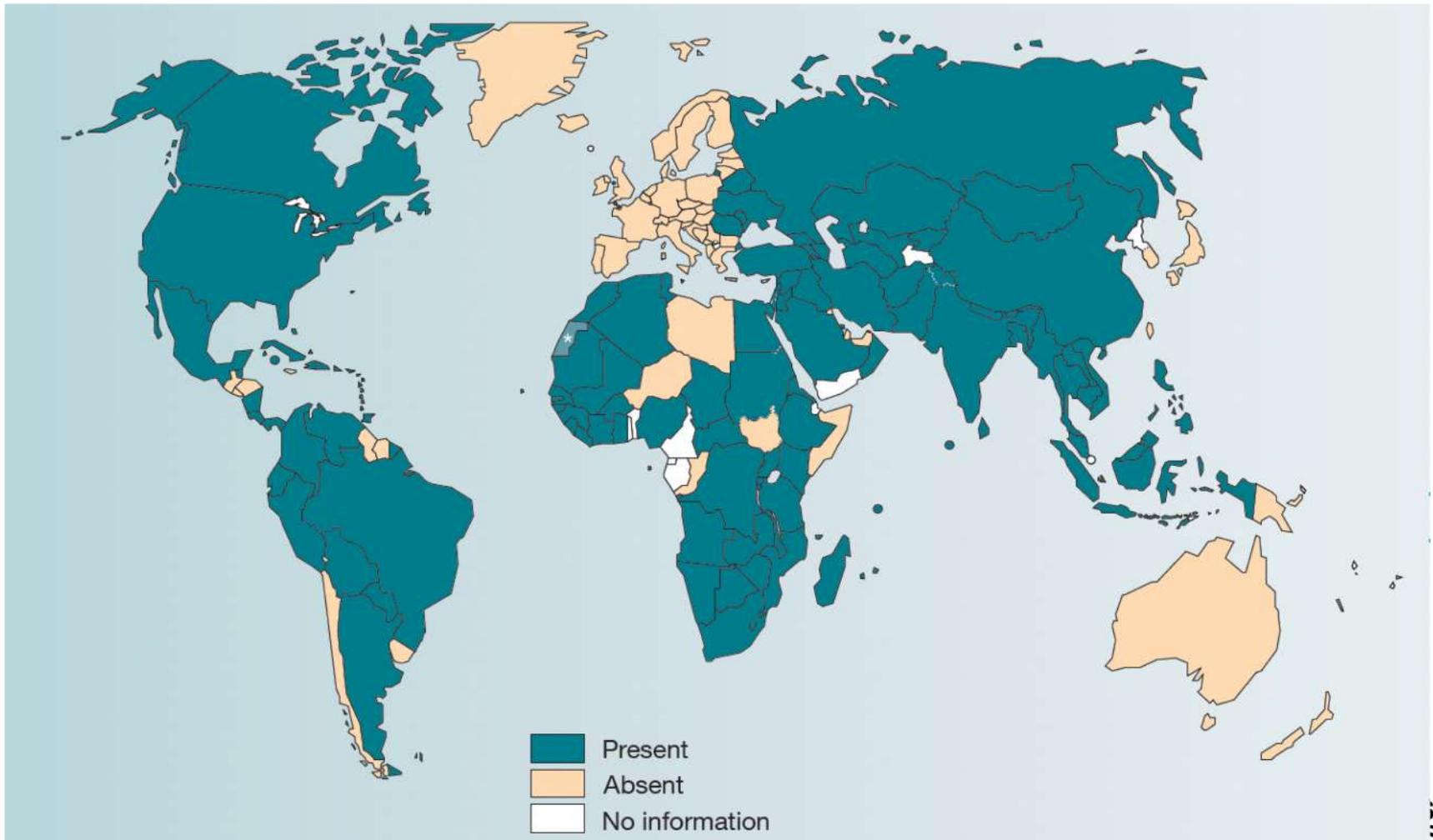
https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/rabies/rabies.html



La rage au niveau mondial

- **Distribution de la rage canine en 2018 (OIE, 2018)**

Pays membres de l'OIE ayant reporté des cas de rage dans les animaux domestiques en 2018 (197 pays ont envoyé des notifications).





La rage au niveau mondial

- **Difficulté du collectage des données (rage humaine)**



[Home](#) / [Newsroom](#) / [Article](#) / Call for participation in advancing global rabies data collection

Call for participation in advancing global rabies data collection

3 September 2020 | Call for data

Countries are invited to actively participate in the global effort of advancing rabies data collection.

<https://www.who.int/news-room/articles-detail/call-for-participation-in-advancing-global-rabies-data-collection>



La rage au niveau mondial

- Difficulté du collectage des données (rage humaine)

The screenshot shows the WHO Data Explorer interface. At the top, there is a navigation bar with 'World Health Organization' logo and menu items: 'Health Topics', 'Countries', 'Newsroom', 'Emergencies', 'Data', and 'About WHO'. Below this is a secondary navigation bar with 'GHO Home', 'Indicators', 'Countries', 'Data API', 'Map Gallery', 'Publications', and 'Data Search'. The main content area is titled 'Reported number of human rabies deaths' and includes a breadcrumb 'Data / GHO / Indicators'. Below the title, there are four icons representing 'Data', 'Metadata', 'Related Information', and 'Related indicators'. A table of data is displayed below, showing the reported number of human rabies deaths from 2010 to 2017 for Afghanistan and Albania. The table indicates that no data was reported for Afghanistan in any of the years shown, and zero deaths were reported for Albania in all years.

Reported number of human rabies deaths

Appears in: Rabies

EXPORT DATA in CSV format: Right-click here & Save link

Location	Reported number of human rabies deaths							
	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010
Afghanistan	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Albania	0	0	0	0	No data	No data	No data	No data

<https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/reported-number-of-human-rabies-deaths>



La rage au niveau mondial

- **Difficulté du collectage des données (rage humaine)**

Période 2010-2017

Zone géographique	Nb pays	Nb cas (rage humaine)	Donnees manquantes
Amérique	35	238	29%
Afrique	47	2434	72%
Méditerranée orientale	21	489	49%
Europe	53	178	27%
Region Asie-Inde	11	1410	70%
Pacifique Asie du Sud Est - Chine - Pacifique	27	11789	72%
Total	194	16538	

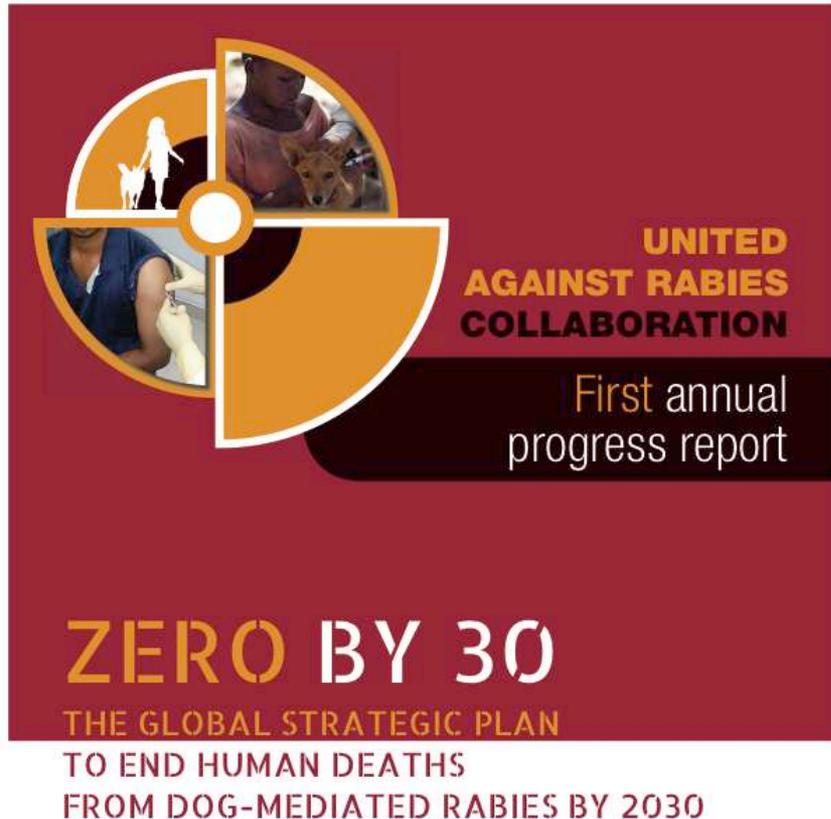
Période 2017

Zone géographique	Nb pays	Nb cas (rage humaine)	Donnees manquantes
Amérique	35	30	54%
Afrique	47	575	49%
Méditerranée orientale	21	53	43%
Europe	53	26	32%
Region Asie-Inde	11	34	73%
Pacifique Asie du Sud Est - Chine - Pacifique	27	824	78%
Total	194	1542	



Contexte actuel favorable

- Premier rapport



De 2016 à 2018, l'OMS a soutenu la **production de données et de faits** provenant de 23 pays différents en Asie, en Afrique et dans les Amériques. Ces données sur les morsures de chien et les cas de rage, **le traitement et le suivi de la PPE**, les besoins en vaccins et les options de mise en œuvre du programme – ont permis d’informer l’OMS et d’actualiser sa position.



Contexte actuel favorable

- Nouvelle feuille de route pour le contrôle des maladies tropicales négligées (dont la rage)



Novembre 2020

TARGETED FOR ELIMINATION AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM

Disease	Indicator	2020	2023	2025	2030
Rabies	Number of countries having achieved zero human deaths from rabies	80 (47%)	89 (53%)	113 (67%)	155 (92%)



Un exemple de succès

- **Elimination de la rage humaine liée au chien au Mexique**



[Media Center](#)

[Main Page](#)

[Press Releases](#)

[Web Bulletins](#)

[Country News](#)

[Fact sheets](#)

[Infographics](#)

[Champions of Health](#)

[Public Health Heroes](#)

[Campaigns](#)

Mexico is free from human rabies transmitted by dogs

The country is the first in the world to obtain WHO validation for eliminating this disease as a public health problem

11 of November 2019 – Washington DC/Geneva– Mexico has become the first country in the world to receive validation from the World Health Organization (WHO) for eliminating dog-transmitted rabies as a public health problem.

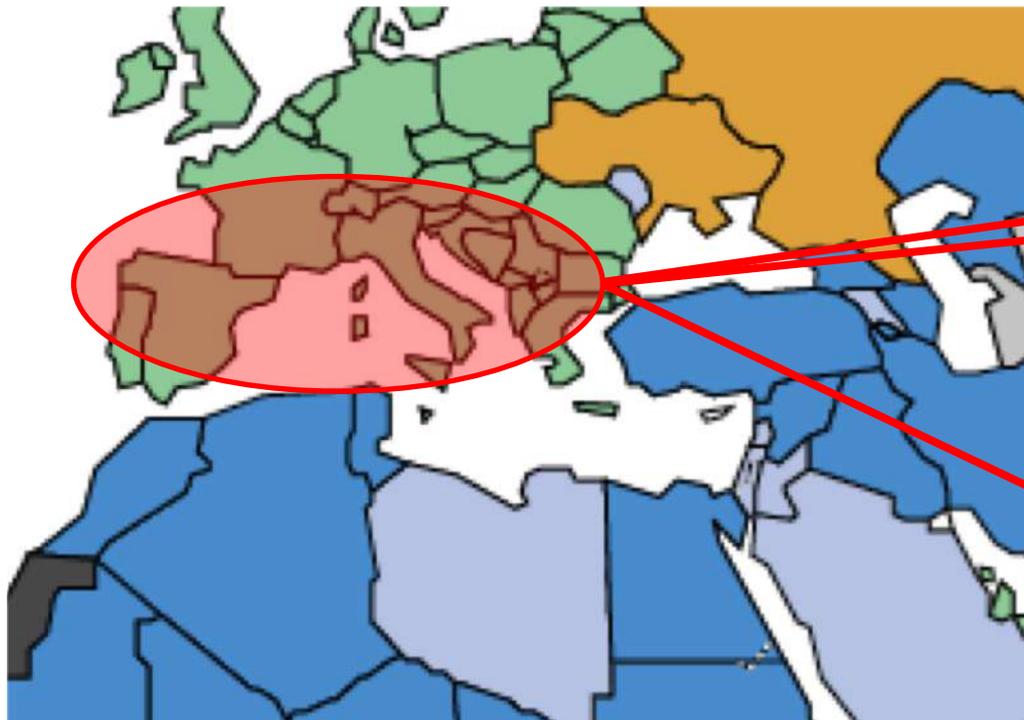
“Eliminating rabies doesn’t happen by accident,” said Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, WHO Director-General. “It takes political resolve, careful planning and meticulous execution. I congratulate the Government of Mexico on this wonderful achievement and hope many other countries will follow its example.”

12 novembre 2019, OMS

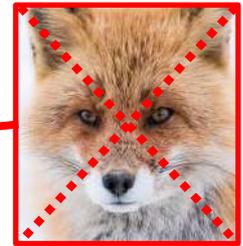


Situation de la rage dans le bassin méditerranéen

- Deux situation épidémiologiques différentes



Carnivores



Chiroptères



Endémique

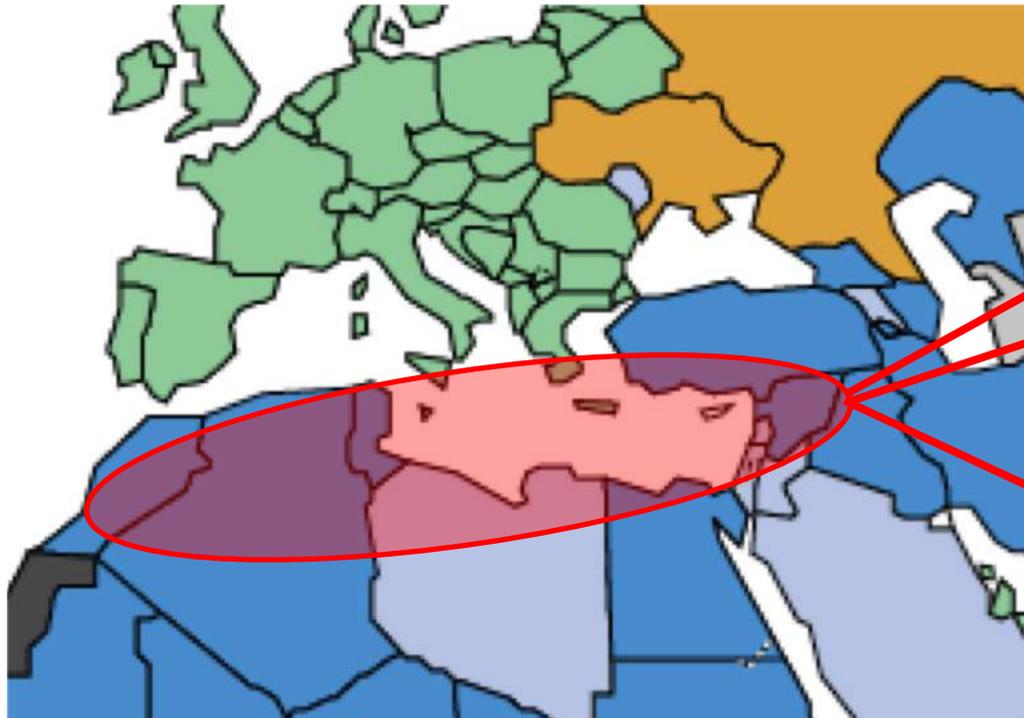
Endemicity of dog rabies and dog-transmitted human rabies, WHO, 2016



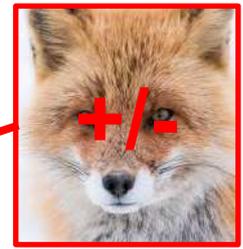


Situation de la rage dans le bassin méditerranéen

- Deux situation épidémiologiques différentes



Carnivores



Chiroptères



Endemicity of dog rabies and dog-transmitted human rabies, WHO, 2016

	Endemic dog-transmitted human rabies: dog rabies and dog-transmitted human rabies present in the country – Endémie de la rage humaine transmise par les chiens: la rage canine et la rage humaine à transmission canine sont présentes dans le pays		No dog rabies: zero dog rabies and zero dog-transmitted human rabies cases (except from imported) – Absence de rage canine: aucun cas de rage canine et aucun cas de rage humaine transmise par les chiens (sauf cas importés)
	Endemic dog rabies: dog rabies in the majority of the country, but no dog-transmitted human rabies cases – Endémie de la rage canine: rage canine présente dans la majeure partie du pays, mais aucun cas de rage humaine transmise par les chiens		No information – Aucune information
	Sporadic dog-transmitted rabies: dog rabies in few areas of the country with sporadic human cases – Cas sporadiques de rage transmise par les chiens: rage canine présente dans quelques zones du pays, accompagnée de cas humains sporadiques		Not applicable – Sans objet
	Controlled dog rabies: few cases of dog rabies in limited areas of the country but no dog-transmitted human rabies cases – Maîtrise de la rage canine: quelques cas de rage canine dans des zones limitées du pays, mais aucun cas de rage humaine transmise par les chiens		



Situation de la rage dans le bassin méditerranéen

- Cas de rage animale (carnivore) en Europe du Sud



Period 2008-2018

Rabies Bulletin Europe, © Friedrich-Loeffler-Institut



Situation de la rage dans le bassin méditerranéen

- Cas de rage animale (carnivore) en Europe du Sud



Période 2018-2019

Rabies Bulletin Europe, © Friedrich-Loeffler-Institut



Situation de la rage dans le bassin méditerranéen

- **Cas de rage des chauves-souris in Europe du Sud**



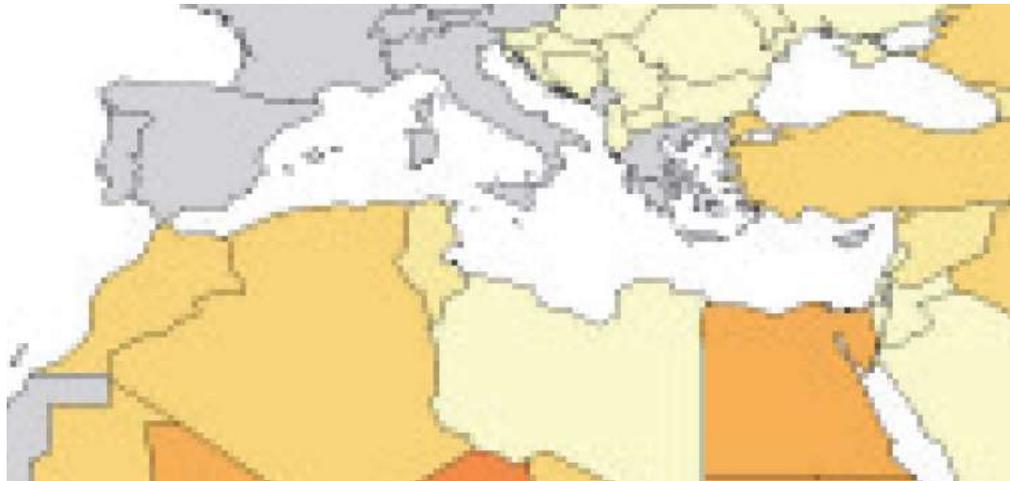
Période 2008-2019



Situation de la rage en Afrique du Nord et du Moyen-Orient

- Cas de rage humaine

⇒ Rage humaine liée au chien présente mais sous-estimée



Hampson et al, Plos NTD 2015

Country	Dog vaccination coverage	Bite Incidence (/100,000)	Deaths	Per capita death rate from rabies (/100,000)	Exposures	PEP	Prevented deaths
Algeria	23,70%	225,9	22	0,062431	35 454	79 749	6 714
Egypt	23,70%	236,76	113	0,133718	88 622	198 659	16 725
Libyan Arab Jamahiriya	23,70%	195,446	2	0,023725	5 667	12 772	1 075
Morocco	14,01%	154,41	80	0,247860	27 846	49 243	5 210
Tunisia	46,45%	335,3	5	0,043782	7 282	34 670	1 379
Israel	63,18%	90,22	0	0,000496	723	6 570	137
Jordan	18,50%	50,8	1	0,015926	1 652	3 276	313
Lebanon	18,50%	90,22	1	0,016418	1 928	3 828	366
Syrian Arab Republic	18,50%	90,22	15	0,067723	10 206	20 144	1 924
Turkey	46,70%	235,45	24	0,032339	39 778	177 670	7 533



Situation de la rage en Afrique du Nord et du Moyen-Orient

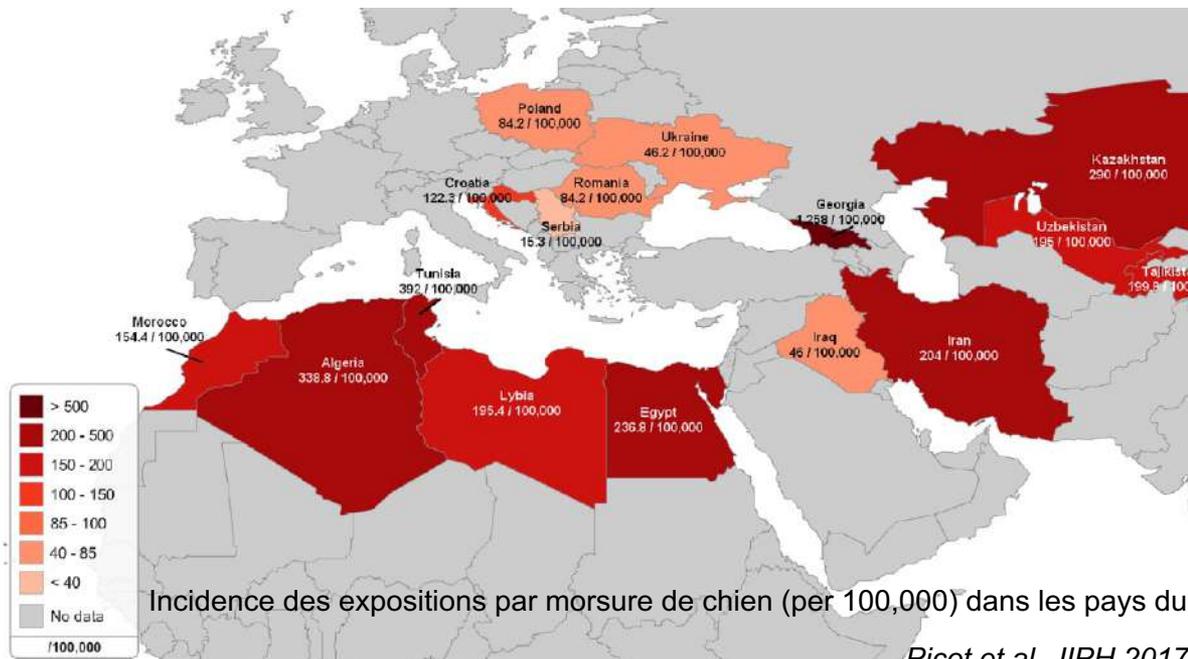
- Cas de rage humaine et animale

⇒ Rage animale présente mais également sous-estimée



15 pays à ce jour (avec Algérie, Libye, Maroc, Tunisie)

Remplacé par MERACON: Middle East, Eastern Europe, Central Asia and North Africa Rabies Control Network



Incidence des expositions par morsure de chien (per 100,000) dans les pays du MEEREB

Picot et al, JIPH 2017

Maghreb:

- 47 cas humains/an
- 1442 cas animaux/an
- 40% bétail
- Chien errant: réservoir principal

Bengoumi et al., Rev Sci Tech. 2018

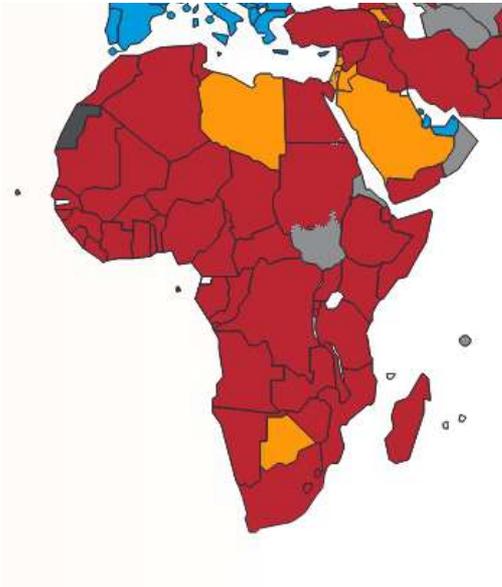


Situation de la rage en Afrique sub-saharienne

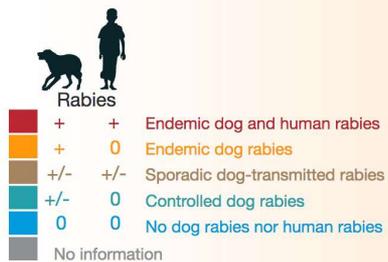
- **Cas de rage humaine et animale**

⇒ Rage humaine et animale présente mais également sous-estimée

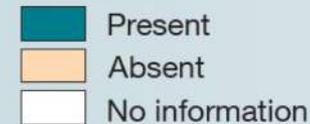
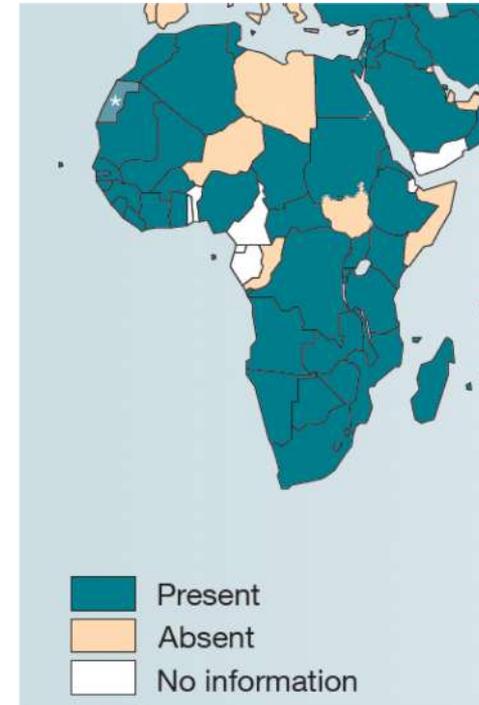
Rage humaine



Endemicity of dog and human rabies, 2016



Rage animale





Situation de la rage en Afrique sub-saharienne

- Cas de rage humaine et animale

⇒ Etat de lieux récent

Acta Tropica 224 (2021) 105459



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Acta Tropica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/actatropica



Dog rabies control in West and Central Africa: A review

Céline Mbilo^{a,b}, Andre Coetzer^{c,d}, Bassirou Bonfoh^e, Angélique Angot^f, Charles Bebay^g, Bernardo Cassamá^h, Paola De Benedictisⁱ, Moina Hasni Ebou^j, Corneille Gnanvi^k, Vessaly Kallo^{l,m}, Richard H. Lokossouⁿ, Cristóvão Manjuba^o, Etienne Mokondjimobe^p, Beatrice Mouillé^f, Morou Mounkaila^q, Andrée Prisca Ndjoug Ndour^m, Louis Nel^{c,d}, Babasola O. Olugasa^r, Pidemnéwé Pato^s, Pati Patient Pyana^t, Guy Anicet Rerambyath^u, Rakiswendé Constant Roamba^v, Serge Alain Sadeuh-Mba^w, Roland Suluku^x, Richard D. Suu-Ire^y, Mathurin Cyrille Tejiokem^z, Mathilde Tetchi^A, Issaka Tiembre^{A,B}, Abdallah Traoré^C, Garmie Voupawoe^{a,b,D}, Jakob Zinsstag^{a,b,*}



Situation de la rage en Afrique sub-saharienne

- Cas de rage humaine et animale

⇒ Deux exemples

Cameroun



RESEARCH ARTICLE

Improving systematic rabies surveillance in Cameroon: A pilot initiative and results for 2014-2016

Casimir Ledoux Sofeu¹, Anaïs Broban², Amadou Njifou Njimah^{3,4}, Jean Blaise Momo⁵, Serge Alain Sadeuh-Mba⁵, Sophie Druelles⁶, Maïna L'Azou^{6*}, Mathurin Cyrille Tejiokem^{1*}

Table 4. Outcomes of confirmed and suspected human rabies cases in the West region, 2014–2016.

Sex	Age (years)	Symptoms/signs	Type of sample	Result	Outcome
Male	8	Fever, agitation, hydrophobia, exposure to suspected rabid dog	Saliva/skin biopsy	Confirmed	Died
Male	8	Information not available	Skin biopsy	Not confirmed	Died
Male	5	Information not available	Skin biopsy	Not confirmed	Died
Male	15	Agitation, anxiety, logorrhea, history of animal bite	Saliva/skin biopsy	Not confirmed	Survived

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006597.t004>

Cote d'Ivoire



RESEARCH ARTICLE

Human rabies in Côte d'Ivoire 2014-2016: Results following reinforcements to rabies surveillance

Issaka Tiembré¹, Anaïs Broban², Joseph Béné¹, Mathilde Tetchi¹, Sophie Druelles³, Maïna L'Azou^{3*}

¹ Anti-rabies Center, National Institute of Public Hygiene, Abidjan, Côte d'Ivoire, ² Global Epidemiology, Sanofi Pasteur, Istanbul, Turkey, ³ Global Epidemiology, Sanofi Pasteur, Lyon, France

Human rabies cases

Fifty suspected or probable cases of human rabies, all fatal, were recorded, just under half of which (46%) were individuals under 15 years of age (Table 3). In all of these cases, the

Table 3. Characteristics of suspected and probable human rabies cases in Côte d'Ivoire (2014–2016).

Characteristic	Rabies cases, n (%)
Total cases	50 (100)
Total cases reported per year, n [incidence per 100,000]	
2014	15 [0.06]
2015	17 [0.07]
2016	18 [0.08]

⇒ Surveillance incomplète



La rage canine en France (1/2)

⇒ Risques liés à la rage canine

- **Risque majeur: réintroduction à partir de zones d'enzootie**

Translocation à partir de pays voisins

Importations illégales à partir de zones plus distantes

- **Scénario**

Voyage en zone d'enzootie avec un chien non vacciné:

- Vaccination non valable
- Pas de vaccination

Adoption de chiots en zone d'enzootie

GARE À LA RAGE

ABSENTE EN FRANCE, LA RAGE EXISTE ENCORE DANS DE NOMBREUX PAYS

LES CAS DE RAGE EN FRANCE PROVIENNENT TOUS D'ANIMAUX CONTAMINÉS À L'ÉTRANGER

UNE FOIS LES SYMPTÔMES APPARUS, LA RAGE EST TOUJOURS MORTELLE

VOYAGEURS, NE RAMENEZ PAS UN ANIMAL D'UN PAYS TOUCHÉ PAR LA RAGE. PENSEZ À FAIRE VACCINER VOTRE ANIMAL LORSQUE VOUS PARTEZ À L'ÉTRANGER

PLUS D'INFORMATIONS : GAREALARAGE.FR

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE LA PÊCHE ET DE LA FORÊT

INSTITUT PASTEUR



La rage canine en France (2/2)

Cas de rage canine identifiés durant la période 1998-mars 2023

n = 16

Département et année	Animal	Provenance	Individus exposés vaccinés
Gard, 1998	Chien	Egypte	0
Gironde, 2001	Chiot	Maroc	2
Seine-Saint-Denis, 2002	Chiot	Maroc	7
Finistère, 2004	Chien	Maroc	24
Gironde, 2004	Chiot	Maroc	11
Gironde, 2004	Chiot	Maroc	187
Seine-et-Marne, 2007-2008	Chien*	Maroc	152
Var, 2008	Chiot	Gambie/Belgique	19 (13)**
Isère, 2008	Chien	Maroc/Espagne	18
Vendée, 2011	Chiot	Maroc	8
Val-d'Oise, 2013	Chaton	Maroc	20
Loire, 2015	Chien	Algérie	26
Charentes-Maritimes, 2020	Chien	Maroc/Espagne	?
Essonne, 2022	Chien	Maroc	10

* Une chaîne de transmission secondaire impliquant deux chiens a été rétrospectivement identifiée en France à la suite de cette importation, le cas index importé ayant contaminé un premier chien, ce dernier infectant ensuite un second chien qui sera finalement diagnostiqué enragé.

** Individus traités en Belgique.



La rage canine en Europe



- **Risque résiduel de rage associé aux importations/voyages illégaux en zone d'enzootie :**
 - En Europe de l'Ouest : 21 animaux enrégés importés entre 2001 et 2013
 - 1.6 animaux/ année et 23 jours/an de potentielle contagiosité
 - **Risque d'être en contact avec un animal enrégé un jour donné estimé à 7.52×10^{-10}**

Travel-Associated Rabies in Pets and Residual Rabies Risk, Western Europe

Florence Ribadeau-Dumas, Florence Cliquet,
Philippe Gautret, Emmanuelle Robardet,
Claude Le Pen, Hervé Bourhy

During 2001–2013, a total of 21 animal rabies cases attributed to pets from rabies-enzootic countries were reported in western Europe (<https://zenodo.org/record/49670#>), which represented 1.6 pets/year and 23 days/year of no-

*Ribadeau Dumas F et al.
Emerg Infect Dis, 2016*

- Risque extrêmement faible, considéré comme négligeable (Public Health England)



La rage humaine en France

⇒ Cas humains en France: 1970-2022

Total de 25 cas dont: 23 cas d'importation
1 cas autochtone en Guyane française (chauve-souris hématoophage)
1 cas autochtone en France métropolitaine (chauve-souris européenne)

Année	Sexe	Âge	Pays de contamination	Origine de la contamination	Durée d'incubation	Durée de la maladie
1970	M	3	Niger	Chat	10 jours	9 jours
1973	M	10	Gabon	Chien	11 ou 15 jours	20 jours
1976	M	5	Gabon	Chien	45 jours	1 mois
1976	M	18	Algérie	Chien	?	23 jours
1976	M	28	Maroc	?	?	1 mois
1976	M	10	Algérie	Chien	1 mois	18 jours
1977	M	2	Gabon	Chien	18 jours	1 jour
1977	M	4	Maroc	Chien	1 mois	2 jours
1979	F	57	Égypte	Chien	2 mois	10 jours
1979	M	36	Égypte	Cornée (greffe)	1 mois	15 jours
1980	M	4	Tunisie	Chien	2,5 mois	3 jours
1982	M	40	Sénégal	Chien	122 jours	30 jours
1990	M	28	Mexique	Chien	47 jours	10 jours
1992	M	3	Algérie	Chien	1 mois	21 jours
1994	M	46	Mali	Chien	3 mois	11 jours
1996	M	3	Madagascar	Chien	2 mois	6 jours
1996	M	60	Algérie	Chien	2 mois	5 jours
1996	M	71	Algérie	Chien	40 jours	3 jours
1997	F	50	Inde	Chien	12 jours	56 jours
2003	M	3	Gabon	Chien	> 2 mois	10 jours
2008	M	42	Guyane	?	?	7 jours
2014	M	57	Mali	?	?	19 jours

M : masculin ; F : féminin.



La rage humaine en France

⇒ Cas humains en France: 1970-2022

Total de 25 cas dont: 23 cas d'importation
1 cas autochtone en Guyane française (chauve-souris hématophage)
1 cas autochtone en France métropolitaine (chauve-souris européenne)

Cas en 2017:

- 1 enfant revenant du Sri-Lanka diagnostiqué en octobre
- 1 adulte contaminé lors d'un séjour au Bangladesh diagnostiqué en octobre (diagnostic rétrospectif, incubation de 14 mois)

Cas en 2020:

- 1 adulte contaminé avec un lyssavirus de chauve-souris sur le territoire métropolitaine (diagnostic rétrospectif)

1980	M	4	Tunisie	Chien	2,5 mois	3 jours
1982	M	40	Sénégal	Chien	122 jours	30 jours
1990	M	28	Mexique	Chien	47 jours	10 jours
1992	M	3	Algérie	Chien	1 mois	21 jours
1994	M	46	Mali	Chien	3 mois	11 jours
1996	M	3	Madagascar	Chien	2 mois	6 jours
1996	M	60	Algérie	Chien	2 mois	5 jours
1996	M	71	Algérie	Chien	40 jours	3 jours
1997	F	50	Inde	Chien	12 jours	56 jours
2003	M	3	Gabon	Chien	> 2 mois	10 jours
2008	M	42	Guyane	?	?	7 jours
2014	M	57	Mali	?	?	19 jours

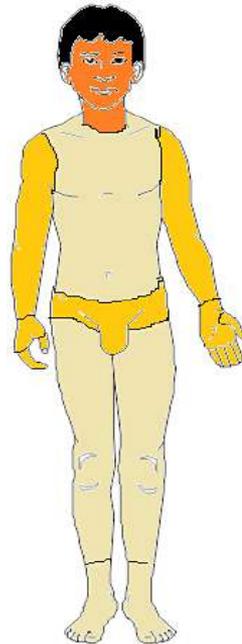


Une encéphalite (1/4)

- **Physiopathologie de la rage chez l'homme**

- Contamination par morsures, griffures ou léchage des plaies et des muqueuses par un animal infectant

Risque dépendant de la localisation anatomique (innervation et distance du SNC)



Area	Transmission risk*
Head/ Neck	30-60%
Arm	15-40%
Hand	15-40%
Finger	15-40%
Genitalia	15-40%
Trunk	0-10%
Leg	0-10%
Foot	0-10%
Total	-

- Autres sources de contamination anecdotique: transplantation, accidents de laboratoire (aérosol), manipulation viande contaminée



Une encéphalite (2/4)

• Physiopathologie de la rage chez l'homme

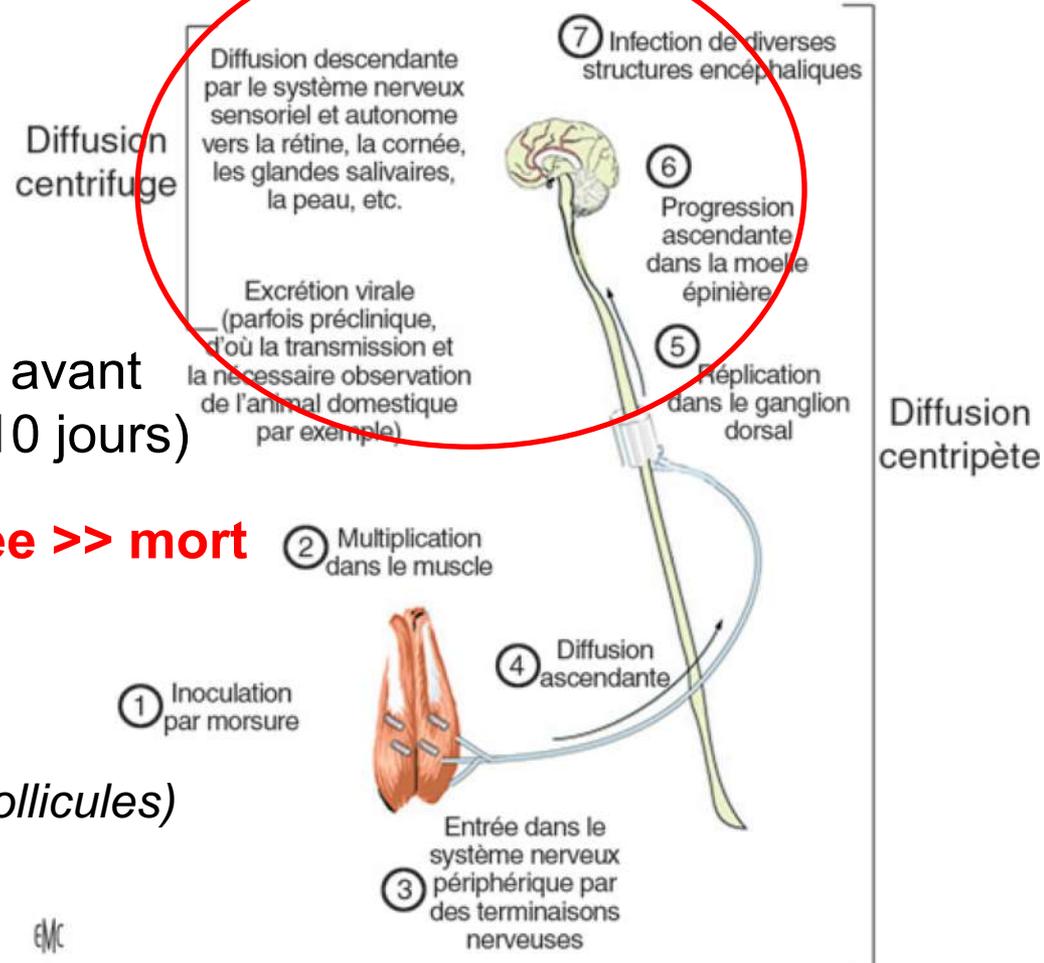
Physiopathologie particulière

Quasi-exclusivement neurotrophe

Pas de virémie

Longue période d'incubation

Détection possible quelques jours avant l'apparition des signes cliniques (10 jours)



Pas de traitement une fois déclarée >> mort

Au stade tardif, le virus est trouvé:

Système nerveux central et LCS

Biopsies de peau (nerfs autour des follicules)

Salive

Œil (cornée, larmes)

Nerfs périphériques



Une encéphalite (3/4)

- **Physiopathologie de la rage chez l'animal**

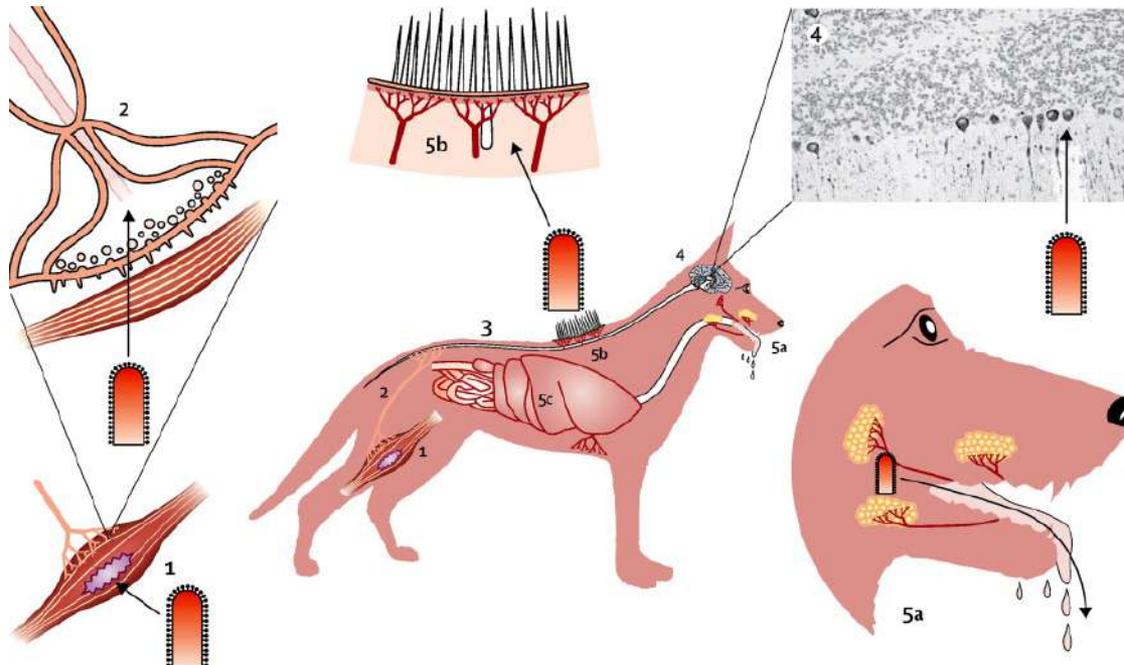
Identique chez l'animal

Au stade tardif, le virus est trouvé:

Système nerveux central

Salive

Biopsies de peau (nerfs autour des follicules)



Exemple chez le chien



Une encéphalite (4/4)

Fièvre, anorexie, nausée, vomissements
maux de tête, léthargie, douleur au site de morsure

Anxiété, agitation, dépression

Aphasie, incoordination
paresthésie, paralysie, **hydrophobie**, **aerophobie**,
spasmes du larynx, confusion,
delirium, hallucinations, hyperactivité

2 principales formes:
Furieuse (spastique) 70%
Paralytique (muette) 30%

Principaux signes cliniques

Coma
Arythmie cardiaque
Hypoventilation
Arrêt cardiaque

Exposition

1^{ers}
symptômes

Premiers signes
cliniques nerveux

Stade
clinique

Période
d'incubation
20-60 jours

Prodromes
2-10 jours

Stade neuro.
aigüe
2-10 jours

Décès
0-14 jours

Durée

Vaccination

Diagnostic biologique



Moyens de contrôle

Une maladie 100% évitable !!

- Existence d'une prophylaxie de post-exposition efficace
- Moyens de lutte existants



**Eradication de la rage humaine
liée au chien en 2030**



Vaccination contre la rage

- **Objectif: prévention de la rage chez l'homme**

- Prophylaxie de pré-exposition (PrEP)

- Vaccination préventive**

- Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- Vaccination après exposition**

- pas un « réel » traitement: efficace uniquement quand la maladie n'est pas encore déclarée

- Autres éléments essentiels (hors approche médicamenteuse)

- Prévention des morsures (éducation)

- Gestion des populations de chien

- En zone d'enzootie**

- Responsabilisation des propriétaires

- (vaccination antirabique des animaux de compagnie)



Vaccination contre la rage

- **Objectif: prévention de la rage chez l'homme**

Eviter les morsures : apprendre à reconnaître le langage corporel des chiens et à se protéger

NO BITES = NO RABIES

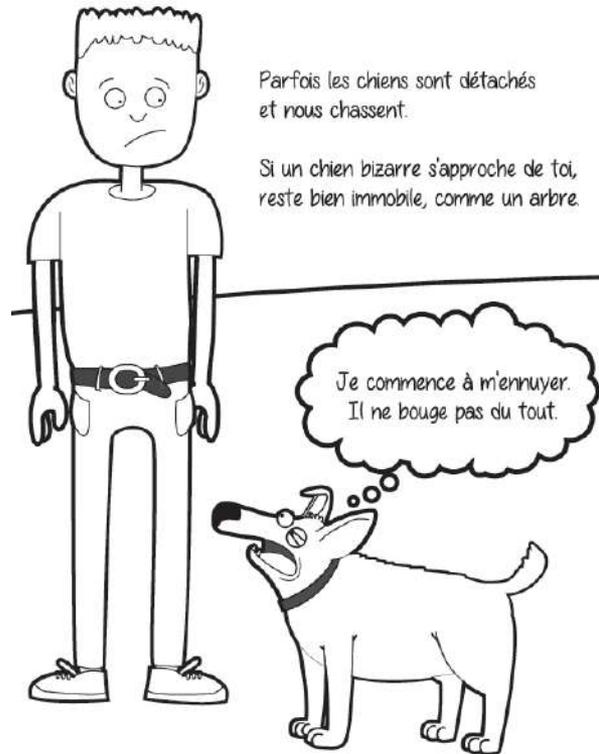


Learn dog body language

ALERT



Design: AM Labouche, original drawings by © Lili Chin



Tu veux un ami – sois un ami (GARC)
<https://rabiesalliance.org/node/6809>



Vaccination contre la rage

- **Produits biologiques**

- Vaccins antirabiques

Utilisation en PrEP et PEP (produits identiques)

- Sérothérapie (immunisation passive)

Immunoglobulines antirabiques (RIG, AcMos)



Vaccination contre la rage

- **Présentation des vaccins**

- Vaccins **inactivés** (virus complet)
- Produits **hautement purifiés**, à partir de sur **cultures cellulaires** (CCV) (cellules Vero, diploïdes humaines, rein de hamster) ou sur **œufs embryonnés** (EEV, poulet ou canard)
- **Efficaces, très immunogènes et sûrs** (pas de contre-indications)
- Les seuls recommandés par l’OMS (2018)
- **Abandon** des vaccins produits sur **tissus nerveux** (NTV), devant être remplacés par les vaccins CCEEV (CCV+EEV)

Nombreux effets secondaires

Peu immunogènes

Quelques pays producteurs (locaux)



Vaccination contre la rage

- **Présentation des vaccins**

- Environ 20 produits sur le marché (SAGE 2017)
- 4 vaccins humains pré-qualifiés par OMS

Prequalified	Type	Commercial Name	Pharmaceutical Form	Presentation	No. of Doses	Manufacturer	Responsible NRA
20/12/2018	Rabies	Rabies Vaccine Inactivated (Freeze Dried) (RABIVAX-S)	Lyophilised active component to be reconstituted with excipient diluent before use	Vial + Ampoule	1	Serum Institute of India Pvt. Ltd.	Central Drugs Standard Control Organization
10/04/2018	Rabies	Rabipur	Lyophilised active component to be reconstituted with excipient diluent before use	Vial	1	Chiron Behring Vaccines Private Ltd.	Central Drugs Standard Control Organization
22/06/2005	Rabies	VERORAB	Lyophilised active component to be reconstituted with excipient diluent before use	Vial	1	Sanofi Pasteur SA	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
06/02/2019	Rabies	VaxiRab N	Lyophilised active component to be reconstituted with excipient diluent before use	Vial	1	Cadila Health Care Ltd	Central Drugs Standard Control Organization



Vaccination contre la rage

• Etude récente du marché (2020)



GLOBAL MARKET STUDY HUMAN RABIES VACCINES

Key Takeaways

- The rabies vaccine manufacturer base is extremely fragmented across 24 manufacturers and 27 products. Geographically, supply is 85% concentrated in China and India.
- Limited prequalified supply (four vaccine products, representing 14% of total supply) may hinder procurement flexibility. Only three of these prequalified products are labelled for intradermal (ID) administration and available in a 1.0mL vial presentation.
- However, supply is sufficient to serve demand under all reasonable scenarios. Shortages in the period 2018–19 were linked to specific one-time events and, unless similar events were to repeat, are not expected to happen again.
- The switch to ID administration is likely to reduce annual vaccine needs considerably – from an estimated 60M vials to about 20M vials, mostly driven by China. Suppliers' plans must be carefully monitored as a significant drop in demand may trigger manufacturers to reassess their long-term market presence.
- Excluding China, this decrease in annual vaccine need is less severe and may be offset partially if PEP access increases due to new support from Gavi and the Zero by Thirty global strategic plan
- Choice of route of administration plays an important role in rabies vaccine affordability, with ID administration providing significantly less expensive vaccine costs per person than intramuscular (IM) administration, particularly in urban settings.

QUICK STATS

NUMBER OF VACCINE TYPES

1

NUMBER OF VACCINE PRODUCTS

27

2020 NUMBER OF MANUFACTURERS¹

24

2020 ESTIMATED GLOBAL DEMAND²

64 million vials

2020 DEMAND/SUPPLY RATIO

● Sufficient supply³

2019 REPORTED PER DOSE PRICE

UNICEF US\$ 7.50

PAHO US\$ 9.30

¹ This number indicates only the companies that have full manufacturing capacity. The number does not include licensors providing a portion of the manufacturing process (e.g., filling and finishing) or distributors that simply commercialize the product in some locations.

² Demand refers to programmatic vial requirement

RABIES



Vaccination contre la rage

- **Présentation des vaccins**

- En France, 2 produits avec AMM:

Vaccin rabique Pasteur® (équivalent Verorab®) (virus rabique inactivé souche Wistar Rabies PM/WI 38-1503-3 M, cellules Vero)

Préparation pour suspension injectable, flacon de poudre et seringue préremplie de solvant de 0,5 ml

Vaccin Rabipur® (GSK) (virus rabique inactivé souche Flury LEP, cellules embryonnaires de poulet)

Solution injectable IM ; flacon de poudre avec seringue de solvant préremplie de 1 ml et 2 aiguilles



AMM uniquement en intra-musculaire (IM) mais autorisation récente en intra-dermique (recommandations HAS septembre 2018)

Conservation au réfrigérateur entre 2 et 8° C à l'abri de la lumière.

Utilisation immédiate après reconstitution, mais jusqu'à 8 h de conservation selon l'OMS si à l'abri de la lumière et entre 2 et 8°C.



Vaccination contre la rage

- **Présentation des vaccins**
- Au Maroc, 1 produit avec AMM:

Vaccin Verorab® (équivalent Vaccin rabique Pasteur®) (virus rabique inactivé souche Wistar Rabies PM/WI 38 1503-3 M, cellules Vero)

Préparation pour suspension injectable, flacon de poudre et seringue préremplie de solvant de 0,5 ml



Conservation au réfrigérateur entre 2 et 8° C à l'abri de la lumière.

Utilisation immédiate après reconstitution, mais jusqu'à 8 h de conservation selon l'OMS si à l'abri de la lumière et entre 2 et 8°C.



Vaccination contre la rage

- **Caractéristique des vaccins**

- **Aucune contre-indication** (que ce soit en PEP ou PrEP)
- Utilisable chez la femme enceinte, enfant, patient immunodéprimé, sous chloroquine, etc, mais **nécessitant parfois certains contrôles:**

Chloroquine:

Possible réponse immunitaire insuffisante chez des patients sous traitement

>> **Contrôle sérologique 15 j après vaccination**

Pas de données connues avec méfloquine

Corticoïdes et les traitements immunosuppresseurs:

Diminution générale de la réponse immunitaire

>> **Contrôle sérologique 15 j après vaccination**, avec doses supplémentaires si nécessaire



Vaccination contre la rage

- **Caractéristique des vaccins**

- **Peut être utilisés seuls ou en association** (diphtérie, coqueluche, tétanos, encéphalite japonaise, polio) (Kessels et al., 2017; SAGE, 2017; HCSP, 2020)

Mais injections dans des sites séparés

- **Effets indésirables faibles** (OMS, 2010, 2018)

Effets locaux mineurs (35%-45%): érythème mineur et transitoire, douleur et/ou gonflement au site d'injection, (surtout en cas de rappel ID)

Effets systémiques mineurs (5 à 15%): , fièvre transitoire, céphalées, étourdissements, symptômes gastro-intestinaux

Effets systémiques graves (extrêmement rares): allergique (pas de causalité avec syndromes neurologiques pouvant être décrits)



Vaccination contre la rage

- **Administration des vaccins (OMS, 2018; HAS, 2018)**
 - Deux types de voie d'administration préconisées selon les schémas utilisés

Intramusculaire (IM)

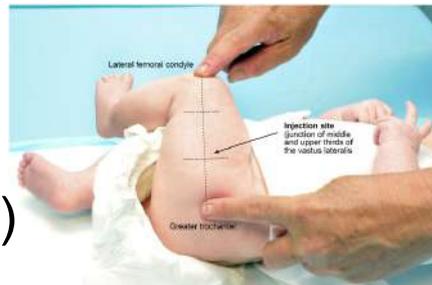


Intradermique (ID)

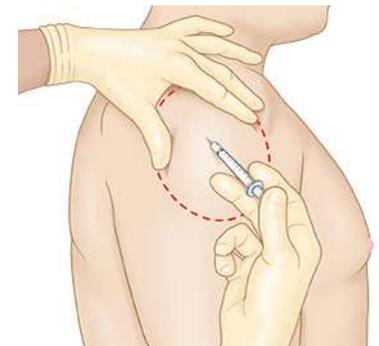


- Localisation (quelque soit la voie d'administration)

< 2 ans:
antérolatérale (cuisse)
Jamais dans fessier (IM)



≥ 2 ans:
deltoïde





Vaccination contre la rage

- **Description des RIG**

- Deux types principaux de produits disponibles

- Immunoglobulines polyclonales spécifiques d'origine humaine (hRIG)**

- Immunoglobulines polyclonales spécifiques d'origine équine (eRIG)**

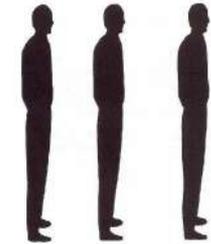
- Les nouveaux produits

- Immunoglobulines monoclonales spécifiques**



Vaccination contre la rage

- Human rabies immunoglobulin (hRIG)

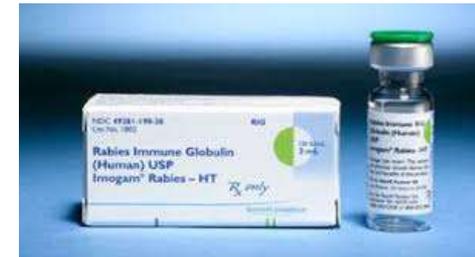


Production

Extracted (IgG) from plasma of rabies vaccinated volunteers
(plasmapheresis), after vaccine boosters
Pooled, purified and treated for infect. risk

~~In France: Imogam Rage® (Sanofi Pasteur)~~

Vials of 2 or 10 ml and are dosed at a minimum of 150 IU / ml. **The exact dose of each batch is specified on the packaging.**



Advantages

Highly tolerated (autologous immunoglobulin)
Efficient
High quality

Limitations

Batch-to-batch variation
Treatment for infectious risk (biological products)
High costs (\$100-250 per dose)
Limited quantity, low availability



Vaccination contre la rage

- Equine rabies immunoglobulin (eRIG)



Production

Extracted and purified from hyperimmun horses
Used as F(ab')₂ form (pepsin digestion)

Advantages

Well-tolerated (but less than HRIG)
Efficient

Lower cost (than HRIG)

Largely used in developing countries



Limitations

Discontinued production by international manufacturers (regional supply)

Reduced half-life (F(ab')₂ form)

Intact immunoglobulin more effective

Remains with high costs (\$25-50 per dose)





Vaccination contre la rage

- Effets indésirables des RIGs: très faibles

Table 1 Number and type of adverse reaction compared between males and females

Sex	Male	Female
Age (years; mean \pm SD)	2–72 (34.19 \pm 15.37)	2–76 (37.58 \pm 14.92)
Total ERIG	21 586	21 379
Total HRIG	14 653	14 514
Adverse reactions ERIG	348	464
Local reaction ^a	134	218
Serum sickness	141	171
Other systemic reactions	64	58
Total	339	447
HRIG		
Local reaction ^a	3	10
Serum sickness	1	1
Other systemic reactions	5	6
Total	9	17

ERIG: equine rabies immunoglobulin; HRIG: human rabies immunoglobulin.

^a Local reactions appeared rapidly within hours and up to 2 days after administration and consisted of erythema, oedema and pruritus at or near the rabies immunoglobulin injection sites. They rarely persisted for more than 1 or 2 days.

(Suwansrinon *et al.*, 2007)



Vaccination contre la rage

- **Limitation des RIG**

Lack of access of patients to RIG

ASIA

- India: only 21 of 783 (2.7%) patients with category III bites were prescribed HRIG, and only 10 could afford to obtain it (*Gotgay et al., Indian J Med res 2014*)
- India and Thailand: only 2%–3% of patients with severe animal bites receive RIG (*Sudarshan et al., J. Comm Dis 2006; Kamoltham et al., Bull WHO 2003*)

AFRICA

	Nb of vaccinations PEP in 2008	Availability of ERIG	Cost of PEP	Nb of rabies clinics
Algeria	80 000	Y	Free of charge in most of the provinces (vaccine + RIG)	>100 (in most of the urgency rooms)
Bénin	440 (60% uncompleted)	Y	patient	21
Burkina Faso	985	Y	vaccine : subsidized RIG : patient	2 (public sector)
Cameroun	859	Y	patient	3
Ivory Coast	1 131 (lack of product in the private sector)	N Lack of product	patient	25 (public sector)
Gabon	128	Y from January 2008	patient	2 (public sector)
Madagascar	25 000	Only at Institut Pasteur	Free of charge	25
Mali	380	N	patient	1
Morocco	50 000	N	Free of charge (vaccine + RIG)	147
Niger	15 (60% uncompleted)	N	patient	1
RCA	979	100 doses given by MSF	patient	4 (private sector)
RDC	1582	N	patient	2 (public sector)
Senegal	842	Since march 2008	patient	1 Institut Pasteur Dakar
Togo	> 2 000	Y	patient	Lomé + chief places
Tunisia	34 784	Y	Free of charge (vaccine + RIG)	206 (public sector)

(From Dodet et al., Vaccine, 2009)



Vaccination contre la rage

- **Introduction des anticorps monoclonaux**

Wider access to immunization at a reduced cost

Need for suitable immunoglobulins or alternatives (human monoclonal antibodies, etc.)

- Standard laboratory potency tests to determine the concentration of virus neutralizing antibodies per unit volume?
- In vivo half life of antibody preparations in relevant target tissues?
- Amount of antibody required for passive immunization?
- New products:
 - ✓ *Chao et al., SYN023, a novel humanized monoclonal antibody cocktail, for post-exposure prophylaxis of rabies. PLoS NTD 2017 (Antigenic sites III and ?)*
 - ✓ *Kim et al., Development and characterization of novel chimeric monoclonal antibodies for broad spectrum neutralization of rabies virus. PLoS One, 2017 (Antigenic sites III and I/IV)*
 - ✓ *Komarova et al., 2017. Plant-Made Antibodies: Properties and Therapeutic Applications. Curr Med Chem 2017 ...*



Vaccination contre la rage

- Anticorps monoclonaux humains antirabiques

Revue récente réalisée conjointement avec l'OMS



Recent advances in the development of monoclonal antibodies for rabies post exposure prophylaxis: A review of the current status of the clinical development pipeline

Erin Sparrow^{a,b,*}, Siranda Torvaldsen^{b,c}, Anthony T. Newall^b, James G. Wood^b, Mohamud Sheikh^b, Marie Paule Kiény^d, Bernadette Abela-Ridder^d

^aThe World Health Organization, Geneva, Switzerland
^bSchool of Public Health and Community Medicine, UNSW Sydney, NSW, Australia
^cClinical and Population Perinatal Health Research, The University of Sydney Northern Clinical School, NSW, Australia
^dInstitut national de la santé et de la recherche médicale, Paris, France

Advanced rabies monoclonal antibody products licensed or in human clinical trials.

Manufacturer/developer	Stage	Name (number of mAbs)
<i>Licensed</i> Serum Institute of PVT. LTD. (India) in collaboration with Massbiologics (USA)	Clinical development completed [40] Product registered in India in 2016 and launched in 2017	Rabishield [39] (single mAb)
<i>In active clinical development</i> Zydus Cadila (India) in collaboration with the World Health Organization Synermore Biologics	Phase 1 and 2 completed [47] Phase 3 completed, data analysis ongoing [48] Phase 1 and 2 completed [51] Phase 3 in planning	Rabimabs (cocktail of 2 mAbs) SYN025 [45] (cocktail of 2 mAbs)
North China Pharmaceutical Company (China) in collaboration with Molecular Targeting Technologies (USA)	Phase 1 and 2 completed Phase 3 to commence in 2018 [52]	Rabies mAb (cocktail of 2 mAbs)
<i>Product development stopped</i> Crucell (Netherlands)	Phase 1 and 2 completed [57-60] Withdrawn from product development	CL184 (cocktail of 2 mAbs)

Deux produits actuellement sur le marché: Rabishield et Twinrab (Inde)



Vaccination contre la rage

- Anticorps monoclonaux humains antirabiques

Advanced rabies monoclonal antibody products licensed or in human clinical trials.

Manufacturer/developer	Stage	Name (number of mAbs)
<i>Licensed</i> Serum Institute of PVT. LTD. (India) in collaboration with Massbiologics (USA)	Clinical development completed [40] Product registered in India in 2016 and launched in 2017	Rabishield [39] (single mAb)
<i>In active clinical development</i> Zydus Cadila (India) in collaboration with the World Health Organization	Phase 1 and 2 completed [47] Phase 3 completed, data analysis ongoing [48]	Rabimabs (cocktail of 2 mAbs)
Synermore Biologics	Phase 1 and 2 completed [51] Phase 3 in planning	SYN023 [49] (cocktail of 2 mAbs)
North China Pharmaceutical Company (China) in collaboration with Molecular Targeting Technologies (USA)	Phase 1 and 2 completed Phase 3 to commence in 2018 [52]	Kabies mAb (cocktail of 2 mAbs)
<i>Product development stopped</i> Crucell (Netherlands)	Phase 1 and 2 completed [57-60] Withdrawn from product development	CL184 (cocktail of 2 mAbs)

Un autre produit en bonne voie:

SYN023, Chine

Phase 2 complétée et favorable

Phase 3 en cours

Original Manuscript



Safety, Pharmacokinetics, and Neutralizing Activity of SYN023, a Mixture of Two Novel Antirabies Monoclonal Antibodies Intended for Use in Postrabies Exposure Prophylaxis

Clinical Pharmacology
in Drug Development
2021, 0(0) 1-11
© 2021, The American College of
Clinical Pharmacology
DOI: 10.1002/cpdd.917

J. Bruce McClain¹, Ariel Chuang¹, Susan M. Moore², and Eric Tsao¹





Prophylaxie de post-exposition (PEP) et de pré-exposition (PrEP)

- **Contexte particulier**

- Révision des recommandations internationales et nationales récentes

Nouvelles recommandations OMS, 2018 suite au groupe SAGE octobre 2017

2018, 93, 201–220

No 16



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

20 APRIL 2018, 93th YEAR / 20 AVRIL 2018, 93^e ANNÉE

No 16, 2018, 93, 201–220

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

Contents

201 Rabies vaccines: WHO position

**Rabies vaccines: WHO
position paper – April 2018**

**Vaccins antirabiques: Note de
synthèse de l'OMS – avril 2018**



Prophylaxie de post-exposition (PEP) et de pré-exposition (PrEP)

- **Contexte particulier**

- Révision des recommandations internationales et nationales récentes

Nouvelles recommandations nationales en attente, suite à saisine de la DGS par le HCSP en octobre 2017

Parution très récente, en septembre 2020



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif au traitement post-exposition de la rage

3 juillet et 25 septembre 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 4 octobre 2016 par la direction générale de la santé (DGS), pour actualiser les recommandations de prophylaxie post-exposition (PPE) en raison de l'évolution de l'épidémiologie de la rage en France. En effet, il est noté l'absence de cas autochtones parmi les mammifères non-volants et la persistance d'un nombre important de traitements post-exposition.

Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concernent les pays où la rage est endémique, ce qui n'est plus le cas en métropole. Toutefois, certaines personnes peuvent avoir été exposées lors d'un contact dans un pays où la rage est endémique ou avec un animal malade importé illégalement, et consultent dans un centre antirabique (CAR) en France, où les pratiques actuelles de prescription s'avèrent hétérogènes et peu standardisées.

Proposer des recommandations en matière de prophylaxie antirabique de post exposition (PEP) adaptées à la situation épidémiologique actuelle



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Rappel généraux**

- Mise en œuvre en cas d'exposition à un risque rabique

 - Nécessite une évaluation de l'exposition** (catégories)

- Composée de 2 éléments essentiels et indispensables:

 - Un **traitement local non spécifique**

 - Une **prophylaxie spécifique** (vaccins, +/- sérothérapie)

- Protocole dépendant du statut immunitaire (existence d'une vaccination préventive antérieure)

 - Adaptation du protocole de PEP**



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Classification des expositions (3 catégories, OMS)**

Après exposition à un animal suspect de rage

Catégorie	Description	Décision
1	Toucher ou nourrir un animal Léchage sur peau intacte	Aucune prophylaxie (si anamnèse fiable)
2	Mordillage d'une peau nue Griffures bénignes ou abrasions sans saignement	Vaccination antirabique
3	Griffure(s) ou morsure(s) ayant traversée(s) la peau Contamination des muqueuses avec de la salive après léchage Léchage sur plaie Morsure(s) ou griffure(s) de chauve-souris	Vaccination antirabique + sérothérapie (RIG)

Recommandations OMS, 2018



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- Classification des expositions (4 catégories, Maroc)**

Après exposition à un animal suspect de rage

Caractères des lésions			Degré de gravité	Traitement	
Léchage ou contact avec de la salive d'un animal mordeur	Téguments intacts		Gravité 0	Rien	
	Excoriation cutanée	Tronc et membres	Gravité 1	Vaccination antirabique seule	
		Face et /ou mains	Gravité 2		
Morsures ou griffures causées par un animal mordeur	Superficielles	Peu nombreuses	Tronc et membres		Gravité 2
			Face et /ou mains	Gravité 3	
		Multiples		Gravité 3	
	Profondes	Peu nombreuses	Tronc et membres	Gravité 3	Vaccination et sérothérapie antirabique
			Face et /ou mains	Gravité 4	
		Multiples		Gravité 4	

Recommandations Ministère de la Santé, 2018

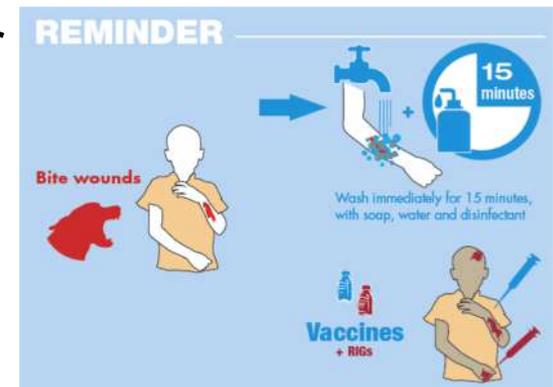


Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Traitement local (non spécifique)** (en cas de catégories 2 et 3)

- Identification et prise en charge de **toutes** les plaies et égratignures/griffures le plus rapidement possible après exposition
- Lavage approfondie à l'eau et au savon (ou autre détergent) pendant **environ 15 min**
- Si disponible, **désinfection des plaies** par antiseptique iodée ou virucide similaire

>> Elimination au maximum du virus présent dans les plaies/griffures





Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Traitement local (non spécifique)** (en cas de catégories 2 et 3)
 - Si nécessaire, suture des plaies **de façon lâche**, et seulement **après** infiltration des immunoglobulines (RIG) dans la plaie
 - Suivant le type de plaie:
 - Antibioprophylaxie (Augmentin)
 - Analgésiques
 - Vérification du status tétanos et re-vaccination éventuelle



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Prophylaxie spécifique** (en cas de catégories 2 et 3)
 - Série de vaccinations antirabiques (catégories 2 et 3)
 - Ajout d'une sérothérapie (RIG) (catégorie 3)
 - Différents protocoles



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Protocoles de PEP (OMS, 2018)**

- Intérêt de la voie intradermique (ID)

Economie en termes de doses et de coûts

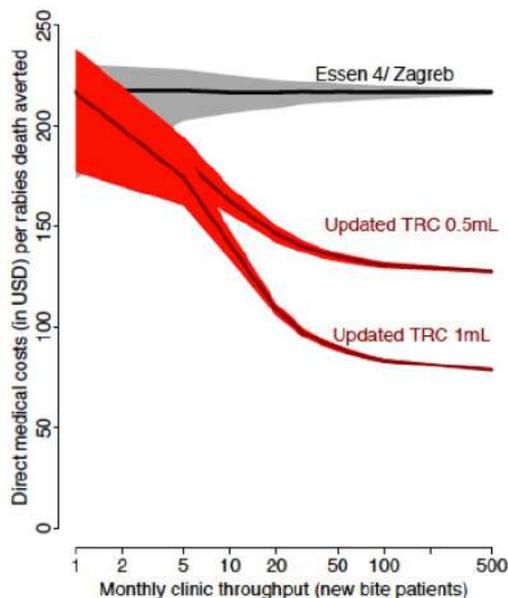
1 dose ID = 0,1 ml de vaccin (quelque soit le vaccin)

1 dose IM = tout le flacon (quelque soit le vaccin, 0,5-1 ml)

>> Voie ID: traitement de plusieurs patients avec 1 flacon

Particulièrement
dans les régions

à faible
Voie (et protocole
recommandé)
pour les centres
peu de patients



pour les centres
à faible

à faible
pour les centres
traitant



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Recommandations HAS** (septembre 2018)
 - Reconnaissance de la voie intradermique (ID) en France

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS VACCINALES

Vaccination contre la rage en
prophylaxie post-exposition

Septembre 2018



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Recommandations HAS (septembre 2018)**
 - Reconnaissance de la voie intradermique (ID) en France

La HAS, bien que disposant de peu de données comparatives à la voie intramusculaire, **recommande la vaccination des personnes exposées à la rage en prophylaxie post-exposition** par les vaccins Rabipur® et le vaccin rabique Pasteur® :

- soit par voie intradermique (situation hors-AMM en France),
- soit par voie intramusculaire.

Dans ce contexte, la vaccination en centre antirabique présente de multiples intérêts qui s'expliquent par :

- la sécurité attendue de l'administration intradermique, en centre antirabique, des vaccins, par des professionnels de santé expérimentés dans la vaccination contre la rage.

Conformément aux schémas préconisés par l'OMS, la vaccination par voie intradermique en prophylaxie post-exposition sera réalisée par injection intradermique en 2 sites aux jours 0, 3 et 7. Une dose intradermique correspond à 0,1 ml de vaccin antirabique. L'utilisation de seringues compatibles avec ce dosage est préconisée temporairement, dans l'attente de la mise à disposition par les firmes pharmaceutiques de présentations vaccinales adaptées à la voie intradermique.



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Recommandations HAS (septembre 2018)**

- Reconnaissance de la voie intradermique (ID) en France

Les schémas vaccinaux portant sur la prophylaxie post-exposition par voie intramusculaire, selon les protocoles Essen (cinq injections de vaccin aux jours 0, 3, 7, 14 et 28) ou Zagreb (avec deux injections de vaccin au jour 0, une dans chaque deltoïde, puis une injection aux jours 7 et 21), sont inchangés et restent valides.

Les personnes exposées ou réexposées à la rage qui ont déjà reçu une prophylaxie pré-exposition, une prophylaxie post-exposition ou qui ont arrêté la prophylaxie post-exposition après avoir reçu au moins deux doses de vaccin devraient recevoir :

- une injection ID en 1 site à J0 et J3 ou
- l'administration en 4 sites ID à J0.

La HAS recommande également la **mise en place d'un dispositif de pharmacovigilance renforcé.**

La HAS encourage, par ailleurs, les laboratoires commercialisant les vaccins en France à déposer, auprès des autorités compétentes, une demande de modification d'AMM visant à autoriser l'administration par voie intradermique, selon les schémas vaccinaux recommandés par l'OMS sur le territoire français.

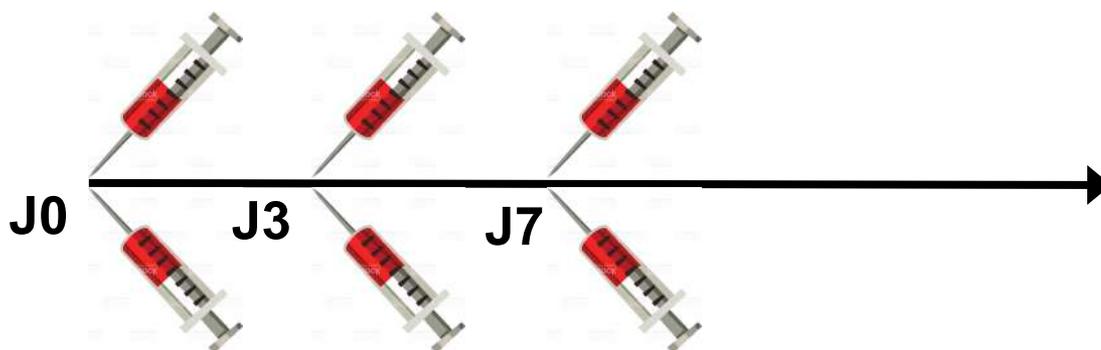
Les recommandations de vaccination contre la rage en prophylaxie pré-exposition seront produites ultérieurement.



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- Protocoles de PEP (**OMS, 2018**): voie ID, patient naïf
Catégorie 2
- **Protocole Institut Pasteur du Cambodge (IPC):**
Nouvelle recommandation

2 doses de vaccin (2 sites) à J0, J3 et J7



Protocole complet :
7 jours
3 visites
6 doses (0.6 ml)



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Validation du protocole IPC (OMS, 2018): voie ID, patient naïf**

RESIST in Cambodia

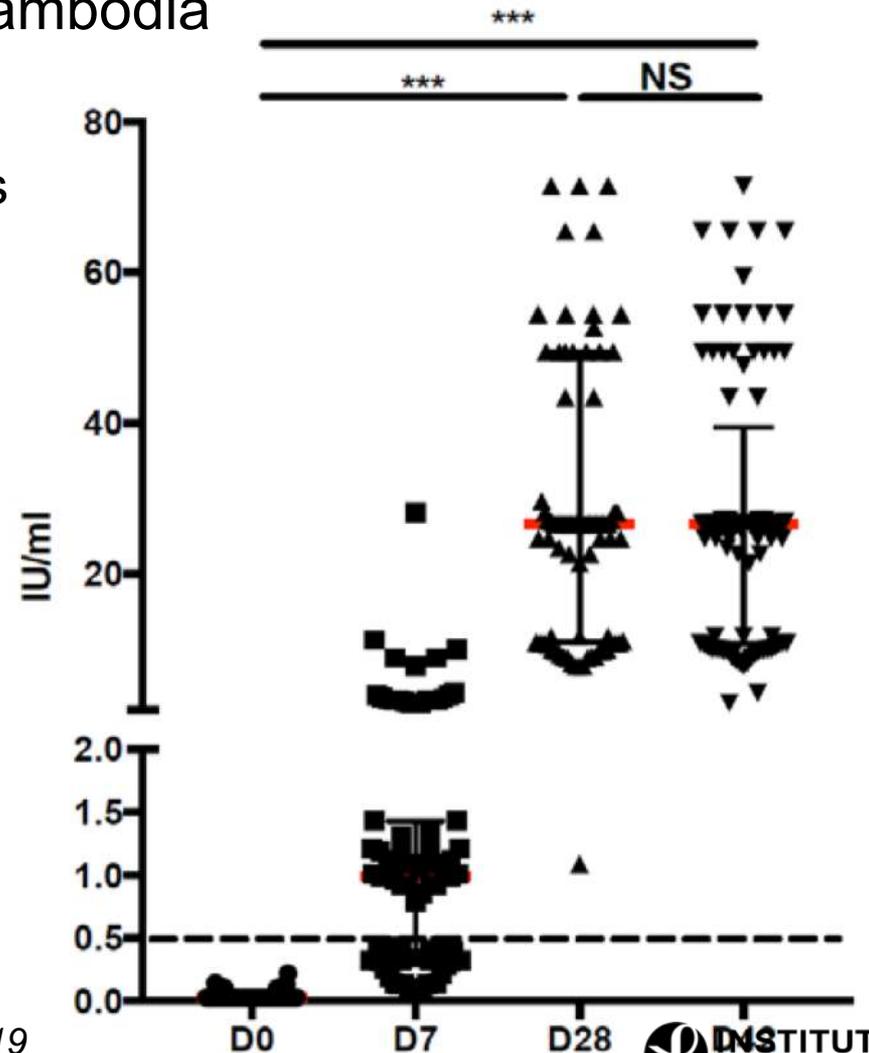
Tarantola et al. Vaccine, 2018

- **Lookback study** : Suivi rétrospectif de patients mordus par des chiens testés positifs pour la rage ayant reçu une PPE à l'IPC en fonction du nombre de visites réellement effectuées
 - **2 décès / 1593 personnes (=>4 visites)**
 - **1 décès / 127 personnes (3 visites)**
- **Resist-1** : Suivi rétrospectif et prospectif de patients mordus par des chiens suspects mais non testés
 - **0 décès / 904 (=>4 visites)**
 - **0 décès / 155 (3 visites)**



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Validation du protocole IPC (OMS, 2018):** voie ID, patient naïf RESIST in Cambodia
- **Resist-2** : Etude prospective du titre d'Ac neutralisants antirabiques après 3 ou 4 sessions de vaccination
- 105 patients inclus – cat III avec chiens testés positif pour la rage
- Schéma ID TRC + RIG
- **100% de titre > 0,5 UI/ml après 3 sessions (moy 38,5 IU/ml)**
- **Aucun décès à 6 mois**



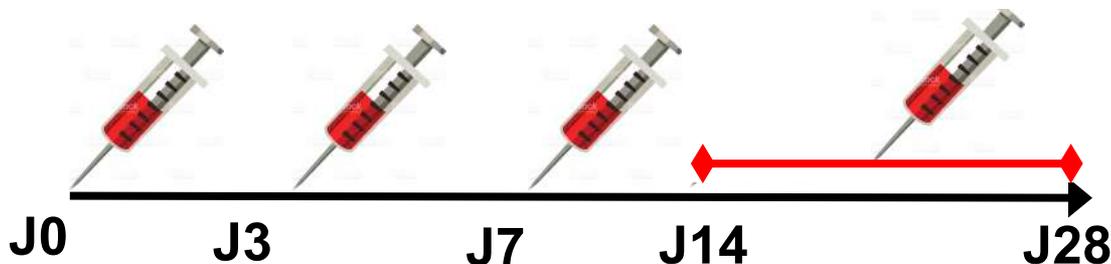


Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Protocoles de PEP (OMS, 2018):** voie IM, patient naïf
Catégorie 2

- Protocole Essen

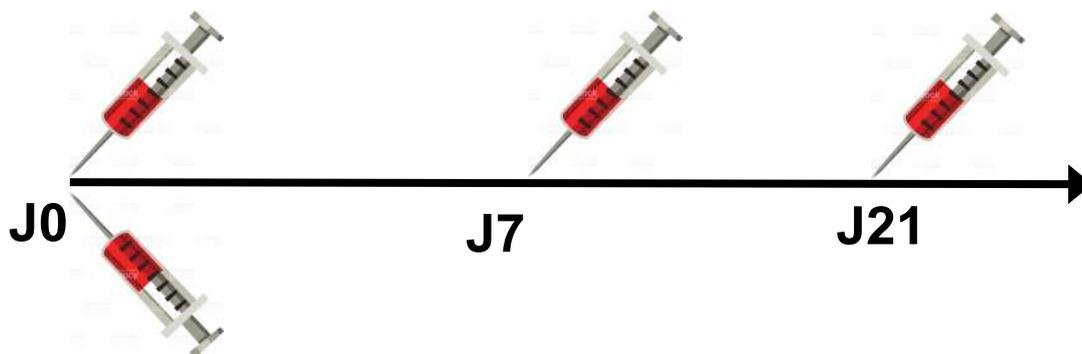
1 dose de vaccin à J0, J3, J7 et J14-J28 (nouvelle recommandation)



Protocole complet :
14-28 jours
4 visites
4 flacons complets

- Protocole Zagreb

2 doses de vaccin (2 sites) à J0 et 1 dose à J7 et J21



Protocole complet :
21 jours
3 visites
4 flacons complets



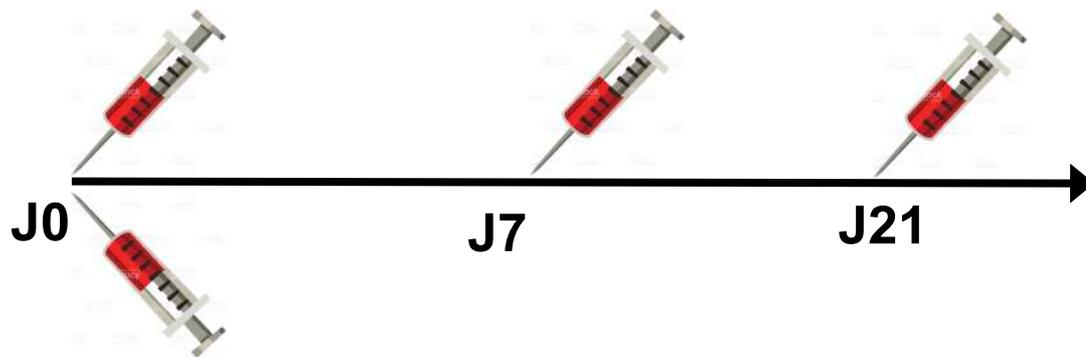
Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Protocoles de PEP: Applicables au Maroc** (voie IM, patient naïf)

Gravité 2

- **Protocole Zagreb**

2 doses de vaccin (2 sites) à J0 et 1 dose à J7 et J21



Protocole complet :
21 jours
3 visites
4 flacons complets



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Protocoles de PEP (OMS, 2018):** voie IM, patient naïf
Catégorie 2
 - Intérêts économique du protocole IPC ID
 - Réduction du nombre de visites
 - Réductions des doses

Regimen	Travel costs only:		\$2.5 per injection:		\$15 full course:	
	Near	Far	Near	Far	Near	Far
Updated TRC	10	60	30	80	25	75
4-site ID	7.5	45	25	62.5	22.5	60
IPC	7.5	45	22.5	50	22.5	60
Essen 4-dose	10	60	50	100	50	100
Zagreb	7.5	45	47.5	85	47.5	85
1 week IM	7.5	45	37.5	75	22.5	60

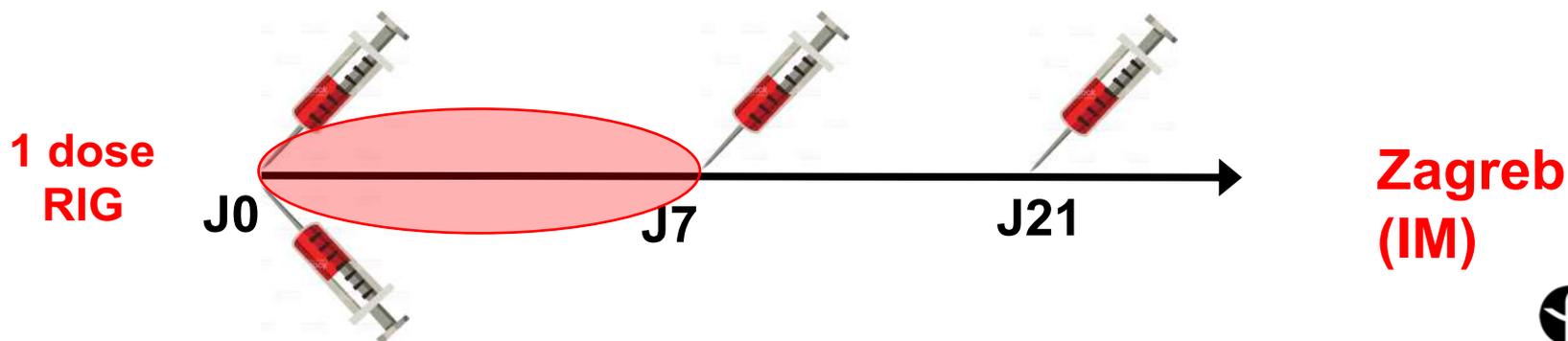
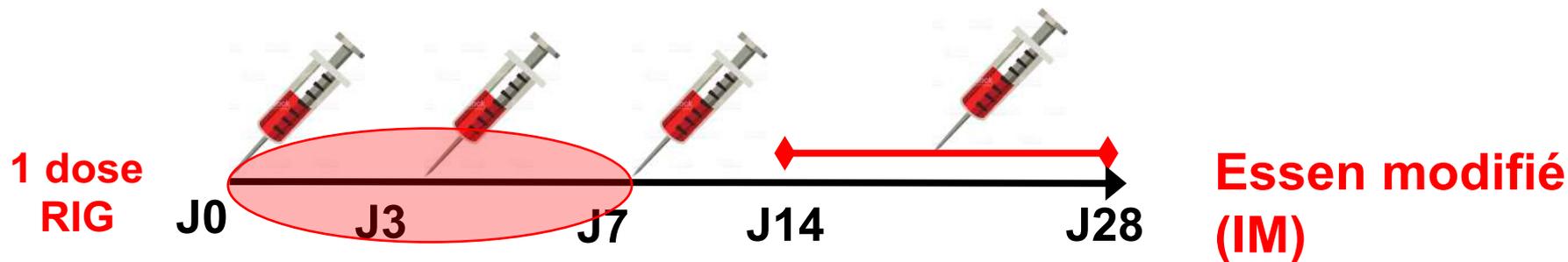
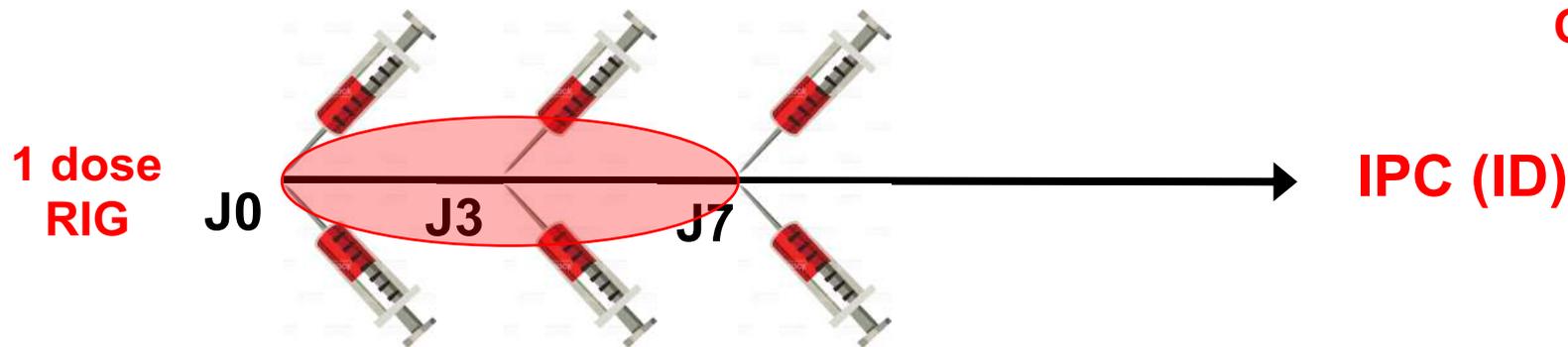
SAGE, 2017



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- Protocoles de PEP (**OMS, 2018**): voie ID/IM, patient naïf

Catégorie 3

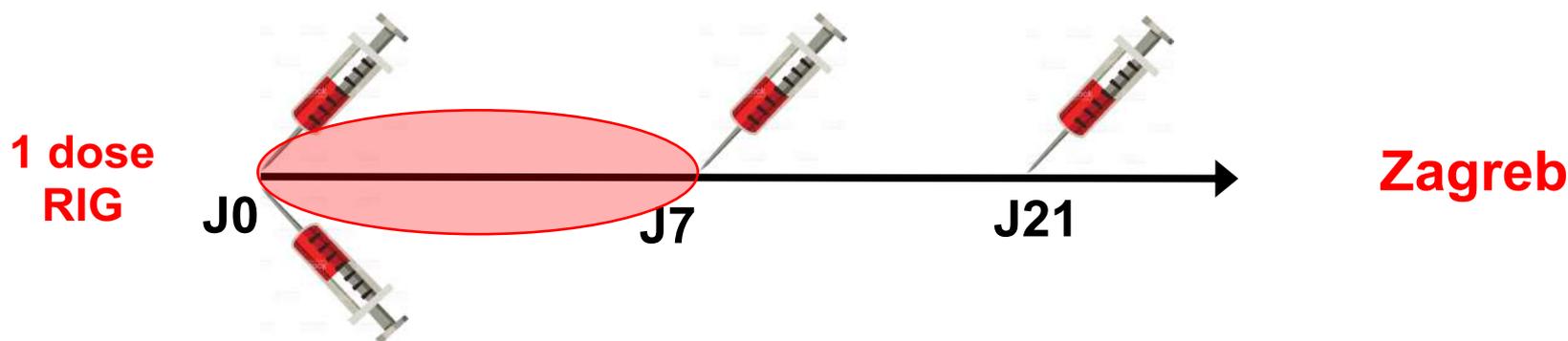




Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- Protocoles de PEP: **Applicables au Maroc** (IM, patient naïf)

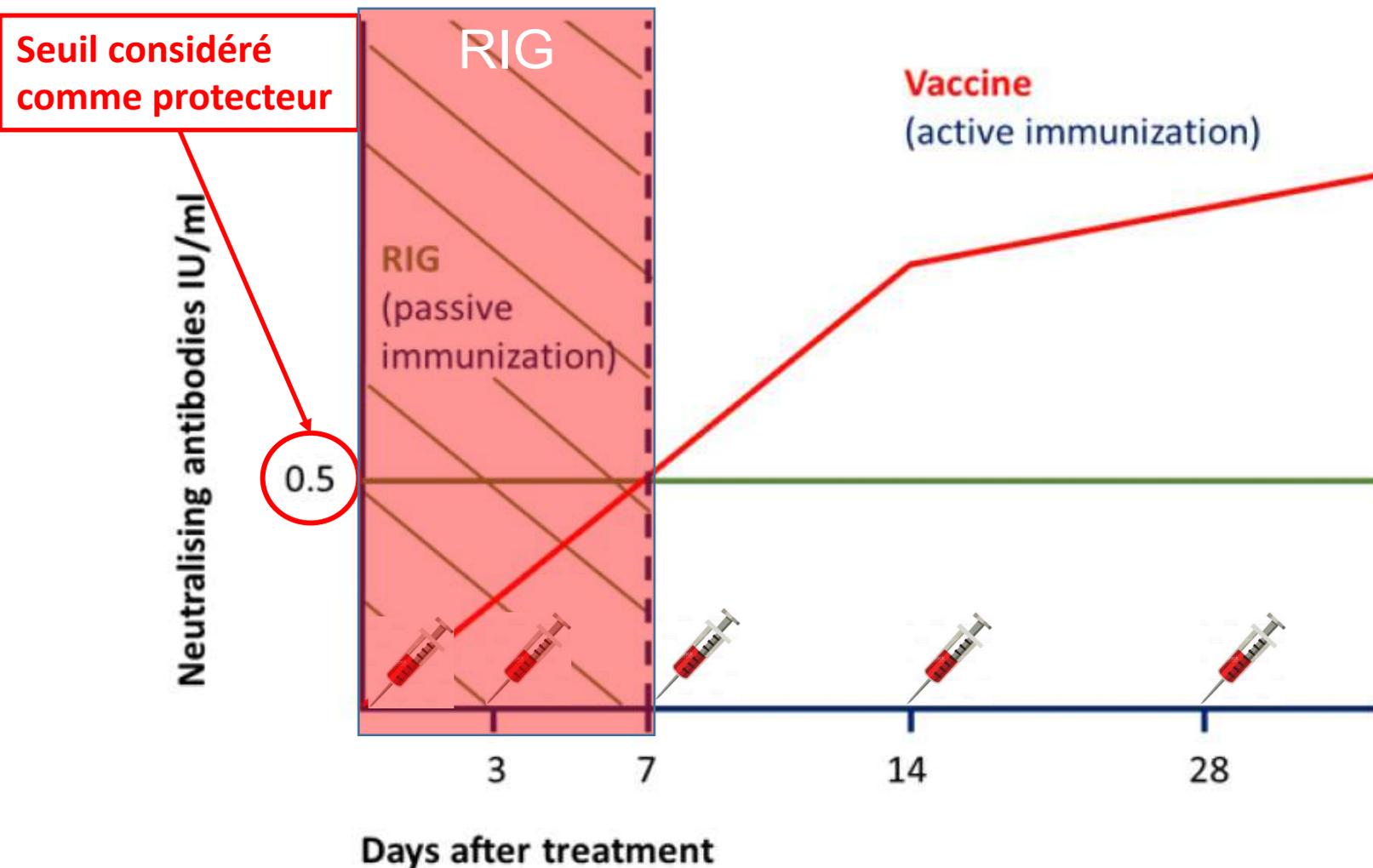
Gravité 3 et 4





Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- Intérêt de la sérothérapie (RIG) **Catégorie 3**





Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Intérêt de la sérothérapie (RIG)**

Résultat obtenus à l'Institut Pasteur de Téhéran (nov. 1963-nov. 1973)

Immunothérapie antirabique passive	Nombre de sujets traités après morsure par des animaux enragés	Nombre de décès
Oui	3151	17*
Non	147	36

D'après Sabeti, *La revue de Médecine*, 1975

**10 mises en traitement tardives (5-30 j après morsure) avec parfois blessures suturées*





Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- Mode d'action de la sérothérapie (RIG)

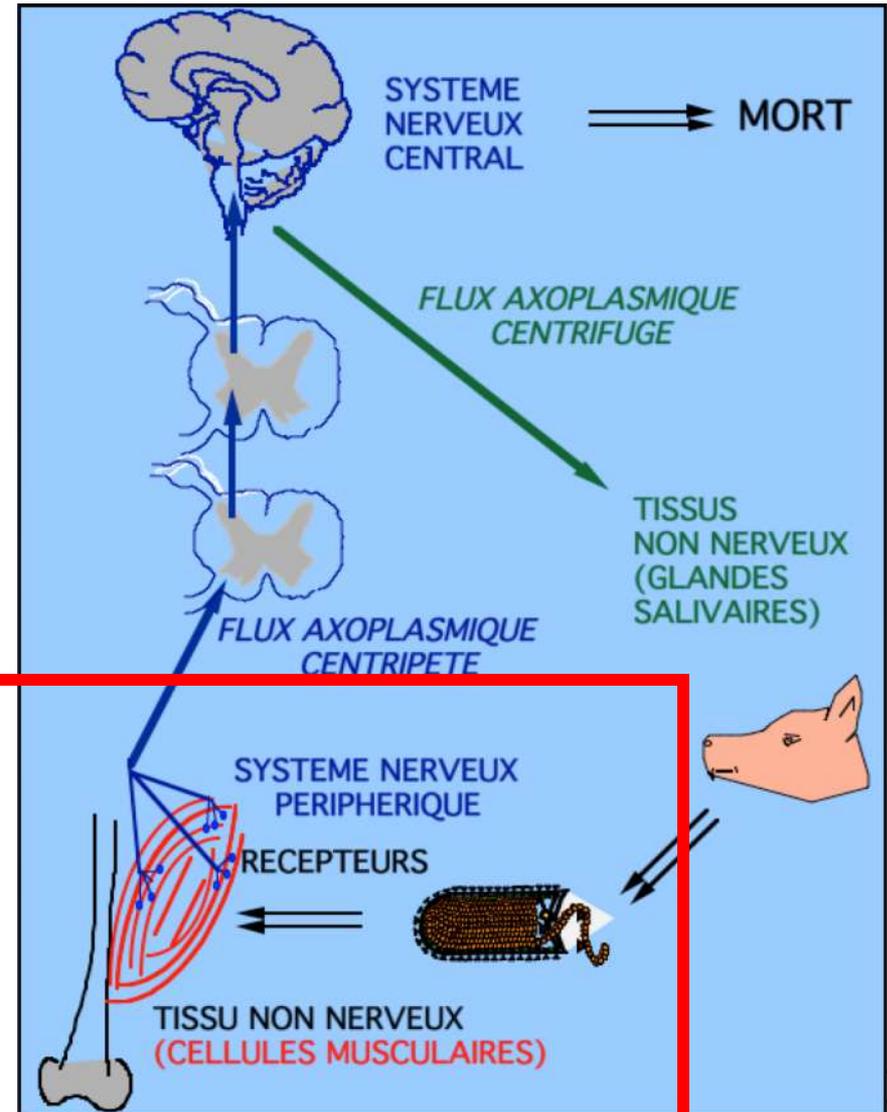
Administration locale des RIG:

directement dans toutes les plaies,
en 1 seule fois



Neutralisation locale du virus
dans les quelques heures suivant
l'administration

Eviter que le virus chemine
vers le système nerveux
central





Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Utilisation des RIG (hRIG et eRIG) (OMS 2018)**

- Dosage

hRIG: 20 UI / kg

eRIG: 40 UI / kg

Pas de dose minimale

- Administration

Infiltration le plus possible **directement dans toutes les plaies**

A diluer dans solution saline si plaies multiples

Le reste de la dose calculée doit continuée à être injecté en IM à distance des plaies (HCSP, 2020) >> différence avec recommandations OMS 2010

Réutilisation de ce reliquat sous forme de seringues individuelles de faible volume pour administration à d'autres patients

En cas de pénurie, optimisation d'utilisation pour les expositions les plus à risque



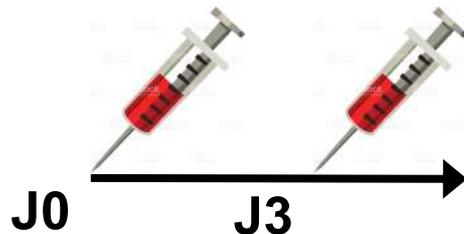
Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Protocoles de PEP (OMS, 2018):**
patient immunisé (PrEP, ancienne PEP)

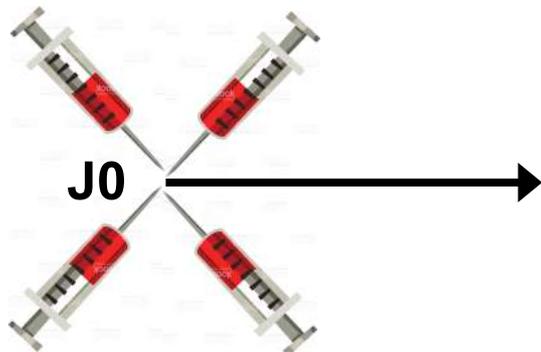
- 3 protocoles recommandés

1 dose de vaccin à J0 et J3 en ID >> **Protocole accepté en France**

1 dose de vaccin à J0 et J3 en IM >> **Protocole applicable en France**



4 doses de vaccin à J0 en ID (distribués également entre les parties gauches et droites (zone deltoïde, cuisse ou supra scapulaire)



>> **Protocole accepté en France**



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Protocoles de PEP (OMS, 2018):**
patient immunisé (PrEP, ancienne PEP)
 - **Protocoles simplifiés et accélérés**
 - **Pas de nécessité d'administrer des RIG**
 - Si nouvelle exposition (c'est-à-dire une réexposition dans les 3 mois suivant la fin de la PEP), aucune PEP n'est conseillée



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Recommandations PEP patients immunodéprimés (OMS, 2018)**

exposition au virus rabique de catégorie II ou III, il est recommandé de mettre l'accent sur le lavage soigneux de la plaie et d'administrer une série complète de vaccins antirabiques, plus de l'immunoglobuline antirabique dans tous les cas, même si elles ont déjà été immunisées. Il convient de suivre un schéma de vaccination comprenant 3 visites, avec une administration par voie ID ou IM aux jours 0 et 7 et entre les jours 21 et 28; ou un schéma prévoyant 2 visites, avec l'administration par voie ID ou IM aux jours 0 et 7, et un test sérologique 2 à 4 semaines après la première dose de vaccin antirabique pour déterminer si une dose supplémentaire du vaccin est nécessaire. Il est conseillé de consulter un spécialiste des maladies infectieuses ou un immunologiste.

- 3 ou 2 visites + RIGs (pour catégorie 2 et 3)



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Recommandations PEP patients immunodéprimés (HCSP, 2020)**

Le vaccin, inactivé, ne pose pas de risque spécifique chez les immunodéprimés. En revanche, l'efficacité peut être diminuée chez ces patients, que l'immunodépression soit congénitale, acquise (infection VIH, surtout si $CD4 < 200/\mu L$ [17,18,19]), ou d'origine médicamenteuse (patients transplantés, sous corticoïdes, immunosuppresseurs ou immuno-modulateurs). Chez ces patients, si l'immunodépression ne peut être levée, on applique le schéma vaccinal classique et une sérologie antirabique de contrôle est effectuée 15 jours après. Si le résultat de celle-ci est inférieur à 0,5 UI/ml, on refait un rappel puis un contrôle sérologique 15 jours après. S'il est supérieur à 0,5 UI/ml on estime que le patient est bien protégé [20]. Certains vaccins ont une durée de protection diminuée chez les immunodéprimés, mais ceci n'a jamais été documenté avec la vaccination antirabique. En PPE, certains experts recommandent de privilégier le protocole d'Essen à 5 doses chez les immunodéprimés.

- Schéma vaccinal classique

- Contrôle sérologique



Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Short communication

Immune response to rabies post-exposure prophylaxis in patients with non-HIV secondary immunodeficiencies



Perrine Parize^{a,*}, Philippe Pujol^b, Pascale Morineau Le Houssine^c, Julia Goesch^b, Cora Lucet^b, Laura Basuyau^b, Johann Cailhol^b, Laurent Dacheux^a, Hervé Bourhy^a, Paul-Henri Consigny^b

^aInstitut Pasteur, Unit Lyssavirus Epidemiology and Neuropathology, National Reference Centre for Rabies, WHO Collaborating Centre for Research on Rabies, Paris, France

^bInstitut Pasteur, Centre Médical, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, Paris, France

^cCentre Anti Rabique, Service de maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France



Prophylaxie de post-exposition (PEP)

- **Protocoles applicables au Maroc** (*données Ministère 2018*)

Disponibles au lien: <https://www.sante.gov.ma> › Rage JMLR 2018

Prise en charge

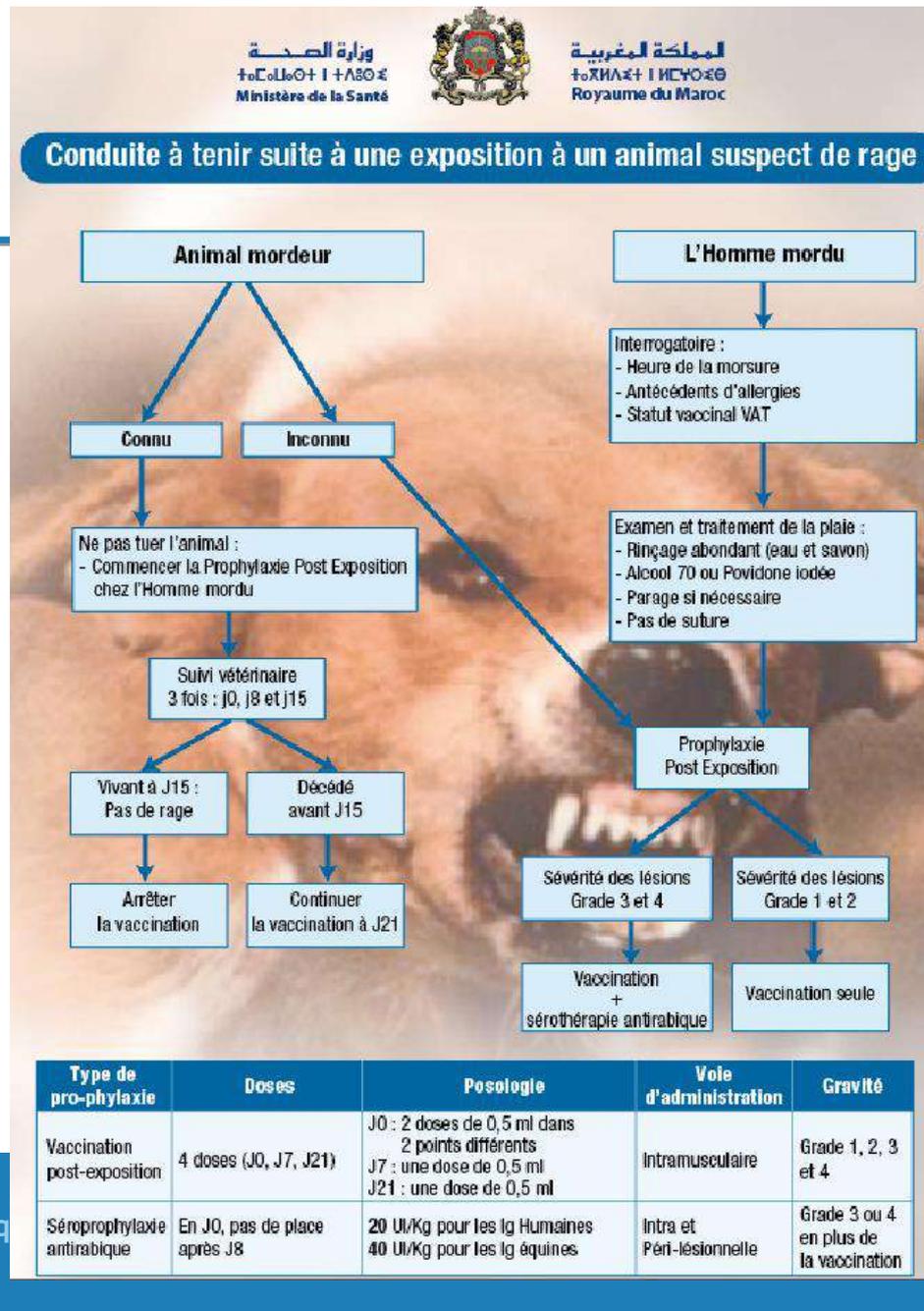
- Des personnes en post-exposition à un animal suspect (préventif):+++
 - Lavage immédiat et soins locaux+++
 - Vaccination (J0, J7 et J21)
 - Sérothérapie selon l'indication
- Des cas de rage humaine (après début de symptômes):
 - Pas de traitement spécifique
 - Traitement symptomatique





Prophylaxie

- **Protocoles**
Disponibles au I



Prophylaxie (PEP)

(Ministère 2018)



Prophylaxie

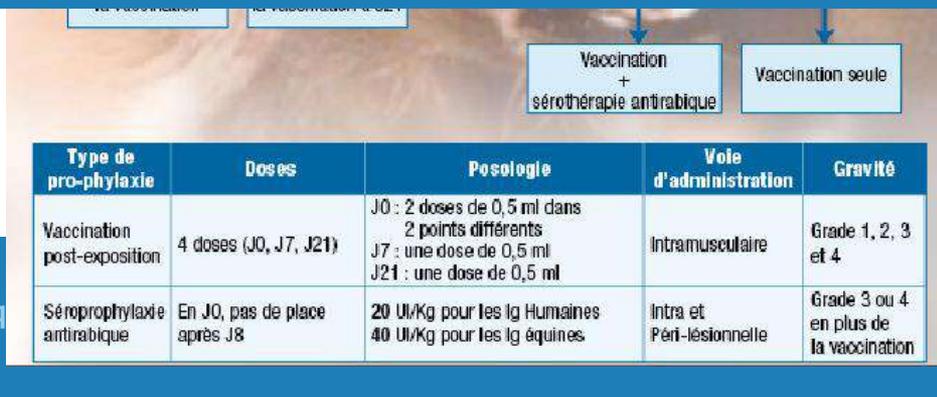
Prophylaxie (PEP)

- **Protocoles**
Disponibles au I



(Ministère 2018)

Type de pro-phylaxie	Doses	Posologie	Voie d'administration	Gravité
Vaccination post-exposition	4 doses (J0, J7, J21)	J0 : 2 doses de 0,5 ml dans 2 points différents J7 : une dose de 0,5 ml J21 : une dose de 0,5 ml	Intramusculaire	Grade 1, 2, 3 et 4
Séroprophylaxie antirabique	En J0, pas de place après J8	20 UI/Kg pour les Ig Humaines 40 UI/Kg pour les Ig équine	Intra et Péri-lésionnelle	Grade 3 ou 4 en plus de la vaccination





Prophylaxie de pré-exposition (PrEP)

- **Protocoles de PrEP (OMS, 2018)**

- Intérêt de la vaccination préventive

Ne dispense pas d'une prophylaxie de post-exposition (PEP) en cas de contact à risque

MAIS:

Protocoles PEP **raccourcis et simplifiés** en cas d'exposition (réduction des coûts et des visites)

Pas de RIG en cas d'exposition dans PEP

Protection « à minima » des personnes avec expositions passées inaperçues ou non rapportées (enfants, personnel de laboratoire, chiroptérologue, etc.)

Particulièrement important pour les zones d'enzootie à faible moyen ou isolées (absence de chaîne du froid, pas de RIG, etc.)



Prophylaxie de pré-exposition (PrEP)

- **Patients concernés (OMS, 2018)**
 - Individus avec risque élevé d'exposition de par leurs activités
 - Population dans des zones reculées d'enzootie rabique
(notamment si incidence annuelle de morsure de chiens > 5% ou si morsures de chauves-souris importantes)

En considérant les éléments suivants:

Délais d'accessibilité aux vaccins et RIG

Accessibilité des tests sérologiques

Nécessité d'un rappel vaccinal

Présence de rage dans la faune sauvage

- Exemple de personnes concernées (Muller et al., 2015)

Personnel de laboratoire travaillant avec les lyssavirus

Vétérinaires, personnes manipulant avec les animaux

Voyager dans les zones à risque, après évaluation des risques

Habitant des zones reculées enzootiques (cf. précédent)

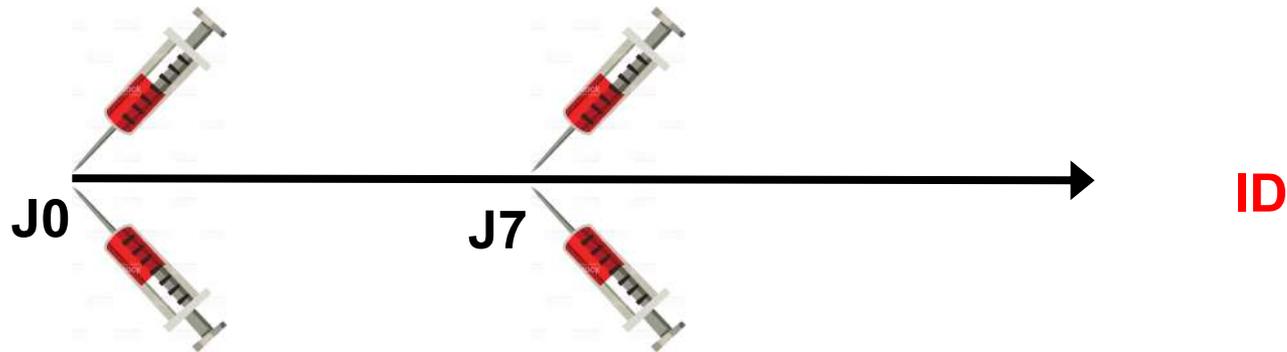


Prophylaxie de pré-exposition (PrEP)

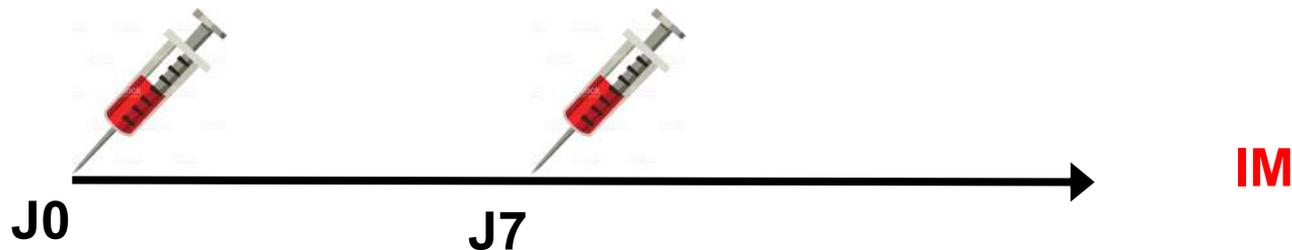
- **Protocoles de PrEP (OMS, 2018)**

- 2 protocoles recommandés

- 2 doses de vaccin (2 sites) à J0 et J7 en ID



- 1 dose de vaccin à J0 et J7



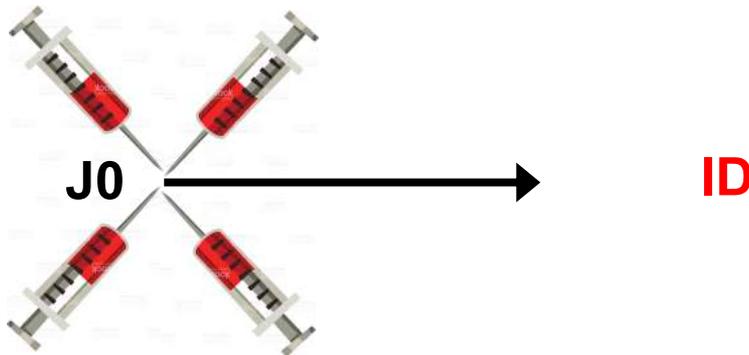


Prophylaxie de pré-exposition (PrEP)

- **Protocoles de PrEP (OMS, 2018)**

- 1 protocole "express" en cas de contrainte de temps

4 doses de vaccin à J0 en ID (distribués également entre les parties gauches et droites (zone deltoïde, cuisse ou supra scapulaire))



Mais **précautions OMS**: Pas considéré comme protocole complet

Nécessite 2^{ème} dose le plus tôt possible (< 1 an), sinon PEP complet (+Ig) si exposition

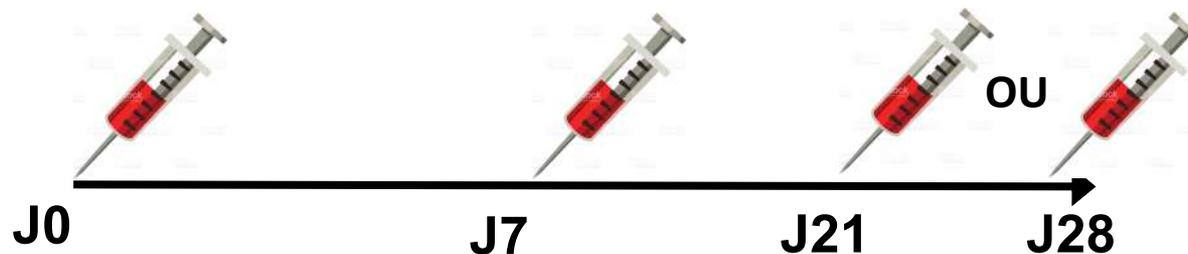


Prophylaxie de pré-exposition (PrEP)

- **Protocoles de PrEP: Applicables en France**

- 1 protocole recommandé (basé sur OMS, 2010)

1 dose de vaccin à J0, J7 et J21 ou J28 en IM





Chiffres clés - Take home messages

- **Epidémiologie de la rage**

Maladie **négligée et sous évaluée (encéphalite)**

Environ **60,000 décès / an dans le monde**

1 mort toutes les 8-9 min

40% des patients mordus **< 15 ans**

Présente dans **> 150 pays**

Sévit dans les **pays défavorisés**, en **zone rurale**

Multiples réservoir/hôte animaux

Animal source : **le chien = 99% des décès humains**

Multiples espèces de lyssavirus

Virus responsable: **rage classique (RABV)**



Chiffres clés - Take home messages

- **Epidémiologie de la rage**

15 millions de PEP / an dans le monde

Coût PEP = **40-49 US dollars**, revenu journalier = **1-2 US dollars**

Maladie évolutive et situation complexe suivant les contextes:

Pays indemnes >> risque de (ré) importation

Pays avec réservoirs animaux non contrôlable
(faune sauvage comme chauve-souris)

Risque d'émergence / ré-émergence
(nouveaux variants/espèces virales)



Take home messages

Eradication de la rage possible!!

- Maladie zoonotique
- Vaccins disponibles

Approche « **One Health** »

Multiples outils : **Rabies Blueprint**



- Campagne vaccination des chiens
- Sensibilisation du public
- Mise à disposition PEP





Take home messages

Nouvelles recommandations pour la prophylaxie pré et post-exposition

- **Protocoles simplifiés et raccourcis**
- **Développement de nouveaux produits (AcMos)**
- **Importance de rendre accessible la PrEP et surtout la PEP**

Recommandations nationales publiées

- **Meilleure évaluation du risque et des indications à la PEP, au regard du contexte épidémiologique favorable**

Non indication de PEP en cas d'exposition à un carnivore (sauvage ou domestique: chat, chien) en absence de facteurs de risque connus (importation par ex)



Pour en savoir plus

<http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/rage>

<http://agriculture.gouv.fr/gare-la-rage>

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Rage>

<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/rage>

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage>

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/fr/>

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=316>



Merci de votre attention !

