

Focus sur la rage en Asie

Réunion de Printemps de la Société de Médecine des Voyages,
Paris, 23 mars 2023

Arnaud Tarantola

La rage en Asie - A. Tarantola, SMV 2023

Remarques préliminaires

Je ne suis **pas référent rage** à Santé publique France (→ Dr. Alexandra Mailles)

Institut Pasteur du Cambodge, 2011-2016

Responsable de l'unité Epidémiologie & Santé publique

Responsable du centre de prévention de la rage

Thèse de Sciences : « Epidemiology as a tool to improve prevention of human rabies : local and global health implications of postexposure prophylaxis data, Institut Pasteur du Cambodge, 2003-2014 », Sorbonne Paris-Cité 2018.

Membre du SAGE OMS vaccination rage 2018

Epidémiologiste Centre au Collaborateur de l'OMS (CCOMS) de Référence et de Recherche pour la Rage, Institut Pasteur, Paris, 2019-2020

https://www.pasteur.fr/fr/actualites/2023/03/23-03-2023

Figure 7. Albert Calmette and the first two patients to receive rabies PEP in Asia (excluding the Russian Empire), Africa or Latin America, 18 April 1911. The handwritten legend indicates that these were Malay children referred from Singapore (© Institut Pasteur-Séverin Pastour).



Historique de la rage en Asie

Décrite en Mésopotamie, il y a 4000 ans

Rabies en latin, de "rabhas" (रभस) en Sanskrit

Albert Calmette à Saïgon

- Centre de prévention en 1891
- Premiers cas mordus à recevoir une PPE hors d'Europe

Contrôle de la rage canine

- Umeno & Doi Japon 1918-1921 (mais résurgence)
- à Shanghai 1949 (mais résurgence)
- en Malaisie 1954 (mais résurgence)
- Au Japon en 1957 (pas de résurgence), Corée du Sud, Singapour...

Introductions et (ré-)émergences

- Chine post-Mao, DMZ Corée
- Bali 2008
- Flores 1997

Méthodes de prévention

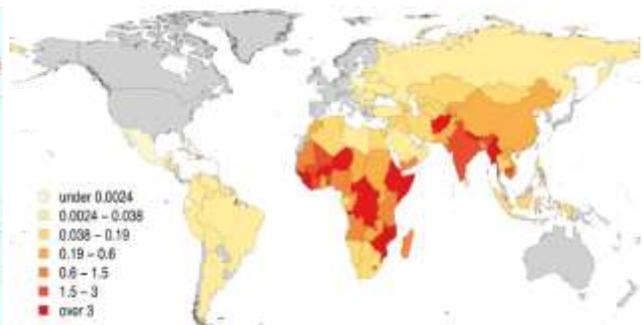
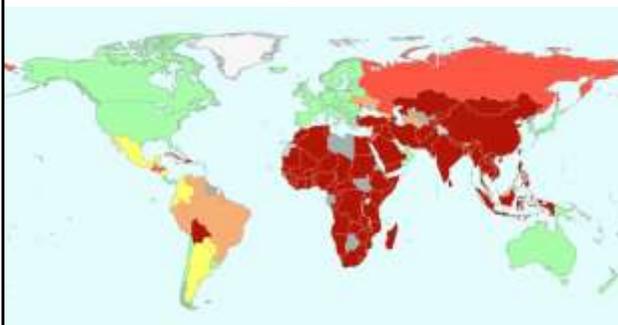
- Vaccin Simple inactivé en Inde, 1911-1993
- Voie intradermale, adoptée en Thaïlande
- Premier protocole post-expo sur 1 semaine, au Cambodge (Protocole IPC)

Trop Med Infect Dis. 2017 Mar 24;22(2):55
 J Immunol. 1924;9 (3): 89-9
 Kansas Archives of Experimental Medicine 1921 Vol.4 No.2 pp.89-108
 PLoS Negl Trop Dis. 2017 Mar 23;11(3):e0005435
 Bull World Health Organ. 1954;10(5):731-42

BMC Infect Dis. 2012 Apr 2;12:81
 PLoS Negl Trop Dis. 2015 Mar 17;9(3):e0003589
 Bull World Health Organ. 2000;78(5):693-6
 Vaccine. 16 Nov 2018. 37 Suppl 1:A118-A127
 Weekly epidemiological record. No 16, 2018. 93, 201-220

Rabies endemicity & disease burden

High burden of rabies in Asia



A: Rabies endemicity

B: per capita death rates (per 100,000 persons)

- Endemic human rabies
- Endemic dog rabies
- Sporadic
- Controlled dog rabies
- No dog rabies
- No data
- Not applicable

Endemic human rabies

WHO South-East Asian Region (SEAR):
 WHO Western Pacific Region (WPR):

Bangladesh, India, Indonesia, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Thailand, (DPR Korea)
 Cambodia, China, Lao PDR, Mongolia, Philippines, Viet Nam

Sporadic

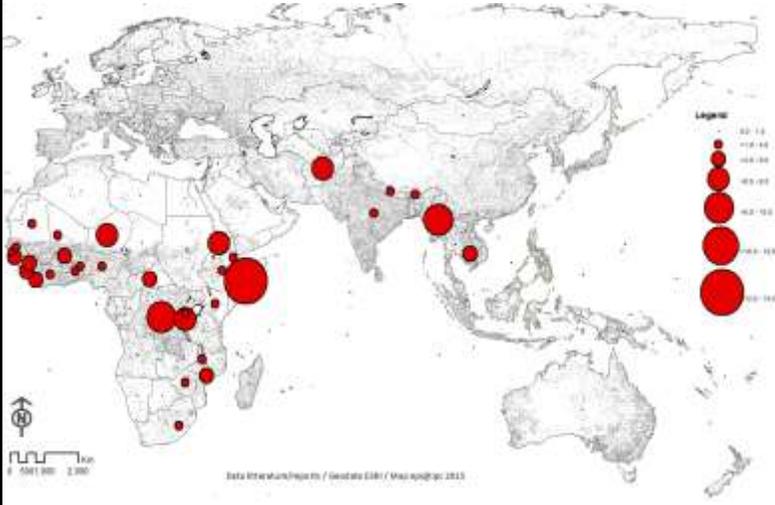
SEAR: Bhutan
 WPR: Malaysia

Source: A: WHO Global Health Observatory B: Hampson et al. 2015

Acknowledgements Katrin Bote and Benradette Abela-Ridder, March 2023

Une perspective un peu différente

Figure: Incidence des cas de rage dans l'Ancien Monde p. 100,000 pop. (carte at@ipc ; source: literature)



- Pas en nombre absolu de cas
- Mais incidence estimée de cas de rage humaine p. 100,000 pop
- Incidence estimée au Cambodge
 - 8e plus élevée au Monde
 - 3^e plus élevée en Asie
 - 2^e en Asie du Sud-Est

Figure: Incidence of rabies cases in countries p. 100,000 pop. (map epi@ipc ; source: literature)

Ly S et al. PLoS Negl Trop Dis. 2009 Sep 8;3(9):e511
Hampson K et al. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Apr 16;9(4):e0003709

Sous déclaration ++ de la rage à travers le Monde

En Inde (1,4 Md hab, 18% de la pop. Mondiale)

- >17.4 M morsures par animaux par an en 2010
- 36% des morts par rage rapportés par an : 18 000-20 000 morts chaque année

En Chine (1,4 Md hab, 18% de la pop. Mondiale)

- Environ 15 M de morsures/griffures par chien/chat chaque année
- 2016-2020: 644 → 202 cas déclarés

Modélisation 2018:

- Entre 2020 et 2035
- 1 074 000 DC de rage canine (95% PI 852 000–1 325 00) dans 67 pays endémiques
- Dont 464 000 morts en Asie

Effet des confinements Covid-19 ?

Ailleurs en Asie?

La Rage humaine en Asie

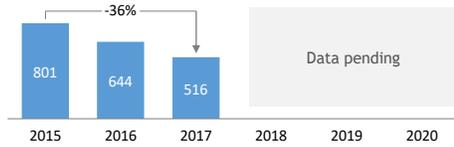
WHO Expert Consultation on Rabies: WHO TRS N°1012, Third report 14 April 2018
WER: Rabies vaccines: WHO position paper no. 32, 2010;85:309-20
Biosafety and Health Volume 3, Issue 3, June 2021, Pages 142-147
Infect Dis Poverty. 2020;9: 60

<https://www.globaltimes.cn/content/1191107.shtml>
China CDC Weekly, 2021, 3(39), <http://dx.doi.org/10.46234/ccdcw.2021.203>
Lancet Infect Dis. 2019 Jan;19(1):102-111

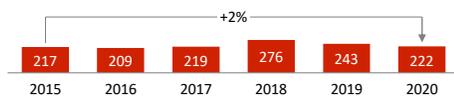
Overall reduction in reported cases driven by drop in China; other country results vary

Reported human rabies cases in WPRO region by country, 2015-2020

China



Philippines



Vietnam



Source: WPRO

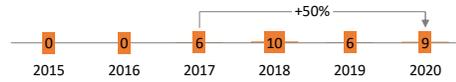
Laos



Cambodia



Malaysia



Mongolia



Acknowledgements Katrin Bote and Bernadette Abela-Ridder, March 2023

Overall reduction in reported cases driven by drop in India; other country results vary

Reported human rabies cases in SEARO by country, 2015-2021

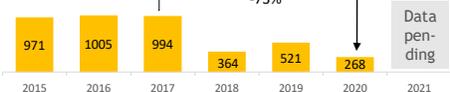
Bangladesh



Bhutan



India



Indonesia

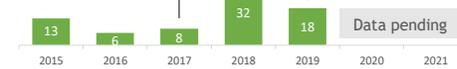


Source: SEARO

Myanmar



Nepal



Sri Lanka



Thailand



Acknowledgements Katrin Bote and Bernadette Abela-Ridder, March 2023

Les chiens en Asie

Asie du Sud: Chiens errants (17-35 M en Inde)

Asie du Nord et du Sud-Est

- Culturel
- Sécurité
- Elevage pour boucherie

Au Cambodge:

- Etudes 2012-2013, Province de Kampong Cham
- 23,603 habitants dans 4,203 foyers
- 4,645 chiens
- 1,837 foyers (44%) sans chien
- 2,366 foyers avec ≥ 1 chien
- 1-12 chiens
- Moyennes 2.0 ± 1.4 ; IQR
- 19.7 chiens p. 100 habs au total
- 35.1 chiens: 100 habs dans les foyers avec chien
- Estimation: **4M chiens en zone rurale**



https://www.researchgate.net/publication/328039517_Epidemiology_as_a_Tool_to_Improve_Prevention_of_Human_Rabies_Local_and_Global_Health_Implications_of_Postexposure_Prophylaxis_Data_Institut_Pasteur_du_Cambodge_2003-2014

Vet Sci. 2022 Feb; 9(2): 75
Front Vet Sci. 2021 Jul 5;8:630180
PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(9):e511.
Manuscrit de Thèse A. Tarantola DOI: 10.13140/RG.2.2.27381.01761

Les morsures de chien au Cambodge

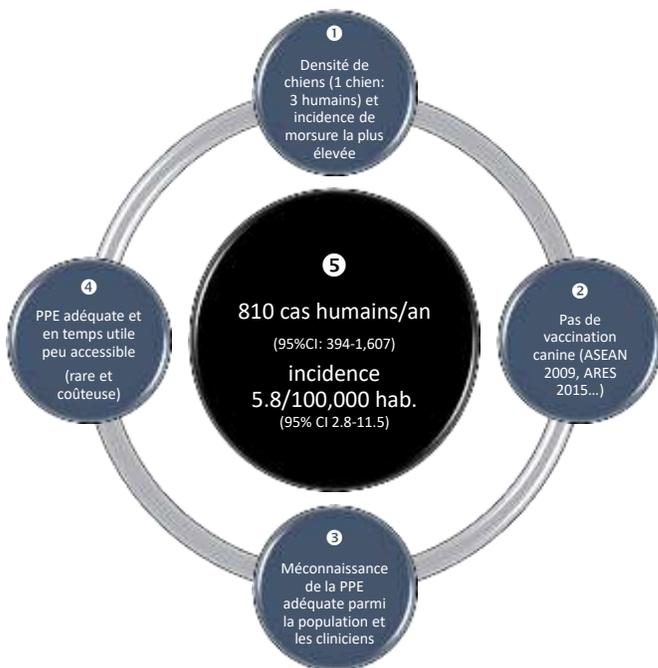
Dogbites study, Province Siem Reap, 2011

- Etude prospective en milieu rural
- 80 familles de 1,725 (51.3% femmes) personnes dans 4 villages (pop. totale 936 foyers)
- Suivi de 826.8 personnes-années.
- 1er Juin - 31 Octobre, 2011
- 40 morsures chez 39 / 1725 personnes en 6 mois
- **Morsures: 4.99/100 personnes-années [3.56-6.79]**
- **Morsures profondes: 4.11 /100 personnes-années [2.83 -5.78]**



Enfant de 6 ans mordu au visage par un chien enragé confirmé, IPC, Avril 2011 (AT)

Déterminants de la rage humaine au Cambodge



Références

- Ly S. et al. PLoS Negl Trop Dis. 2009 Sep 8;3(9):e511
- ① • Lunney M. et al. Int Health. 2012 Mar;4(1):4-9
- Ponsich A. et al. Acta Trop. 2016 Aug;160:62-7
- ② • Tarantola A. et al. BMJ Clinical Research 10/2013; 347
- ③ • Ponsich A. et al. IJID 2012 Jun; 16 (suppl. 1): e640
- Lunney M. Int Health. 2012 Mar;4(1):4-9
- ④ • Tarantola A et al. J Travel Med. 2015 Sep;22(5):348-52
- ⑤ • Ly S. et al. PLoS Negl Trop Dis. 2009 Sep 8;3(9):e511

Dog vaccination stops rabies transmission from dogs to humans

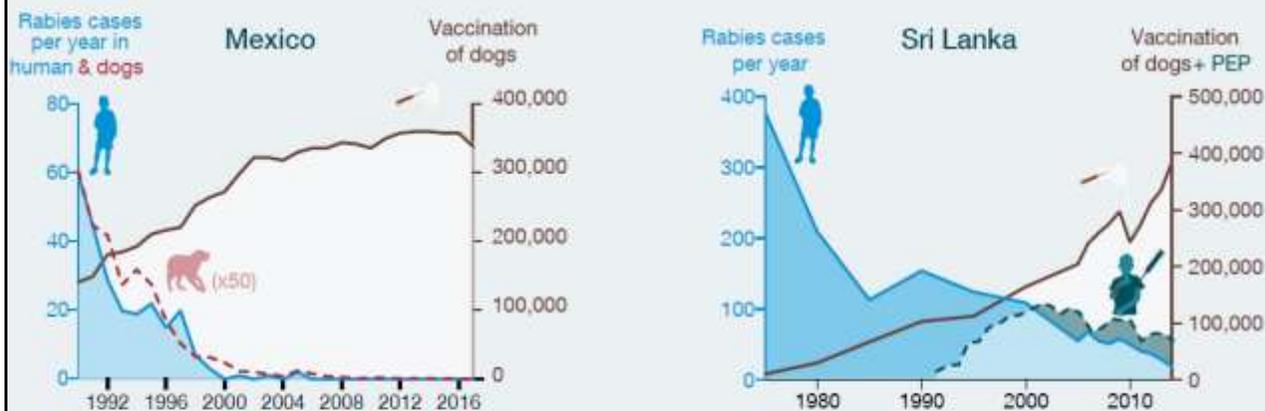


Figure 4. The knowledge, tools and technology to eliminate human rabies deaths are available and proven to work

<https://www.who.int/initiatives/united-against-rabies>; <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1138803/retrieve>

La vaccination contre la rage en Asie: dans les faits

- Pas de vaccination animale préventive
- Pas de vaccination humaine préventive sauf populations isolées (recos)
- Difficultés d'accès au vaccin de qualité, en temps utile
 - Priorités individuelles concurrentes
 - Coût du transport
 - Coût du vaccin
 - Coût de l'hébergement
 - Temps de travail perdu

Perspectives de la lutte contre la rage en Asie S/S-E



- Plan ASEAN 2015... Puis plus rien.
- Intégration dans plan GAVI en 2018... Puis Covid-19
- Difficultés
 - Attraper les chiens (errants ou vaquants, selon les pays), stérilisation
 - **Quel ministère est responsable de la vaccination des chiens?**
 - Gratuité ou coût?
 - Pour les vaccins animaux
 - Pour la prophylaxie post-expo
 - Pas d'observation des chiens par vétérinaires
 - Sous-notification des cas
 - Diagnostics différentiels chez l'humain et le chien
 - One-health et investigations chien mordeur/coexposés?

La production de biologiques antirabiques en Asie, 2020

- Inde, Chine, Thaïlande, Vietnam
- Vaccins humains et animaux
- Vaccins cellulaires: 4 en Inde, 9 en Chine. Vietnam?
- Aussi immunoglobulines
 - Equines: 8 producteurs en Inde, 1 en Thaïlande
 - Humaines: 5 en Chine
 - Anticorps monoclonaux: 2 en Inde, 1 en Chine

Vaccine. 2019 Oct 3; 37(Suppl 1): A73-A76

Biologicals. 2020 Mar;64:83-95

Expert Opin Biol Ther. 2020 Nov;20(11):1347-1359

Vaccine. 2019 Oct 3;37(Suppl 1):A132-A139

WHO Expert Consultation on Rabies: WHO TRS N°1012, Third report, 14 April 2018

Prévention de la rage

Avant une morsure: vaccination

Prévention des morsures

Après une morsure

- Lavage & antiseptie
- Vaccination
- Immunoglobulines
- Et puis:
 - Prise en charge de la plaie
 - Sutures?
 - Prévention antitétanique





Enfant de 6 ans mordu au visage par un chien enragé confirmé, IPC,
Avril 2011 (AT)

Déficits de prise en charge

Prophylaxie post-exposition

- Quand aller?
- Où aller?
- On accuse les coûts
- Prise en charge décalée (chirurgie réparatrice)

En cas de rage clinique: soins palliatifs

- Prise en charge en réanimation?
- A l'hôpital?
- A domicile?
- Aspects financiers
- Aspects culturels/culturels
- Importance de la prise en charge palliative

Trop Med Infect Dis. 2017 Oct 4;2(4):52
Trop Med Int Health. 2016 Apr;21(4):564-7



Si vous n'avez jamais pris en charge un patient atteint de rage

- <https://www.youtube.com/watch?v=NOuHVryXBMY>
- <https://www.youtube.com/watch?v=GI5IW1wp6UU>
- <https://www.youtube.com/watch?v=GbTfdVRxhXs>
- <https://www.youtube.com/watch?v=9A8-CkrvZIQ>
- <https://www.youtube.com/watch?v=kxBIJvNHZg4>

Risques de morsure/rage chez les voyageurs



- Risque rage très inférieur à celui des habitants
- Problème de morsures lié aux touristes avec les animaux:
 - « *Trop mignon!* »/« *So cute!* »
 - Chiens, chats, chauve-souris (pas les rats)
 - Singes: une vingtaine de cas connus de rage humaine après morsure
(Emerg Infect Dis. 2001 Nov-Dec; 7(6): 1062-1065; J Travel Med. (2016) 23:1-2; J Travel Med. 2016 Mar 17;23(3):taw007; Zoonoses Pub Health. (2019) 66:47-59; MMWR Morb Mortal Wkly Rep. (1988) 37:351-3)
- Biais probable de documentation: Les populations venant d'Afrique séjournant au pays d'origine consultent-elles avant/après le voyage?

J Travel Med. 2016 Feb 28;23(2):tav012
Travel Med Infect Dis. 2020 Jul-Aug;36:101766
J Travel Med. 2016 May 4;23(4):taw022
J Travel Med. 2020 Nov 9;27(7):taaa058
Neth J Med. 2015 Jun;73(5):219-26
Euro Surveill. 2012 May 10;17(19):20168
MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012 May 4;61(17):302-5

https://www.researchgate.net/publication/303077458_Human_rabies_in_monkey_Macaca_mulatta_bite_patients_a_reality_in_India_now

Améliorer l'accès à la PPE adéquate, en temps utile

Réduire la **distance**
pour éviter les longs trajets
et les choix cruels



Réduire la **durée**
pour éviter les allers-retour
en transport

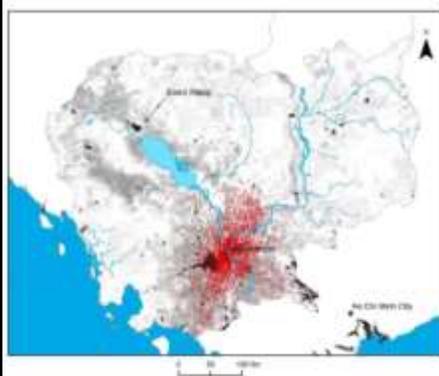


Réduire le **coût**
pour éviter d'avoir à contracter
des dettes pour accéder à la PPE



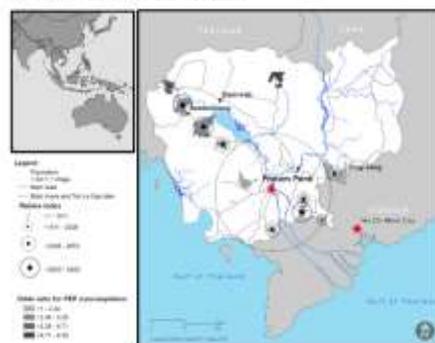
Photos: at@ipc

Des leviers pour l'action



- Améliorer les connaissances
- Améliorer le vaccin (et les Ig)
 - Indications
 - Utilisation
 - Faux vaccins ☹️
- Améliorer l'accès
 - Géographique
 - Financier: ↓ doses

Figure 4: Clusters of underserved districts identified by a high burden of PEP non-completers (Rabies index) and 150-km distance from Phnom-Penh's Doun Penh District, Rabies Prevention Center at Institut Pasteur du Cambodge, 2009-2013.



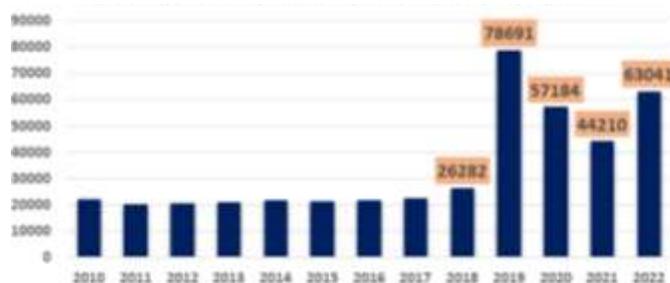
J Travel Med. 2015 Sep-Oct;22(5):348-52
 Am J Epidemiol. 2018 Feb 1;187(2):306-315
 Vaccine. 2019 Oct 3;37 Suppl 1:A118-A127
https://www.researchgate.net/publication/328039517_Epidemiology_as_a_Tool_to_Improve_Prevention_of_Human_Rabies_Local_and_Global_Health_Implications_of_Postexposure_Prophylaxis_Data_Institut_Pasteur_du_Cambodge_2003-2014

Résultat de l'action de l'IPC contre la rage au Cambodge

Centre de Prévention de la Rage

- à Phnom Penh depuis 1998
- 3 doses/1s depuis Mai 2018
- à Battambang depuis Juillet 2018
- à Kampong Cham depuis Mars 2019

Nombre de nouveaux patients pris en charge pour PPE (données IPC)



Remerciements au Dr Yiksin PENG et au Dr Sowath LY, Mars 2023

Recommandations vaccinales antirabiques OMS du 20 Avril 2018

Table 1 Post-exposure prophylaxis (PEP) by category of exposure
Tableau 1 Prophylaxie post-vaccinale par catégorie d'exposition

	Category I exposure – Exposition de catégorie I	Category II exposure – Exposition de catégorie II	Category III exposure – Exposition de catégorie III
Immunologically naïve individuals of all age groups – Individus jamais encore immunisés quel que soit le groupe d'âge	<p>Washing of exposed skin surfaces. — Lavage des surfaces cutanées exposées.</p> <p>No PEP required. — Aucune PPE n'est requise.</p>	<p>Wound washing and immediate vaccination* — Lavage de la plaie et vaccination immédiate.</p> <p>• 2 sites ID on days 0, 3 and 7[†] — injections ID en 2 sites aux jours 0, 3 et 7[†]</p> <p>OR – ou</p> <p>• 1-site IM on days 0, 3, 7 and between day 14–28* — injections IM en 1 site aux jours 0, 3, 7 et entre 14 et 28 jours*</p> <p>OR – ou</p> <p>• 2 sites IM on days 0 and 1-site IM on days 7, 21[†] — injections IM en 2 sites au jour 0 et en 1 site aux jours 7, 21[†]</p> <p>IG is not indicated. — L'immunoglobuline antirabique n'est pas indiquée.</p>	<p>Wound washing and immediate vaccination* — Lavage de la plaie et vaccination immédiate.</p> <p>• 2-sites ID on days 0, 3 and 7[†] — injections ID en 2 sites aux jours 0, 3 et 7[†]</p> <p>OR – ou</p> <p>• 1-site IM on days 0, 3, 7 and between day 14–28* — injections IM en 1 site aux jours 0, 3, 7 et entre 14 et 28 jours*</p> <p>OR – ou</p> <p>• 2-sites IM on days 0 and 1-site IM on days 7, 21[†] — injections IM en 2 sites au jour 0 et en 1 site aux jours 7, 21[†]</p> <p>IG administration is recommended. — L'administration d'immunoglobuline antirabique est recommandée.</p>
Previously immunized individuals of all age groups – Individus précédemment immunisés quel que soit le groupe d'âge	<p>Washing of exposed skin surfaces. — Lavage des surfaces cutanées exposées.</p> <p>No PEP required. — Aucune PPE n'est requise.</p>	<p>Wound washing and immediate vaccination* — Lavage de la plaie et vaccination immédiate.</p> <p>• 1-site ID on days 0 and 3 – 2 injections ID en 1 site aux jours 0 et 3</p> <p>OR – ou</p> <p>• At 4-sites ID on day 0 – injections ID en 4 sites au jour 0</p> <p>OR – ou</p> <p>• At 1-site IM on days 0 and 3 – injections IM en 1 site aux jours 0 et 3</p> <p>IG is not indicated. — L'immunoglobuline antirabique n'est pas indiquée.</p>	<p>Wound washing and immediate vaccination* — Lavage de la plaie et vaccination immédiate.</p> <p>• 1-site ID on days 0 and 3 – injections ID en 1 site aux jours 0 et 3</p> <p>OR – ou</p> <p>• At 4-sites ID on day 0 – injections ID en 4 sites au jour 0</p> <p>OR – ou</p> <p>• At 1-site IM on days 0 and 3 – injections IM en 1 site aux jours 0 et 3</p> <p>IG is not indicated. — L'immunoglobuline antirabique n'est pas indiquée.</p>

* Immediate vaccination is not recommended if complete PEP already received within <1 month previously. — La vaccination immédiate n'est pas recommandée si une PPE complète a été

ID: intradermal injection; IM: intramuscular injection; FRL: rabies immunoglobulin — ID: injection intradermique; IM: intramusculaire

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

Pour ce qui concerne les touristes

Pas de transmission à partir de rats, très rare à partir de singes

Vaccination pré-expo

- Zones isolées
- Enfants en bas âge

Vaccination post-expo

- Tous les vaccins préqualifiés OSM offrent une protection équivalente
- Toutes les voies d'administration offrent une protection équivalente

Arrêter de tripoter des animaux !

Ne PAS ramener de chiots ou chatons de zones d'enzootie

Jogging/marche? Avec un bâton.

Problème des meutes de chiens errants

Aspects particuliers des vétérinaires ou spéléologues (ou militaires)

Circuit de déclaration en France (très peu de cas)

Animal suspect de rage

- Vétérinaire qui informe la Direction départementale de la protection des populations
- Si comportement suspect ou décès pendant l'observation:
 - CNR pour animaux mordeurs (Pasteur Paris)
 - (animaux non mordeurs = Anses)
 - ARS/SpF organisent prise en charge des exposés si test ⊕

Cas humain suspect ou confirmé

- Par médecin ou biologiste (en pratique: généralement les réas ou le CNR)
- Signalement à l'ARS, qui transmet à SpF et gestion
- SpF mobilise le CNR
- Déclaration obligatoire des cas ⊕ par médecins/biologistes

<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT00000564885/>
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rage/notre-action/#tabs>

Au total

Un risque de morsure pour les touristes

- Des précautions à adopter
- Vaccination antirabique (à vie)

Risque de rage chez les touristes << que pour les populations locales

Protocole IPC

- Cambodge, Sri Lanka, Phils, B'desh, Côte d'Ivoire
- Certains sites en Inde (Bangalore, Himachal Pradesh), Pakistan (Karachi), Madagascar, Tanzanie,
- En considération au Vietnam, Tchad, Cameroun, Népal ...

Très sous-déclaré à travers le monde

- Baisse en Chine
- En Inde?

↗ accès PEP, en attendant la vaccination des chiens (et des chats)



Photo: Hul Vibol, IPC

Un très grand merci à toute l'équipe



L'équipe du centre antirabiques à l'Institut Pasteur du Cambodge, 2011 (AT)

- Sowath Ly
- Sotheary In et son équipe
 - Hing Chanthy
 - Chhun Navy Taing
 - Yksing Peng
 - Muy Sovann
 - Chandara
- Malen Chan
- Philippe Dussart
- Sivuth Ong
- Bunthin Y
- Sophie Blanchi
- Bastien Mollo
- Julien Cappelle
- Avec le soutien de la Direction de l'IPC et de l'unité rage de l'IP Paris (H. Bourhy & Co.)

Dans le passé:

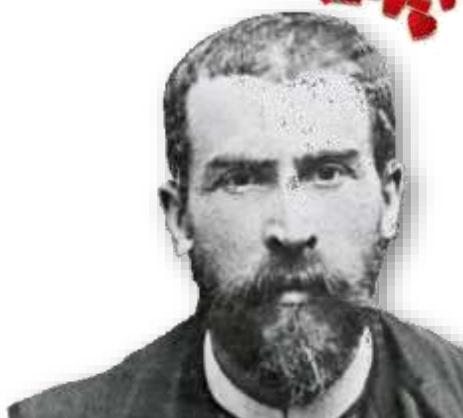
- Jean-Louis Soarès
- Jean-Marc Reynes
- Philippe Glaziou
- Nay Yim Heng
- Sirenda Vong
- Philippe Buchy
- Arnaud Tarantola
- ...

សូមអរគុណ



Merci de votre attention

Dr. Arnaud Tarantola
 Médecin Epidémiologiste
arnaud.tarantola@santepubliquefrance.fr



Pierre Paul Emile Roux (1853-1933), inventeur du vaccin, ca. 1889
(© Institut Pasteur – Musée Pasteur)