

# **Epidémiologie clinique de la rage: Vers une réduction des schémas vaccinaux contre la rage.**

Arnaud Tarantola

[arnaud.tarantola@santepubliquefrance.fr](mailto:arnaud.tarantola@santepubliquefrance.fr)

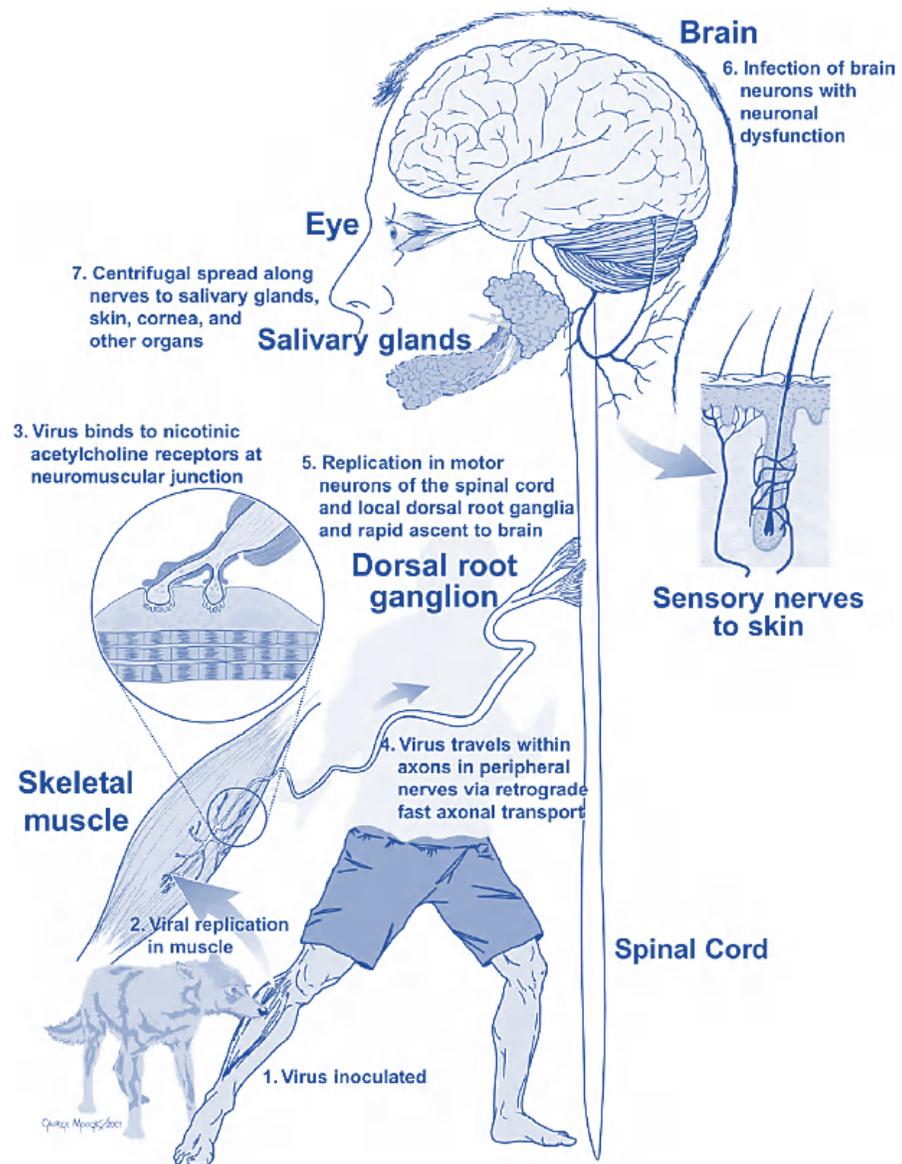
# Plus de 4000 ans d'impuissance

- Tablettes Ur III (21<sup>e</sup> -20<sup>e</sup> Siècle AE)
- Incantations
  - (quand la médecine n'offre pas d'alternative)
  - Prononcées au-dessus d'eau (bénite) administrée oralement

*"Oh! mon Père, à propos d'un homme qu'un [...] chien enragé attaque, et auquel il transmet (lit. "donne") son venin [...], je ne sais pas ce que je pourrai faire pour cet homme."*

*"Oh! mon Fils, car à ce que tu ignores, que puis-je ajouter?"*





# Physiopathologie de la rage

- Après morsure ou exposition sur peau lésée / muqueuse
- Réplication du virus de la rage dans le muscle
- Passage de la jonction neuromusculaire (parfois inoculation directe)
- Ascension dans le SNC (diffusion centripète)
  - Réplication dans les cordons postérieurs puis le cerveau
  - Clinique variable selon la zone cérébrale atteinte
  - Dysfonctionnement neuronal profond, sans lésion macroscopique nette
- Puis diffusion centrifuge
  - Organes
  - Glandes salivaires

Représentation schématique du cycle physiopathologique du virus de la rage (RABV) après inoculation par la morsure d'un chien enragé (avec permission, Chapitre 8, Rabies. 3<sup>rd</sup> ed. Jackson AC, Fu ZF eds; Elsevier)

# Rage: Risques de transmission et incubation

Transmission inconstante,  
avec un risque variable

Transmission selon le site anatomique dans 3 publications

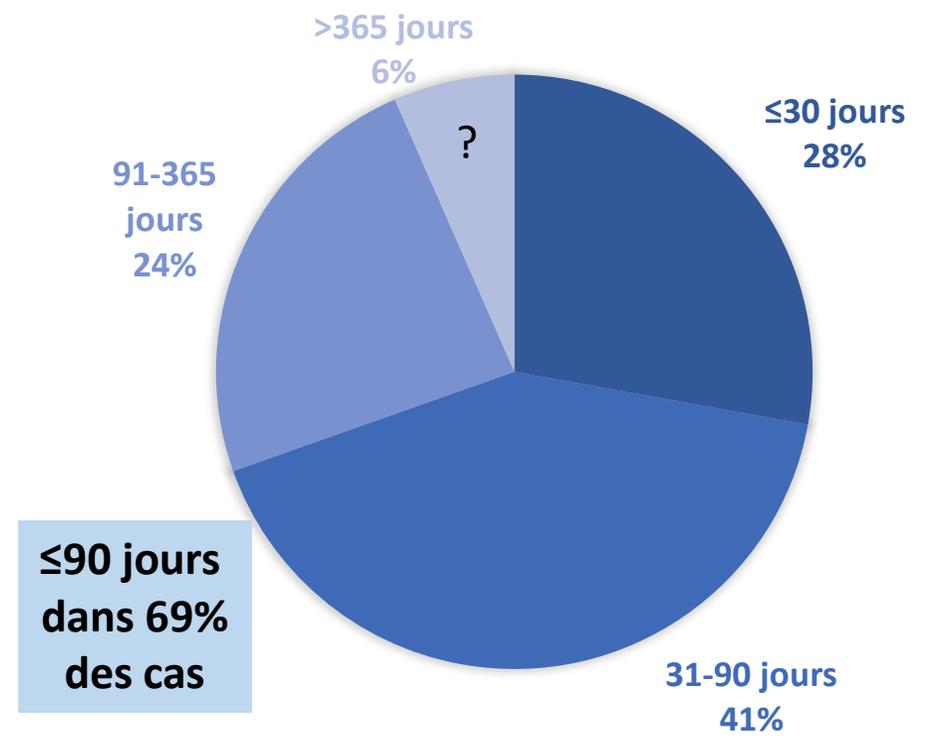


Area	Babes	Sitthi-Amorn	Cleveland
Tête/cou	88%	100%	30-60%
Bras	30%	100%	15-40%
Main	67%	100%	15-40%
Doigts	ND	ND	15-40%
Genitales	ND	ND	15-40%
Tronc	31%	NA	0-10%
Jambe	21%	0%	0-10%
Pied	21%	0%	0-10%

Babes V. Traité de la rage. Paris: Ballière, 1912  
 Int J Epidemiol 1987; 16: 602-5  
 Bull World Health Organ 2002; 80: 304-10

Période d'incubation

Incubation en jours après morsure dans 19 séries publiées totalisant 6064 patients



# « Rage »

- La maladie la plus létale chez l'humain (~100% de décès dans l'Ancien Monde)
- Encéphalomyélite aiguë progressive
- Causée par des différents lyssavirus, incl. le virus de la rage (RABV)
- Transmis par la morsure d'un animal infecté  
(cas exceptionnels dus à la transplantation d'organes voire transmission mère-enfant)
- Période d'incubation variable selon inoculum et site anatomique, mais 69% dans les 1-3 mois, <6 mois ~80% des cas  
(DOI: 10.13140/RG.2.2.27381.01761, page 147 Tableau 8)
- Menant
  - A la mort au bout de 2-5 jours sans soins chez l'humain  
(usu. séquelles sévères chez les quelques patients décrits pour avoir survécu)
  - Dans un % variable chez les mammifères terrestres et les chauve-souris.
- Pas de traitement, seuls des soins palliatifs
- Espoir de traitement curatif développé à Pasteur Paris

15/05/2016 : Homme de 17 ans, Wuchuan, Guizhou, Chine



<http://www.bestchinanews.com/Health/4461.html>

<http://www.webcitation.org/6IVWsbzpW>

# Rage: Aspects cliniques chez l'humain

- Après une courte phase prodromale (quelques jours)
- Méningoencéphalite aiguë rapidement progressive

## Rage encéphalitique (« rage furieuse ») ~80%

- Atteinte tronc cérébral, Hippocampe du lobe temporal
- Agitation et crises intermittentes
- Hydrophobie pathognomonique mais inconstante

## Rage paralytique (« rage tranquille ») ~20%

- Atteinte noyaux gris centraux
- Coma, fébrile ou non
- Dg différentiel de coma fébrile compliqué sous les tropiques

- En fait, plus étroitement intriqué surtout en phase terminale
- Décès
  - Dans ~100% des cas dans l'Ancien Monde (13 « survivants » décrits)
  - Au bout de quelques heures ou jours (défaillance du système végétatif)
  - En pleine lucidité dans la rage encéphalitique
  - Besoin ++ de développer la prise en charge palliative

# Confirmation du diagnostic de la rage

- Virologique
  - Chez le chien: Immunofluorescence directe (DFAT) sur prélèvement de cerveau
  - Chez l'humain
    - Pre-mortem: RT-PCR sur follicules (A), salive, LCR, urines ...
    - Post-mortem: Immunofluorescence directe sur prélèvement cerveau (voir photos B et C)
- Intérêt:
  - S'assurer que c'est bien la rage, donc incurable (à ce stade)
  - Diagnostiquer les formes paralytiques
  - S'assurer que le virus n'échappe pas au vaccin, surtout en cas d'échec
- Souvent **présomptif** dans les PED
  - Décès à domicile
  - Définitions de cas syndromiques (OMS)
  - Autopsies verbales ++

V. Duong et al. / *International Journal of Infectious Diseases* 46 (2016) 107–114



(A)



(B)

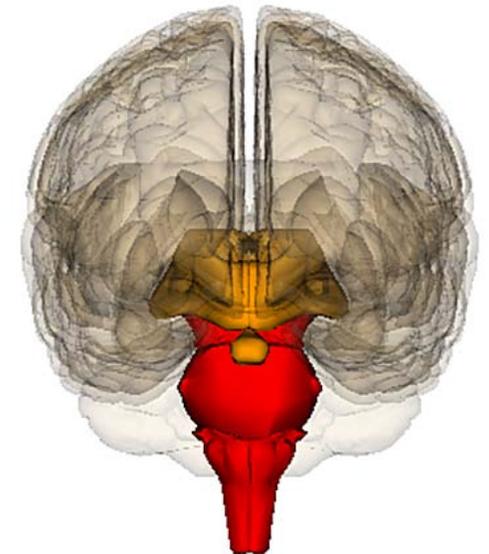
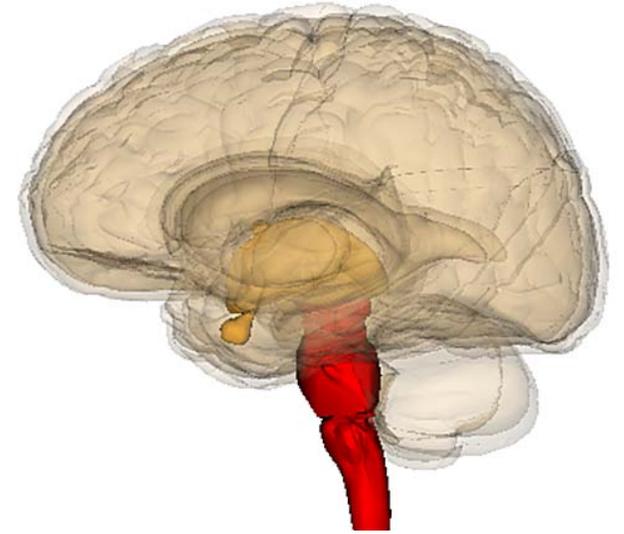


at@ipc

(C)

# Une corrélation pathologique et clinique?

- Forme **encéphalitique**: affection du **tronc cérébral** et du **télencéphale**, en particulier du système limbique
- Forme **paralytique**: la **moëlle spinale** (épineière) et la **moëlle allongée** (bulbe) sont particulièrement la cible d'atteintes neuronales et d'inflammation
- L'implication des ganglions de la base (NGC) et du thalamus s'observe dans les stades tardifs de la maladie



# Diagnostics différentiels



- A éliminer +++ en priorité, car traitables:
  - Coma hypoglycémique
  - Autres encéphalites d'origine infectieuse en milieu tropical
    - Neuropaludisme ++
    - Encéphalite HSV1
    - Rickettsioses
  - Tétanos
  - Intoxication (pesticides...), envenimation...
  - Rarement: psychiatrie

# Les formes cliniques de rage entraînent une sous-estimation

104 cas à Bali de Nov. 2008 au 30 Nov., 2010

Des formes classiques, des formes très variables et une progression de l'un vers l'autre

## Rage encéphalitique ou "furieuse" = 79.8%

*(dysfonctionnement du tronc cérébral, télencéphale et système limbique, notamment l'Hippocampe du lobe temporal)*

- Hydrophobie (93.1%)
- Hypersalivation (88.2%)
- Aérophobie (73.1%)
- Dyspnée (74.5%)
- Photophobie (29.8%)
- Fièvre (18.2%)
- Convulsions (15.4%)
- Piloérection (4.8%)
- Fasciculations musculaires (3.8%)

## Rage Paralytique ou "muette" = 20.2%

*(dysfonctionnement de la moëlle spinale, le tronc cérébral et les ganglions de la base)*

- Incontinence urinaire (27.5%)
- Paralyse flasque (21%)
- Inconfort abdominal (10.8%)

Dans certains cas à Bali, les patients présentaient des signes de rage paralytique à l'admission puis ont développé des signes de rage encéphalitique lors des phases tardives.

**Sous-estimation de l'incidence en raison des nombreux diagnostics différentiels en zone tropicale et des difficultés de diagnostiquer un coma fébrile, notamment dans les pays en développement.**

# Le plus dur, dans la forme encéphalitique...

*“I have seen agony in death only once, in a patient with rabies; he remained acutely aware of every stage in the process of his own disintegration over a twenty-four hour period, right up to his final moment.”*

Dr. Lewis Thomas. The lives of a cell: notes of a biology watcher.  
New York: Penguin Books, 1978  
[https://archive.org/stream/TheLivesOfACell/cell\\_djvu.txt](https://archive.org/stream/TheLivesOfACell/cell_djvu.txt).



Lewis Thomas

*« Je n'ai été témoin de l'agonie en fin de vie qu'une seule fois, chez un patient atteint de rage; Il est resté pleinement conscient à chaque étape du processus de sa propre désintégration sur une période de vingt-quatre heures, jusqu'au tout dernier moment ».*

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

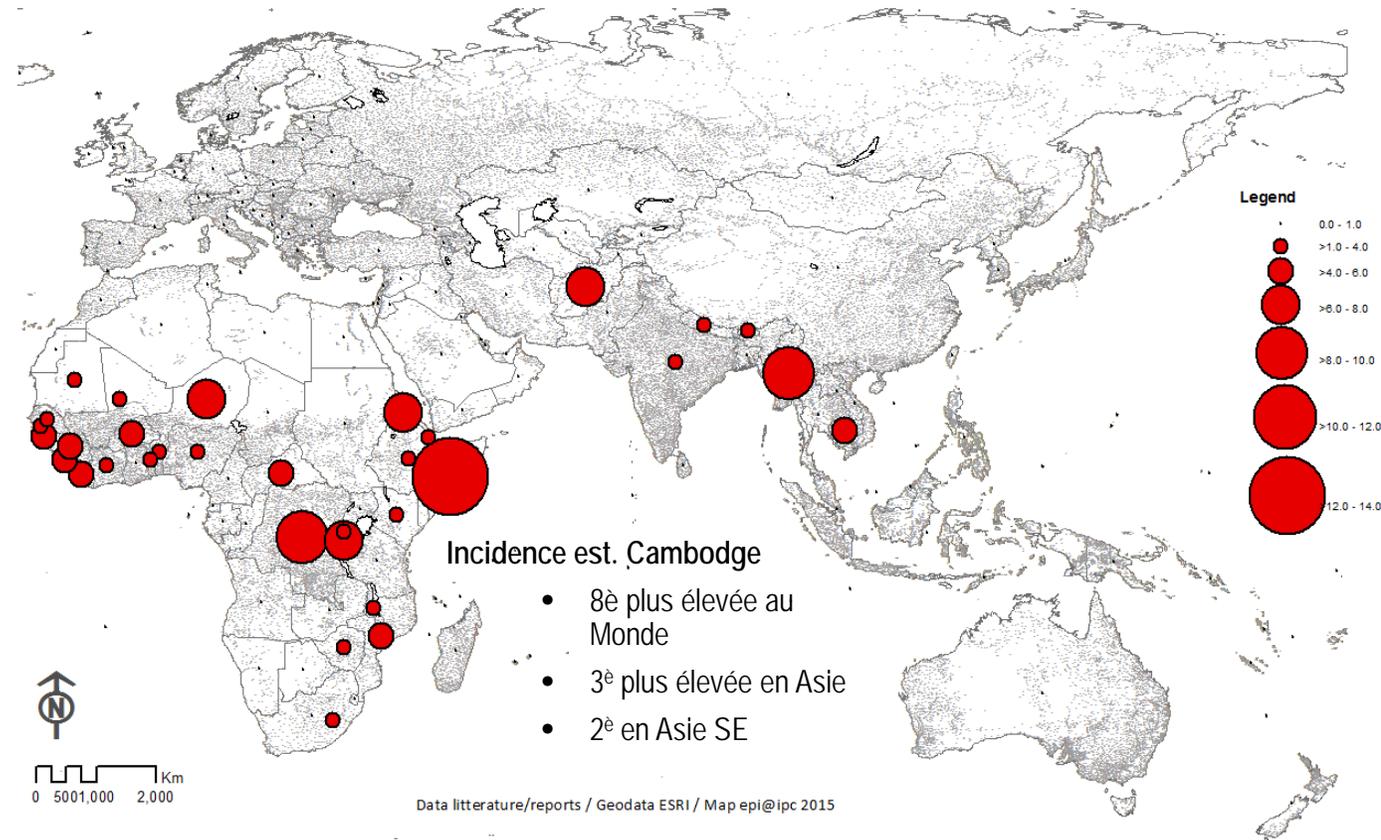
- <https://www.youtube.com/watch?v=NOuHVryXBMY>
- <https://www.youtube.com/watch?v=kxBIJvNHZg4>
- <https://www.youtube.com/watch?v=GI5IW1wp6UU>
- <https://www.youtube.com/watch?v=GbTfdVRxhXs>
- <https://www.youtube.com/watch?v=9A8-CkrvZIQ>

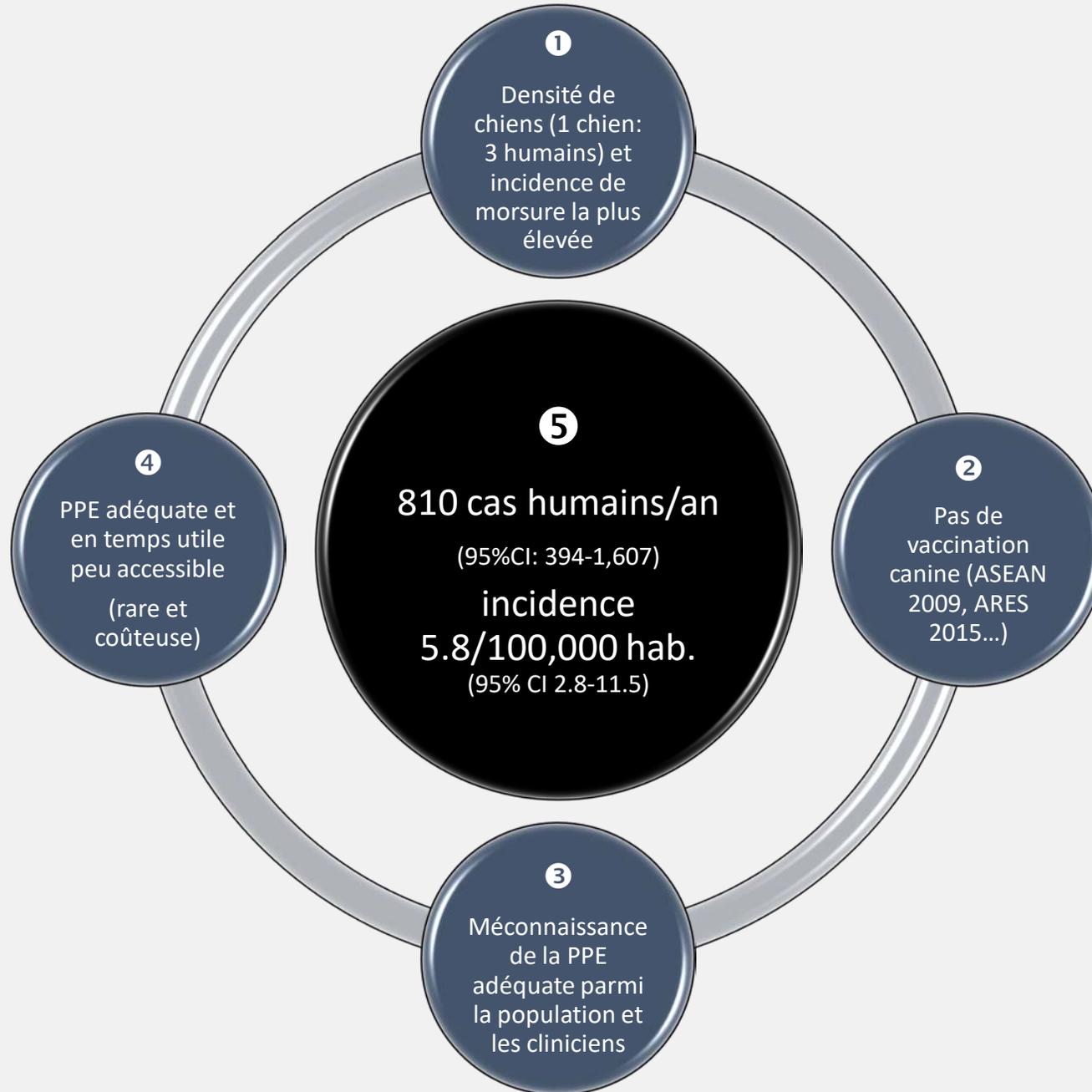


# La rage dans l'Ancien Monde

- Rage humaine transmise majoritairement après morsure de chien
- Dans le Monde, chaque année:
  - 60 000 morts
  - 30 M de PPE délivrées
  - Combien de morsures justifiant une PPE?
- Rarissime en France
- Surtout en Afrique et en Asie, mais circule en Europe centrale et de l'Est
- L'OMS / OIE / FAO mènent un programme d'élimination de la rage humaine transmise par le chien d'ici 2030.

Figure: Incidence p. 100,000 pop. des cas de rage dans l'Ancien Monde, (carte AT ; source: littérature)





# 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
- Ponsich A. et al. IJID 2012 Jun; 16 (suppl. 1): e640
- 3** • 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

- Prévention des **morsures**
  - Enfants surtout
  - Touristes !
  - Limitation chez les chiens surtout:
    - Des mouvements (« responsible ownership »)
    - Des naissances
    - Des sources d'alimentation (déchets...)
- Vaccination pré-exposition, dans certains cas.
- Prévention de la **rage chez le chien** (et le chat)
  - Essentiel mais:
    - Couverture vaccinale à atteindre ~70%
    - Doses répétées
    - Espérance de vie limitée des chiens
    - Accès souvent peu simple en zone d'endémie
    - Populations pauvres

# Prévention primaire de la rage



# Prophylaxie pré-exposition et post-exposition

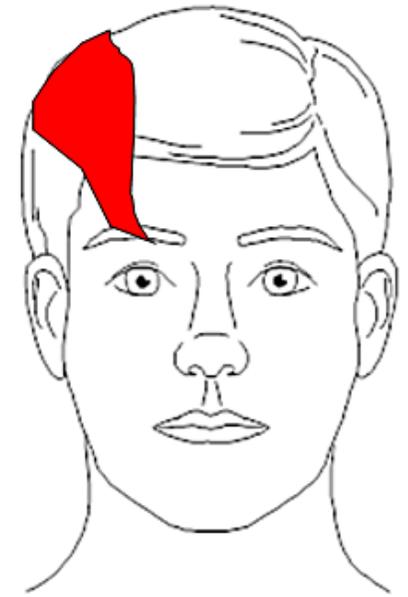


- Pré-exposition (PrEP):
  - Vaccin seulement. Protection à vie (sauf professionnels exposés).
  - Rappel vaccin, sans besoin d'immunoglobulines en cas de morsure.
  - En France: peut être fait chez son Généraliste
  - Professionnels (chercheurs, vétérinaires...)
  - « Voyages prolongés ou aventureux en zone d'endémie » (BEH Voyageurs 2019)
  - Pas coût-efficace en population générale, sauf si pas d'accès à PPE en zone hautement endémique
- Post-exposition (PEP):
  - En France: Centre Anti-Rabique
  - **Lavage + antisepsie** + vaccin + immunoglobuline si besoin
  - Adéquate et en temps utile
  - Tous. Y compris femmes enceintes, maladies chroniques ...

# Une très triste journée

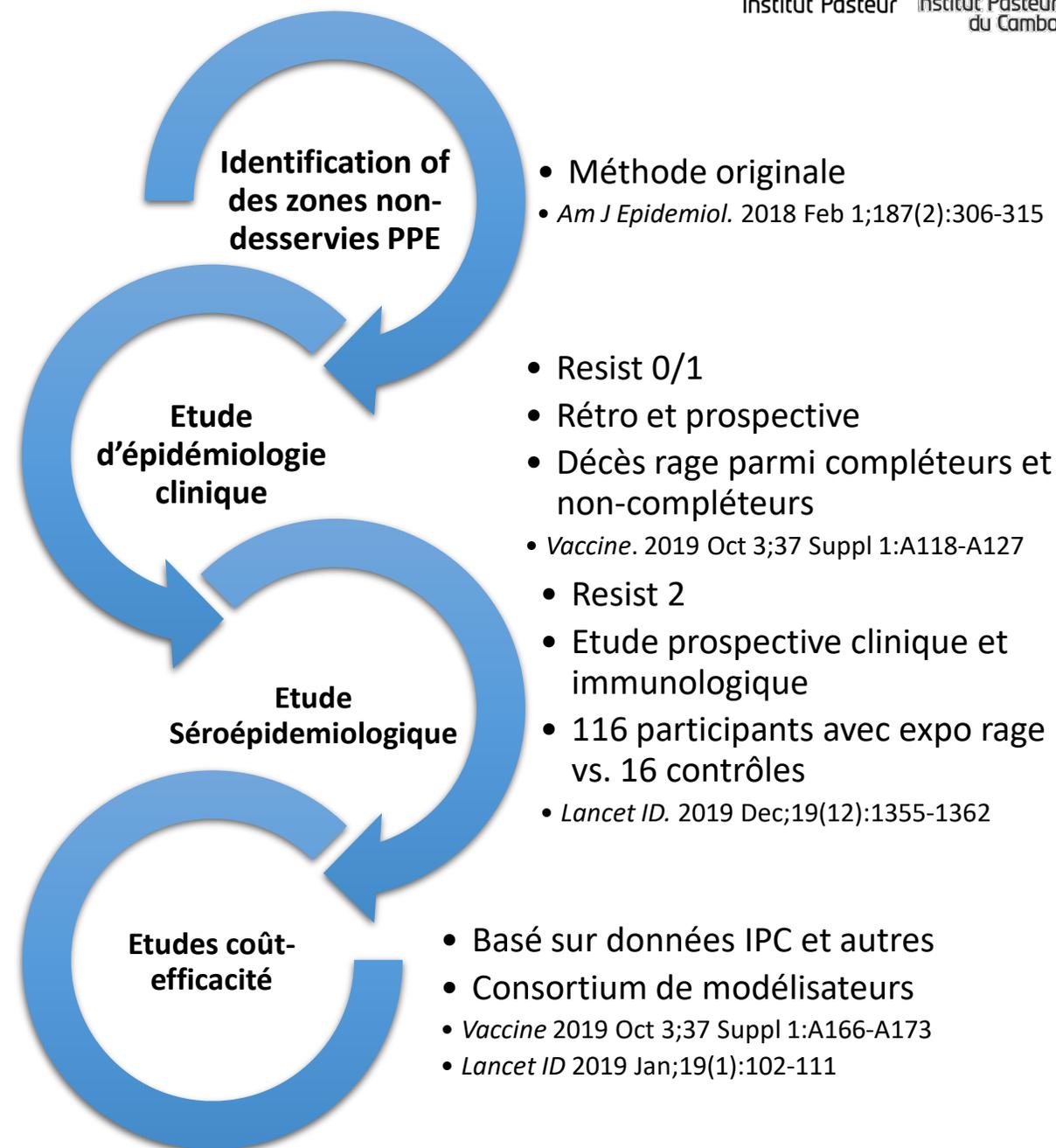
- TVB, garçon de 9 ans résidant dans la province de Kandal, Cambodge
- Visite à sa grand-mère à Chbar Ampov II, quartier de Phnom Penh
- Le 7/4/2011 :
  - Morsure sévère à la tête par le chien d'un voisin
  - Plaie lavée et suturée à l'hôpital
- Le 8/4/2011:
  - PPE intradermale
  - Chien testé positif
- Immunoglobulines antirabiques le 11/04/2011
- Décédé le 27/04/2011 (J<sub>20</sub>, avant la 4<sup>e</sup> session PPE)
- Que savons-nous des autres patients?
- Quid de ceux qui n'ont pas complété la PPE?

**Site anatomique et étendue  
approximative de la plaie infligée  
à TVB par le chien enragé**



# L'épidémiologie comme outil dans la lutte contre la rage

- ACIP 2014: Programme RESIST\*
  - Stratégie globale de recherche à l'IPC
  - En coopération très étroite avec l'équipe d'Hervé Bourhy (Pasteur Paris)
- Autres études en cours en 2022



# Etude RESIST-0/1

- Mortalité:
  - 3 décès sur 2805 patients mordus par un chien enragé ou non-testé mais malade
  - De l'ordre de 1-2 / 1 000 après PPE
  - 17 / 1 000 in Quiambao PLoS NTD. 2008 May 28;2(5):e243
- Pas de différence de % mise en évidence avec 3 sessions vs. 4+ sessions
- Meilleure équité dans l'accès au vaccin (30% de patients traités en plus)
- Mais puissance statistique à 49%
- Suivi mis en place nécessaire si introduction du « protocole IPC » abrégé



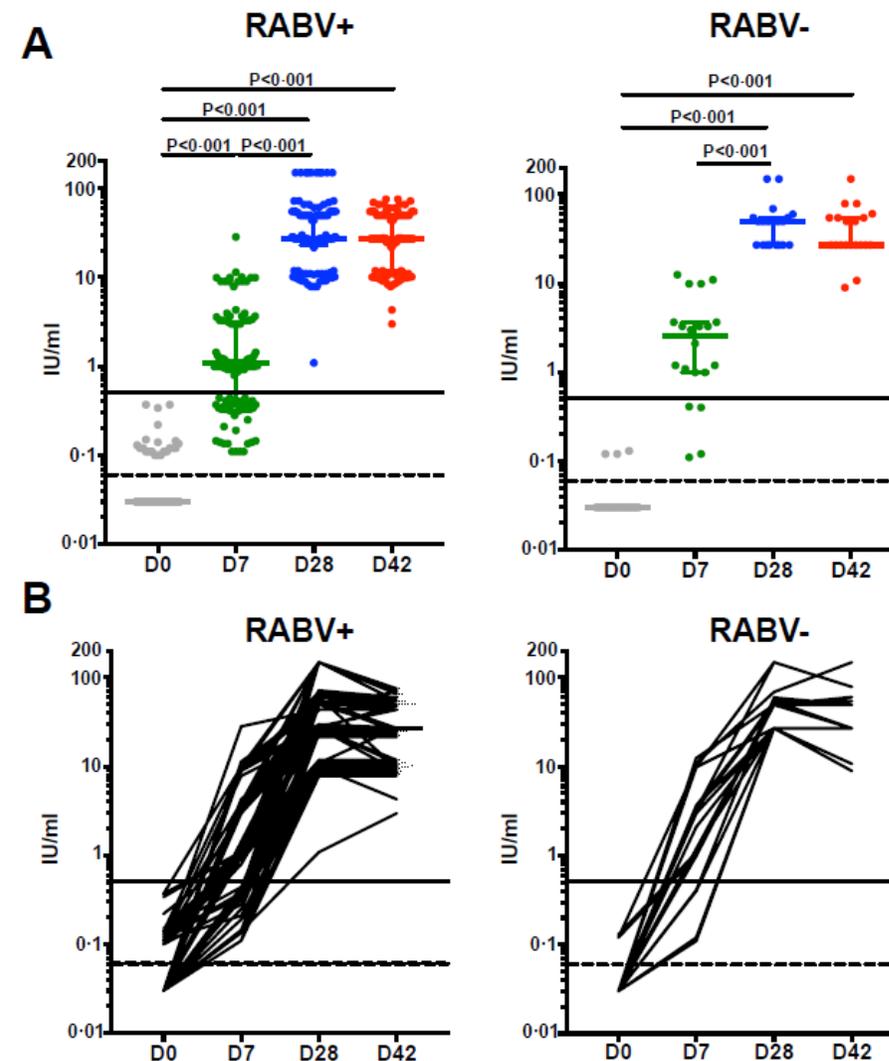
# Etude RESIST-2

Figure 2. Titres d'Ac neutralisants avant et deux semaines après la 4<sup>e</sup> session intradermale de vaccine antirabique en PPE chez des participants exposés et non-exposés à la rage.

Les anticorps neutralisants:

- atteignent des titres considérés protecteurs à J<sub>28</sub> (immédiatement avant la 4<sup>e</sup> session)
- chez tous les patients vaccinés
- et ne sont pas significativement différents des titres à J<sub>42</sub> (14 jours après la 4<sup>e</sup> session)

**On peut se passer de la 4<sup>e</sup> session.**



# Les schémas vaccinaux disponibles

Table 9

WHO-recommended and alternative post-exposure prophylactic regimens

PEP regimen	Duration of course	No. of injection sites per clinic visit (days 0, 3, 7, 14, 21–28)	References
WHO-recommended intradermal regimen			
1 week, two sites	7 days	2-2-2-0-0	<sup>a</sup>
WHO-recommended intramuscular regimen			
2 weeks	14–28 days	1-1-1-1-0	31
3 weeks	21 days	2-0-1-0-1	32
Alternative immunogenic intradermal regimens			
1 month, two sites	≤ 28 days	2-2-2-0-2	33
1 month, simplified four sites	≤ 28 days	4-0-2-0-1	34, 35
1 week, four sites	7 days	4-4-4-0-0	36–38

<sup>a</sup> Tarantola et al. Intradermal rabies post-exposure prophylaxis can be abridged with no measurable impact on clinical outcome in Cambodia, 2003–2014 (manuscript in preparation).

## ■ « Protocole IPC »

- Intradermal donc économe en doses et \$
- Le premier protocole PEP sur une semaine admis par l'OMS
- Le premier à bénéficier d'un soutien de GAVI
  - 55 pays éligibles
  - pop. 3 Mds

# 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**

	<b>Category I exposure – Exposition de catégorie I</b>	<b>Category II exposure – Exposition de catégorie II</b>	<b>Category III exposure – Exposition de catégorie III</b>
<b>Immunologically naive individuals of all age groups – Individus jamais encore immunisés quel que soit le groupe d'âge</b>	<p>Washing of exposed skin surfaces. – <i>Lavage des surfaces cutanées exposées.</i></p> <p>No PEP required. – <i>Aucune PPE n'est requise.</i></p>	<p>Wound washing and immediate vaccination: – <i>Lavage de la plaie et vaccination immédiate:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-sites ID on days 0, 3 and 7<sup>73</sup> – <i>Injections ID en 2 sites aux jours 0, 3 et 7<sup>73</sup></i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-site IM on days 0, 3, 7 and between day 14–28<sup>74</sup> – <i>Injections IM en 1 site aux jours 0, 3, 7 et entre 14 et 28 jours<sup>74</sup></i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-sites IM on days 0 and 1-site IM on days 7, 21<sup>75</sup> – <i>Injections IM en 2 sites au jour 0 et en 1 site aux jours 7, 21<sup>75</sup></i></li> </ul> <p>RIG is not indicated. – <i>L'immuno-globuline antirabique n'est pas indiquée.</i></p>	<p>Wound washing and immediate vaccination – <i>Lavage de la plaie et vaccination immédiate</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-sites ID on days 0, 3 and 7<sup>73</sup> – <i>Injections ID en 2 sites aux jours 0, 3 et 7<sup>73</sup></i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-site IM on days 0, 3, 7 and between day 14–28<sup>74</sup> – <i>Injections IM en 1 site aux jours 0, 3, 7 et entre 14 et 28 jours<sup>74</sup></i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-sites IM on days 0 and 1-site IM on days 7, 21<sup>75</sup> – <i>Injections IM en 2 sites au jour 0 et en 1 site aux jours 7, 21<sup>75</sup></i></li> </ul> <p>RIG administration is recommended. – <i>L'administration d'immunoglobuline antirabique est recommandée.</i></p>
<b>Previously immunized individuals of all age groups – Individus précédemment immunisés quel que soit le groupe d'âge</b>	<p>Washing of exposed skin surfaces – <i>Lavage des surfaces cutanées exposées.</i></p> <p>No PEP required. – <i>Aucune PPE n'est requise.</i></p>	<p>Wound washing and immediate vaccination:* – <i>Lavage de la plaie et vaccination immédiate:*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-site ID on days 0 and 3 – <i>Injections ID en 1 site aux jours 0 et 3</i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At 4-sites ID on day 0 – <i>Injections ID en 4 sites au jour 0</i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At 1-site IM on days 0 and 3 – <i>Injections IM en 1 site aux jours 0 et 3</i></li> </ul> <p>RIG is not indicated. – <i>L'immunoglobuline antirabique n'est pas indiquée.</i></p>	<p>Wound washing and immediate vaccination:* – <i>Lavage de la plaie et vaccination immédiate:*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-site ID on days 0 and 3 – <i>Injections ID en 1 site aux jours 0 et 3</i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At 4-sites ID on day 0 – <i>Injections ID en 4 sites au jour 0</i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At 1-site IM on days 0 and 3 – <i>Injections IM en 1 site aux jours 0 et 3</i></li> </ul> <p>RIG is not indicated. – <i>L'immunoglobuline antirabique n'est pas indiquée.</i></p>

\* Immediate vaccination is not recommended if complete PEP already received within <3 months previously. – *La vaccination immédiate n'est pas recommandée si une PPE complète a déjà été reçue depuis <3 mois.*

ID: intradermal injection; IM: intramuscular injection; RIG: rabies immunoglobulins. – *ID: injection intradermique; IM: intramusculaire.*

# Vaccination intradermale

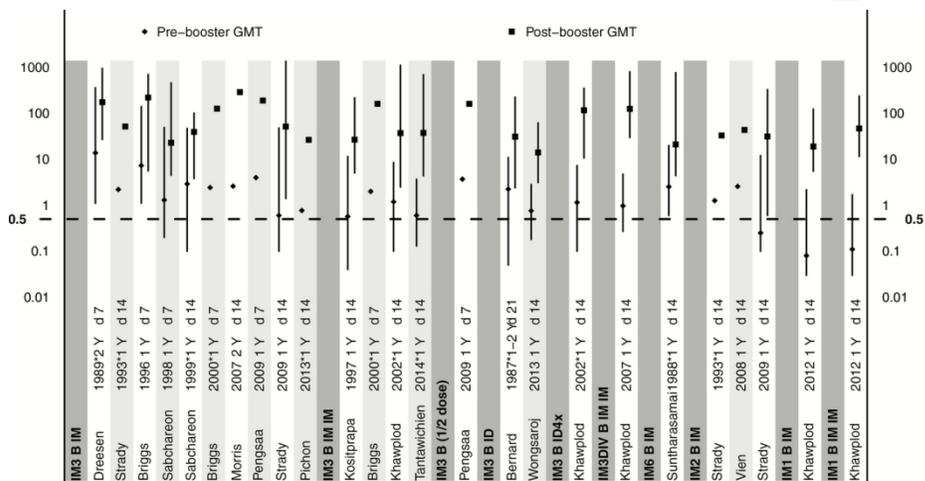
- « Peau d'orange »
- Sites de drainage lymphatique
- A distance du site d'injection des Immunoglobulines (sinon inactivation d'antigène)



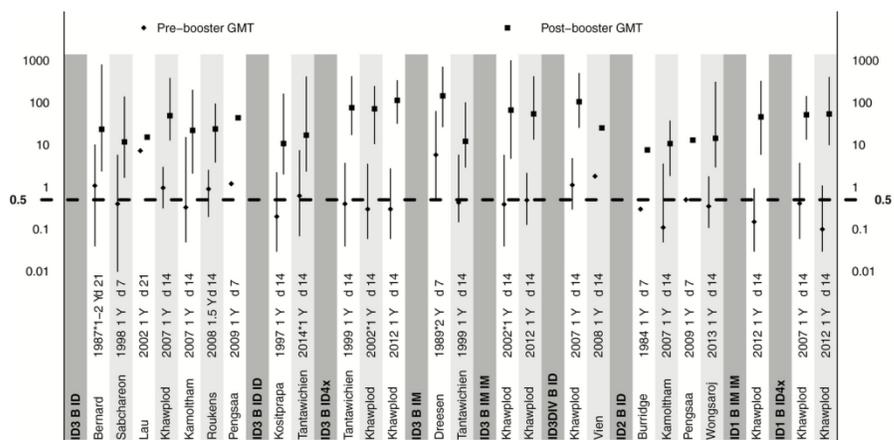
(Source: [http://www.who.int/rabies/en/WHO\\_guide\\_rabies\\_pre\\_post\\_exp\\_treat\\_humans.pdf](http://www.who.int/rabies/en/WHO_guide_rabies_pre_post_exp_treat_humans.pdf))

# En cas d'exposition chez les vaccinés (PrEP ou PEP)

## Rémanence des Ac neutralisants à distance d'une vaccination pré-expo IM



## Rémanence des Ac neutralisants à distance d'une vaccination pré-expo ID



### • OMS:

- Si vaccination  $\leq 3$  mois: lavage et antiseptie seuls
- Si vaccination  $> 3$  mois:
  - Pas d'immunoglobulines
  - Rappel: 2 sessions  $J_0 + J_3$  (ID ou IM) ou 4 sessions ID à  $J_0$

### • Cependant:

- Diminution des anticorps: IM reste  $>$  ID mais réponse anamnestic cellulaire T et B +++ (étude Pasteur en cours)
- Titre considéré protecteur: 0.5 UI/mL par l'OMS, mais 0.1 UI/mL par l'ACIP (USA)
- Persistance des Ac pendant des décennies chez certains
- TRC: « Aucun cas de rage parmi les personnes correctement vaccinées au moins une fois, même sans rappel »

Vaccine.1992;10(2):125-9

Vaccines (Basel). 2019 Sep; 7(3): 110

Vaccine. 2011 May 12;29(21):3742-5

Vaccine. 2016 Nov 21;34(48):5959-5967

Clin Infect Dis, Volume 67, Issue 12, 15 December 2018

[https://www.who.int/rabies/Rabies\\_Clinicians\\_FAQs\\_21Sep2018.pdf](https://www.who.int/rabies/Rabies_Clinicians_FAQs_21Sep2018.pdf)

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

# En pratique

## Vaccination pré-exposition

- des voyageurs si voyage prolongé ou « aventureux », enfants en bas âge ++
- 3 doses à J0, J7, J21 ou J28 en intramusculaire
- Schémas accélérés existent mais recos OMS seulement (hors AMM)

## Prophylaxie Post-Exposition

- Pas si chien ou chat en France, mais oui pour chauve-souris
- Par voie IM Zagreb ou Essen modifié
- Par injection intradermique en 2 sites aux jours 0, 3 et 7. (Protocole IPC) (Une dose intradermique correspond à 0,1 ml de vaccin antirabique)
- Immunoglobulines seulement dans les expositions sévères (ou chauve-souris), pas au-delà d'1 s après première dose de vaccin
- Rappel si morsure et >3 mois. Pas de stress si déjà bien vacciné une fois.

### ■ Protection cliniquement équivalente, pour une exposition donnée:

- Entre ID et IM, même si les doses diffèrent
- Entre tous les vaccins pré-qualifiés OMS
- Entre les différents schémas vaccinaux
- Les durées de persistance des titres Ac > 0,5 UI/mL varient mais préviennent le risque d'infection en cours
- La réponse aux boosters est équivalente en ID ou IM

# Quels sont les risques pour les soignants?

Epidémiologie clinique de la rage

**Aucun.**

# Risques de transmission à partir de cas de rage humaine (nosocomiale ou professionnelle, excluant la transplantation)

- Le virus de la rage a été détecté dans la salive, le LCR et les urines
- Précautions standard, ni plus, ni moins

Car:

- Pas de virémie, donc pas dans les liquides biologiques sauf salive, LCR et urine
- Présente dans la salive de manière faible et intermittente, urine non-infectieuse
- Outre la transplantation, il n'y a pas de risque de transmission de personne à personne
  
- Des millions de cas de rage soignés à travers l'Histoire
- Un seul cas suspect de transmission interhumaine en Ethiopie (Ethiop Med J. 1996 Apr;34(2):123-7)
- Pas d'indication à la PPE chez les soignants, sauf si pour s'assurer les soins à venir pour les patients

# Au total

Epidémiologie clinique de la rage

# Au total

- PPE: prévention post-expo, pas un traitement; rapidement, pas une urgence
- Transmission inconstante (~50% sans PPE) mais décès constant en cas de transmission
- La rage « furieuse » entraîne une mort horrible, mais vous pouvez améliorer les choses
- Rarissime dans nos pays, mais vaccinez les touristes
- Aidez !
  - Les patients atteints de rage
  - Leur famille
  - Les soignants
- Aucun risque nosocomial ni professionnel de contracter la rage lors des soins
- Protocoles palliatifs simples basés sur des médicaments recommandés OMS (à adapter au contexte local)
- Un espoir de traitement curatif par les Ig monoclonales (Pasteur\*)
- Des problèmes éthiques émergent quand on dispose d'une bonne réanimation

# A faire

- Informer CNR et les autorités de santé d'un cas (D.O.)
- PPE pour les autres personnes mordues par le même chien, au cas où  
(Emerg Infect Dis. 2016 Nov;22(11):1963-1965)
- Dans les PED: Assurez-vous:
  - Que des recommandations pour la prise en charge des cas de rage viennent compléter les recommandations pour la prévention dans votre pays
  - Que les équipes cliniques les connaissent
  - Que les patients atteints de rage ne sont pas refoulés de l'hôpital

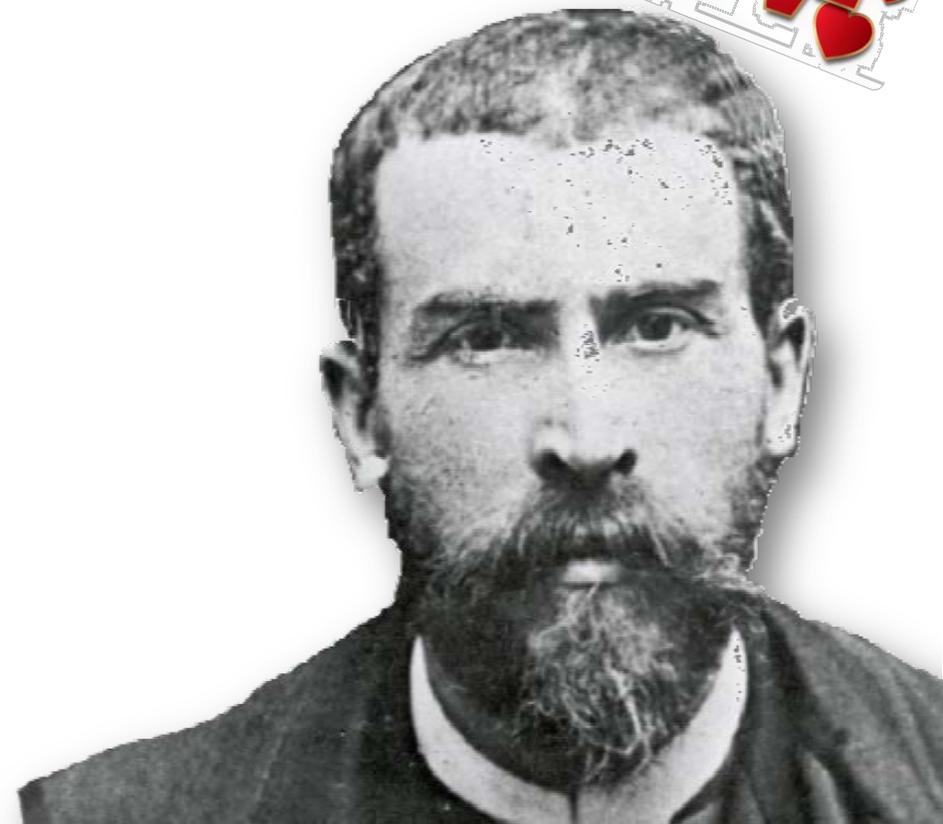


# Merci de votre attention

Dr. Arnaud Tarantola

Médecin Epidémiologiste

[arnaud.tarantola@santepubliquefrance.fr](mailto:arnaud.tarantola@santepubliquefrance.fr)



Pierre Paul Emile Roux (1853-1933), inventeur du vaccin, ca. 1889

(© Institut Pasteur – Musée Pasteur)

**Diapositives supplémentaires**

# RESIST\*

Peut-on recueillir de l'évidence pour étayer la réduction de la PPE antirabique à un protocole de 3 sessions sur 1 semaine et le mettre en œuvre opérationnellement dans un PED?



# Différences entre recommandations OMS 2010 et 2018

Axe	Recommandations OMS 2010	Recommandations OMS 2018
Pré-expo (durée)	3 sessions sur 3-4 semaines	2 sessions sur 1 semaine
Post-expo (durée)	4-5 sessions sur 3-4 semaines	3-4 sessions sur 1-2 semaines
Doses max post-expo	ID : 0,8 mL IM : 5 mL	ID : 0,6 mL IM : 4 mL
Immunoglobulines	Tout le volume calculé dans et autour de la plaie Le reste en IM à distance	Tout le volume calculé dans et autour de la plaie Pas d'injection IM
Indications immunoglobulines	Toutes les catégories III	Seulement les catégories III à risque*

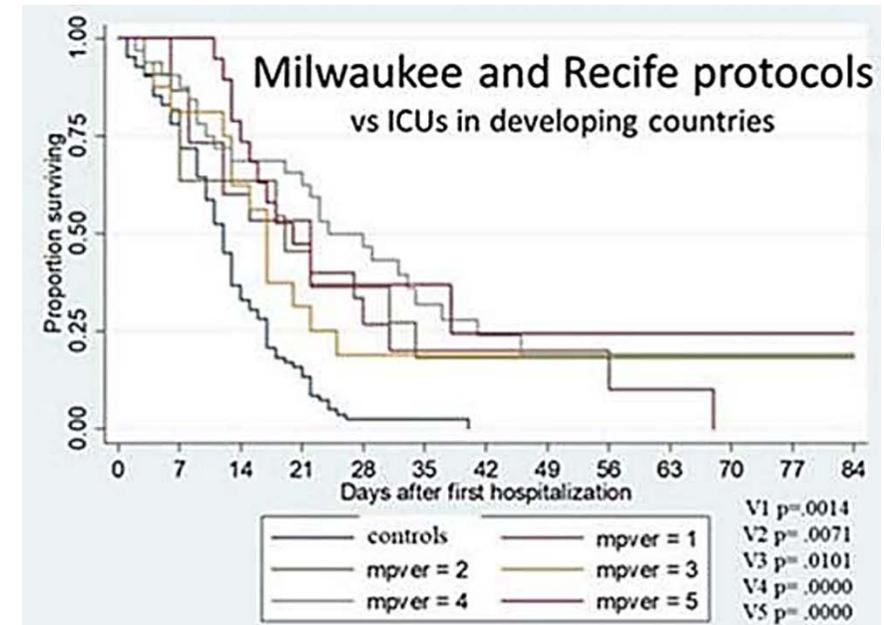
\* Patients victimes d'une exposition de catégorie III présentant de multiples morsures; ceux qui présentent des plaies profondes ou des morsures au niveau de parties très innervées du corps, comme la tête, le cou et les mains; les patients présentant une immunodéficience sévère; et les cas où l'animal mordeur est un cas de rage confirmé ou probable, ou lorsque les morsures, les griffures ou l'exposition de muqueuses sont causées par une chauve-souris.

# Signes prodromiques chez les patients atteints de rage

- Dans <50% des patients à Bali
- Signes généraux: fièvre, céphalées, myalgies
- Réplication dans la moelle: Démangeaisons et paresthésies, voire douleurs, au point d'inoculation
- Sans faiblesse musculaire ni déficit sensitif
- Sensation de bizarrerie, hallucinations parfois (et hospitalisation en psychiatrie)
  
- Les signes cliniques apparaissent dans les quelques jours qui suivent

# Protocole Milwaukee

- Milwaukee protocol (Dr. R. Willoughby, Oct 2004)
  - Kétamine + midazolam visant à réguler la dysautonomie
  - Amantadine pour action antivirale
  - Résultats peu probants: 70 cas et 8 (11%) ont survécu
  - Le plus souvent: prolongement du coma
  - Des séquelles ++ chez les quelques survivants
  - Des raisons autres à la survie
- Traitement non recommandé par l'OMS
- D'autres pistes à explorer +++



<https://www.mcw.edu/departments/pediatrics/divisions/infectious-diseases/rabies-registry-website>

Infect Dis Clin North Am. 2015 Dec;29(4):637-50

Future Virology (2009): 4 (6): 563-70

[https://www.mcw.edu/-/media/MCW/Departments/Pediatrics/Infectious-Diseases/Milwaukee\\_protocol.pdf?la=en](https://www.mcw.edu/-/media/MCW/Departments/Pediatrics/Infectious-Diseases/Milwaukee_protocol.pdf?la=en)

N Engl J Med. 2005 Jun 16;352(24):2508-14

Epidemiol Infect. 1994 Aug;113(1):137-41

Am J Trop Med Hyg. 2012 Aug;87(2):206-15

Int J Infect Dis. 2002 Mar;6(1):85-6

Pediatr Infect Dis J. 1994 Dec;13(12):1154-5

Am J Trop Med Hyg. 2012 Aug;87(2):206-15

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6104a1.htm>

<http://promedmail.chip.org/pipermail/promed/2014-March/003581.html>

Epidemiol Infect. 1994 Aug;113(1):137-41

<http://www.promedmail.org/direct.php?id=20120807.1232936>

<https://paw.princeton.edu/article/survival-story-0>

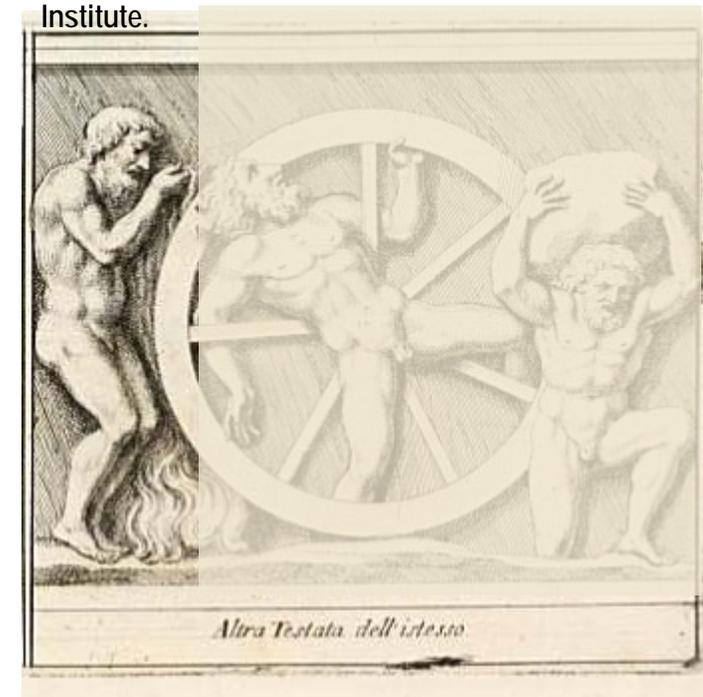
# Priorités pour l'équipe clinique

- Isolement:
  - Pas pour des raisons de transmission
  - Chambre tranquille et assombrie – pas de stimulus excessif, pas de courants d'air
- Intimité du patient mourant: limiter le nombre de soignants et de visiteurs
- Mais soins palliatifs attentifs et continus +++
- Hydrophobie:
  - Interdit la voie orale
  - Mais les soins doivent être rapides, efficaces, compassionnels
    - Pour le patient
    - Pour la famille
    - Pour les soignants
    - Pour la communauté
    - Pour vous-même
- Discuter respectueusement avec la famille: patient rendu vivant ou après sa mort?

# La soif chez les patients atteints de rage

- Fièvre, hydrophobie → soif, aux proportions mythiques (mythe de Tantale)
- Réflexe de spasme: effrayant, mais probablement pas douloureux
- Mais déshydratation, faiblesse, anxiété
- Rehydratation:
  - Glucosé 5% si perte d'eau seulement (pas de boisson)
  - Soluté isotonique 0.9% NaCl en cas de fièvre et sueurs
  - Par voie iv, immobiliser le membre par une atelle car mouvement
- Si nécessaire: perfusion sous-cutanée, intrapéritonéale ou intraosseuse
- Permettra aussi la sédation et les antipyrétiques

Croquis d'une tombe Romaine ou Etrusque.  
Bartoli, Pietro Santi. Rome 1697. Getty Research  
Institute.



« Je vis Tantale en proie à ses tourments. Il était dans un lac, debout, et l'eau montait à lui toucher le menton; mais, toujours assoiffé il ne pouvait rien boire; chaque fois que, penché, le vieillard espérait déjà prendre l'eau, il voyait disparaître en un gouffre le lac et paraître à ses pieds un noir limon desséché par un dieu.

Homère, Odyssée XI

<http://www.poetryintranslation.com/PITBR/Greek/Odyssey11.htm>

<http://livre.prologuenumerique.ca/telechargement/extrait.cfm?ISBN=9782140086359&type=pdf>

# Anxiété et agitation chez les patients enragés

- Agitation due à
  - Anxiété
    - Parfois majeure (terreur)
    - Patient conscient par intermittence
    - Agression direct du cerveau?
  - Crises comitiales focales ou généralisées
  - Myoclonies
  - Hallucinations et insomnie
- Essayer de sédaté plutôt que restreindre
- Antipsychotiques en cas d'hallucinations? Morphiniques?
- Limiter les examens neurologiques



# Une proposition pour les pays en développement

## (à valider localement)



Voie parentérale	Intraveineuse	Intrarectale	Intramusculaire	Sous-cutanée*
Médicament	diazépam	diazépam	midazolam	midazolam*
Bolus	Enfants: 0.1–0.3 mg/kg IV sur 3–5 min Adultes: 10 mg	Enfants: 0.5 mg/kg Adultes: 10 mg	Enfants: 0.08 – 0.2 mg/kg Adultes: 0.07–0.1 mg/kg	Enfants: 0.08–0.2 mg/kg
Dose d'entretien	Répéter toutes 1-4 heures ou 2.4–12 mg/kg/24 h par IV seringue électrique ou équivalent	Répéter toutes 1-4 heures ou 3–10 mg/kg/24 h	Répéter toutes 1-4 heures	2.5 mg SC chaque heure ou 10 – 30 mg perfusion sous-cutanée sur 24 h par seringue électrique
Sources	<a href="http://refbooks.msf.org/msf_docs/en/clinical_guide/cg_en.pdf">http://refbooks.msf.org/msf_docs/en/clinical_guide/cg_en.pdf</a> <a href="https://fr.scribd.com/doc/60014053/Calculating-Drip-Rate">https://fr.scribd.com/doc/60014053/Calculating-Drip-Rate</a>	<a href="http://refbooks.msf.org/msf_docs/en/clinical_guide/cg_en.pdf">http://refbooks.msf.org/msf_docs/en/clinical_guide/cg_en.pdf</a> <a href="http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17078e/s17078e.pdf">http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17078e/s17078e.pdf</a>	<a href="https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25804">https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25804</a> <a href="http://www.who.int/entity/selection_medicines/committees/expert/18/applications/1_3_midazolam.pdf?ua=1">http://www.who.int/entity/selection_medicines/committees/expert/18/applications/1_3_midazolam.pdf?ua=1</a> Acad Emerg Med. 2010 Jun; 17(6): 575–582	Br J Clin Pharmacol. 2002 Oct; 54(4): 357–362 J Pain Symptom Manage. 1990 Aug;5(4):259-61

\*Pas recommandé par Pfizer

- Prévenir la famille ++ de dépression respiratoire potentielle
- Surveiller/monitorer et ajuster les doses (antidote = flumazénil)
- « Ambulatoire » après mise en route (i.e. IV puis IR) ? Considérer si le patient doit rentrer à domicile ou pas.

# La fièvre chez les patients enragés

- Inconstante (20% des formes encéphalitiques à Bali)
- Réaction +++ au contact physique (aérophobie...): Ne pas éponger le patient
- Pas de virémie, pas d'inflammation, pas de prostaglandines/COX-2: Fièvre « centrale »
- Alternner:
  - paracétamol/acétaminophene 15 mg/kg
  - et ibuprofene 10 mg/kg
- Voie intraveineuse, intramusculaire, intrarectale...

## MAIS

- Paracétamol paraît agir sur les fièvres centrales
- Voie orale (sonde gastrique) usu. impossible avant sédation (hydrophobie) – gastroparésie?
- Les formes intraveineuses usu. indisponibles dans les pays en développement
- Formes intrarectale sans effet analgésique rapide

BMC Infect Dis. 2012 Apr 2;12:81

Crit Care. 2013; 17(Suppl 2): P329

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Nov; 78(11): 1278–1280

Evid Based Child Health. 2014 Sep;9(3):730-2

J Pediatr (Rio J). 2012 Jul;88(4):289-96

[http://refbooks.msf.org/msf\\_docs/en/clinical\\_guide/cg\\_en.pdf](http://refbooks.msf.org/msf_docs/en/clinical_guide/cg_en.pdf)

<http://www.jpmed.com.br/conteudo/12-88-04-289/port.pdf>

Ann Emerg Med. 2013 May;61(5):569-70

Can J Anaesth. 1988 Mar;35(2):149-52

Eur J Anaesthesiol. 2007 Feb;24(2):128-33

# Les choses du point de vue des patients

- Patient:
  - Coma ou
  - Extrêmement anxieux, agité ... mais lucide
  - (Adultes) comprenant souvent exactement ce qui se passe
- Famille:
  - Horrifiée par ce qui arrive à leur proche
    - Changement brutal et profond
    - Souvent familiers de la maladie et conscients du pronostic
    - Mort en 3-5 jours
  - Peur pour eux-mêmes
  - Mort d'enfant: tragique
  - Mort d'adulte: en plus, des conséquences économiques parfois sévères
  - Rapatriement:
    - Coût de transport d'un patient mourant vs. transport d'une dépouille
    - Craintes culturelles: Derniers rites, esprits, fantômes, sorcellerie, animaux...

L'image proposée pour une campagne de prévention de la rage au Cambodge reflète la perception de la rage.



**DON'T LET ME TURN INTO A MONSTER**

# La recherche vaccinale contre la rage

- Maladie la plus létale connue de l'homme (~100% létale même en cas de traitement)
- Donc:
  - Pas d'étude contre placebo
  - Pas d'écart // protocoles établis en cas d'exposition à un animal confirmé ou même soupçonné de rage
  - Pas d'étude sérologique post-hoc car décès
  - Questions culturelles et de rites funéraires
  - Etudes *In natura* studies basée sur l'observation en pratique clinique quotidienne
  - Des questions +++ sur l'éthique et la recherche d'un traitement curatif



Enfant de 2 ans, mordu comme son frère au visage par un chien confirmé enragé, IPC, Avril 2011.

Il a survécu après PEP ID + Ig. (at@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
  - Yiksing Peng
  - Muy Sovann
  - Chandara
- Malen Chan
- Philippe Dussart
- Sivuth Ong
- Bunthin Y
- Sophie Blanchi
- Bastien Mollo
- Julien Cappelle

Dans le passé:

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

សូមអរគុណ

- Avec le soutien de la Direction de l'IPC et de l'unité rage de l'IP Paris

