

Risques et prévention de la rage

Dr. Arnaud Tarantola

Anciennement responsable du centre antirabique et de l'unité d'Epidémiologie et Santé publique, Institut Pasteur du Cambodge

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

« Rage »

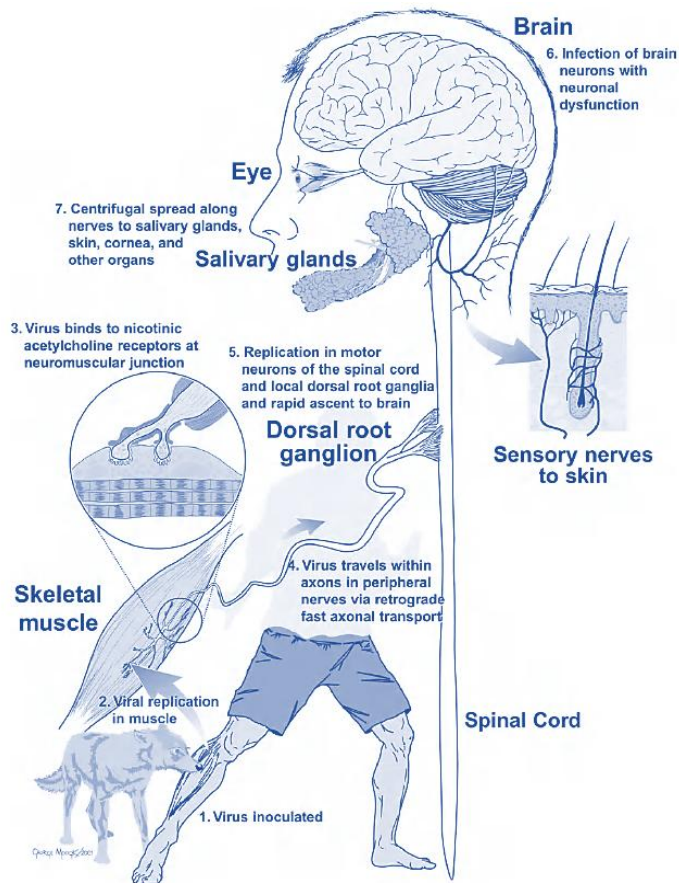
- La maladie la plus létale chez l'humain (~100% de décès dans l'Ancien Monde)
- Encéphalomyélite aiguë progressive
- Causée par des différents lyssavirus, incl. le virus de la rage (RABV)
- Transmis par la morsure d'un animal infecté
(cas exceptionnels dus à la transplantation d'organes voire transmission 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/6lVWsbzpW>



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

Mort

- Dysfonctionnement neuronal
- Dysautonomie profonde

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. 3rd 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

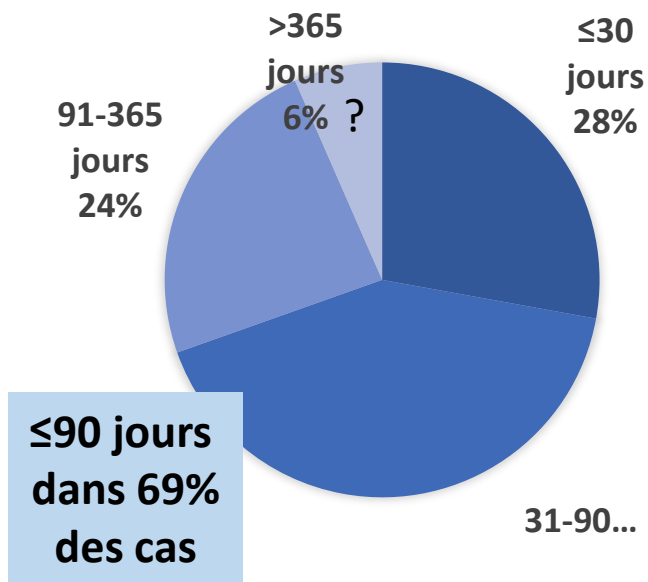


Area	Babes	Sitthi-Amorn	Cleaveland
Tête/cou	88%	100%	30-60%
Bras	30%	100%	15-40%
Main	67%	100%	15-40%
Doigts	ND	ND	15-40%
Genitales	ND	ND	15-40%
Tronc	31%	NA	0-10%
Jambe	21%	0%	0-10%
Pied	21%	0%	0-10%

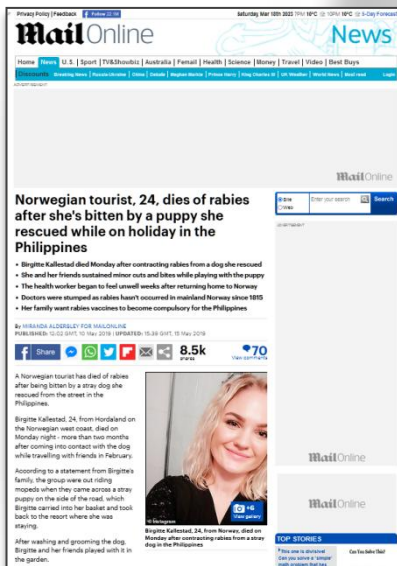
Babes V. Traité de la rage. Paris: Ballière, 1912
Int J Epidemiol 1987; 16: 602-5
Bull World Health Organ 2002; 80: 304-10

Période d'incubation

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



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!* »
 - Militaires en opération
 - 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):tav007; 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 pour risque lié aux morsure 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
Morb Mortal Wkly Rep. 2012 May 4;61(17):302-5

Prévention de la rage

- Prévention primaire: Avant exposition
 - Vaccination des animaux domestiques
 - Eviter l'exposition
 - Enfants, touristes...
 - Léchage: Ne pas caresser les animaux
 - Morsures: Se promener à deux, courir avec un bâton ...
 - Si attaque: *Lie like a log, stand like a tree...*
 - Vaccination antirabique pré-exposition
- Prévention secondaire: Après exposition
 - Lavage et antisepsie +++
 - Vaccination post-exposition
 - Immunoglobulines si pas vacciné
(et prise en charge de la plaie, SAT, antibiotiques...)



Vaccination rage chez les personnes régulièrement exposées

- Pas recommandé chez les populations en zone d'endémie (PEP), sauf pops. isolées (Vaccine. 2019 Oct 3;37 Suppl 1(Suppl 1):A166-A173)
- Recommandé, pas obligatoire
 - Vétérinaires, chercheurs ... chiroptérologues, spéléologues...
 - Risque d'exposition chez les professionnels:
 - Faible:
 - suivi sérologique tous les 2 ans à partir de la fin de la 1ère année
 - pas de rappel systématique y compris à 1 an
 - rappel si Ac < 0.5 UI/ml
 - Elevé:
 - suivi sérologique 15 jours après la primovaccination puis tous les 6 mois à partir de la fin du 1er semestre
 - rappel systématique à 1 an
 - rappel si Ac < 0.5 UI/ml
- Titres < seuil de protection plus fréquents si
 - Sexe masculin
 - Co-administration autres vaccins? Chloroquine?

Vaccines. 2021 Mar 24;9(4):309

Vector Borne Zoonotic Dis. 2020 Apr;20(4):303-309

Zoonoses Public Health. 2023 Sep;70(6):465-472

HCSP. AVIS relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage (voyageurs, professionnels, chiroptérologues). 22 février 2013

CSHPF - Avis du 14 janvier 2005 relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France

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 Fr)

Prophylaxie Post-Exposition

- Pas si chien ou chat « local » en France, mais ++ pour chauve-souris
- Par voie IM Zagreb ou Essen modifié en France (pas d'AMM pour ID)
- 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
- Infiltrations et suture à distance si possible
- Rappel si morsure et >3 mois. Pas de stress si déjà bien vacciné une fois.

- Protection **cliniquement équivalente**, pour une exposition donnée:

- Entre 3-sessions/1 semaine et autres plus longs
- Entre ID et IM, alors même que 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

Les schémas vaccinaux disponibles

(WER 20/04/2018)

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	^a
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

^a 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
 - Avec une pop. de 3 Mds

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 « local » en France, mais ++ pour chauve-souris
- Par voie IM Zagreb ou Essen modifié en France (pas d'AMM pour ID)
- 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
- Infiltrations et suture à distance si possible
- Rappel si morsure et >3 mois. Pas de stress si déjà bien vacciné une fois.

- Protection **cliniquement équivalente**, pour une exposition donnée:
 - Entre 3-sessions/1 semaine et autres plus longs
 - Entre ID et IM, alors même que 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

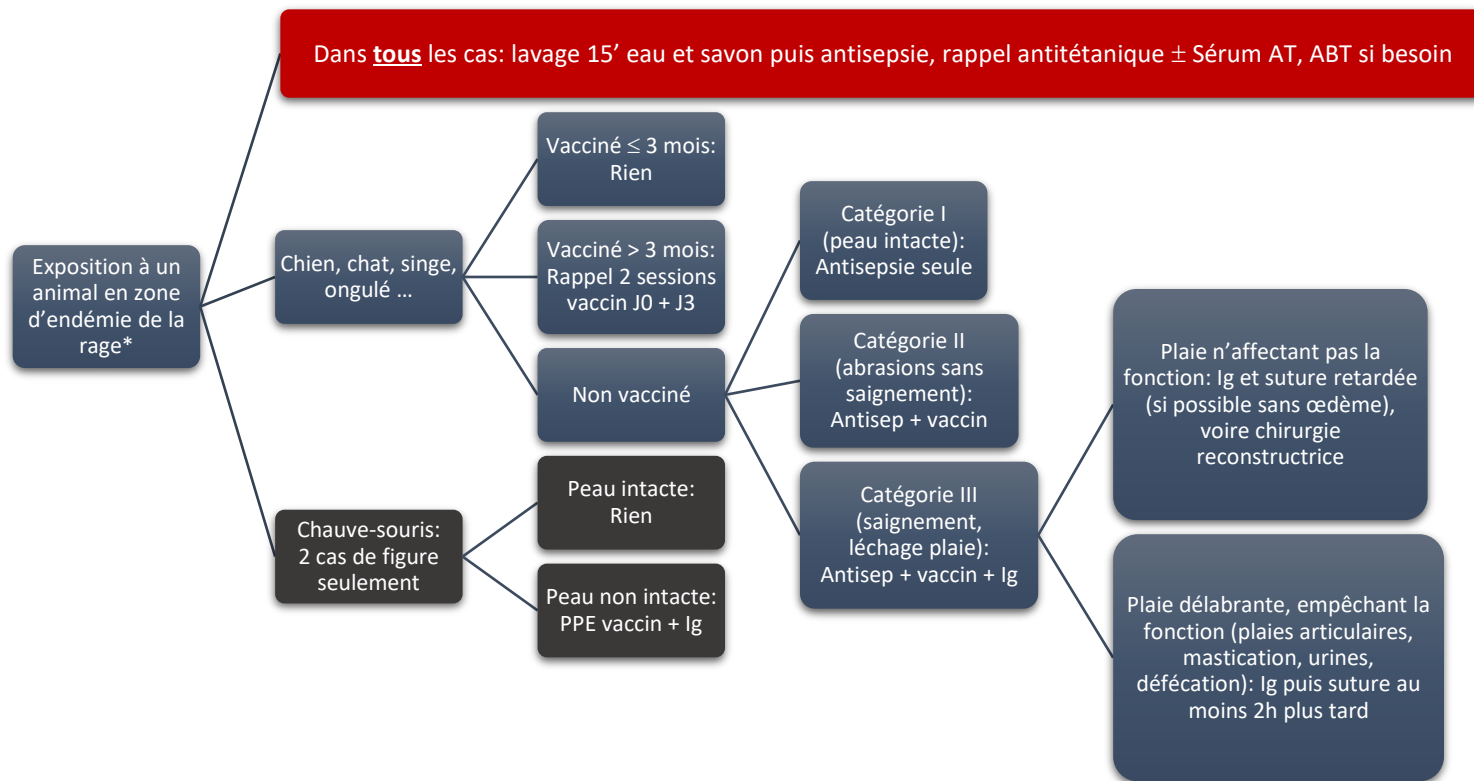
La place des immunoglobulines antirabiques



AT et CHatGPT, inspiré par Magritte

- Anticorps protecteurs pendant que le patient en produit en réponse à la vaccination contre la rage
- Origine équine, humaine, humaine hautement purifiée, recombinants monoclonaux ...
- CAT
 - Dose tous âges, y compris enfants: ERIG= 40 UI/kg, HRIG = 20 UI/kg.
 - Infiltrer la plaie +++
 - Diluer par sérum physio si besoin (plaies multiples)
 - Si la zone est petite (doigt...) injecter localement, dans la zone et à distance du vaccin
 - "maladie sérique" parfois après ERIG
 - Compatible avec sérum antitétanique
- Des souris *guéries* de la rage par cocktail mAbs à Pasteur

La prise en charge post-expo sur le terrain



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

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



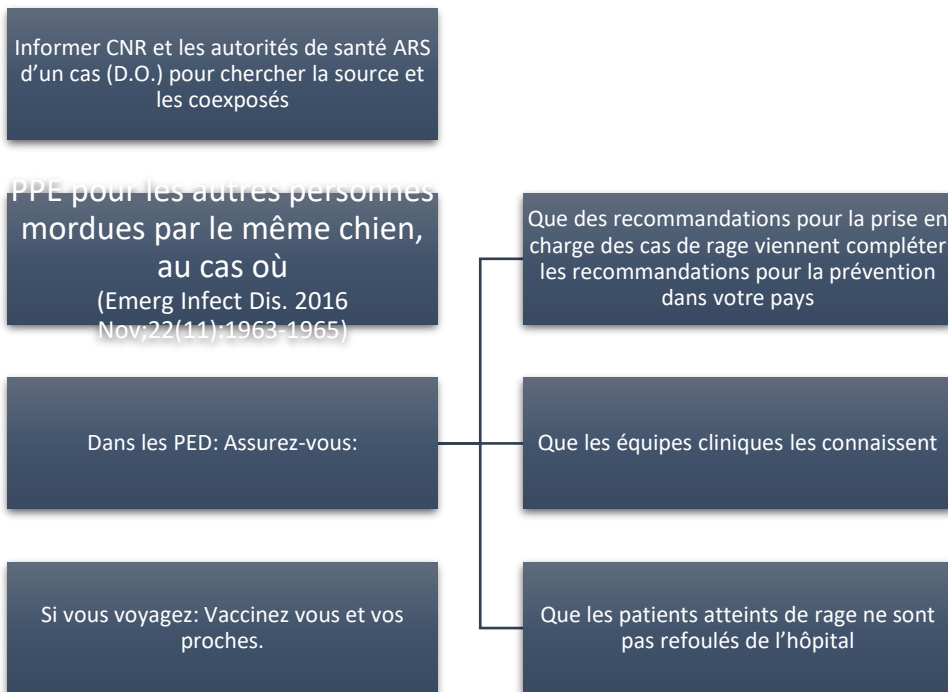


Quels sont les risques pour
les soignants?

Aucun.

(pas de virémie, pas de charge suffisante dans la salive ou le mucus)

A faire si cas suspect





Au total

- Après évaluation des risques
- Prise en charge de la plaie, pas seulement du risque rage
 - Avant tout l'antisepsie, pas seulement la vaccination
 - Prévention post-expo, pas un traitement;
 - Rapidement, pas une urgence
 - RIG si exposition Cat III (ou animal confirmé enragé ou chauve-souris)
 - Infiltration Ig, suture décalée dans le temps si possible
 - Sérum antitétanique, antibiotiques, plaie...
- Recherche des coexposés
- Aucun risque nosocomial ni professionnel de contracter la rage lors des soins prodigués à un

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
- Avec le soutien de la Direction de l'IPC et de l'unité rage de l'IP Paris (Hervé Bourhy & Co.)

Dans le passé:

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

សូមអរគុណ

