



# Traitement de la rage - Protocole de Milwaukee -

**Rémy Gauzit**  
**Unité de réanimation St Charles**  
**Hôtel Dieu - Paris V**



## Déclaration des liens d'intérêts 2010 – 2013

### •Intervenant au titre d'orateur

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer,  
Astra-zeneca

### •Participation à des groupes de travail

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas

### •Invitation congrès/journées scientifiques

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,  
Pfizer

### •Vice-président de la Spilf

**Est-il possible de traiter la rage humaine ?**

**Absence de traitement spécifique**

**Est-ce qu'une combinaison de traitement peut être envisagé ?**

# Management of Rabies in Humans

Alan C. Jackson,<sup>1</sup> Mary J. Warrell,<sup>2</sup> Charles E. Rupprecht,<sup>3</sup> Hildegund C. J. Ertl,<sup>5</sup> Bernhard Dietzschold,<sup>6</sup> Michael O'Reilly,<sup>3</sup> Richard P. Leach,<sup>7</sup> Zhen F. Fu,<sup>4</sup> William H. Wunner,<sup>5</sup> Thomas P. Bleck,<sup>8</sup> and Henry Wilde<sup>9</sup>

- **Majorité des patients ne survivent pas > 3 semaines**
- **Si absence de vaccination : 100 % de décès**
- **Prise en charge n'est que palliative**

**Symptomatologie neurologique et complications médicales traités par :**

- **sédation et analgésiques**
- **anti-épileptiques**
- **curares**

# Management of Rabies in Humans

Alan C. Jackson,<sup>1</sup> Mary J. Warrell,<sup>2</sup> Charles E. Rupprecht,<sup>3</sup> Hildegund C. J. Ertl,<sup>5</sup> Bernhard Dietzschold,<sup>6</sup> Michael O'Reilly,<sup>3</sup> Richard P. Leach,<sup>7</sup> Zhen F. Fu,<sup>4</sup> William H. Wunner,<sup>5</sup> Thomas P. Bleck,<sup>8</sup> and Henry Wilde<sup>9</sup>

## Prise en charge « agressive » en ICU

- En 2003 : seuls 5 patients avaient survécu
- Tous avait été vaccinés avant l'exposition ou l'ont été précocement après **Mais** avant le début des signes cliniques
- Tous ont gardé des séquelles neurologiques +++
- Réalité de la rage ?
  - dans tous les cas : pas de virus isolé, ni Ag viraux
  - possible encéphalite post-vaccination

## Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma

Rodney E. Willoughby, Jr., M.D., Kelly S. Tieves, D.O.,  
George M. Hoffman, M.D., Nancy S. Ghanayem, M.D.,  
Catherine M. Amlie-Lefond, M.D., Michael J. Schwabe, M.D.,  
Michael J. Chusid, M.D., and Charles E. Rupprecht, V.M.D., Ph.D.

*NEJM 2005; 325: 2508*



### Jeanna, 15 ans

- Morsure sur l'index G par une chauve-souris
- 1 mois après : fatigue généralisée et paresthésies de la main G
- Puis en 8 jours :
  - ✓ diplopie, perte d'équilibre, nausée/vomissements
  - ✓ vision trouble, marche difficile
  - ✓ fièvre (39° ), parole difficile, nystagmus, tremblements du bras G

**Transfert en réanimation à Milwaukee**

## Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma

*NEJM 2005; 325: 2508*

Rodney E. Willoughby, Jr., M.D., Kelly S. Tieves, D.O.,  
George M. Hoffman, M.D., Nancy S. Ghanayem, M.D.,  
Catherine M. Amlie-Lefond, M.D., Michael J. Schwabe, M.D.,  
Michael J. Chusid, M.D., and Charles E. Rupprecht, V.M.D., Ph.D.



### Jeanna, 15 ans

- Ac antirabiques dans le LCR : 1/32
- Ag rabiques dans les biopsies cutanées : négatifs
- RT-PCR : négatives dans biopsies cutanées et salive
- Absence de virus dans la salive

## Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma

Rodney E. Willoughby, Jr., M.D., Kelly S. Tieves, D.O.,  
George M. Hoffman, M.D., Nancy S. Ghanayem, M.D.,  
Catherine M. Amlie-Lefond, M.D., Michael J. Schwabe, M.D.,  
Michael J. Chusid, M.D., and Charles E. Rupprecht, V.M.D., Ph.D.

*NEJM 2005; 325: 2508*



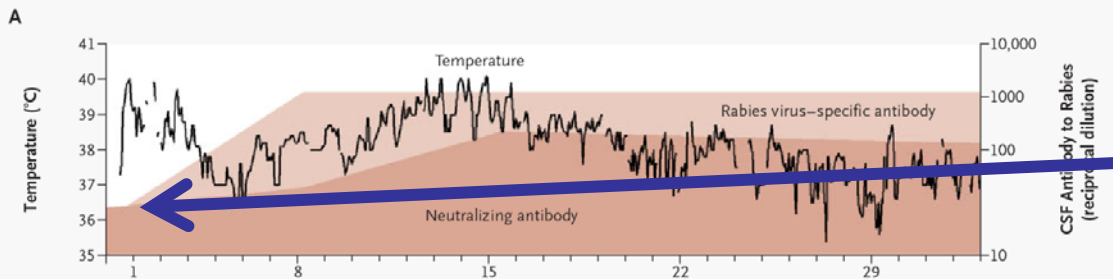
### Jeanna, 15 ans

- Ac antirabiques dans le LCR : 1/32
- Ag rabiques dans les biopsies cutanées : négatifs
- RT-PCR : négatives dans biopsies cutanées et salive
- Absence de virus dans la salive

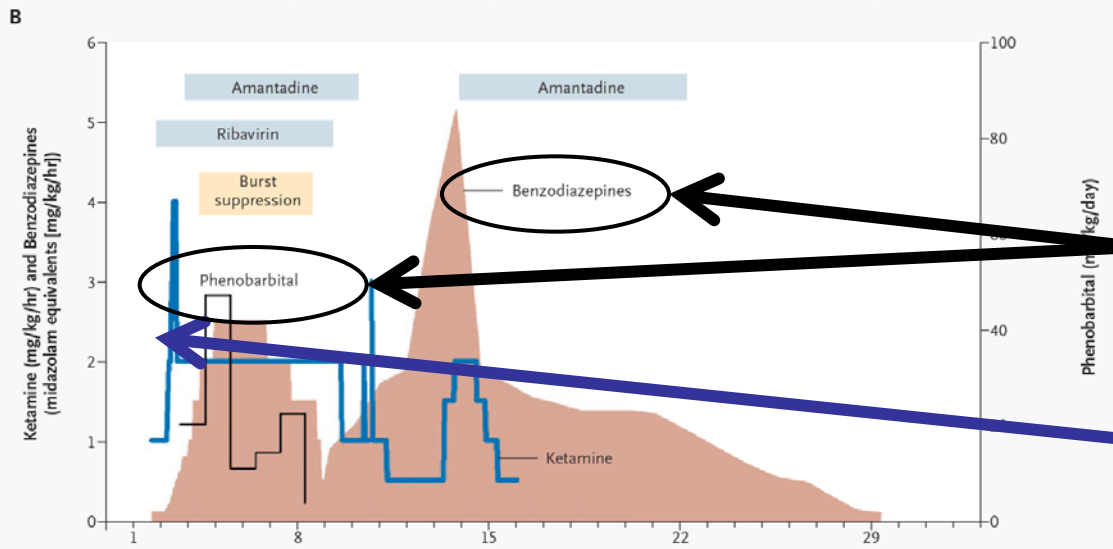
### Traitement

- Pas de vaccination ni d'Ig spécifique
  - Ribavarine (200 mg/d) + Amantadine (200 mg/d)
  - Coma médicamenteux
    - ketamine (2 mg/kg/h)
    - phénobarbital
    - midazolam
- Pour balancer les effets  
hallucinogènes de la kétamine



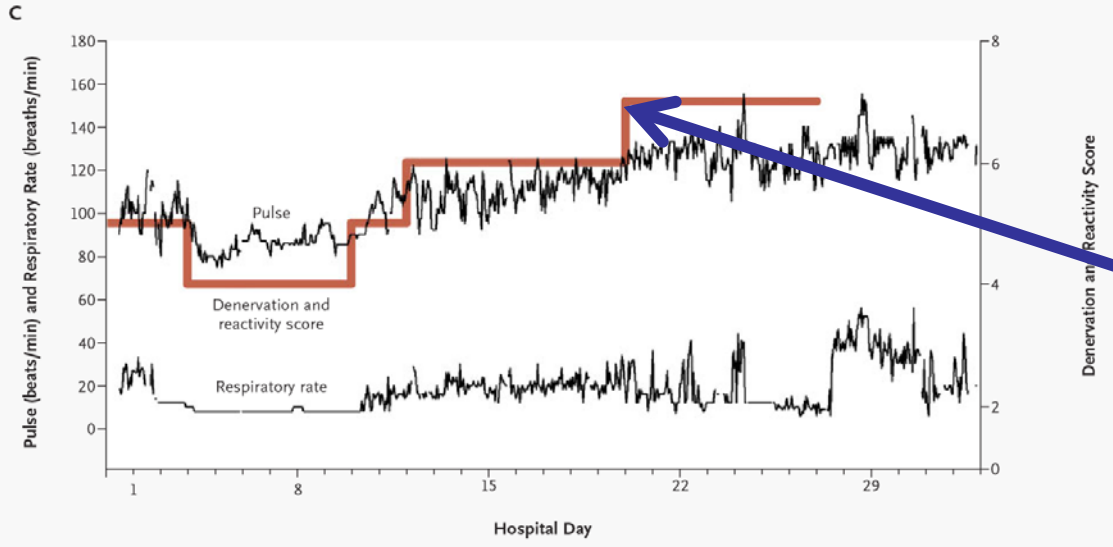


**Ac élevés au moment de l'admission**



**Sédation**

**Kétamine**



**Score de réactivité**

## Jeanna, 15 ans 26 mois plus tard



- **Dysarthrie fluctuante**
- **Marche difficile**
- **Sensations intermittentes de pieds froids**
- **Pas de difficultés dans les actes de la vie courante, incluant la conduite**
- **Diplôme d'études secondaires en 2007**
- **Pas de trouble relationnel ni de l'humeur**

*HU WT NEJM 2007; 357: 9*

### • **Succès et espoir... MAIS controverses**

- ✓ **Rôle du protocole ?**
  - ✓ **Infection par un variant atténué ?**
  - ✓ **Clearance rapide du virus limitant la diffusion centrifuge de l'infection (expliquant le taux élevé d'Ac dans le SNC de façon précoce) ?**
- Hummer de J Virol 2010, Jackson NEJM 2005, Jackson Curr Infect Dis Rep 2009*

# Milwaukee protocol

Update september 2012



**STOP!**

**What to do first:**

**DO NOT:**

- **DO NOT administer rabies vaccine or immunoglobulin**

Section D.2

- **Absence de bénéfice apparent**
- **Cas clinique et études animales**
  - **exacerbation de la maladie**
  - **↘ de la période d'incubation**
  - **morts précoce**

*Sikes Bull World Health Organ 1979*

*Baer CRC press 1991,*

*Jackson CID 2003*

*Willoughby Vaccine 2009*

## Traitement antiviral

- **Pas de traitement intrathécal**
- **Eviter administration d'IFN**
  - inefficace dans les rages humaines
  - EI : psychose, spastic diplegie spastique
- **Ribavarine : non recommandée ou traitement court**
  - ↘ taux cérébral de BH<sub>4</sub>

**« loss of BH<sub>4</sub> (tetrahydrobiopterin)  
is associated with pathological decrease of  
dopaminergic and serotonergic neurotransmission »**

*Willoughby J Inherit Metab Dis 09*

« **loss of BH<sub>4</sub> (tetrahydrobiopterin)**  
**is associated with pathological decrease of**  
**dopaminergic and serotonergic neurotransmission »**  
*Willoughby J Inherit Metab Dis 09*



**Rabies causes laboratory correlates of brain death, reversibly**

- **BH<sub>4</sub> deficiency is found regularly (5 of 5) in human rabies.**
- **BH<sub>4</sub> deficiency should flatten the EEG and reduce cranial artery flow**  
*Loss of EEG in rabies has correlated with middle cerebral artery spasm by transcranial doppler. EEG has returned with improvement in blood velocity.*



BH<sub>4</sub> is occasionally needed acutely and always needed during rehabilitation. BH<sub>4</sub> is available through

- Schircks Laboratories  
[http://www.schircks.com/tablets/sys/tetrahydrobiopterin\\_tab\\_frame40.htm](http://www.schircks.com/tablets/sys/tetrahydrobiopterin_tab_frame40.htm).
- BioMarin Pharmaceuticals/Merck-Serono  
1-866-906-6100 <https://www.kuvan.com/Common/ContactUs.aspx>

## Traitement antiviral

- Pas de traitement intrathécal
- Eviter administration of IFN
  - inefficace dans les rages humaines
  - EI : psychose, spastic diplegie spastique
- **Ribavarine : non recommandée ou traitement court**
  - ✓ ↘ taux cérébral de BH<sub>4</sub>
  - ✓ déprime et retarde immunité humorale
- **Amantadine**
  - ✓ *in vitro* activity against rabies
  - ✓ antagoniste des récepteurs NMDA (pourraient être les récepteurs du virus)

## **Coma médicamenteux**

- **Kétamine 2 mg/kg/h, pendant les 24 premières h**
- **Midazolam 0.5 mg to 2 mg/kg/h (posologie +++ !!!)**
- **Stop sédation/anesthésie lourde quand :**
  - **titre Ac antirabiques dans LCR > 1/40 (0.3 IU)**
  - **disparition des variations de la FC et de la TA pendant plus de 24 h (« dénérvation » du coeur )**



# Pourquoi un coma médicamenteux ?

- **Coma induit n'a jamais montré d'intérêt dans les infections du SNC**
- **Stratégie basée sur :**
  - ✓ **la clinique pourrait traduire des complications secondaires plutôt que le processus primaire**
  - ✓ **normalement le système immunitaire "clear" les virus**
  - ✓ **le décès pourrait résulter d'une défaillance du système autonome (turnover cérébral réduit de la dopamine et de la sérotonine)**

*(Willoughby J Inherit Metab Dis 09)*

**But du coma : essayer de protéger le cerveau tant que le système immunitaire n'a pas développé une réponse naturelle et n'a pas éliminé le virus**

# Pourquoi la kétamine ?

- **Provoque une anesthésie dissociative (sédation et analgésie) “sans” dépression sympathique cardio-respiratoire)**

**Antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA**

***Plus proche du LSD que d'un anesthésique***

- **Inhibition *in vitro* de la réplication du virus de la rage (par inhibition de la transcription génomique)**
- **Dans un modèle de rat : administrations de fortes posologies de kétamine réduit l'infection cérébrale (thalamus, cortex, hippocampe)**
- **Distribution cérébrale du virus suggère que les récepteurs NDMA pourraient être ceux du virus**

## Rabies Registry Home Page



Registry statistics, excluding the first survivor:

**Jun 2013**

Patients registered:	31
Patients surviving rabies:	4

### **MAIS :**

- 1 patient (Brésil ; chauve-souris) a reçu 4 des 5 injections recommandées du vaccin avant le début des symptômes
- 2 patients (Colombie ; chat et Pérou ; chauve-souris) décédés... *unrelated to the rabies infection* (PAVM et dénutrition... pas de données publiées...)
- 1 patient (Californie ; chat non vacciné)... absence probable de rage (absence d'Ac antirabique dans le LCR et le sérum tout le long de l'évolution)

*Jackson AC Antiviral Res 2013  
Hemachudha T Lancet Neurol 2013*

# Current and future approaches to the therapy of human rabies

Alan C. Jackson \*

- **Prise en charge agressive possible si :**
  - ✓ **vaccination avant le début des symptômes**
  - ✓ **jeune âge, immunité normale absence de comorbidités**
  - ✓ **Variant chauve-souris plutôt que variant canin**
  - ✓ **stade précoce de la maladie : paresthésies ou douleurs dans le territoire de la morsure**
  - ✓ **Présence précoce d'Ac antirabiques dans le LCR**
- **Approche : neuroprotection et traitement antiviral (ribavarine, TNF, amantadine ? Kétamine non)**
- **Rôle du vaccin et des Ig antirabiques ?**  
**Mais aucune évidence que le vaccin ↗ les risques d'évolution défavorable et/ou de décès précoce**

*Jackson AC Antiviral Res 2013 (in press)*

*Hemachudha T Lancet Neurol 2013*

# Conclusions

- **Efficacité du protocole de Milwaukee non établie**  
**A abandonner pour certains...**
- **Détection précoce d'Ac antrabique dans le LCR et le sérum, en l'absence d'antécédent de vaccination**  
**→ indicateur positif pour un "traitement agressif"**
- **Recherche fondamentale et expérimentale +++**
  - ✓ **Aucun développement de nouvelles stratégies/protocoles possible sans une meilleure approche de la physiopathologie**
  - ✓ **Intérêt de l'hypothermie ?**