

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

Arnaud Tarantola

arnaud.tarantola@santepubliquefrance.fr

DESC Maladies infectieuses, 26/03/2024

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

Plan

1. La rage, sa physiopathologie et la PPE
2. Confirmation diagnostique de la rage chez l'humain
3. Prise en charge clinique
4. Quels sont les risques pour les soignants?
5. In total



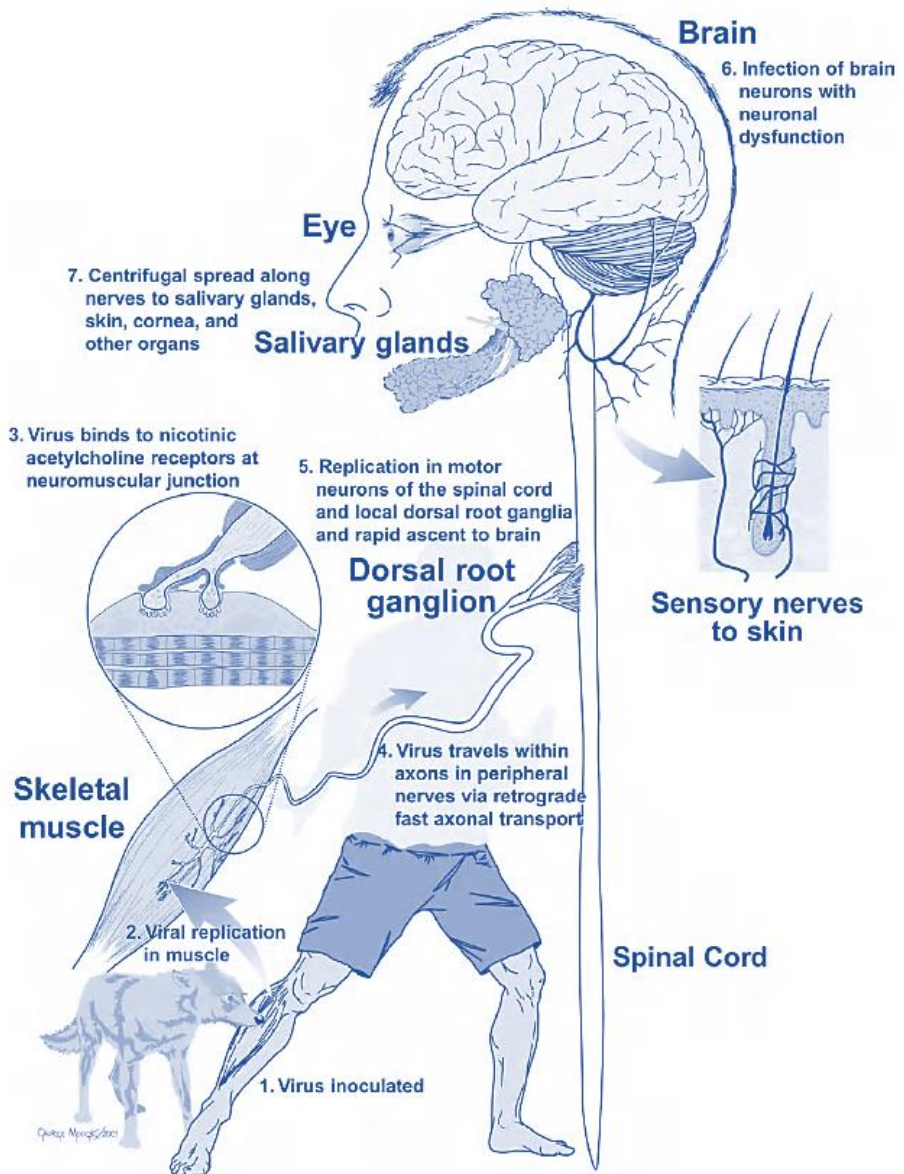
Plus de 4000 ans d'impuissance

- Tablettes Ur III (21^e -20^e 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

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

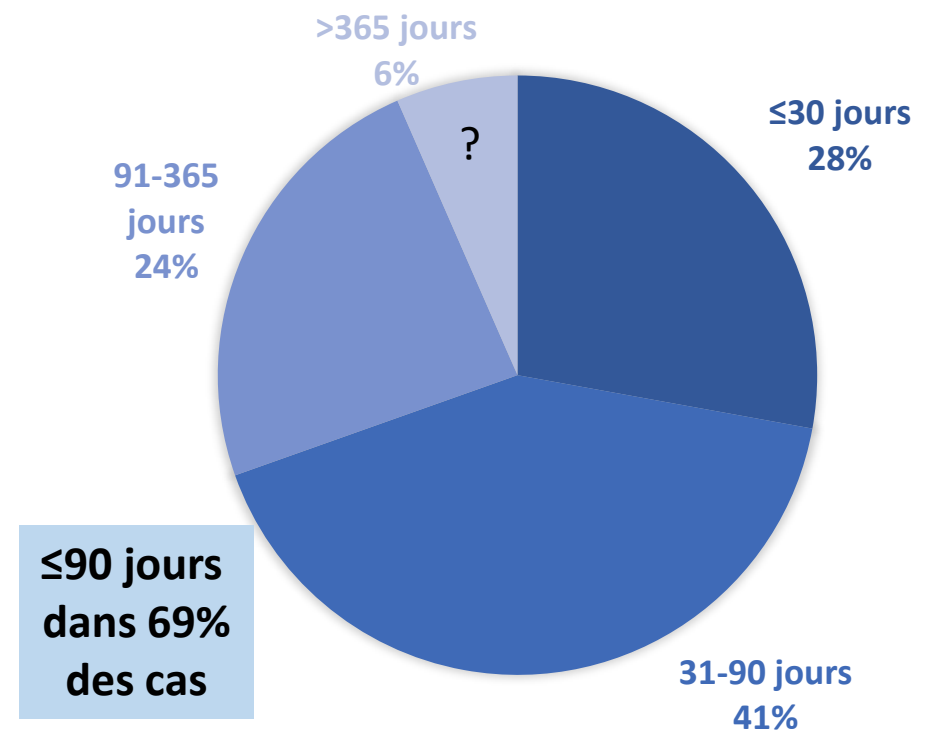


Area	Babes	Sitthi-Amorn	Cleveland
Tête/cou	88%	100%	30-60%
Bras	30%	100%	15-40%
Main	67%	100%	15-40%
Doigts	ND	ND	15-40%
Genitales	ND	ND	15-40%
Tronc	31%	NA	0-10%
Jambe	21%	0%	0-10%
Pied	21%	0%	0-10%

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



Visage/tête, plaies multiples: Risque de transmission plus grand et incubation plus courte dans la littérature

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%

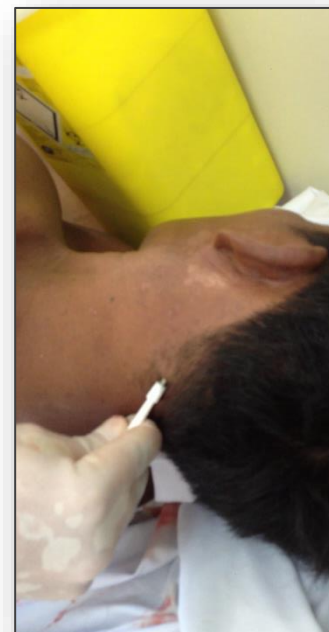
- Atteinte noyaux gris centraux
- Coma, fébrile ou non
- Dg différentiel de coma fébrile compliqué sous les tropiques

- 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)

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 cerebral 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.



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 ».

WARNING

SOME VIEWERS MAY FIND THE FOLLOWING
VIDEO DISTURBING
VIEWER DISCRETION IS ADVISED



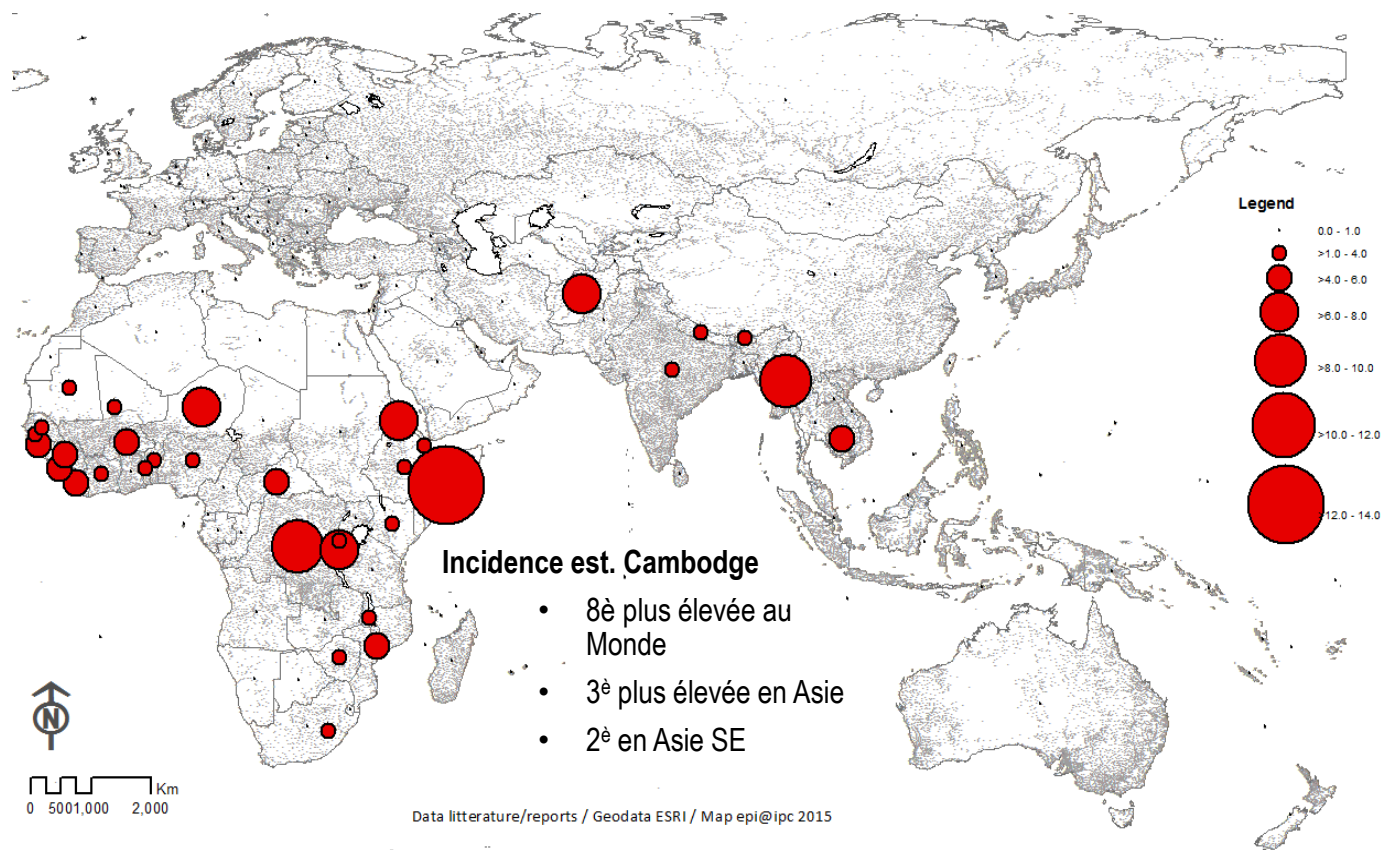
Si vous n'avez jamais pris en charge un patient atteint de rage

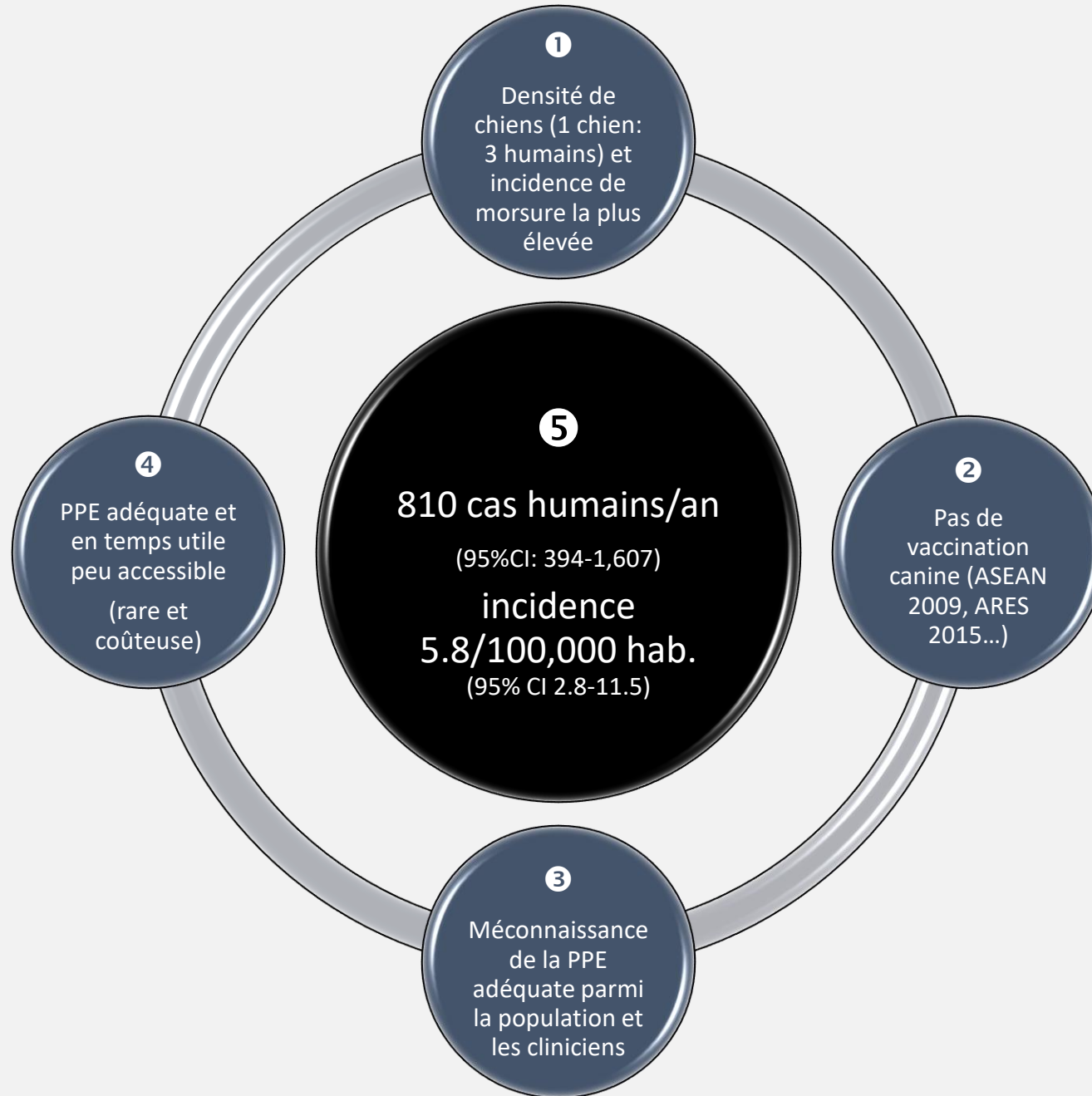
-
- <https://www.youtube.com/watch?v=NOuHVryXBMY>
 - <https://www.youtube.com/watch?v=GI5IW1wp6UU>
 - <https://www.youtube.com/watch?v=GbTfdVRxhXs>
 - <https://www.youtube.com/watch?v=9A8-CkrvZIQ>
 - <https://www.youtube.com/watch?v=kxBIJvNHZg4>

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

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):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 avant/après le voyage?

The screenshot shows a news article on the MailOnline website. The headline is "Norwegian tourist, 24, dies of rabies after she's bitten by a puppy she rescued while on holiday in the Philippines". The article text includes: "Birgitte Kallestad died Monday after contracting rabies from a dog she rescued", "She and her friends sustained minor cuts and bites while playing with the puppy", "The health worker began to feel unwell weeks after returning home to Norway", "Doctors were stumped as rabies hasn't occurred in mainland Norway since 1815", and "Her family want rabies vaccines to become compulsory for the Philippines". There is a small photo of a woman, identified as Birgitte Kallestad, 24, from Hordaland in Norway. The article is dated Saturday, Mar 18th 2023, 7:11 AM, with a temperature of 10°C and a 5-Day Forecast. The page also features social media sharing options and a search bar.

Forces armées et mascottes

This puppy is enjoying the view over beautiful Kunar province, Afghanistan.



Courtesy of Fahad Khan / Battle Company, 2/503rd, 173rd Airborne Brigade

BRIEF COMMUNICATION

Public Health Investigation in a Military Camp After Diagnosis of Rabies in a Dog—Afghanistan, 2012

Sandrine Duron, MD,* Clémence Ertzscheid, MD,[†] Franck de Laval, MD,* Ghislain Manet, VMD,* Cécile Ficko, MD,[‡] Guillaume Velu, MD,* François Lefèvre, MD,[§] René Migliani, MD,^{||} Aurélie Mayet, MD,* and Jean-Baptiste Meynard, MD^{¶||}

*Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées, Service de Santé des Armées, Marseille, France; [†]French Logistical Battalion, International Security Assistance Force, Warehouse Camp, Kabul, Afghanistan; [‡]Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Bégis Military Teaching Hospital, Paris, France; [§]Centre Médical des Armées de Nîmes-Orange-Laudun, Nîmes, France; ^{||}École du Val-de-Grâce, Paris, France

DOI: 10.1111/jtm.12082

Rabies is one of the risks to which travelers are exposed when going abroad. During the summer of 2012, a rabid dog died in an International Military Transit Camp in Afghanistan, leading to a public health investigation briefly reported here. The lessons learned from this episode are that such investigations are complex and that information for travelers needs to be improved.

Rabies is a fatal viral infectious disease due to neurotropic *lyssavirus*.¹ It can be prevented by preexposure immunization and postexposure prophylaxis (PEP).^{2,3} Rabies represents a public health concern in developing countries with more than 3 billion people at risk in 100 countries throughout the world.⁴ Rabies also due to rabid dog bites in Asia and Africa.^{1,4} Rabies represents a risk for travelers, especially for long-term travelers and expatriates.⁵ According to a recent review, 0.4% (range 0.01%–2.3%) of all international travelers in have experienced an at-risk bite per month of stay in a rabies-endemic country.^{3,6} Moreover, 22 confirmed cases of rabies among travelers were reported in the literature over the last decade, and this phenomenon is likely to be underestimated.¹ Military personnel are not spared by rabies because of international missions (usually deployed for more than 3 months), as was demonstrated by the recent death of a US soldier returning from a 1-year deployment in Afghanistan.⁷ Over the period 2010–2012, 120 at-risk exposures were reported by French military general practitioners (GPs),

representing an overall risk of 0.1% per year in French armed forces (unpublished data). During the summer of 2012, a dog bit several soldiers in a military camp in Afghanistan, and then died of rabies. The aim of this article is to present the public health investigation performed to identify all the subjects exposed to the dog and to implement preventive measures.

Case Report

Rabies and rabies exposure are 2 of 61 events monitored in the French armed forces by the Centre for Epidemiology and Public Health (CESPA) wherever service members are deployed. Occurrence of human or animal rabies must be notified without delay in order to identify the subjects who need to receive prophylactic treatment to prevent death.

On August 14, 2012, the CESPA was alerted by a military GP deployed in Afghanistan concerning an apparently friendly stray dog that wandered into the Warehouse International Military Camp, where it bit three soldiers on August 5. It was then captured and placed under veterinarian observation for 15 days. It became aggressive on August 7 and died under veterinarian observation on the morning of August 8. According to recommendations, its head was sent to the French reference center (French Pasteur Institute in Paris), which confirmed the diagnosis of rabies

Corresponding Author: Sandrine Duron, MD, Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées, Camp militaire de Sainte-Marthe, BP 40 026, F-13 568 Marseille Cedex 02, France. E-mail: duronsandrine@yahoo.fr

© 2013 International Society of Travel Medicine, 1195-1982 Journal of Travel Medicine 2014; Volume 21 (Issue 1): 58–61

STARS AND STRIPES

THEATERS BRANCHES VETERANS HISTORY LIVING SPORTS MULTIMEDIA

DISCOVER MORE BROWSE SALES FLYER CUSTOM LISTS FACE ID ENABLED!

MIGRATION NEWS

Confusion, anger surround report of soldier's rabies death

By NANCY MONTGOMERY
January 27, 2012

SPC Kevin Shumaker with a "base" puppy. Shumaker loved dogs, his mother said, and according to the investigation into his death from rabies, he fed and otherwise interacted with dogs on Combat Outpost Base Chamkani, a violation of a longstanding CENTCOM general order. But the order was also ignored by the base command, the investigation showed. Keeping dogs as pets has been common on U.S. bases in Afghanistan because they improve morale, troops say, and sometimes improve security. (Courtesy Elaine Taylor)

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 assure la gestion
- SpF mobilise le CNR
- Déclaration obligatoire des cas ⊕ par médecins/biologistes

- 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

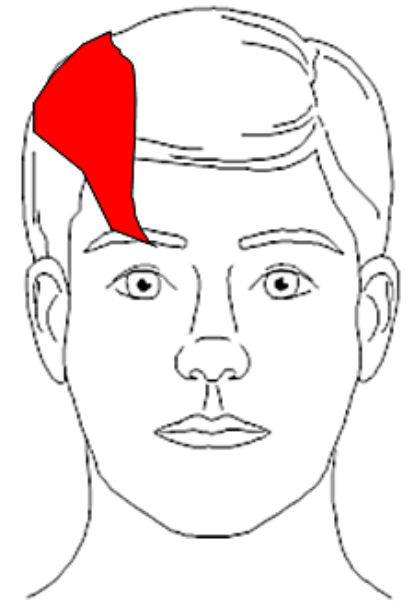


- **Pré-exposition (PrEP):**
 - Vaccin seulement. Protection à vie (sauf professionnels exposés).
 - Rappel vaccin, sans besoin d'immunoglobulines en cas de morsure.
 - En France: peut être fait chez son Généraliste
 - Professionnels (chercheurs, vétérinaires...)
 - « Voyages prolongés ou aventureux 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

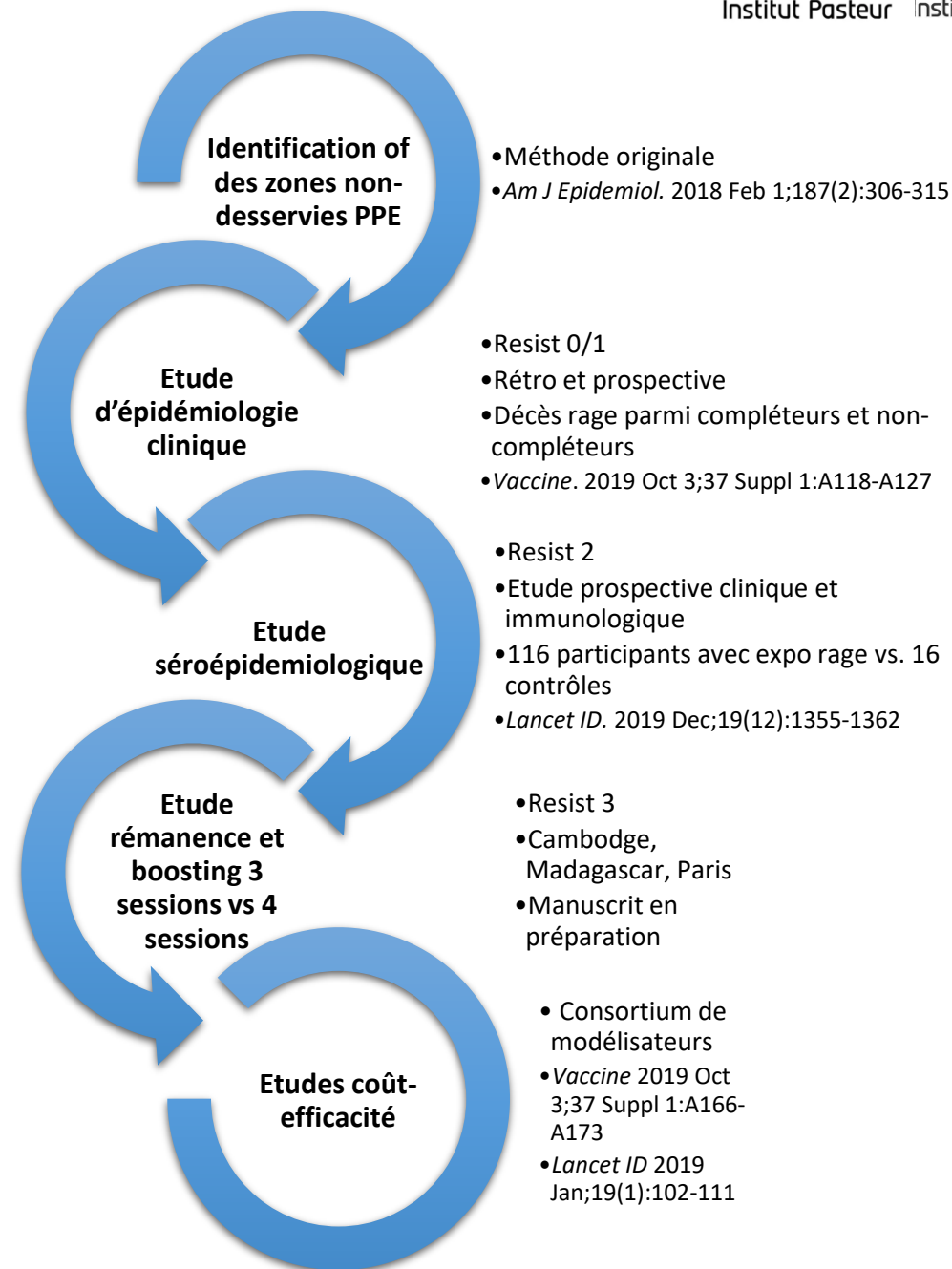
- TVB, garçon de 9 ans résidant dans la province de Kandal, Cambodge
- Visite à sa grand-mère à Chbar Ampov II, quartier de Phnom Penh
- Le 7/4/2011 :
 - Morsure sévère à la tête par le chien d'un voisin
 - Plaie lavée et suturée à l'hôpital
- Le 8/4/2011:
 - PPE intradermale
 - Chien testé positif
- Immunoglobulines antirabiques le 11/04/2011
- Décédé le 27/04/2011 (J₂₀, avant la 4^e 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'Institut Pasteur du Cambodge
 - En coopération très étroite avec l'équipe d'Hervé Bourhy, Institut Pasteur Paris
- Autres études en cours (RESIST-3)
 - Avec Pasteur Paris et Pasteur Madagascar.





RESIST-3

- Réponse post-booster au Cambodge, Madagascar
- En comparant:
 - 3 sessions sur 1 semaine (protocole IPC)
 - vs. 4 sessions sur 1 mois (protocole TRC)
- A Mars 2024: tests terminés, analyse données en cours
- Tous les RFFIT post booster montrent une réponse $> 0,5$ UI/ml

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
 - pop. 3 Mds

Vaccination intradermale

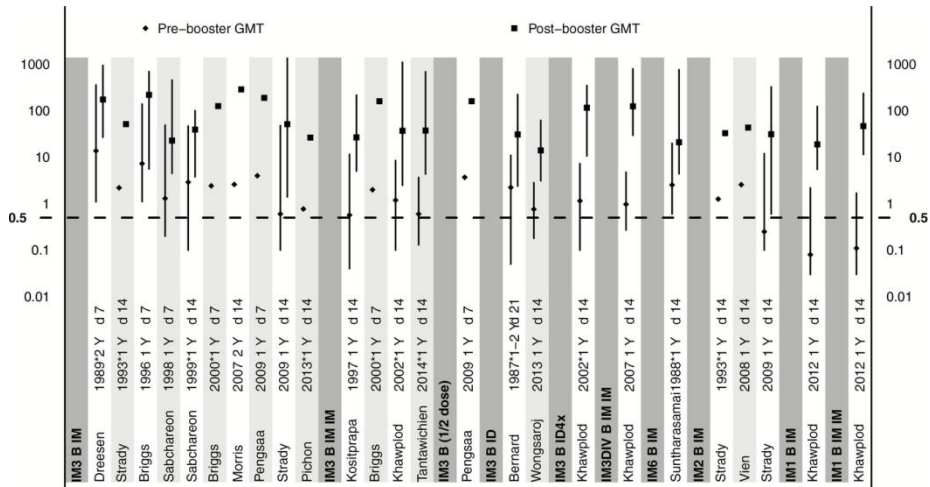
- « Peau d'orange »
- Sites de drainage lymphatique
- A distance du site d'injection des Immunoglobulines (sinon inactivation d'antigène)



(Source: http://www.who.int/rabies/en/WHO_guide_rabies_pre_post_exp_treat_humans.pdf)

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

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



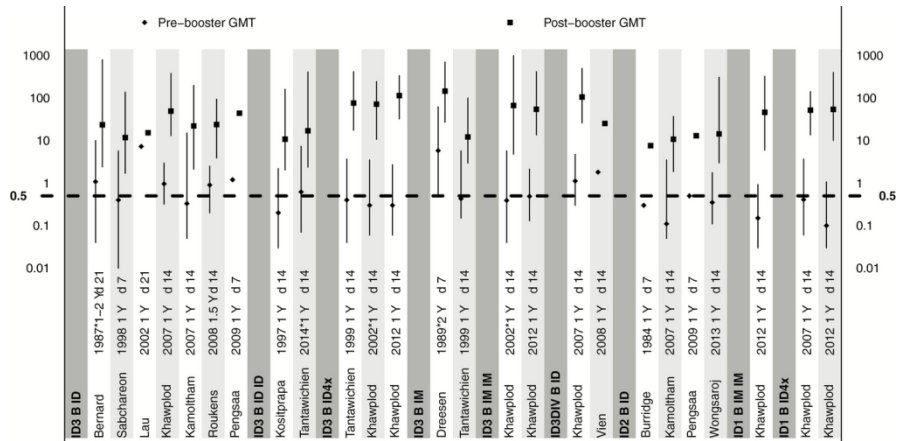
• OMS:

- Si vaccination ≤ 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 anamnестique cellulaire T et B +++
- 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 »

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



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://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 « local » en France, mais +++ pour chauve-souris
- Par voie IM Zagreb ou Essen modifié en France
- 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 3-sessions/1 semaine et autres plus longs
- 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

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 !

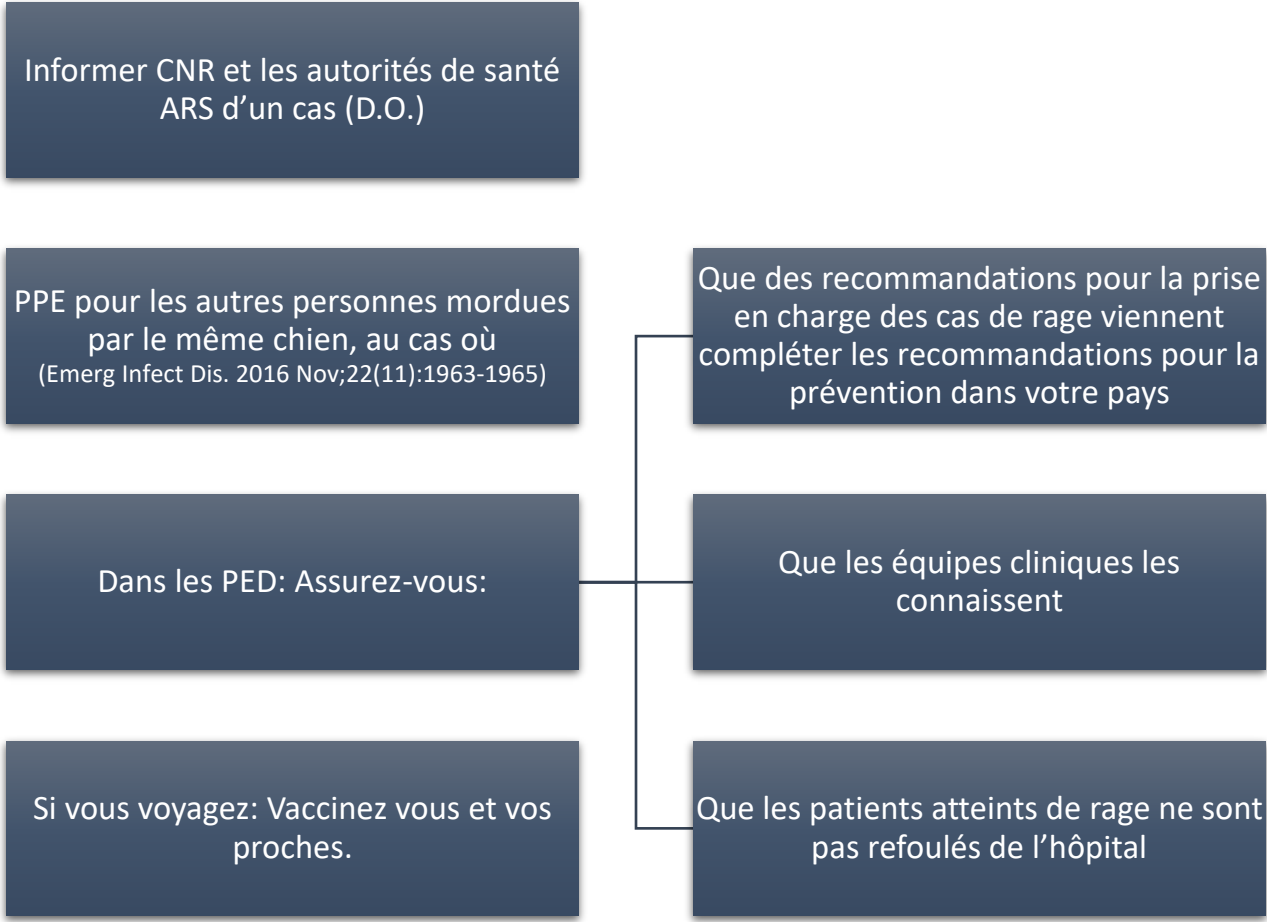
Ne PAS ramener de chiots ou chatons de zones d'enzootie

Problème des meutes de chiens errants

Jogging/marche?
Avec un bâton.

Aspects particuliers des vétérinaires ou spéléologues (ou militaires)

A faire si cas suspect



Post-scriptum

- La recherche qui impacte les populations peut être:
 - Assez simple (zones rurales)
 - Pas trop coûteuse (rage = NTD)
 - Pas trop technique
- Mais:
 - « Real-World Evidence »
 - Bien identifier le besoin, la question
 - Bien réfléchir à une méthodologie, simple et robuste
 - Saisir les opportunités (données, situations)
 - Respecter scrupuleusement les bonnes pratiques cliniques/éthiques
 - Embarquer un épidémiologiste (et de bons virologues) ...



“We have no money, so we shall have to think”

- Ernest Rutherford, 1871-1937

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 (H. Bourhy & Co.)

Dans le passé:

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

សូមអរគុណ



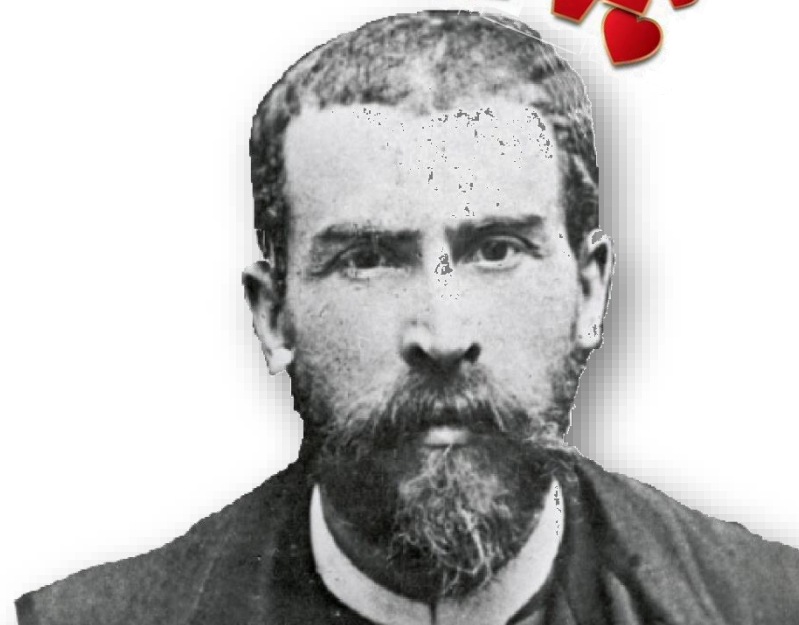
Merci de votre attention

Dr. Arnaud Tarantola

Médecin Epidémiologiste

arnaud.tarantola@santepubliquefrance.fr

LOVE

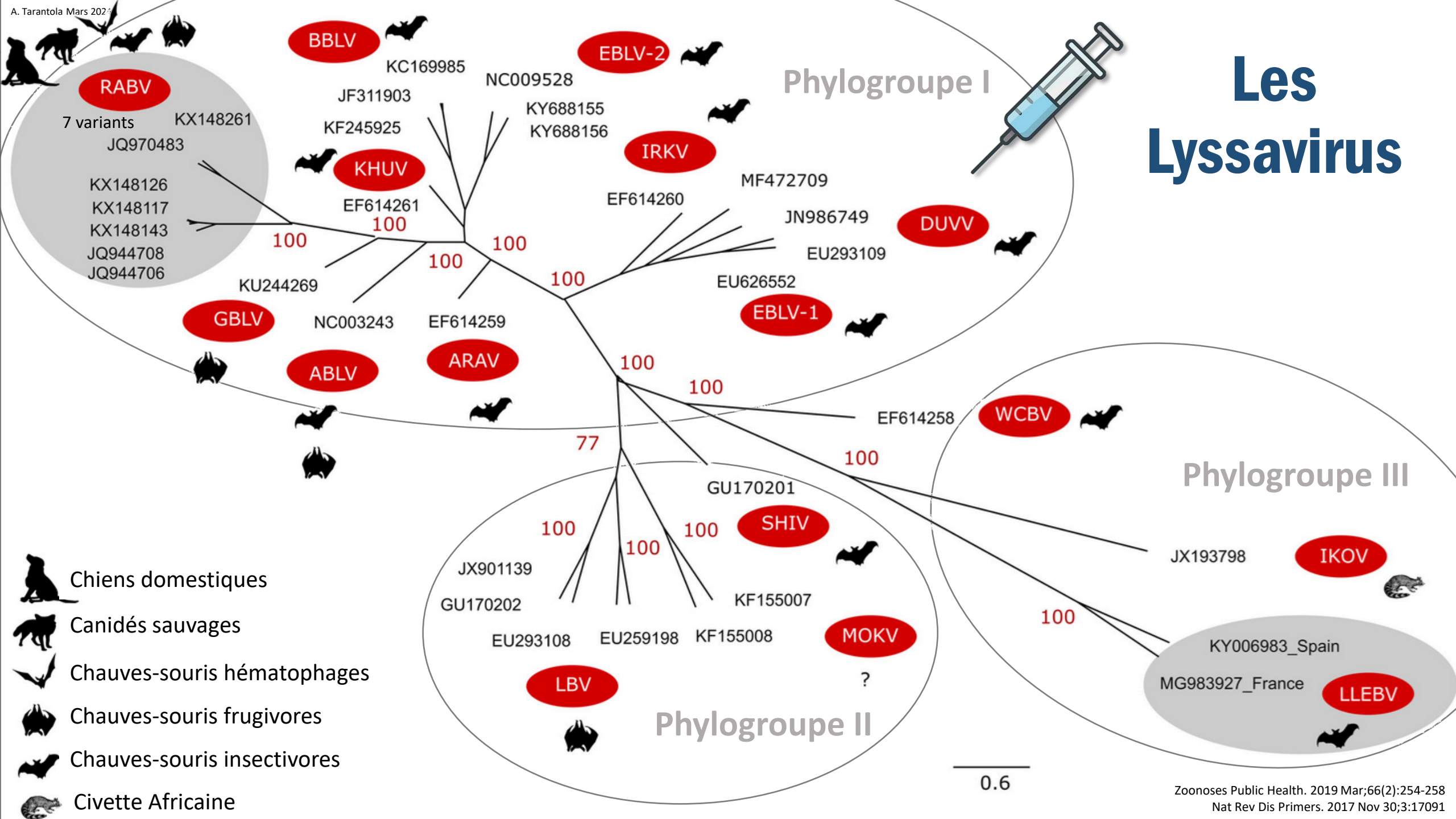


Pierre Paul Emile Roux (1853-1933), inventeur du vaccin, ca. 1889

(© Institut Pasteur – Musée Pasteur)

Diapositives supplémentaires

Les Lyssavirus



Australian bat
lyssavirus (ABLV)

Bokeloh (BBLV)

Duvenhage (DUVV)

European bat
lyssavirus type 1
(EBLV-1)

European bat
lyssavirus type 2
(EBLV-2)

Ikoma (IKOV)

Irkut (IRKV)

Khujand (KHUV)

Lagos bat virus (LBV)

Mokola virus (MOKV)

Rabies virus (RABV)
(prototypical)

Shimoni bat virus
(SHIBV)

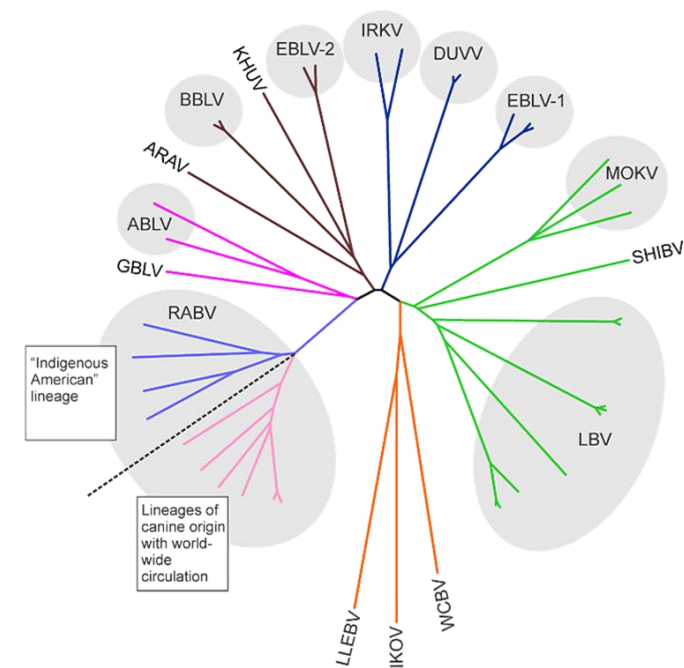
West Caucasian Bat
virus (WCBV)


Lleida bat lyssavirus
(LLEBV)

Gannoruwa bat
lyssavirus (GBLV)

Protection contre les autres lyssavirus

- Ordre *Mononegavirales*, famille *Rhabdoviridae*, Genre *Lyssavirus*...
- A ce jour:
 - Total de 16 espèces, dont le virus rabique (RABV)
 - 7 associés à des syndromes rabiques chez l'homme
- Vaccin anti-RABV:
 - Protection croisée avec l'European et l'Australian Bat Lyssavirus et lyssavirus Asiatiques appartenant au Phylogroupe II.
 - Cette protection croisée contre les virus des Phylogroupes II, III et IV est peut-être faible.
 - Mais vaccination néanmoins recommandée pour les chercheurs et les visiteurs de grottes à chauve-souris



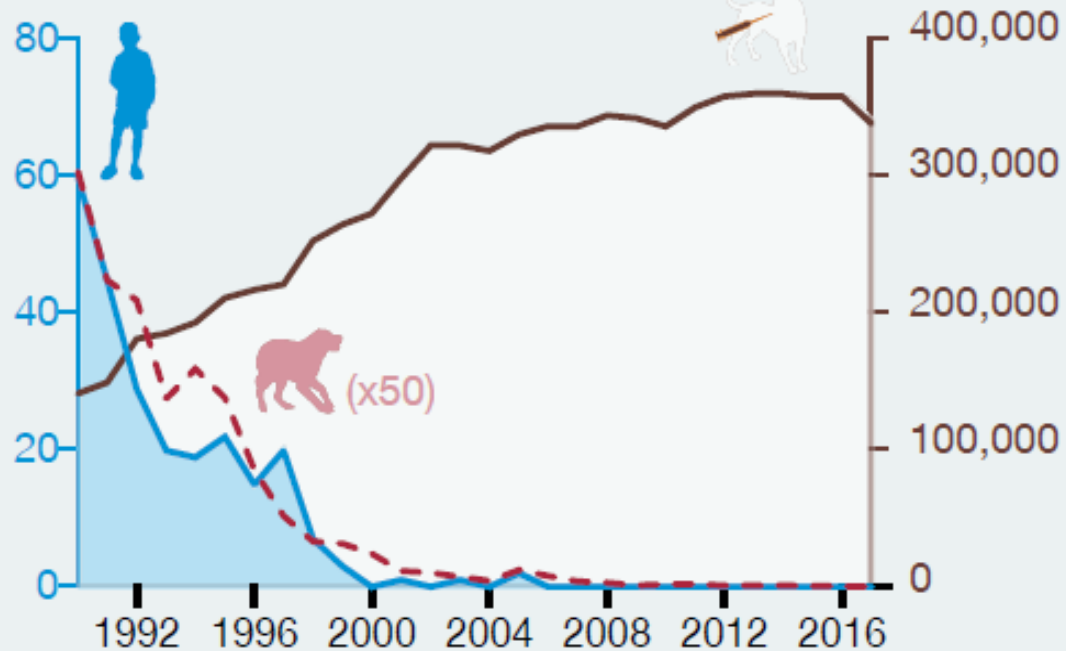


Dog vaccination stops rabies transmission from dogs to humans

Rabies cases
per year in
human & dogs

Mexico

Vaccination
of dogs



Rabies cases
per year

Sri Lanka

Vaccination
of dogs + PEP

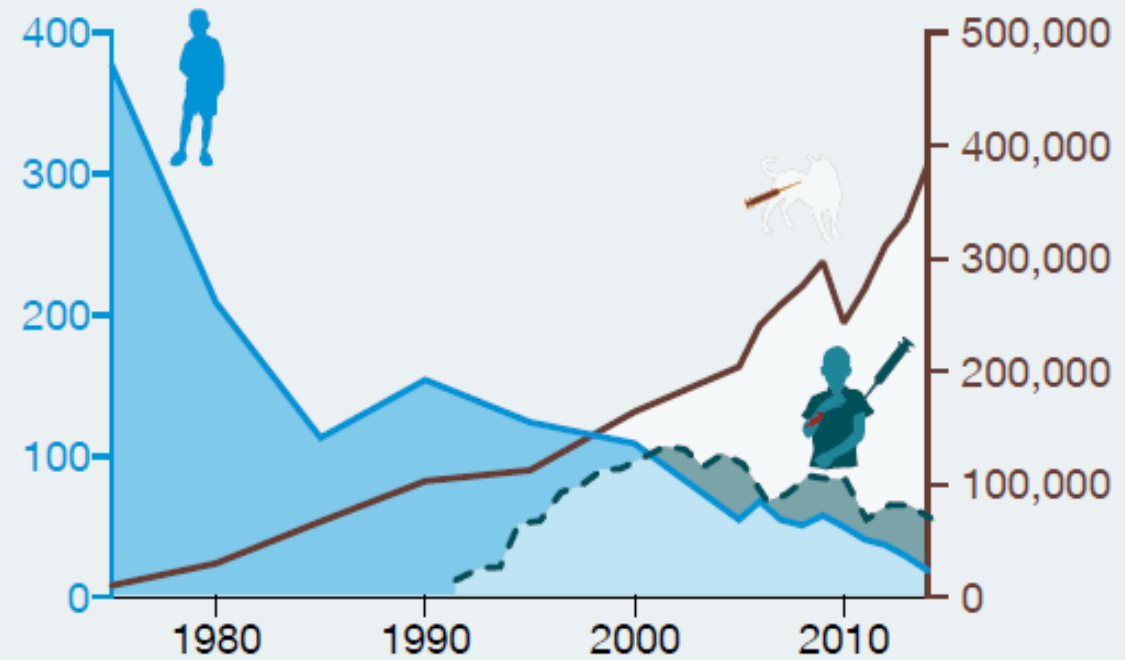


Figure 4. The knowledge, tools and technology to eliminate human rabies deaths are available and proven to work

Les chauve-souris

- >1200 (>21%) des 5487 espèces de mammifères
 - Insectivores
 - Frugivores
 - Hematophages
- 1951 : 1er cas documenté de rage humaine après morsure de chauve-souris
- Reservoir de 14/16 Lyssaviruses associés (sauf Mokola et Ikoma)
- RABV que chez les C-S du Nouveau-Monde, pas de l'Ancien Monde
- Les C-S sont malades de la rage → Réservoir grâce à...
 - Aérosolisation?
 - Le nombre gigantesque d'individus?



Science. 2008 Oct 10;322(5899):225-30

Baynard, Ashley C.; Hayman, D.; Johnson, N.; McElhinney, L.; Fooks, A.R. (2011). "Bats and Lyssaviruses". I

n Jackson, Alan C. Research Advances in Rabies. Advances in Virus Research 79. Elsevier

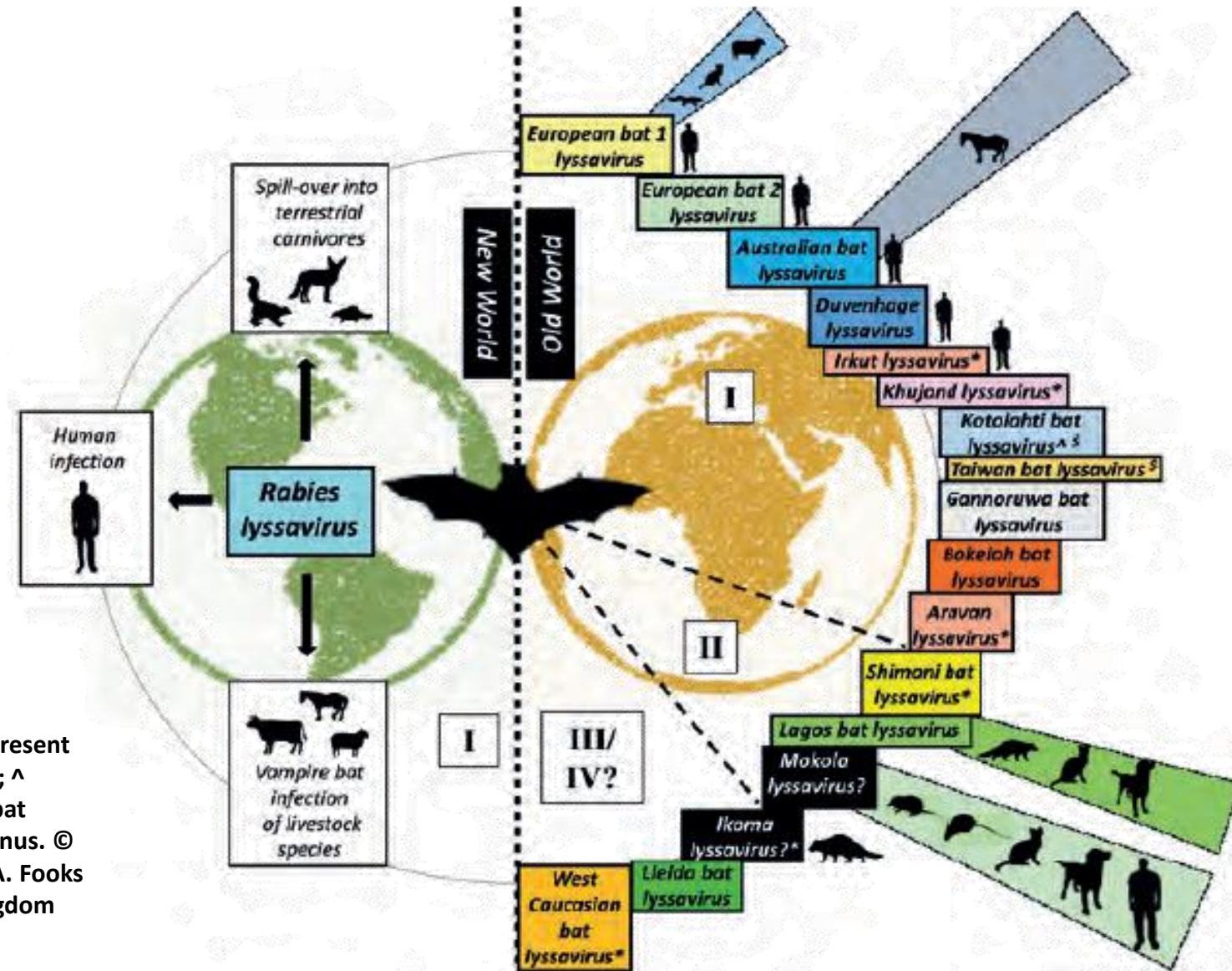
Proc Soc Exp Biol Med 1955; 89:94-96.

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1972; 21 (6): 959-963

Diversité des Lyssavirus chez les chauve-souris

- Seulement RABV dans le Nouveau Monde
- RABV aussi dans l'Ancien Monde, associé aux lyssavirus des C-S dans des hôtes spécifiques.

Roman numerals refer to antigenic phylogroups. Pictograms represent spillover events where reported. * Denotes single isolation only; ^ represents no isolate available; ? No reported association with bat species; and § Not yet classified by ICTV within the lyssavirus genus. © Crown Copyright, 2018. Used with the permission of Professor A. Fooks and Dr A. Banyard, Animal and Plant Health Agency, United Kingdom



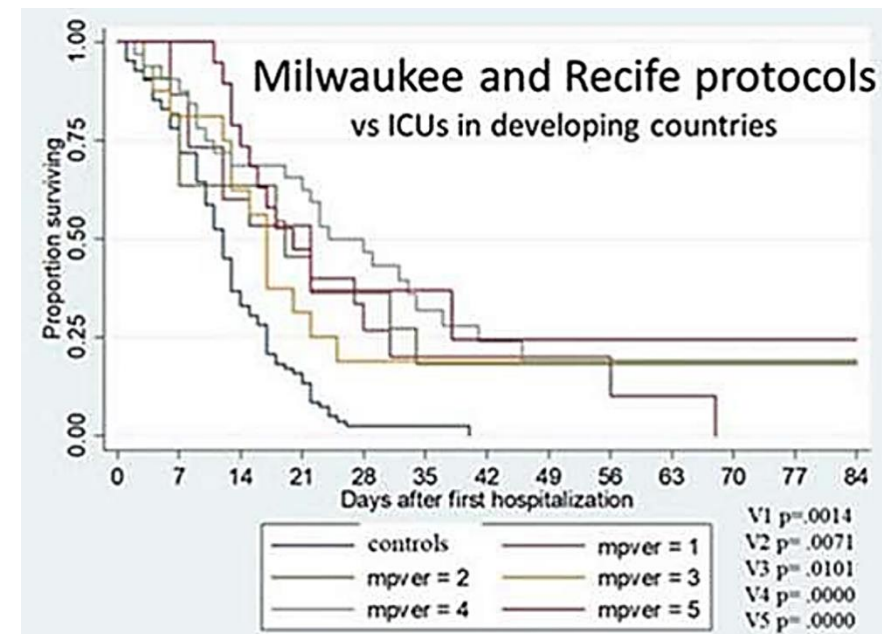
Signes prodromiques chez les patients atteints de rage

- 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

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	http://refbooks.msf.org/msf_docs/en/clinical_guide/cg_en.pdf https://fr.scribd.com/doc/60014053/Calculating-Drip-Rate	http://refbooks.msf.org/msf_docs/en/clinical_guide/cg_en.pdf http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17078e/s17078e.pdf	https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25804 http://www.who.int/entity/selection_medicines/committees/expert/18/applications/1_3_midazolam.pdf?ua=1 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://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)