



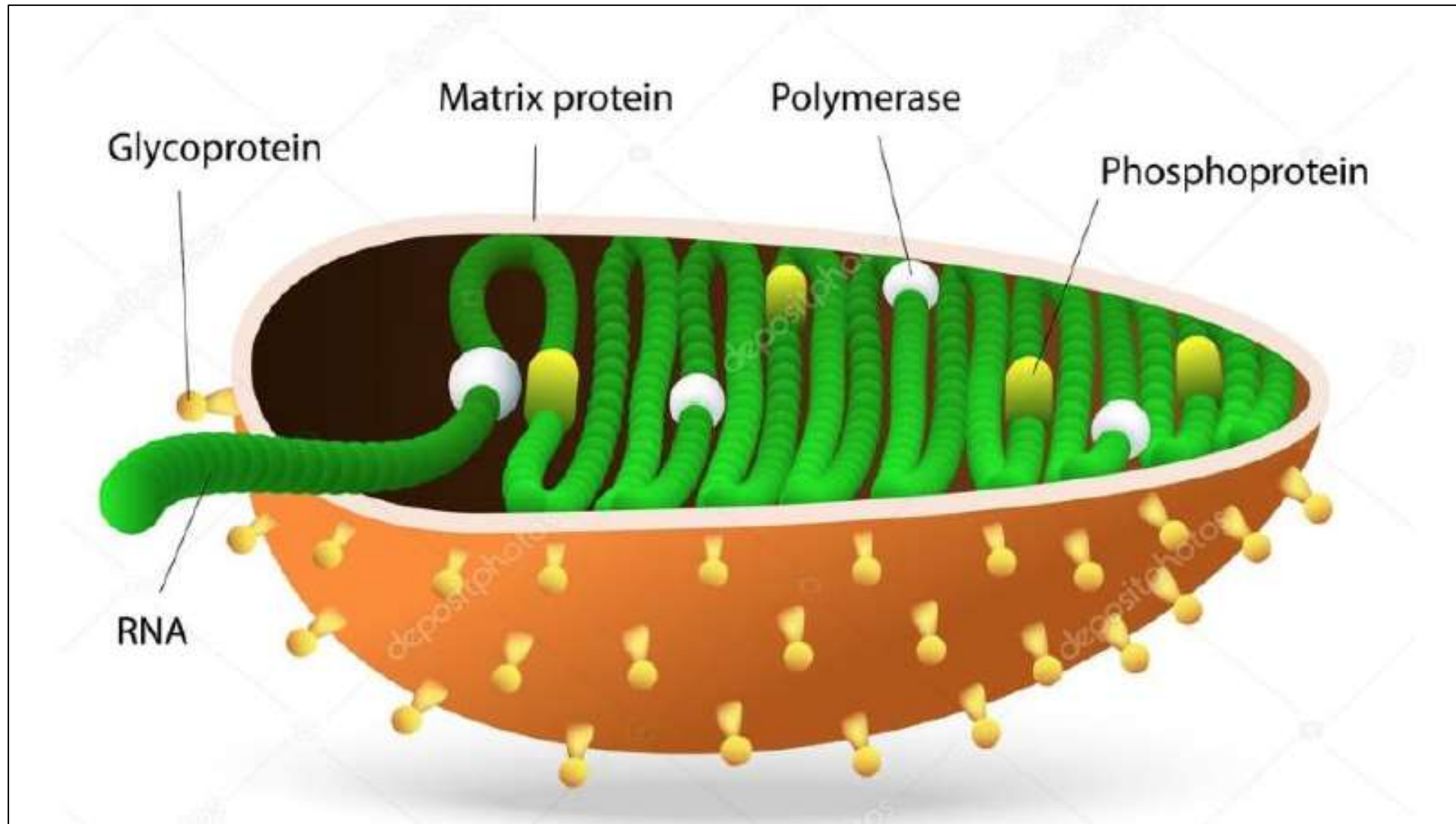
La prophylaxie antirabique

Mohammed Bouskraoui
mo.bouskraoui@uca.ma



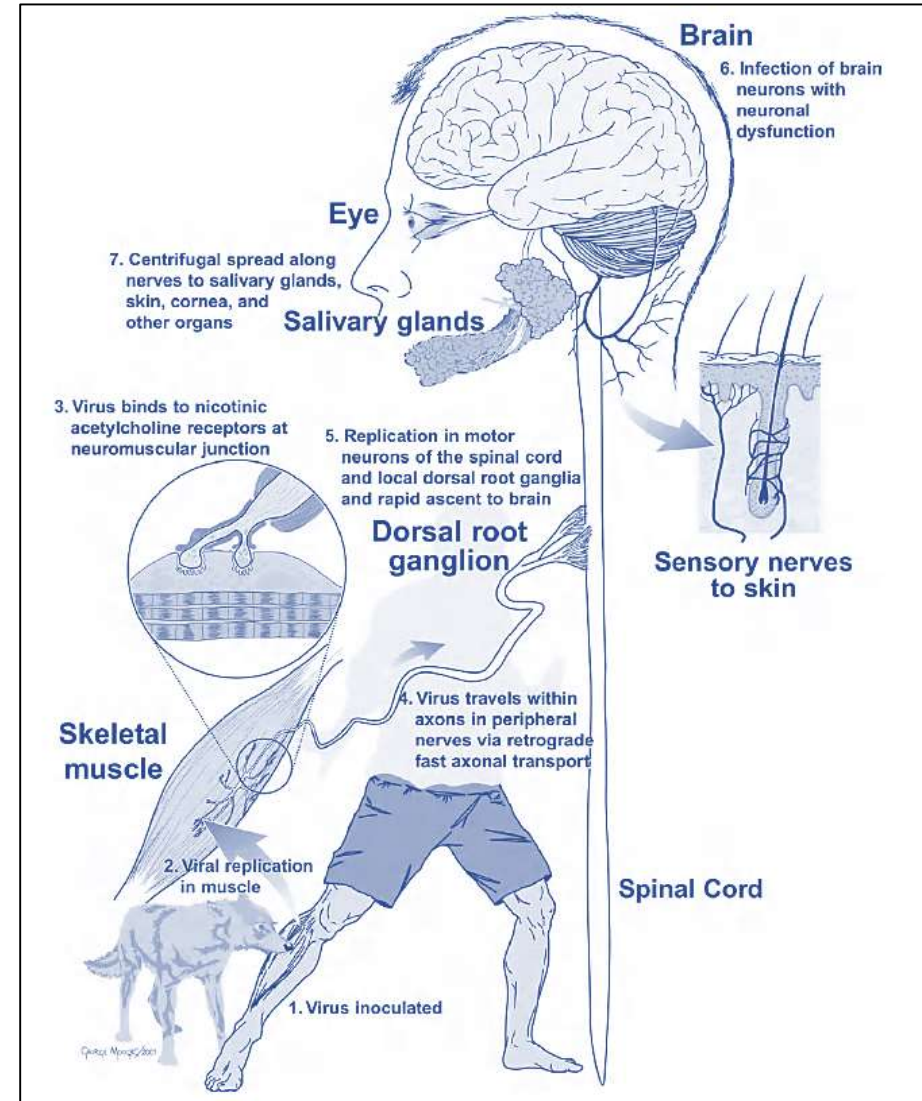
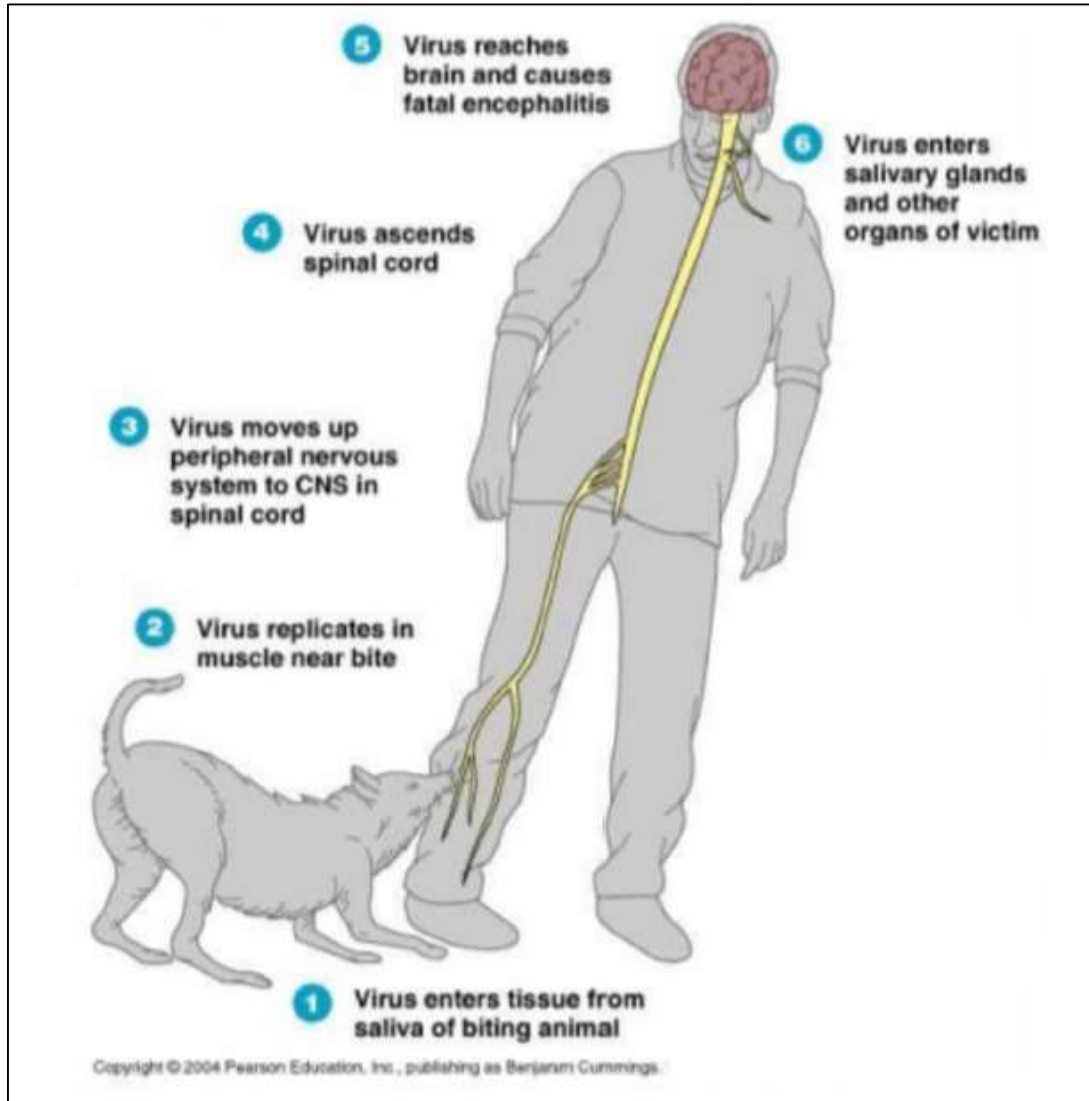
كلية الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Structure du virus de la rage

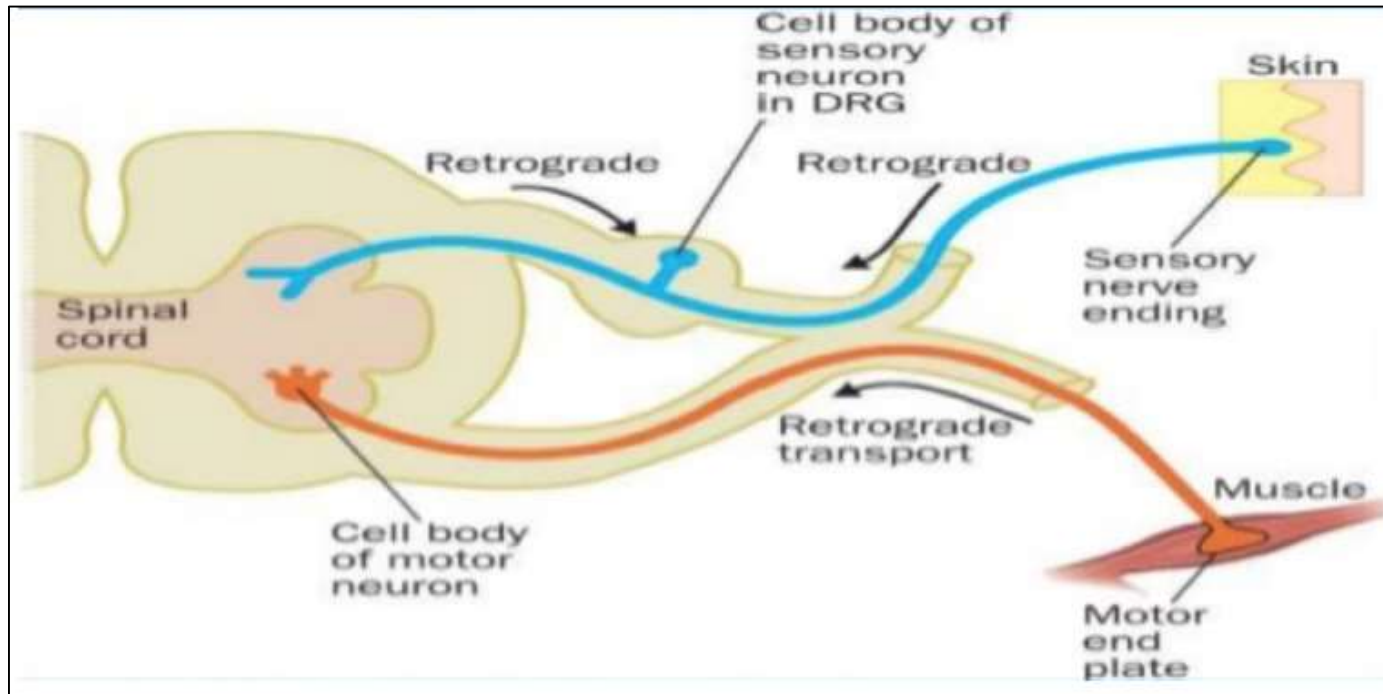


(source génome du virus de la rage (source : microbes-edu.org))

Physiopathologie de la rage

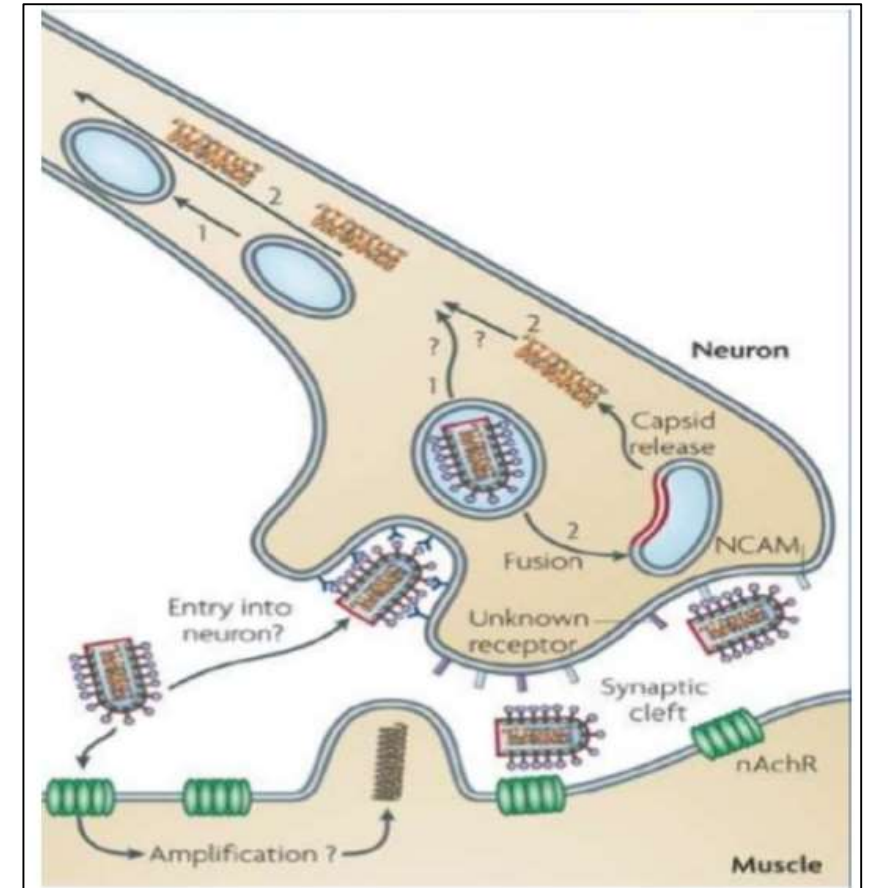


Invasion centripète du virus jusqu'au système nerveux central



(source : Nature.com)

Pénétration du virus de la rage dans le système nerveux périphérique



(source : Nature.com)

Rage : Risques de transmission et incubation

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

Transmission inconstante, avec un risque variable

Transmission selon le site anatomique dans 3 publications



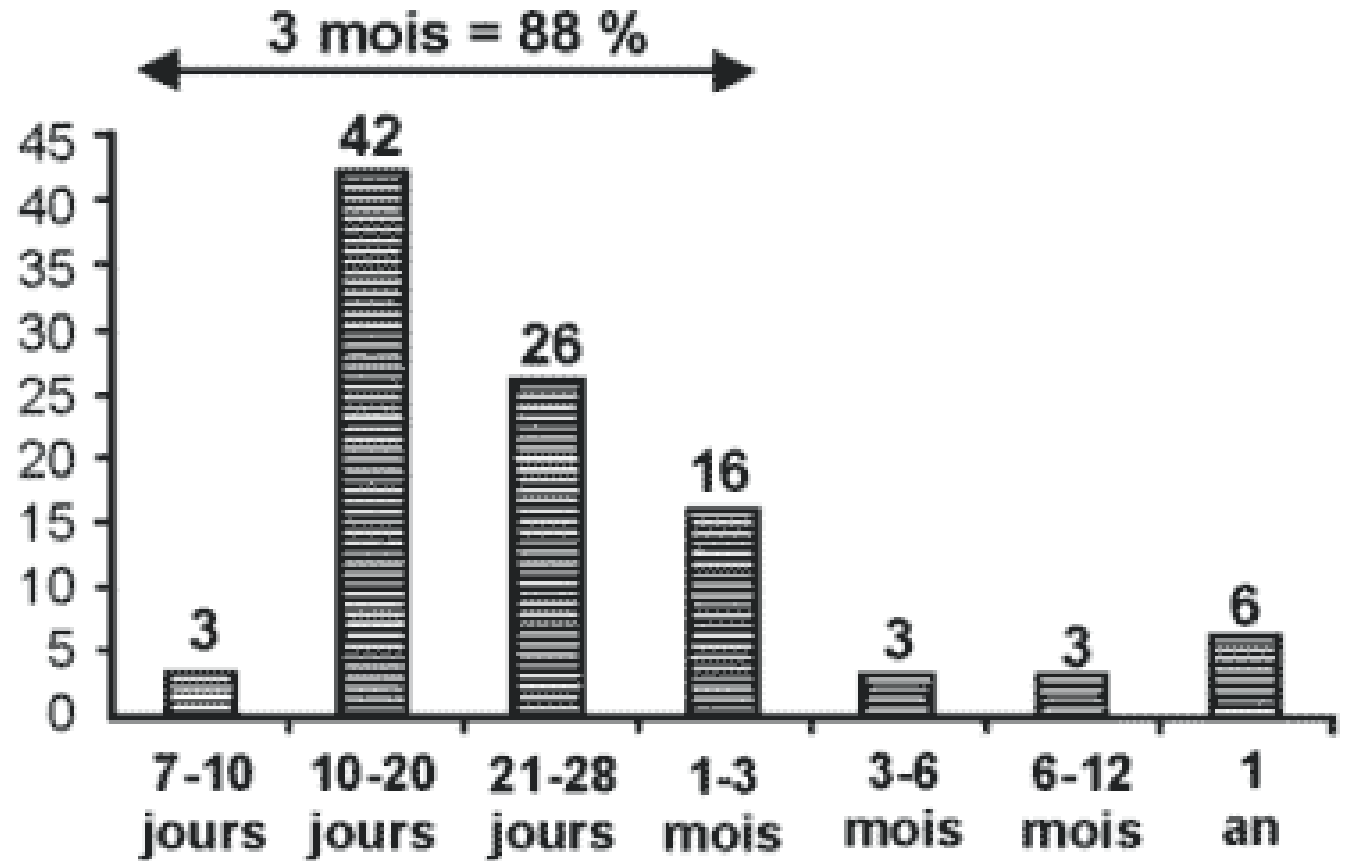
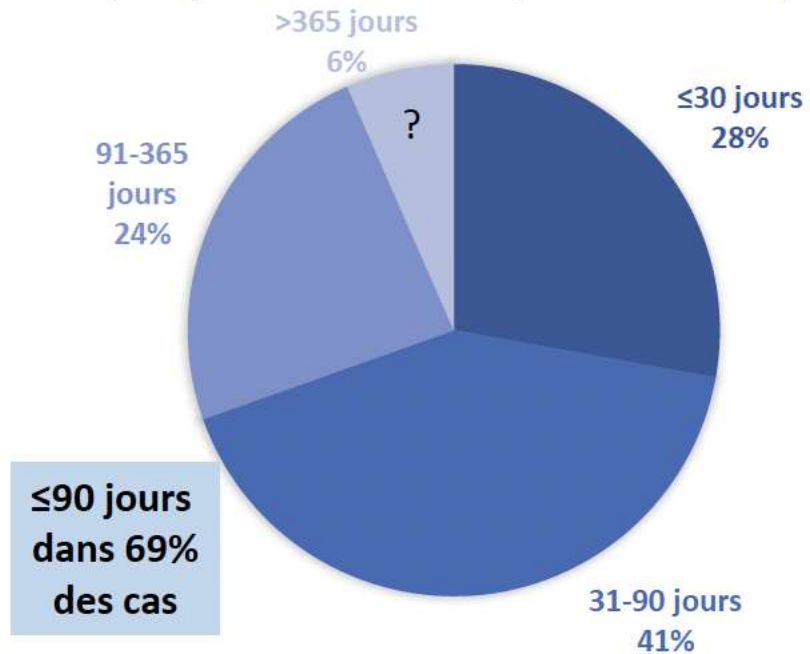
Area	Babes	Sitthi-Amorn	Cleveland
Tête/cou	88%	100%	30-60%
Bras	30%	100%	15-40%
Main	67%	100%	15-40%
Doigts	ND	ND	15-40%
Genitales	ND	ND	15-40%
Tronc	31%	NA	0-10%
Jambe	21%	0%	0-10%
Pied	21%	0%	0-10%

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

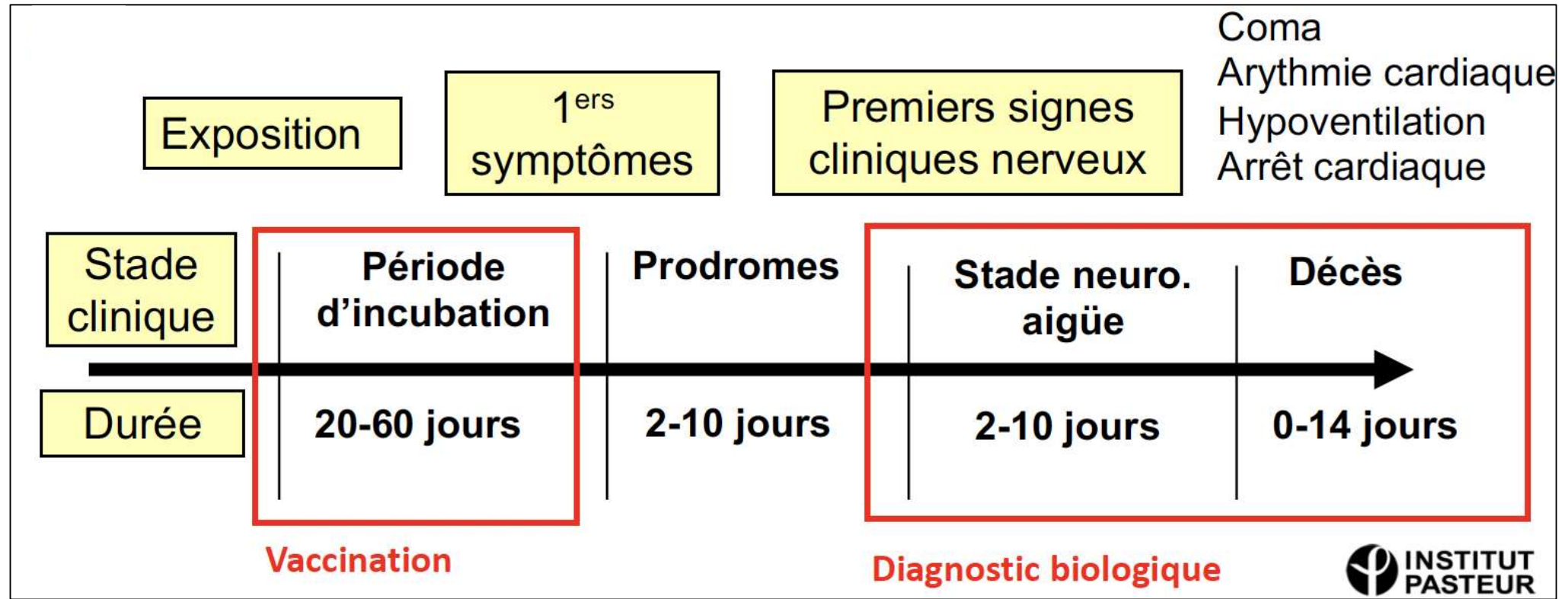
Rage : Risques de transmission et incubation

Période d'incubation

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



Rage: aspects cliniques chez l'humain



Rage encéphalitique (« rage furieuse ») ~80%

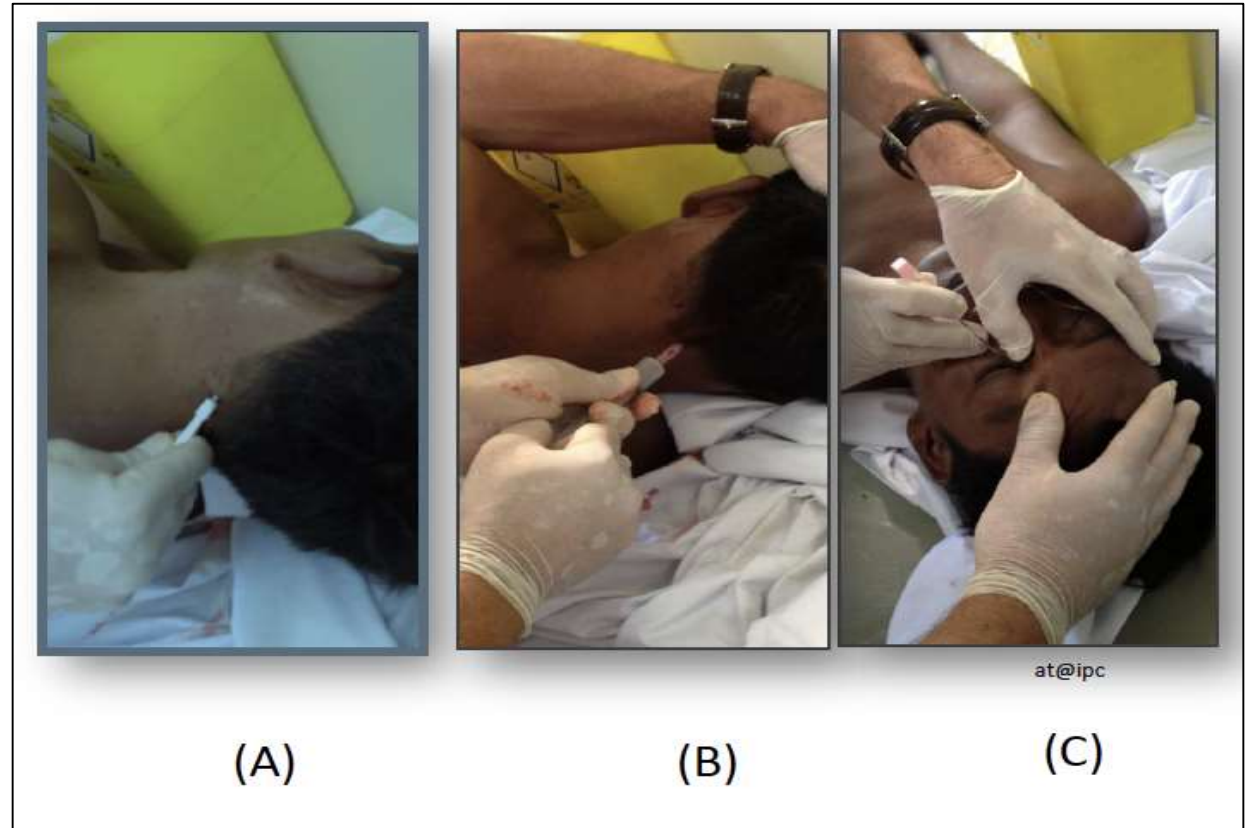
- Atteinte tronc cérébral, Hippocampe du lobe temporal
- Agitation et crises intermittentes
- Hydrophobie pathognomonique mais inconstante

Rage paralytique (« rage tranquille ») ~20%

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

Confirmation du diagnostic de la rage chez l'homme

- Pre-mortem :
 - RT-PCR sur follicules (A), salive, LCR, urines ...
 - Biopsie de la peau
- Post-mortem :
 - Immunofluorescence directe sur prélèvement cerveau



Diagnostiques différentiels

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

Prévention de la rage chez l'homme

```
graph TD; A[Prévention de la rage chez l'homme] --> B[Prophylaxie de pré-exposition (PrEP) : Vaccination préventive]; A --> C[Prophylaxie de post-exposition (PEP) : Vaccination après exposition]; A --> D[Prévention des morsures];
```

Prophylaxie de pré-
exposition (PrEP) :
Vaccination préventive

Prophylaxie de post-
exposition (PEP) :
Vaccination après
exposition

Prévention
des morsures

Vaccination contre la rage
Produits biologiques


```
graph TD; A[Vaccination contre la rage  
Produits biologiques] --> B[Vaccins antirabiques :  
Utilisation en PrEP et PEP  
(produits identiques)]; A --> C[Sérothérapie :  
Immunoglobulines  
antirabiques (RIG, AcMos)];
```

Vaccins antirabiques :
Utilisation en PrEP et PEP
(produits identiques)

Sérothérapie :
Immunoglobulines
antirabiques (RIG, AcMos)

Prophylaxie de post-exposition (PEP) et de pré-exposition (PrEP)

2018, 93, 201–220 No 16

 **World Health Organization**
Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

20 APRIL 2018, 93th YEAR / 20 AVRIL 2018, 93^e ANNÉE
No 16, 2018, 93, 201–220
<http://www.who.int/wer>

Contents **Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018** **Vaccins antirabiques: Note de synthèse de l'OMS – avril 2018**

201 Rabies vaccines: WHO position

- Révision des recommandations internationales et nationales récentes
- Nouvelles recommandations **OMS**, 2018 suite au groupe
- SAGE octobre 2017

Prophylaxie pré-expositionnelle de la rage :

Qui vacciner ?

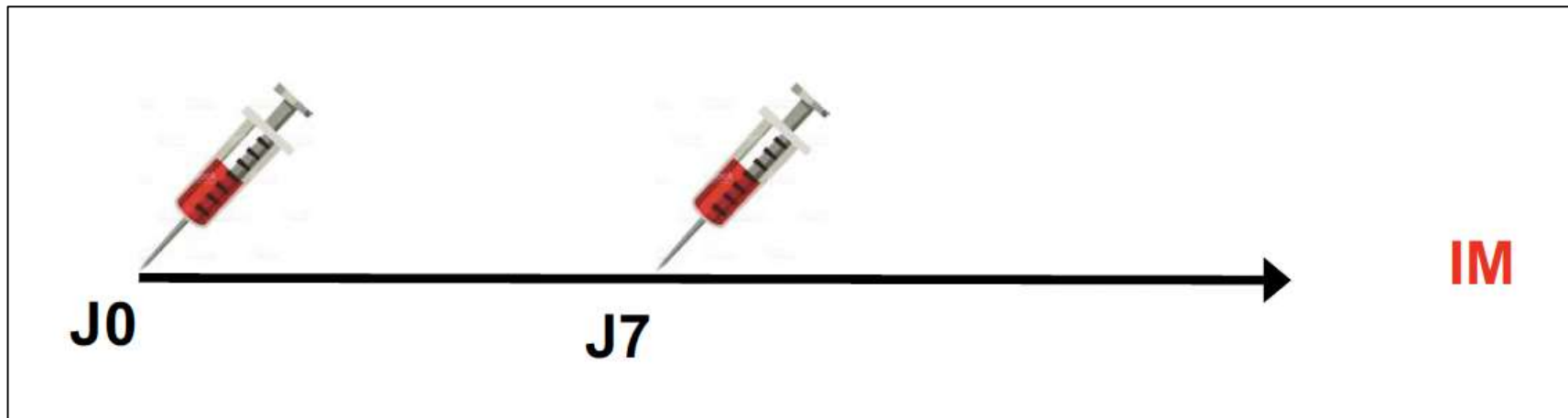
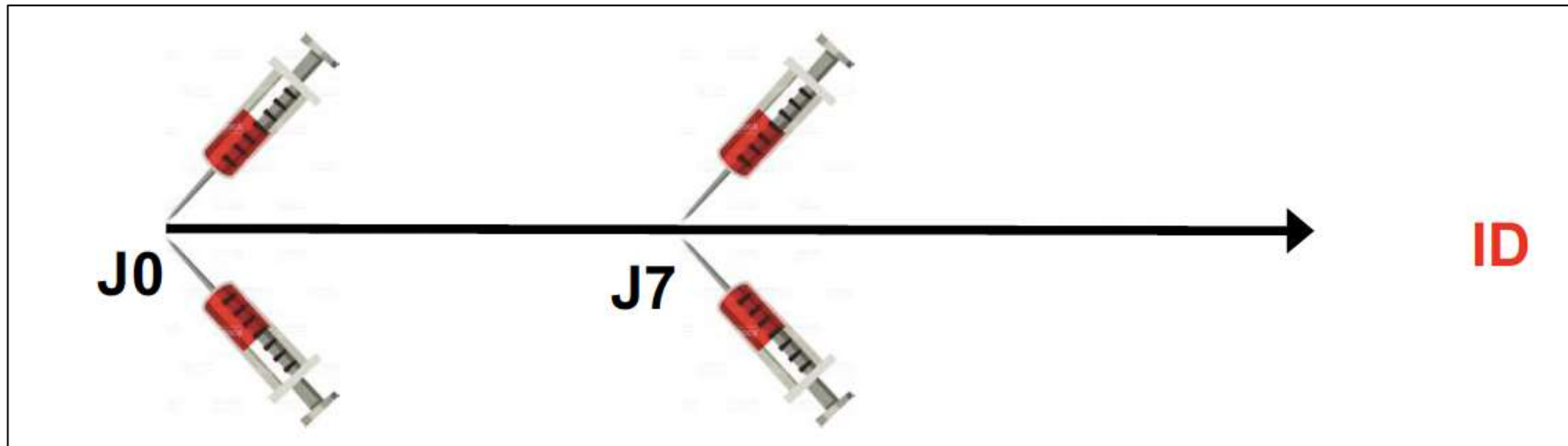
Primo-vaccination J0, J7 et J21-28		
Risque d'exposition		
Personnel de laboratoire	Vétérinaire, amateurs de chauve-souris	Voyageurs en zone endémique
<ul style="list-style-type: none">- Primovaccination + rappel à 12 mois- Sérologie après vacc. + tous les 6 mois- Rappel si anticorps bas	<ul style="list-style-type: none">- Primovaccination + rappel à 12 mois- Sérologie tous les 2-10 ans ou rappel tous les 2-5 ans- Rappel si anticorps bas	<ul style="list-style-type: none">- Primovaccination + rappel si risque d'exposition dès 12 mois puis stop

Vaccination pré-expositionnelle contre la rage : indications, réalisation et contrôle de l'efficacité, adapté de l'OMS.

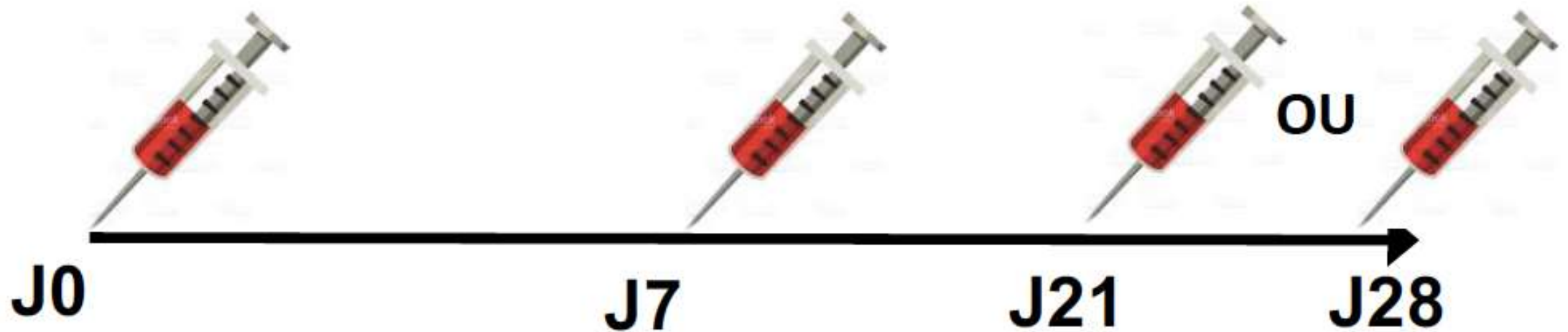
Personnes concernées	Niveau de risque et type d'exposition	Vaccins et contrôles sérologiques
Personnel des laboratoires de recherche, de production et de diagnostic	Risque élevé ; exposition à l'insu du sujet (aérosol)	Primo-vaccination ^a plus rappel à 12 mois Contrôles sérologiques 2 semaines après les 2 ^e et 3 ^e doses ^b . Contrôles sérologiques tous les 1–2 ans et rappel si le titre d'anticorps neutralisants est <0,5 UI/ml.
Personnes potentiellement exposées dans le cadre de leur travail ou de leurs loisirs en zones enzootiques	Risque moyen ; exposition qui peut être identifiée (morsure, accident) ou passant inaperçue	Primo-vaccination ^a plus rappel à 12 mois Contrôles sérologiques 2 semaines après les 2 ^e et 3 ^e doses ^b . Contrôles sérologiques tous les 2 ans et rappel si le titre d'anticorps neutralisants est <0,5 UI/ml.
Vétérinaires, amateurs de chauve-souris	Risque faible ; exposition identifiable la plupart du temps, rarement inaperçue (chauve-souris)	Primo-vaccination ^a plus rappel à 12 mois Contrôles sérologiques tous les 5 ans et rappel si le titre d'anticorps neutralisants est <0,5 UI/ml.
Voyages^d ou séjours de longue durée en zones enzootiques^d	Risque faible ; exposition identifiable la plupart du temps, rarement inaperçue (chauve-souris)	Primo-vaccination ^a plus rappel à 12 mois ^c ou plus tard ^c . Pas de contrôles sérologiques.
Reste de la population	Risque minime (voisin de zéro)	Aucun

Prophylaxie de pré-exposition (PrEP)

Protocoles de PrEP (OMS, 2018)

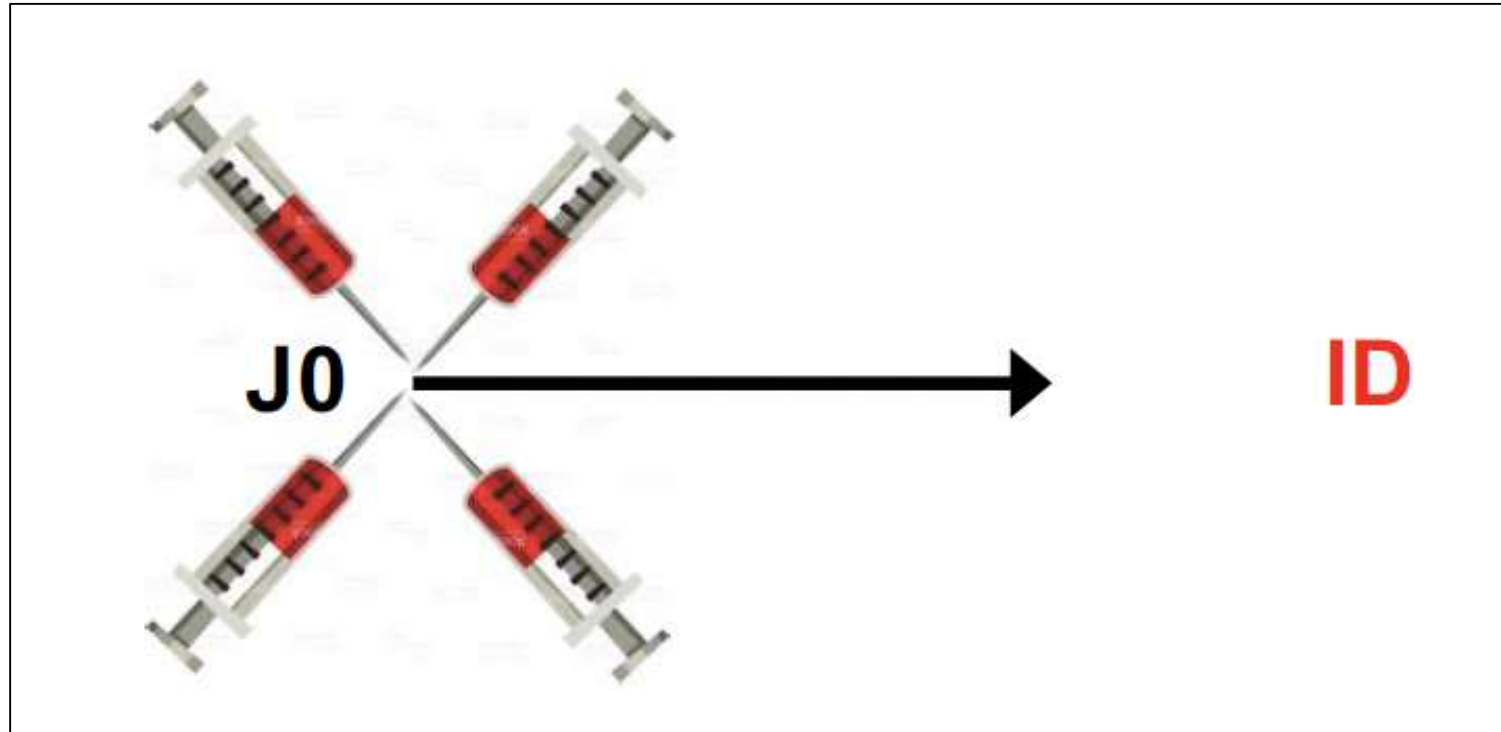


Prophylaxie de pré-exposition (PrEP) Protocoles de PrEP: Applicables en France



Prophylaxie de pré-exposition (PrEP)

Protocoles de PrEP (OMS, 2018)



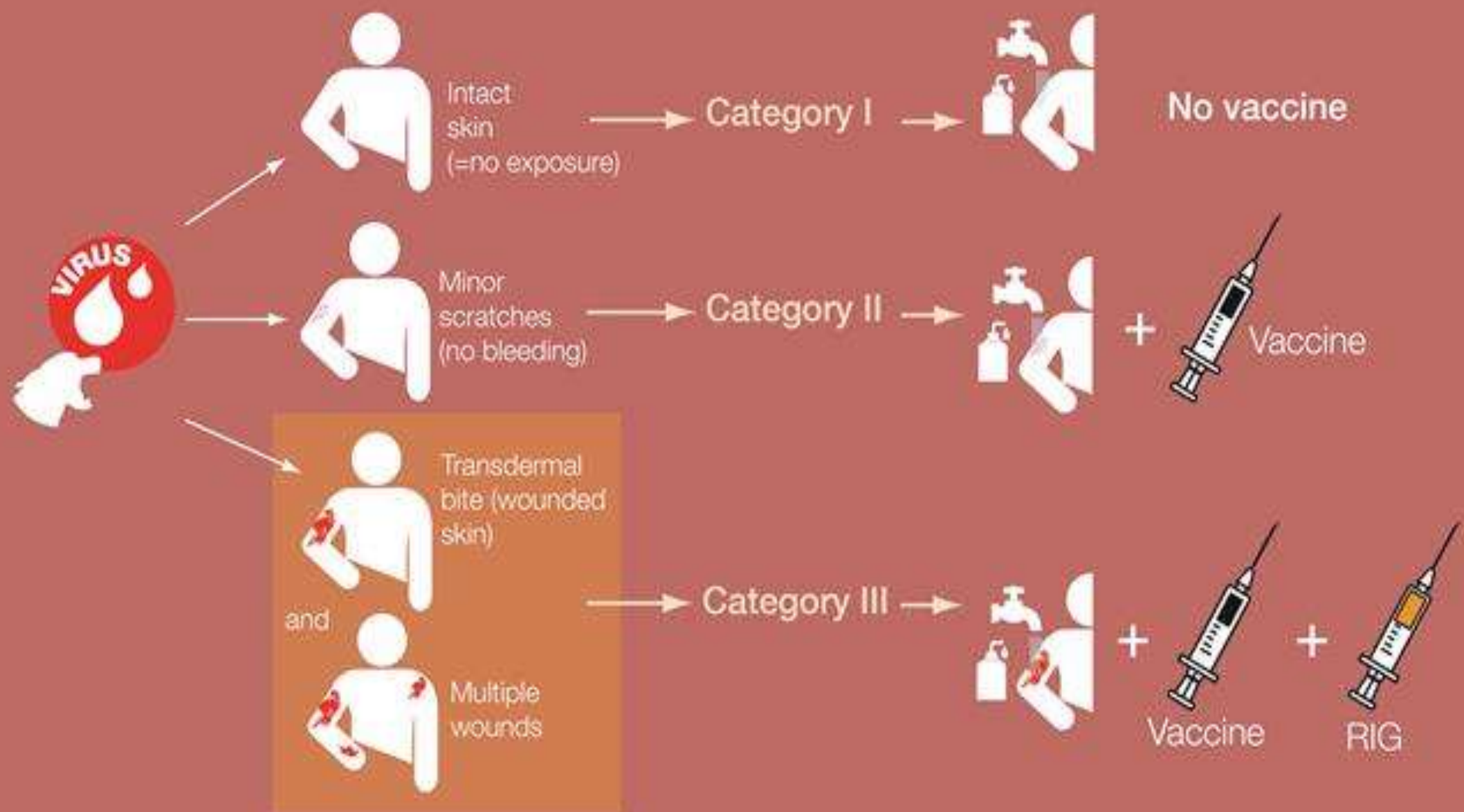
- Mais précautions OMS : Pas considéré comme protocole complet
- Nécessite 2^{ème} dose le plus tôt possible
- (< 1 an), sinon PEP complet (+Ig) si exposition

Prophylaxie de post-exposition (PEP)

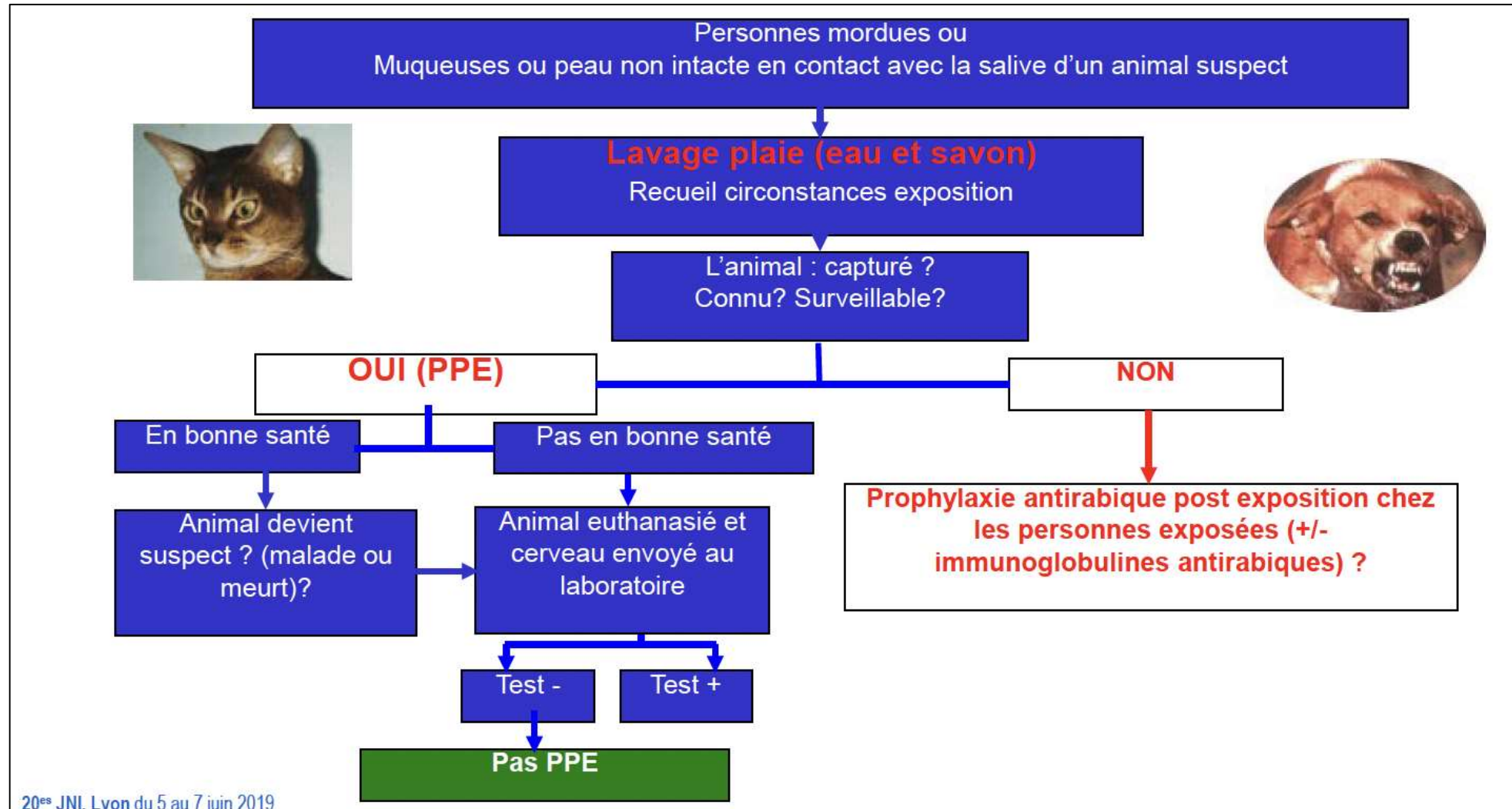
Classification des expositions après exposition à un animal suspect de rage

Catégorie	Description	Décision
1	Toucher ou nourrir un animal Léchage sur peau intacte	Aucune prophylaxie (si anamnèse fiable)
2	Mordillage d'une peau nue Griffures bénignes ou abrasions sans saignement	Vaccination antirabique
3	Griffure(s) ou morsure(s) ayant traversée(s) la peau Contamination des muqueuses avec de la salive après léchage Léchage sur plaie Morsure(s) ou griffure(s) de chauve-souris	Vaccination antirabique + sérothérapie (RIG)

POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS



Décision thérapeutique chez l'homme en fonction de la surveillance vétérinaire (OMS, zones d'enzootie)



Traitement local non spécifique

Indispensable

- Nettoyage minutieux de la plaie à l'eau savonneuse, 15 minutes, rinçage à l'eau pure, séchage
- Antiseptique iodée ou chloré
- Parage de la plaie, suture si préjudice esthétique ou fonctionnel
- Vérification statut tétanos
- Antibioprophylaxie



Traitement local non spécifique

Antibioprophylaxie

Principaux agents pathogènes transmis par morsure animale (ePILLY trop 2016)			
Agent pathogène	Maladie transmise	Animal vecteur	Traitement
<i>Pasteurella multocida</i>	Pasteurellose	Canidés, félidés...	Amoxicilline
<i>Bartonella henselae</i>	Maladie des griffes du chat	Chat	Azithromycine
<i>Spirillum minus</i>	Sodoku	Rat	Amoxicilline
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	Streptobacillose	Rat	Amoxicilline
<i>Leptospira</i> spp.	Leptospirose	Rongeurs	Amoxicilline
<i>Bacillus anthracis</i>	Charbon	Moutons, bovins	Doxycycline
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Erysipéloïde (rouget du porc)	Porc, poissons	Amoxicilline
<i>Francisella tularensis</i>	Tularémie	Lièvre, lapin et arthropodes	Doxycycline
<i>Lyssavirus</i>	Rage	Canidés, félidés Chauve-souris et autres mammifères	Vaccin +/- sérum

**Prophylaxie de post-exposition (PEP)
Protocoles de PEP (OMS, 2018) :
patient immunisé (PrEF, ancienne PEP)**

- Protocoles simplifiés et accélérés
- Pas de nécessité d'administrer des RIG
- Si nouvelle exposition, aucune PEP n'est conseillée

Choix du schéma PEP contre la rage après une vaccination PrEP complète dans le passé

CHOIX DU SCHEMA PEP ANTIRABIQUE APRES UNE VACCINATION PREP COMPLETE DANS LE PASSE

Un patient ayant reçu dans le passé une vaccination préventive complète et fiable (Schéma - minimum 2 injections) et qui doit démarrer une PEP contre la rage après un contact à risque est considéré comme partiellement immunisé toute sa vie et ne devrait dès lors recevoir que des rappels.

SCHEMA 1

Deux doses de vaccin

Jour 0, 3

(pas d'IGARH) (pas de RFFIT)

Quatre doses de vaccin : 0,1 ml intradermique

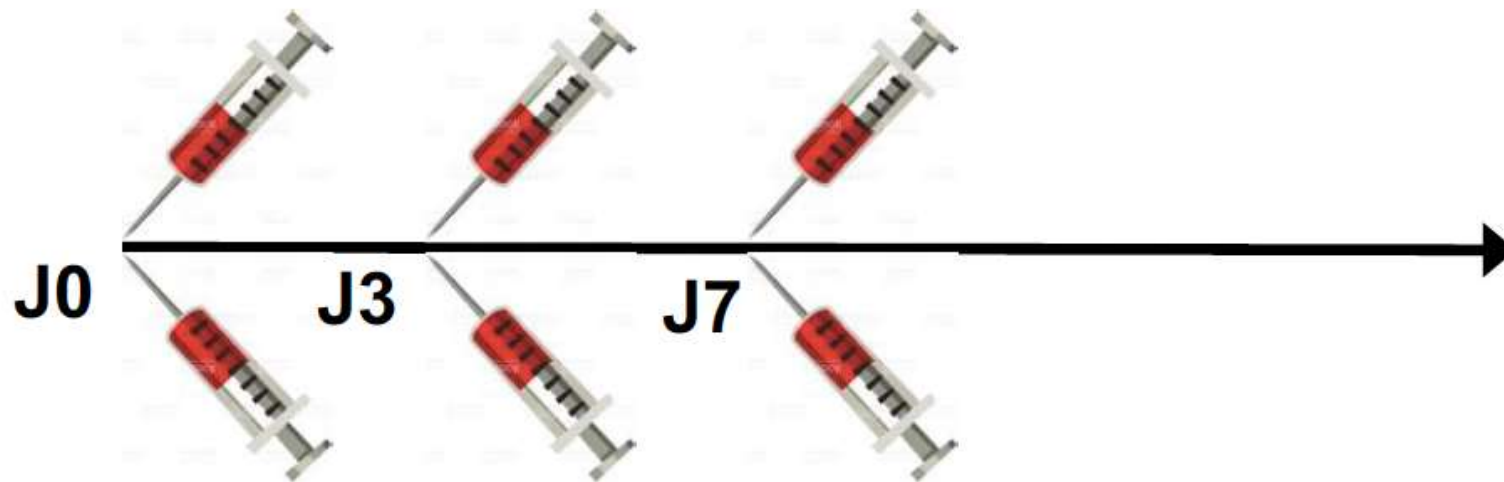
Jour 0

(pas d'IGARH) (pas de RFFIT)

Prophylaxie de post-exposition (PEP)

Protocoles de PEP (OMS, 2018) : Voie ID, Catégorie 2

2 doses de vaccin (2 sites) à J0, J3 et J7



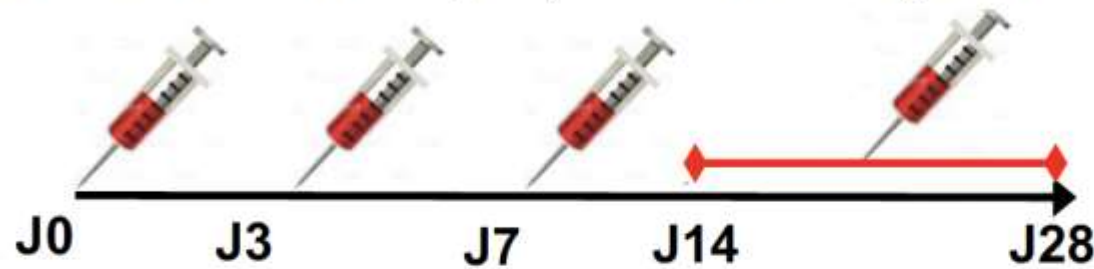
Protocole complet :
7 jours
3 visites
6 doses (0.6 ml)

Prophylaxie de post-exposition (PEP)

Protocoles de PEP (OMS, 2018) : Voie IM, Catégorie 2

- Protocole Essen

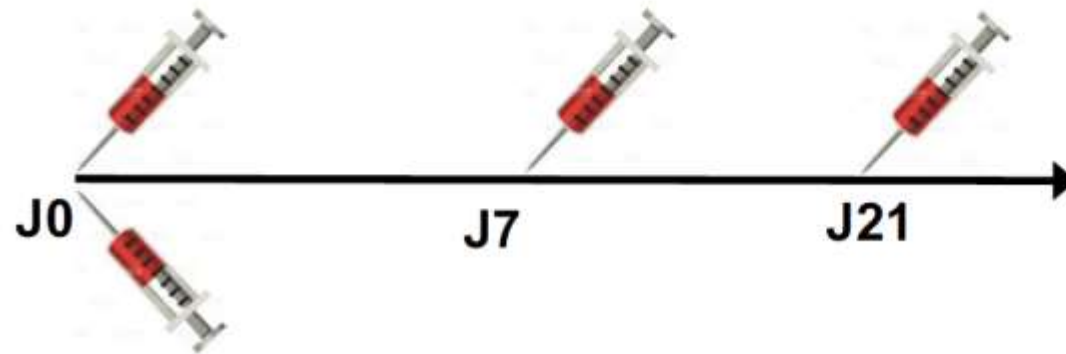
1 dose de vaccin à J0, J3, J7 et J14-J28 (nouvelle recommandation)



Protocole complet :
14-28 jours
4 visites
4 flacons complets

- Protocole Zagreb

2 doses de vaccin (2 sites) à J0 et 1 dose à J7 et J21



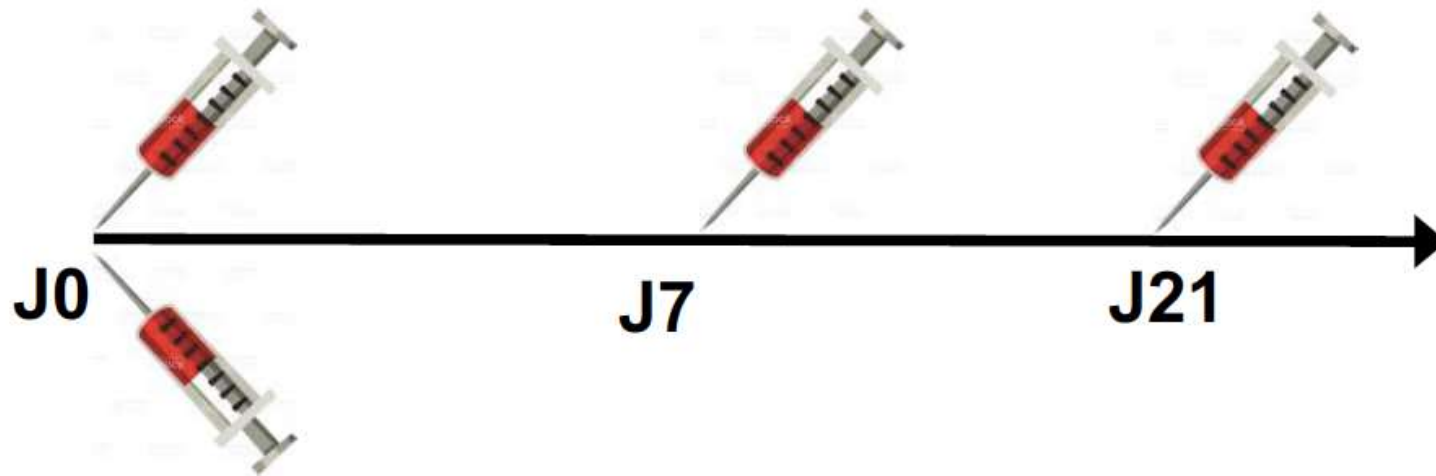
Protocole complet :
21 jours
3 visites
4 flacons complets

Prophylaxie de post-exposition (PEP)

Applicables au Maroc (voie IM, patient naïf) : Gravité 2

- Protocole Zagreb

2 doses de vaccin (2 sites) à J0 et 1 dose à J7 et J21

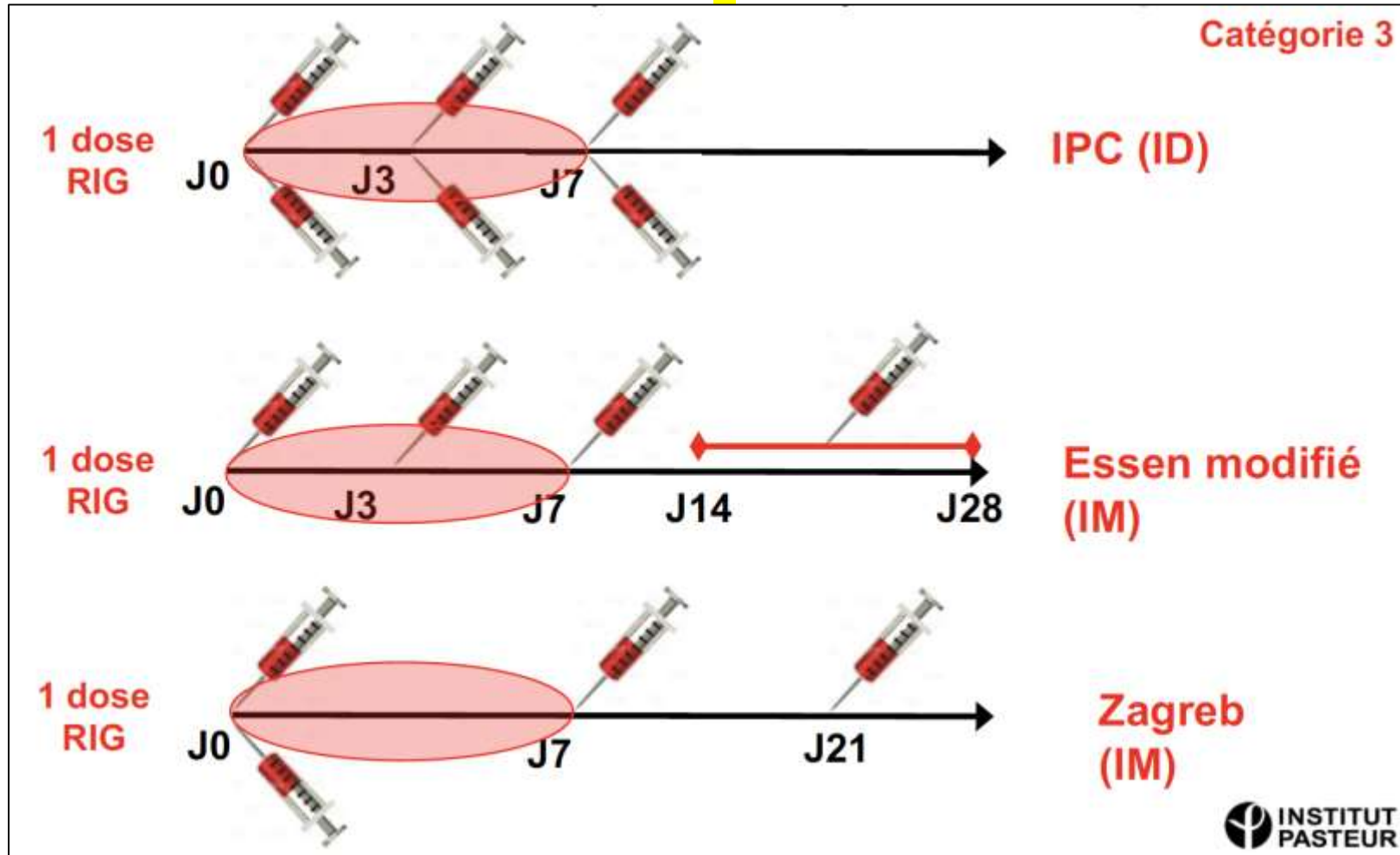


Protocole complet :
21 jours
3 visites
4 flacons complets

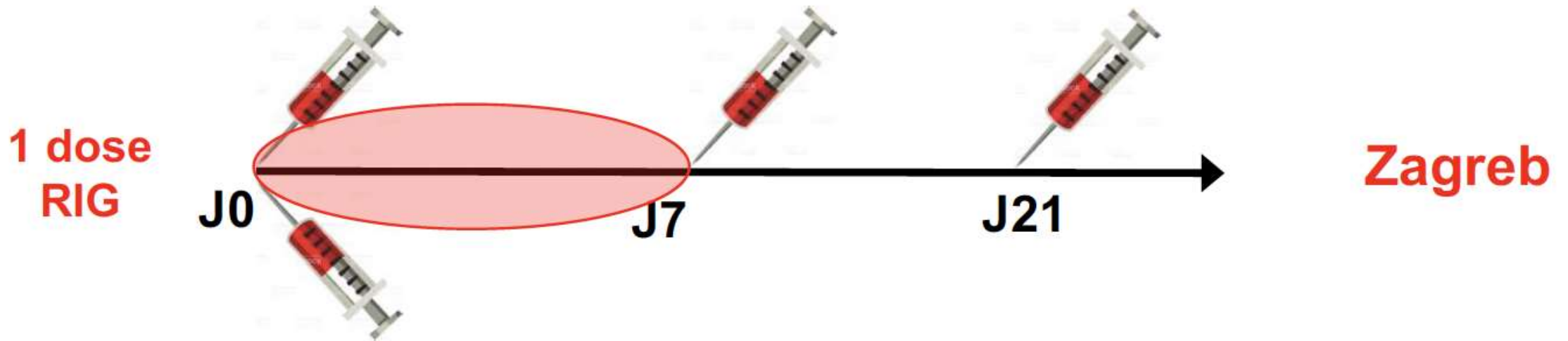
Prophylaxie de post-exposition (PEP)

Protocoles de PEP (OMS, 2018): Voie ID/IM, patient naïf,

Catégorie 3



Prophylaxie de post-exposition (PEP) Protocoles de PEP: Applicables au Maroc (Voie IM, patient naïf), Gravité 3 et 4





Prophylaxie de post-exposition (PEP)

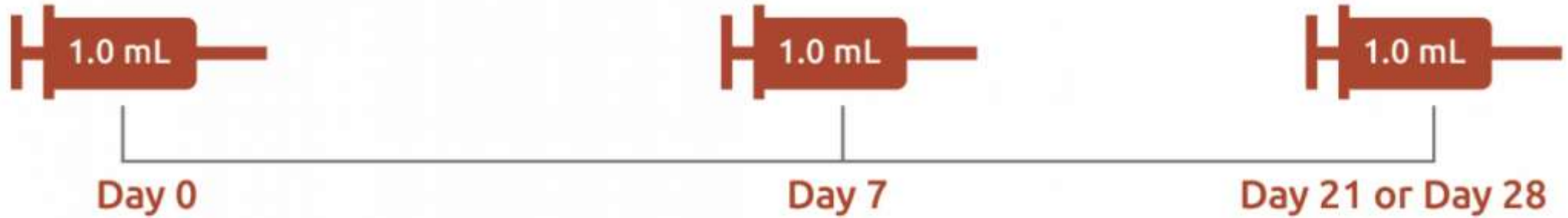
Recommandations PEP patients

immunodéprimés

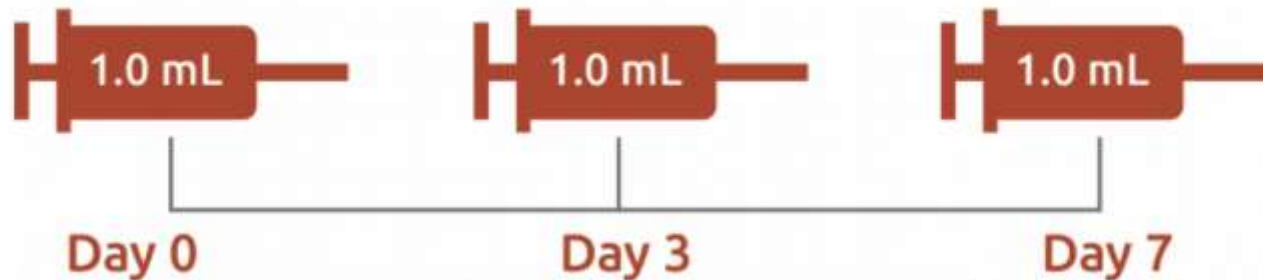


Vaccination des adultes nécessitant une protection pré-exposition urgente

Conventional: 3-dose, pre-exposure regimen for people of all ages



Rapid: 3-dose, pre-exposure regimen for adults aged 18 through 65 unable to complete conventional PrEP in time*



*The rapid regimen should only be considered for adults aged 18-65 years not able to complete the conventional pre-exposure prophylaxis regimen within 21 or 28 days before protection is required.

Schémas de vaccination post-exposition pour les personnes non vaccinées auparavant

- (RIG) should be administered once on day 0 at the time PEP is initiated



*A shortened Essen regimen (day 0, 3, 7, 14) may be used as an alternative for healthy, immunocompetent individuals provided they receive wound care plus rabies immunoglobulin in category III as well as in category II exposures and a WHO-prequalified rabies vaccine

Prophylaxie pré- et post-expositionnelle de la rage humaine

Schémas de vaccination post expositionnelle selon le statut vaccinal

Statut vaccinal	Schéma de vaccination	Autres mesures
Vaccination complète ^a	Une dose i.m. aux jours 0 et 3 (total 2 doses)	Contrôle sérologique au jour 14. Si le titre d'anticorps < 0,5 UI/ml, une nouvelle dose de vaccin est administrée autour du jour 21. Ensuite, contrôles sérologiques et doses de vaccin supplémentaires jusqu'à un titre d'anticorps ≥ 0,5 UI/ml.
Pas de vaccination préexpositionnelle, vaccination incomplète ^b ou statut vaccinal inconnu	Une dose i.m. aux jours 0, 3, 7 et 14 (total 4 doses)	Contrôle sérologique au jour 21. Si le titre d'anticorps < 0,5 UI/ml, une nouvelle dose de vaccin est administrée autour du jour 28. Ensuite, contrôles sérologiques et doses de vaccin supplémentaires jusqu'à un titre d'anticorps ≥ 0,5 UI/ml. Toujours administrer simultanément les immunoglobulines antirabiques (hRIG) au jour 0 : dose maximale 20 UI/kg de poids corporel, si possible dans et autour de la plaie ^c . Si elles ne sont pas disponibles immédiatement, les immunoglobulines peuvent encore être administrées jusqu'au jour 7 suivant le début de la vaccination (début de la vaccination = jour 0).

^a PrEP (≥ 2 doses) **OU** PEP (4 doses) au moyen d'un vaccin recommandé par l'OMS ou vaccination avec un vaccin contre la rage différent en cas de titre d'anticorps postvaccinal suffisant et documenté.

^b PrEP < 2 doses.

^c La quantité totale de hRIG doit être adaptée à l'anatomie du site de la morsure/griffure. En règle générale, une ampoule de 2 ml (300 UI) suffit, même si un dosage plus élevé a été calculé.

- Environ 20 produits sur le marché (SAGE 2017)
- 4 vaccins humains pré-qualifiés par OMS

Vaccination contre la rage

Présentation des vaccins

Prequalified	Type	Commercial Name	Pharmaceutical Form	Presentation	No. of Doses	Manufacturer	Responsible NRA
20/12/2018	Rabies	Rabies Vaccine Inactivated (Freeze Dried) (RABIVAX-S)	Lyophilised active component to be reconstituted with excipient diluent before use	Vial + Ampoule	1	Serum Institute of India Pvt. Ltd.	Central Drugs Standard Control Organization
10/04/2018	Rabies	Rabipur	Lyophilised active component to be reconstituted with excipient diluent before use	Vial	1	Chiron Behring Vaccines Private Ltd.	Central Drugs Standard Control Organization
22/06/2005	Rabies	VERORAB	Lyophilised active component to be reconstituted with excipient diluent before use	Vial	1	Sanofi Pasteur SA	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
06/02/2019	Rabies	VaxiRab N	Lyophilised active component to be reconstituted with excipient diluent before use	Vial	1	Cadila Health Care Ltd	Central Drugs Standard Control Organization

Vaccination contre la rage

Au Maroc, 1 produit avec AMM

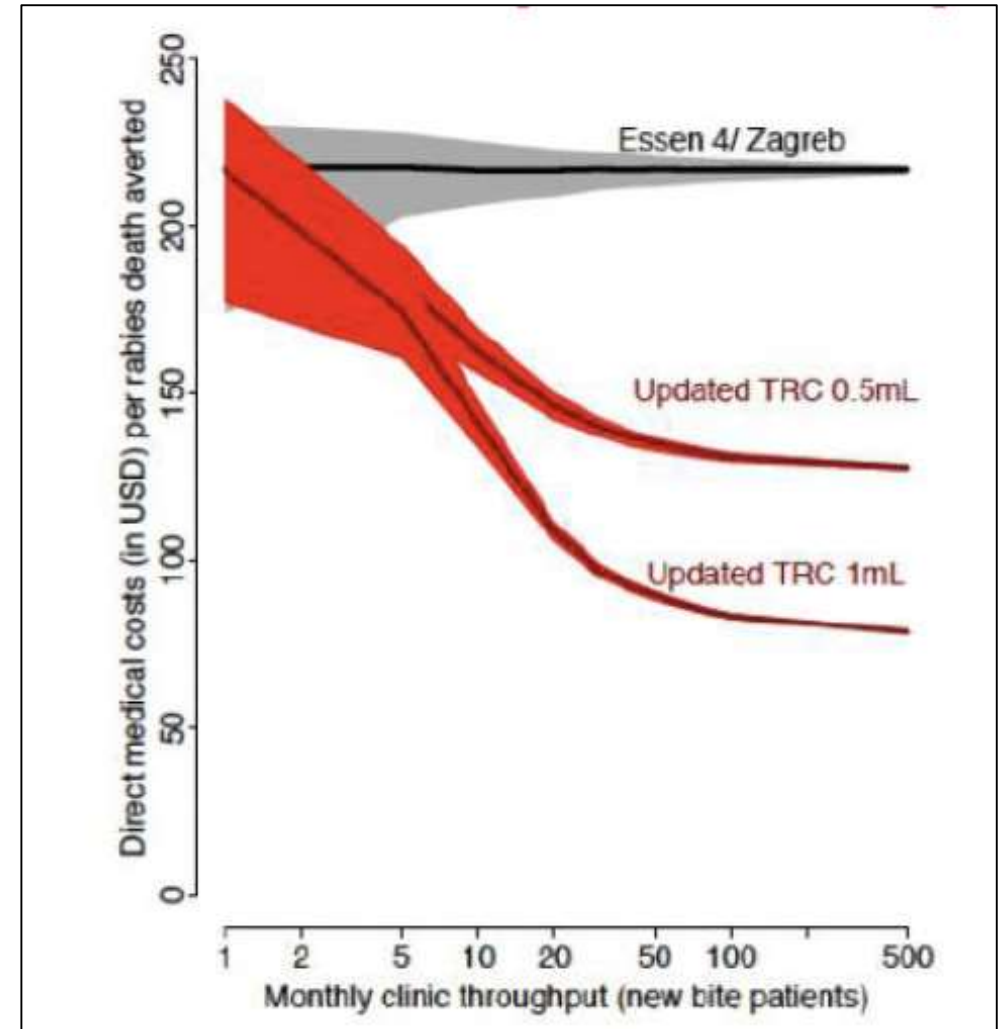
- Préparation pour suspension injectable, flacon de poudre et seringue pré-remplie de solvant de 0,5 ml
- Conservation au réfrigérateur entre 2 et 8° C à l'abri de la lumière.
- Utilisation immédiate après reconstitution, mais jusqu'à 8 h de conservation selon l'OMS si à l'abri de la lumière et entre 2 et 8°C.



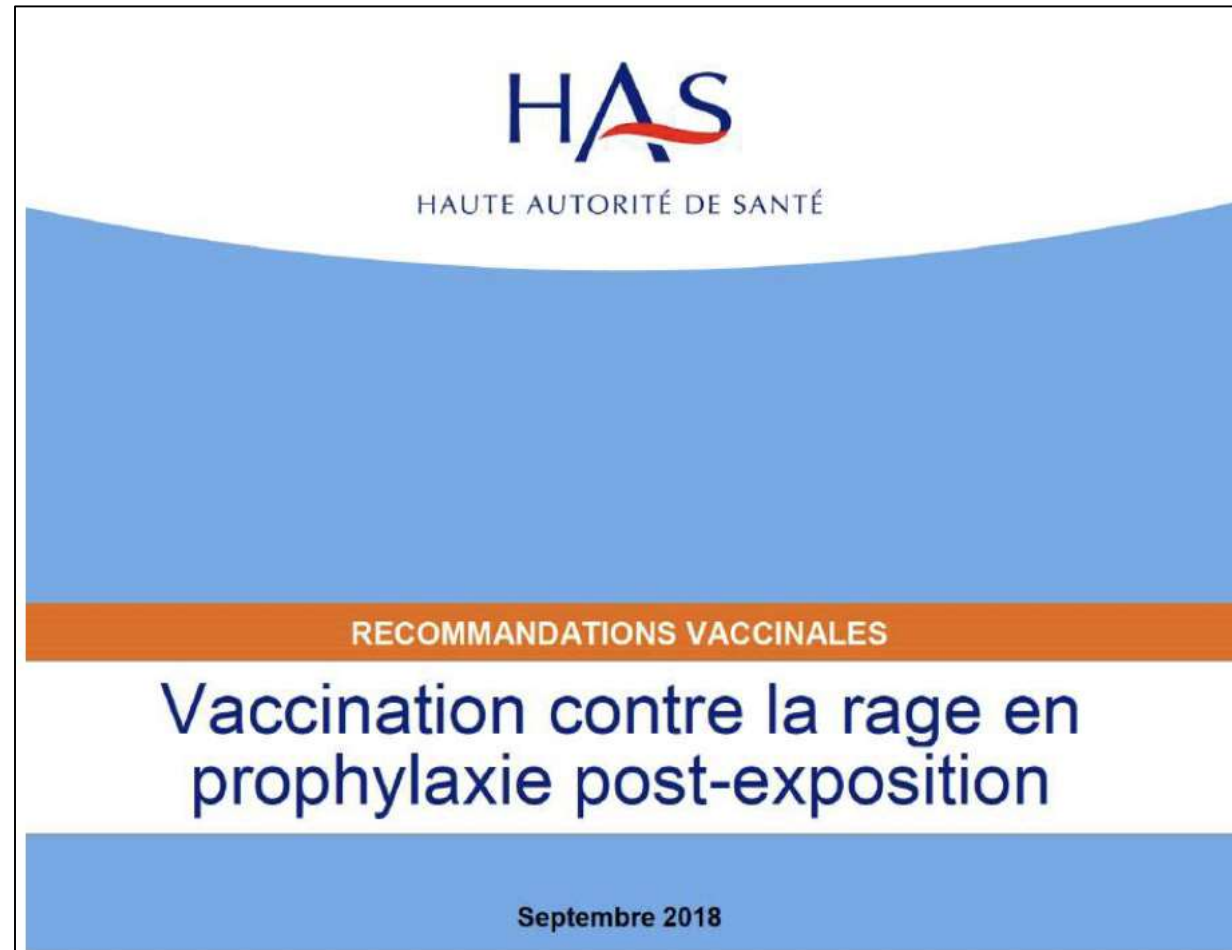
Prophylaxie de post-exposition (PEP)

Protocoles de PEP (OMS, 2018)

- Intérêt de la voie intradermique (ID)
 - Economie en termes de doses et de coûts
 - 1 dose ID = 0,1 ml de vaccin
- 1 dose IM = tout le flacon (quelque soit le vaccin, 0,5-1 ml)
- Voie ID : traitement de plusieurs patients avec 1 flacon



Prophylaxie de post-exposition (PEP) Recommandations HAS (septembre 2018) Reconnaissance de la voie intradermique (ID) en France



Vaccination intradermale

- «Peau d'orange»
- Sites de drainage lymphatique
- A distance du site d'injection des immunoglobulines



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

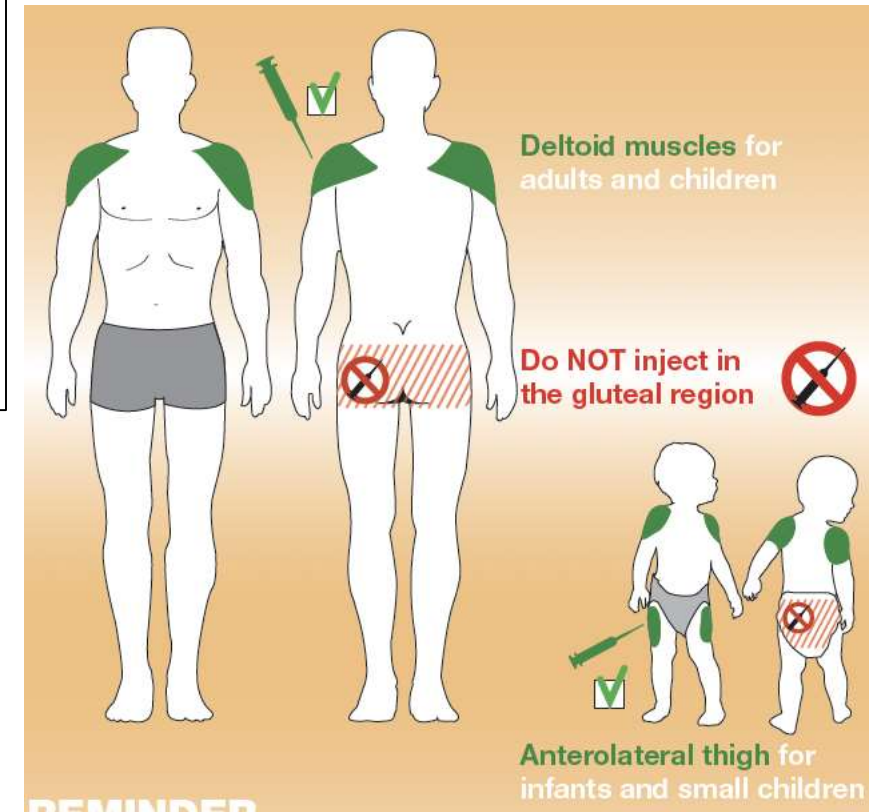
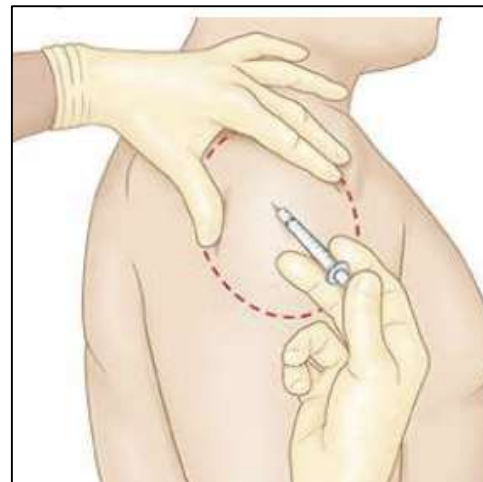
Vaccination contre la rage

Administration des vaccins (OMS, 2018; HAS, 2018)

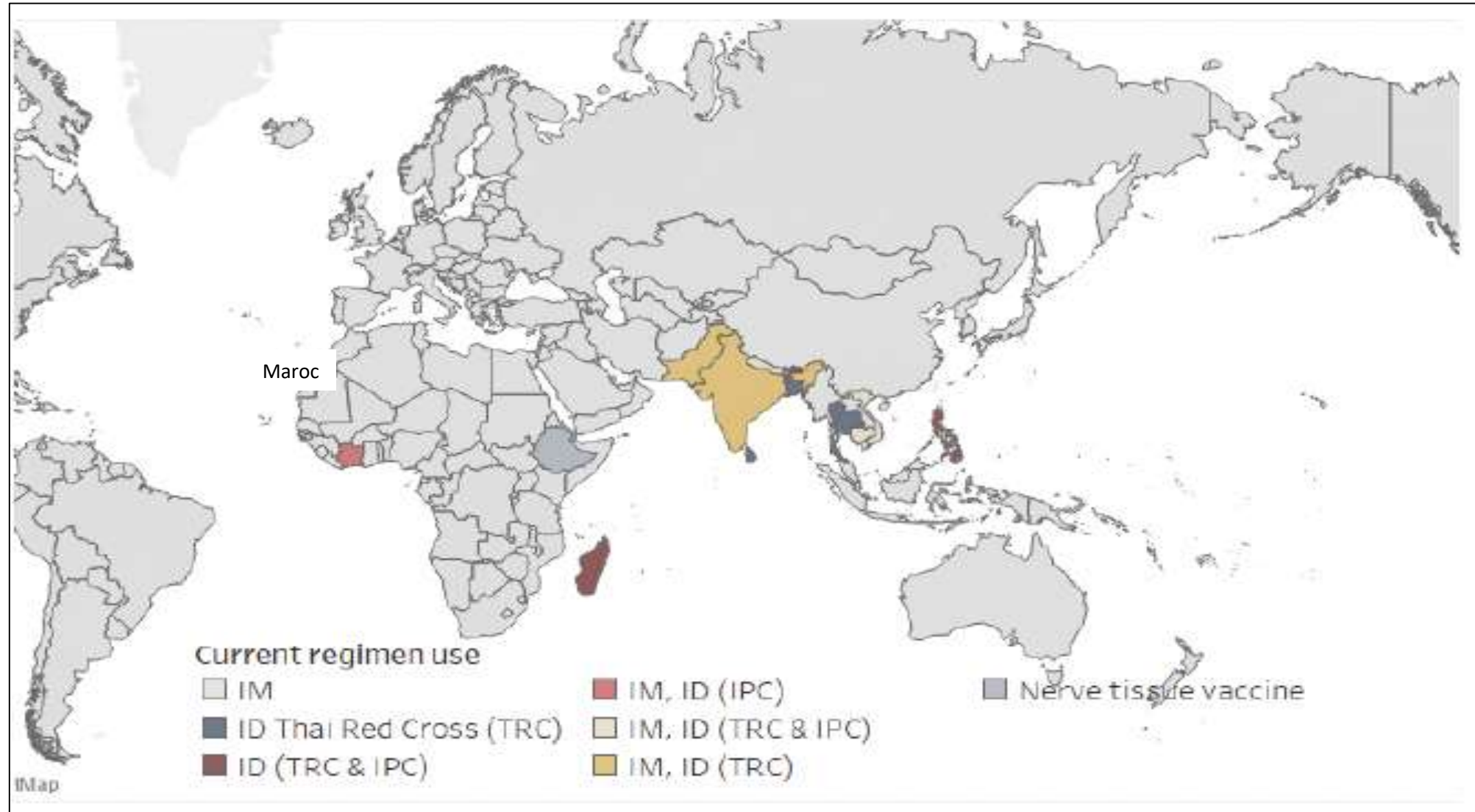
Intramusculaire (IM)



Intradermique (ID)



Utilisation actuelle des régimes de vaccination contre la rage



Les symptômes après la vaccination

Fréquence	Réactions possibles au vaccin	Ce qu'il faut faire
Dans la majorité des cas (plus de 50 % des gens)	<ul style="list-style-type: none">• Douleur, rougeur, gonflement à l'endroit où l'injection a été faite	<ul style="list-style-type: none">• Appliquer une compresse humide froide à l'endroit où l'injection a été faite.• Utiliser un médicament contre la fièvre ou les malaises au besoin.• Consulter un médecin selon la gravité des symptômes.
Très souvent (moins de 50 % des gens)	<ul style="list-style-type: none">• Nausées, douleur musculaire, étourdissements	
Souvent (moins de 10 % des gens)	<ul style="list-style-type: none">• Démangeaisons à l'endroit où l'injection a été faite• Malaise, fatigue, mal de tête, démangeaisons, vomissements, douleur au ventre, diarrhée, douleur aux jointures, fièvre, frissons, plaques rouges sur la peau qui piquent, enflure des ganglions	
Rarement (moins de 1 personne sur 1 000)	<ul style="list-style-type: none">• Réaction allergique, asthme	

L'immunité à long terme conférée par les vaccins

- Schémas de PPE : immunité correcte et durable
 - $Ac > 0.5$ UI/l à 1 an : 88 à 100 %
 - Persistance des Ac après 9 ans : 80 %, 875 pts
- Rappel à 1 an : immunité relancée de manière rapide et durable
- Intérêt dans la protection des sujets exposés de manière continue avec un risque de contamination occulte non reconnu :
 - $Ac > 0.5$ UI/l : 97 % 10 ans après le rappel
 - En absence de rappel, et en cas d'exposition à risque, une vaccination post-exposition (2 doses) relance l'immunité de manière rapide
 - Pas de rage chez des patients exposés ayant eu une vaccination préventive à jour et/ou un traitement post-exposition correctement mis en œuvre

En pratique

- Protection équivalente pour une exposition donnée :
 1. Entre ID et IM, même si les doses diffèrent
 2. Entre tous les vaccins pré-qualifiés OMS
 3. Entre les différents schémas vaccinaux
- Variation des durées de persistance des titres $Ac > 0,5$ UI/mL mais prévention du risque d'infection en cours
- Réponse aux boosters équivalente en ID ou IM

Description des Immunoglobulines

Deux types principaux
de produits disponibles

Les nouveaux
produits

Immunoglobulines
polyclonales spécifiques
d'origine équine (eRIG)

Immunoglobulines
monoclonales spécifiques

Immunoglobulines
polyclonales spécifiques
d'origine humaine (hRIG)

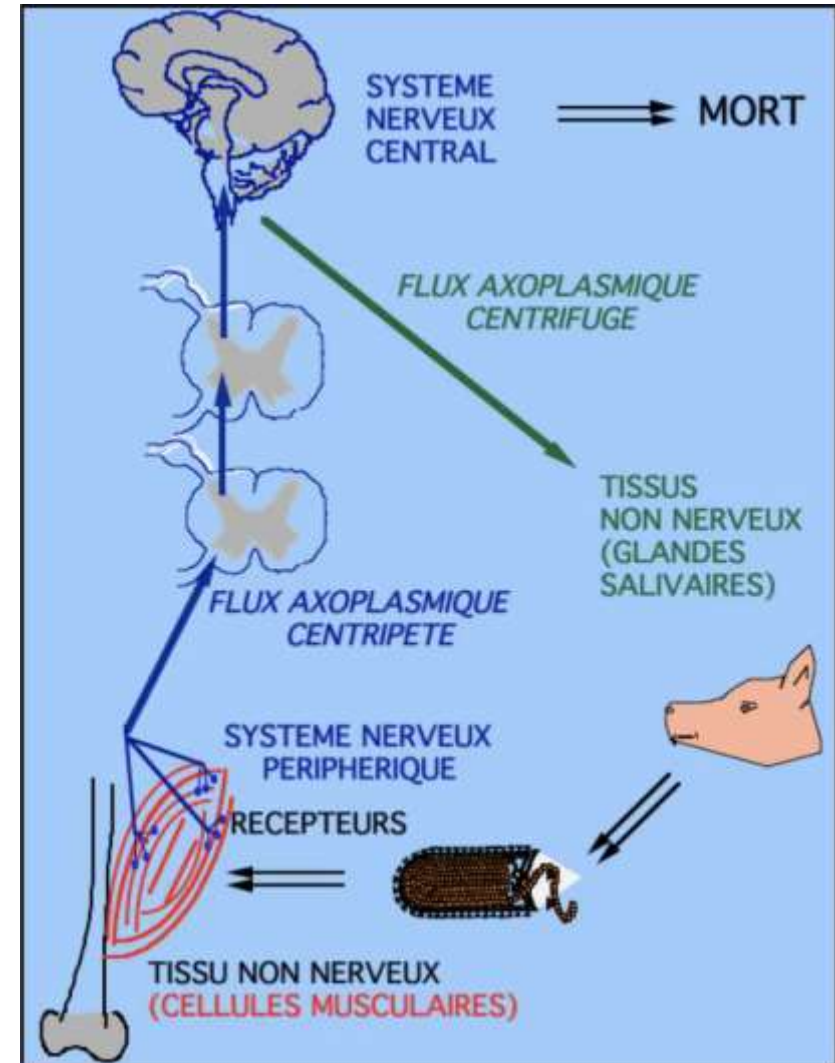


Prophylaxie de post-exposition (PEP) Mode d'action de la sérothérapie (RIG)

- Administration locale des RIG :
 - Directement dans toutes les plaies
 - En 1 seule fois



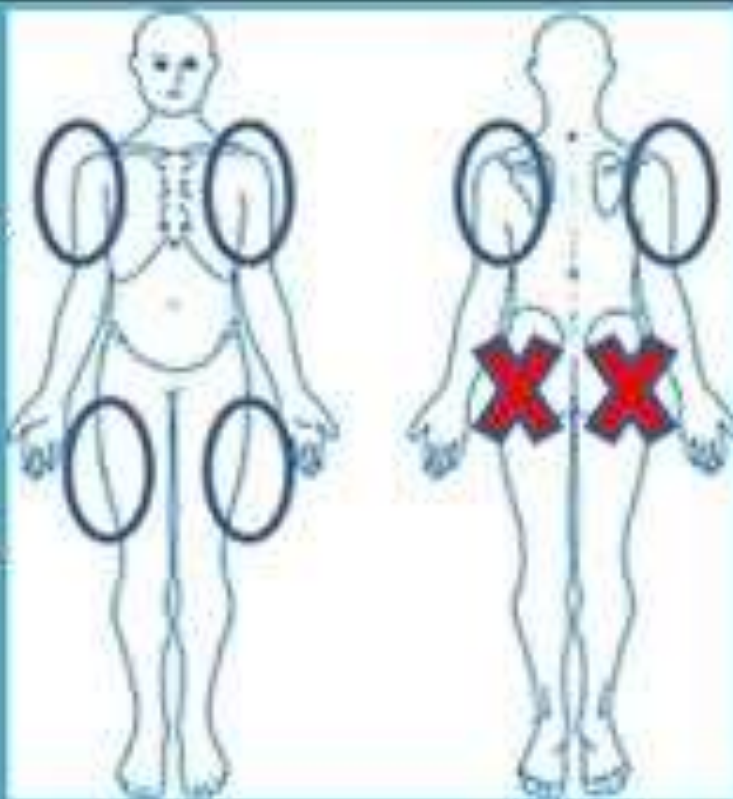
- Neutralisation locale du virus dans les quelques heures suivant l'administration :
- Eviction du cheminement du virus vers le système nerveux central



Human Rabies Immune Globulin and Rabies Vaccine Administration Sites

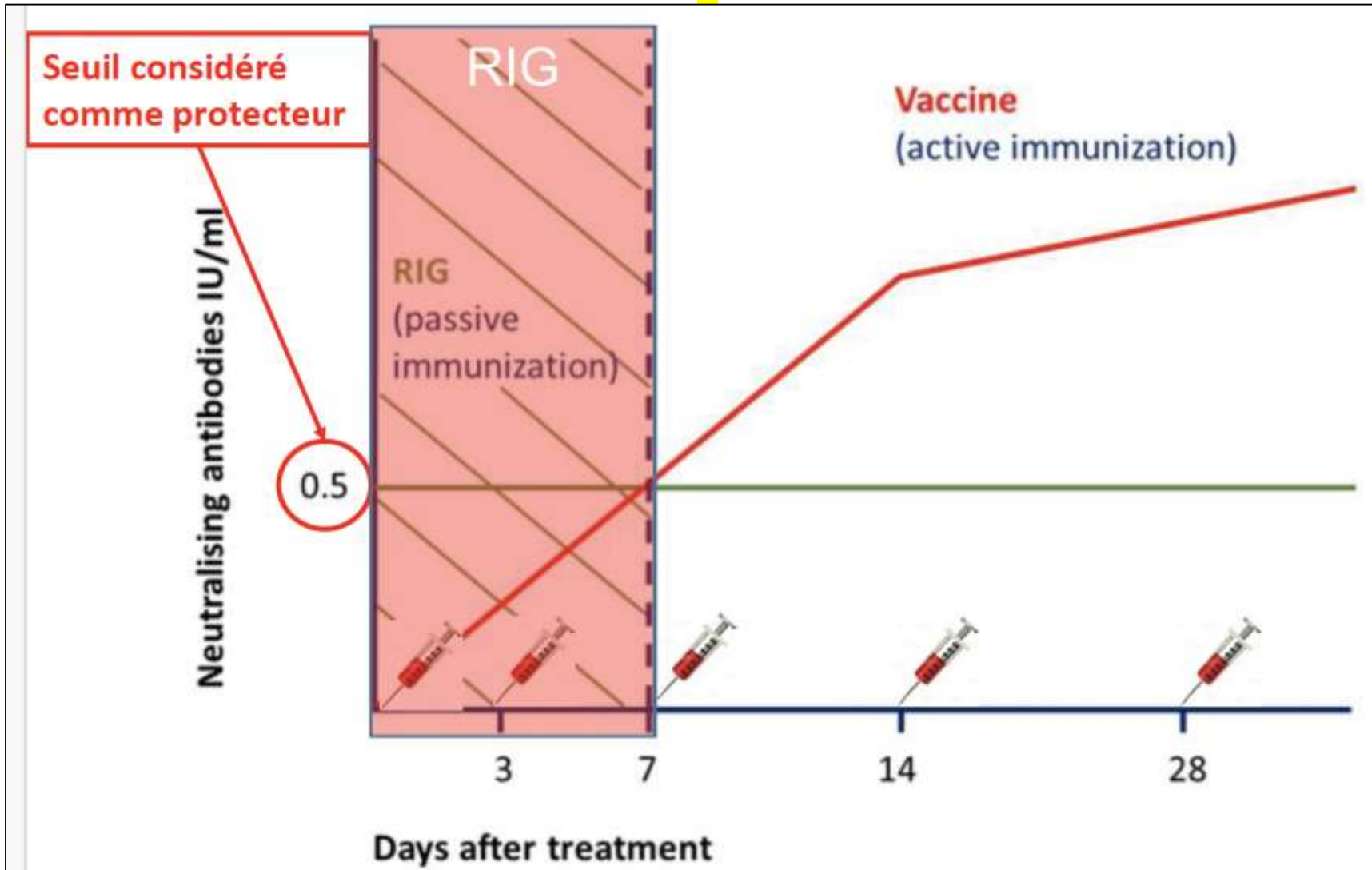
Deltoid IM for adults and children

Anterolateral thigh IM OK for infants and small children

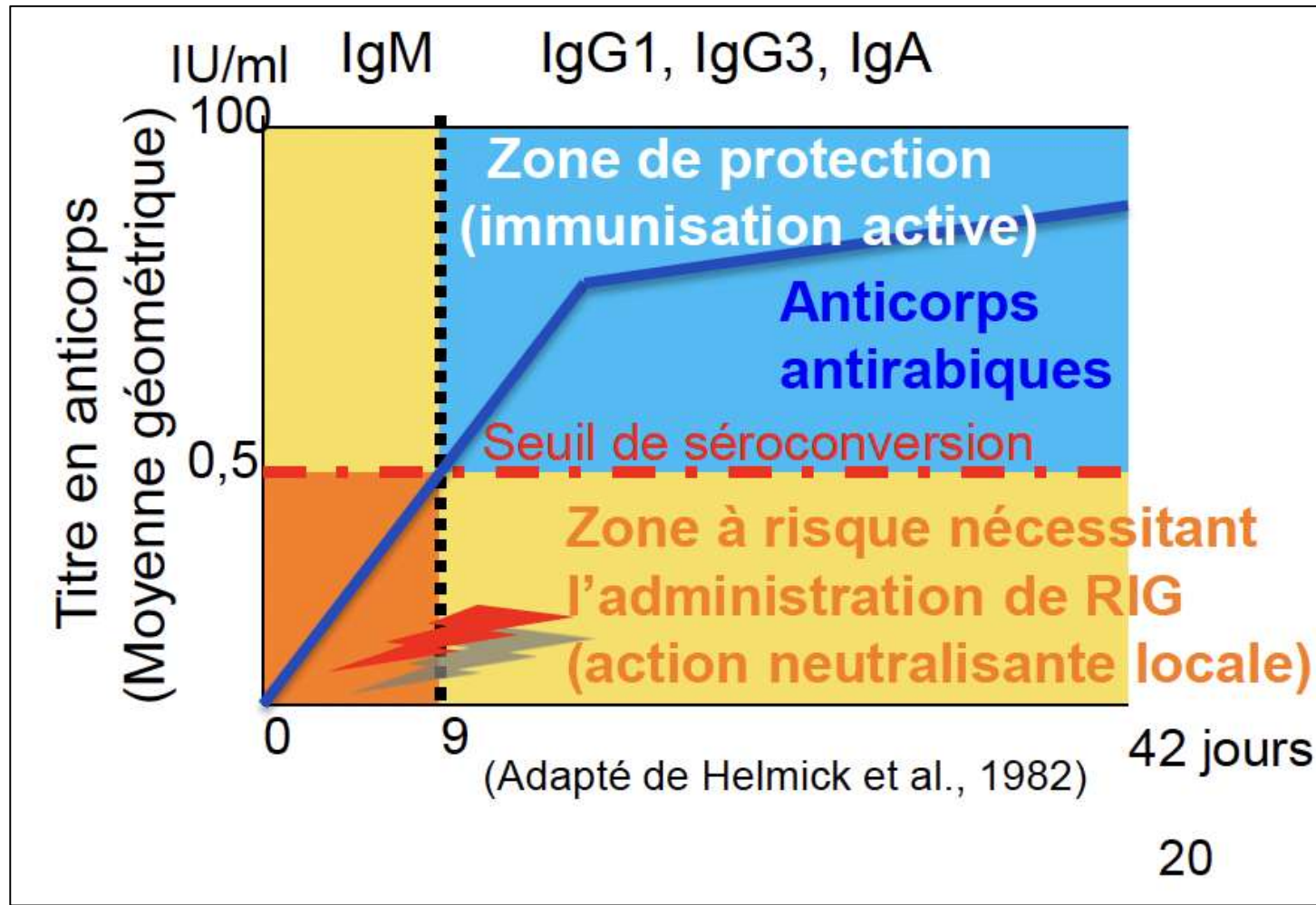


DO NOT GIVE RABIES VACCINE OR HRIG IN GLUTEAL

Prophylaxie de post-exposition (PEP) Intérêt de la sérothérapie (RIG) Catégorie 3



Pourquoi des immunoglobulines anti-rabiques (RIG)?



les RIG procurent une protection en attendant le développement de la réponse immunitaire active

Prophylaxie de post-exposition

Utilisation des RIG I (OMS 2018)

Dosage :

- hRIG: 20 UI / kg
- eRIG: 40 UI / kg

Administration :

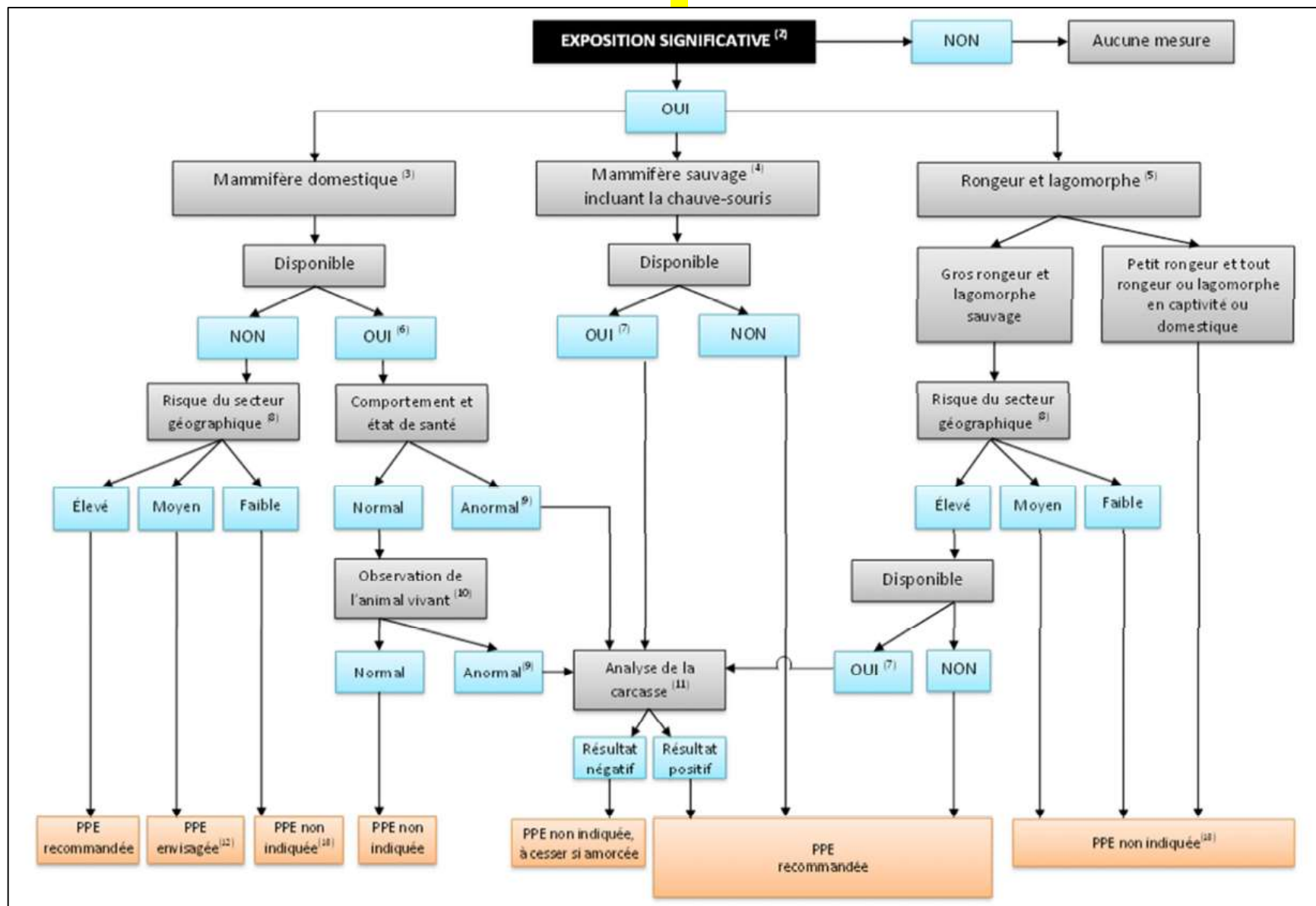
- Infiltration le plus possible directement dans toutes les plaies
- A diluer dans solution saline si plaies multiples
- **Reste de la dose calculée** : à injecter en IM à distance des plaies (HCSP, 2020)
>> différence avec recommandations OMS 2010
- **Réutilisation** de ce reliquat sous forme de seringues individuelles de faible volume pour administration à d'autres patients



Réactions post-administration des immunoglobulines

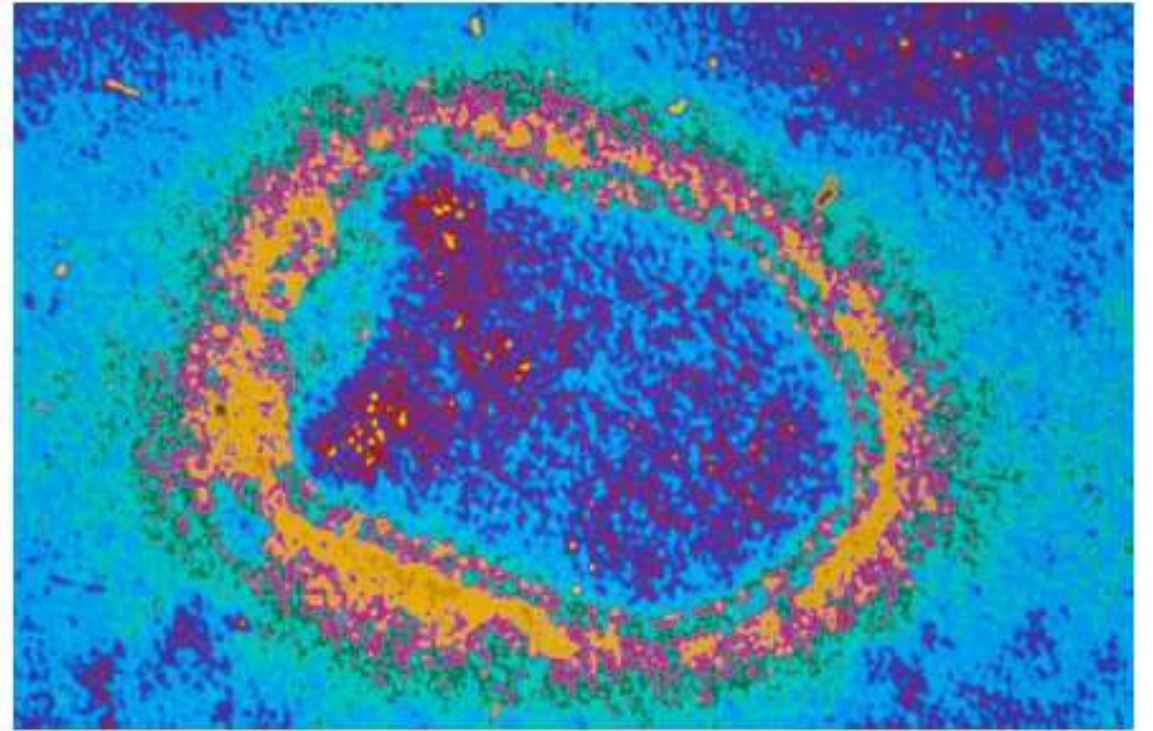
	Signs	Frequency / Severity	Delay	Mechanism
Local	Local redness, tenderness and swelling	High / Benign	Immediate or within hours	Local trauma or inflammation due to injected volume
Serum sickness-like reaction	Fever, myalgia, epigastric pressure, rash, thrombocytopenia, anorexia, arthralgia	Medium / Medium	Usually within days, sometimes within hours	Type III hypersensitivity reaction, mediated by IgA/IgM
Hypersensitivity reaction (urticaria)	Rash, urticarial, wheezing, dyspnoea, hypotension, swelling, tachycardia, dizziness, chest pain, nausea	Medium / Medium	Immediate in previously sensitized patients, minutes in others	Type I hypersensitivity reaction mediated by IgE
Anaphylaxis	Skin itching, sweating, faintness, dizziness; nausea and vomiting, diarrhoea, are inconstant; Cardio-respiratory collapse then shock is possible.	Rare / Severe	Within minutes	Type I hypersensitivity reaction mediated by IgE

Algorithme d'aide à la décision pour la PPE contre la rage





Mosaïque représentant un chien enragé



Virus de la rage