

**Vaccination pré- et postexpositionnelle contre la rage humaine**  
**Critères d'évaluation pour l'élaboration de recommandations**  
**nationales de vaccination**

Sommaire

<b>INTRODUCTION</b>	<b>2</b>
<b>Abréviations</b>	<b>3</b>
<b>1. Fardeau de la maladie</b>	<b>4</b>
<b>2. Caractéristiques du vaccin</b>	<b>10</b>
<b>3. Stratégie de vaccination</b>	<b>33</b>
<b>4. Coût-efficacité des stratégies</b>	<b>36</b>
<b>5. Acceptabilité de la recommandation</b>	<b>38</b>
<b>6. Faisabilité de la recommandation</b>	<b>39</b>
<b>7. Capacité d'évaluation de la recommandation</b>	<b>41</b>
<b>8. Questions ouvertes</b>	<b>42</b>
<b>9. Équité de la recommandation</b>	<b>43</b>
<b>10. Considérations légales</b>	<b>44</b>
<b>11. Conformité de la recommandation</b>	<b>45</b>
<b>Littérature</b>	<b>46</b>

**Annexe 1:**

SAGE Working group on rabies (2017) Evidence profile to the questions  
“Can the duration of the entire course of current PREP regimens be reduced while maintaining immunogenicity and clinical protection?” and “Can the number of doses administered in current PREP regimens be reduced while maintaining immunogenicity and clinical protection?”

**Annexe 2:**

Kessels et al. Table 6 - Accelerated or revised PrEP - systematic review of the literature, 2007–2016

## CADRE D'ANALYSE

### INTRODUCTION

En avril 2018, l'OMS a publié de nouvelles recommandations de vaccination préexpositionnelle (PrEP) contre la rage. Le nombre de doses recommandées a passé de 3 à 2 selon un schéma 0 et 7 jours.

En Suisse, la vaccination préexpositionnelle contre la rage concerne principalement les personnes courant un risque d'être exposées dans le cadre de leur travail (p. ex. laboratoire, vétérinaires, etc.) ou de leurs loisirs (étude et protection des chauves-souris, séjours dans des pays où sévit encore la rage terrestre).

En 2018, le Comité d'experts en médecine des voyages (CEMV) a publié un commentaire dans Swiss Medical Forum recommandant une variante du nouveau schéma PrEP de l'OMS : une dose de vaccin contre la rage aux jours 0 et 7-28 (avec une préférence pour l'intervalle le plus long entre les deux doses, si la date de départ en voyage le permet). Un rappel unique est également recommandé après un an (ou plus tard aux personnes s'exposant à nouveau à un risque de rage).

La Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) ont décidé de revoir leurs recommandations datant de 2004 (Directives et recommandations), respectivement 2012 (Changement du schéma de prophylaxie postexpositionnelle contre la rage : mise à jour des recommandations) (cf. [www.bag.admin.ch/rage](http://www.bag.admin.ch/rage)).

Le présent document rassemble les réflexions et évidences qui ont servi de base à la rédaction des nouvelles recommandations « Prophylaxie pré- et postexpositionnelle de la rage humaine ».

## Abréviations

mAb	Anticorps monoclonaux
HDCV	Human Diploid Cell Vaccine
eRIG	immunoglobulines antirabiques équines
hRIG	immunoglobulines antirabiques humaines
IC	intervalle de confiance
i.d. ou ID	intradermique
i.m. ou IM	intramusculaire
i.v.	intraveineux
LCR	liquide céphalo-rachidien
PC	poids corporel
PCECV	Purified Chick Embryo Cell Vaccine
PEP	prophylaxie postexpositionnelle (de la rage)
PrEP	prophylaxie préexpositionnelle (de la rage)
PVRV	Purified Vero Cell Vaccine
RDRV	Rhesus Diploid-Cell-Strain Rabies Vaccine (adsorbed)
RFFIT	Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
VCCOE	vaccins antirabiques préparés sur cultures cellulaires ou sur œufs embryonnés (collectivement, VCCOE)
VFR	Visiting Friends and Relatives

# 1. FARDEAU DE LA MALADIE

Question 1 : Le fardeau de la maladie justifie-t-il la mise en œuvre d'une recommandation de vaccination ?

Cochez une des cases suivantes :

Tout à fait	Plutôt oui	Ni oui ni non	Plutôt non	Pas du tout
X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 1.1. Nature et caractéristiques de l'agent infectieux, incluant les réservoirs, les modes de transmission (contagiosité), les mécanismes pathogènes (virulence) et le potentiel d'évolution du germe.

La rage est causée par un virus neurotrope du genre Lyssavirus ayant pour réservoir les carnivores terrestres incluant le chien (à l'origine de la majorité des cas humains) et, indépendamment, les chauves-souris. Le virus se retrouve principalement dans la salive des animaux infectés. La transmission peut avoir lieu non seulement par morsure, mais également par griffure et contact de la salive animale avec une peau lésée, des plaies ouvertes ou les muqueuses. [1].

Les principales espèces réservoirs sont listées dans le tableau 1, accompagnées de la région dans lesquelles elles vivent [2] :

Continent	Mammal species	Region
Africa	Domestic dog	Widespread dominant reservoir
	Jackal, mongoose	Southern Africa
	Frugivorous and insectivorous bats (Duvrenoy virus <sup>2</sup> )	
Asia	Domestic dog	Widespread dominant reservoir
	Wolf	Middle East
	Chinese ferret badger	China and Taiwan
North America	Arctic fox	Alaska and north-west Canada
	Red fox	Western Canada and north-east USA
	Gray fox	Texas and Arizona
	Striped skunk	Texas, central USA and California
	Raccoon	Eastern USA and south-east Canada
	Insectivorous bats	Very widespread
Central and South America	Vampire bats	Mexico, Trinidad, Tobago, Isla de Margarita and Northern South America
	Frugivorous and insectivorous bats	South America
	Mongoose	Puerto Rico, Grenada, Cuba and Dominican Republic
	Domestic dog	Mexico and parts of Central and South America
Australia	Frugivorous and insectivorous bats (Australian bat lyssavirus <sup>2</sup> )	Eastern coastal region
Europe	Red fox	Eastern Europe, Russian Federation.
	Arctic fox	Northern Russia
	Raccoon dog	Eastern Europe
	Wolf	Eastern Europe and Russian Federation.
	Domestic dog	Turkey and Russian Federation
	Insectivorous bats (European bat lyssavirus <sup>3</sup> )	Widespread
Some countries where no rabies has been reported in terrestrial mammals or bats		Iceland, Italy, some Mediterranean, Caribbean and other islands, Singapore, Sabah, Sarawak, New Guinea, New Zealand, Oceania, Hong Kong Islands, Japan and Antarctica

<sup>2</sup>Rabies related bat lyssaviruses that cause rabies-like encephalitis in humans.<sup>2-4</sup>

Au niveau mondial, l'OMS estime que plus de 59'000 décès humains sont dus à la rage canine endémique chaque année [3] [p.6] [4]. Les enfants constituent la population la plus exposée. Environ 40% des personnes traitées suite à une exposition à la rage ont moins de 15 ans [4, 5].

Bien que mondialement, les cas de rage humaine dus à des contacts avec des chauves-souris ne représentent qu'une relativement faible proportion, elles sont responsables de la majorité des cas humains aux Amériques [3] [p. 5]. En Amérique du Nord, cela s'explique par une propension moindre à accéder à des services de santé après un contact avec une chauve-souris qu'après une morsure par un carnivore [3] [p. 5] [6]. En Afrique, Asie et Océanie, les cas humains dus à des chauves-souris restent rares, mais la possibilité d'une sous-notification n'est pas exclue [3].

L'OMS définit 3 catégories de risque d'exposition en fonction du type de contact avec l'animal suspect de rage [7] :

Catégorie I	contact ou alimentation de l'animal, léchage d'une peau intacte (pas d'exposition) ;
Catégorie II	mordillage de la peau découverte, griffures bénignes ou excoriations sans saignement (exposition) ;
Catégorie III	morsures ou griffures uniques ou multiples ayant traversé le derme, contamination des muqueuses ou d'une peau érodée par la salive après léchage par un animal, exposition par contact direct avec des chauves-souris (exposition grave).

La période d'incubation varie entre 5 jours et plusieurs années, mais elle est en général de 1 à 3 mois, dépassant rarement un an [8]. Elle dépend en outre de l'innervation au point d'inoculation, de la quantité de virus inoculée, de la gravité de la blessure [1] et de la distance qui sépare le point d'entrée du virus dans le corps du système nerveux central [3] [p.18] (période d'incubation plus longue lors d'une morsure au pied comparé à une atteinte au visage).

Des virus rabiques n'ont jamais pu être mis en évidence dans du lait de vaches enrégées et aucun cas de rage humaine n'est associé à la consommation de lait cru [7]. Ceci est également vrai pour la consommation de viande crue provenant d'un animal enrégé [7]. Par ailleurs et bien que les données épidémiologiques soient limitées, le risque de transmission par allaitement maternel est similaire à celui de la consommation de lait d'un animal enrégé : il ne s'agit pas d'un risque de santé publique pertinent [3] [p. 42 et 65]. La transmission interhumaine de la rage n'a jamais été confirmée en dehors du cadre de transplantation [9] [p. 18]

### 1.2. Manifestations cliniques et complications aiguës et à long terme.

L'incubation se déroule à l'insu du système immunitaire et principalement de manière extra-neurale, jusqu'à ce que le virus atteigne, via une jonction neuromusculaire, le système nerveux périphérique, où il est transporté par voie rétrograde vers le système nerveux central (SNC). Il touche alors l'ensemble du système nerveux et entraîne une encéphalomyélite évoluant rapidement et qui s'exprime en premier lieu sous forme de syndrome viral non spécifique (fièvre, frissons, myalgies, fatigue, céphalées, ainsi que paresthésies au site de morsure comme symptôme précoce indicatif), qui évolue ensuite vers un état d'agitation accompagné de spasmes déclenchés par tous les types de stimuli (tactile, auditif, visuel, olfactif). Des spasmes respiratoires peuvent être présents en continu jusqu'au décès. Hydrophobie et aérophobie font également partie des signes classiques de la **forme furieuse** de la maladie [3] [p. 22]. Dans la **forme paralytique** de la rage, le syndrome d'excitabilité est moins évident. Les **formes atypiques** se présentent parfois comme un syndrome de Guillain-Barré ou une paralysie. En l'absence d'anamnèse connue d'exposition (p. ex. morsure), le diagnostic est difficile, mais devrait faire partie des diagnostics différentiels lors d'une encéphalite virale aiguë évoluant rapidement, même dans les régions où la maladie est rare [3] [p.23]. Finalement, le coma ou le décès surviennent, dus à des dommages irréversibles des centres respiratoires et circulatoires. [1].

### 1.3. Épidémiologie de la maladie, incluant l'incidence, les tendances temporelles, les variations saisonnières et géographiques, l'agrégation des cas.

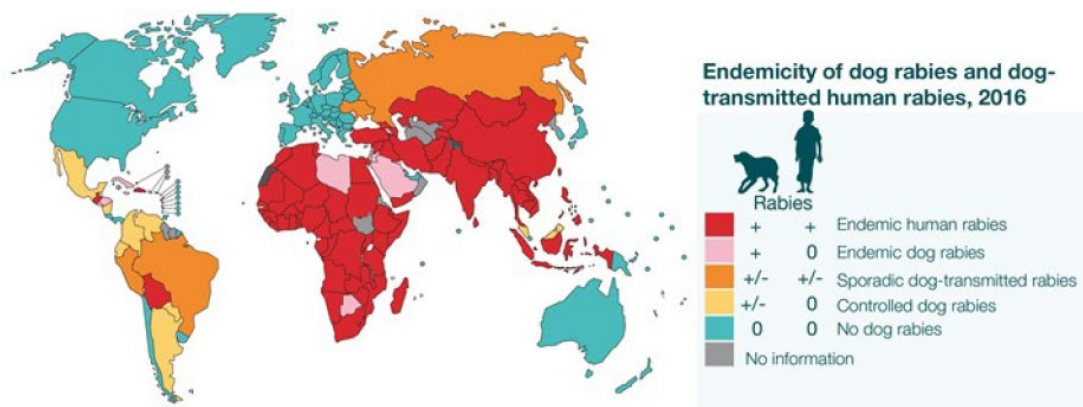
Depuis 1999, la Suisse est officiellement considérée comme exempte de rage terrestre. A partir de cette date, plus aucun animal sauvage terrestre infecté par la rage (en particulier le renard) n'a été observé. Cette avancée était attribuable à l'immunisation orale des renards, que la Suisse fut le premier pays au niveau mondial à tester avec succès en 1978, avant de l'établir par la suite. Le renard

roux représentait alors le réservoir de la rage sylvatique prédominant en Europe. Tous les pays voisins de la Suisse sont exempts de rage terrestre [10].

Dans l'ensemble, 51 654 cas de rage, principalement chez les animaux sauvages (renards) et 79 cas humains, ont été signalés en Europe durant les 10 dernières années (2010–2019), dont la plupart ont été enregistrés en Europe de l'Est et en Russie [10]. Par conséquent, l'éradication de la rage du renard en Europe occidentale doit être considérée comme fragile. Plus critique pour l'homme que la rage sylvatique, la rage canine est répandue dans toute l'Asie, l'Afrique, certaines régions d'Amérique latine et au Moyen-Orient, et elle est responsable de la plupart des cas de rage chez l'être humain (cf. [www.who.int/rabies/endemicity\\_dog\\_mediated\\_rabies\\_map\\_2016.jpg?ua=1](http://www.who.int/rabies/endemicity_dog_mediated_rabies_map_2016.jpg?ua=1)). D'autres animaux domestiques tels que les chats, les ruminants et les chevaux sont, tout comme l'être humain, sensibles à la rage, mais ne peuvent pas la maintenir au sein de leur propre espèce, car la maladie est également mortelle pour eux. Au vu du nombre élevé de voyages et de déplacements humains, l'introduction illégale d'animaux domestiques infectés, en particulier depuis des pays où la rage canine est endémique, ne peut être exclue. Les cas humains suspects de rage doivent être signalés dans les 24 heures à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). La dernière situation en date rapportée concerne un citoyen américain atteint de rage et décédé en Suisse des suites d'une infection contractée aux Etats-Unis via la morsure d'une chauve-souris et longtemps non reconnue (diagnostic post-mortem) [11].

Outre la rage terrestre, la rage des chauves-souris est endémique dans le monde entier. Au sein des populations de chauves-souris, un cycle infectieux indépendant des mammifères terrestres est entretenu. Etant donné que les morsures de chauves-souris peuvent passer inaperçues, il convient toujours d'envisager la rage en cas de contact physique avec des chauves-souris et d'effectuer une prophylaxie en conséquence. En Europe, plus de 1 000 cas de rage de chauves-souris ont été diagnostiqués depuis 1977, ces cas étant répartis dans toute l'Europe. En Suisse, seuls quatre cas ont jusqu'à présent été diagnostiqués chez des chauves-souris, le dernier en 2017 [1] [12]. Actuellement, en Suisse, le risque de transmission autochtone du virus de la rage est limité à l'exposition à des chauves-souris infectées ou à celle d'animaux importés illégalement de zones enzootiques.

Figure 1 : distribution de la rage canine et rage transmise par les chiens dans le monde (basée sur les données de 2016) [9] [p. 7]



### Epidémiologie et santé publique

L'OMS a fixé l'objectif de « Zéro cas humain de rage d'ici 2030 » ([www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/rabies](http://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/rabies)).

Les programmes efficaces de lutte contre la rage comprennent : 1. la sensibilisation du public ; 2. l'accès à une PEP abordable pour les personnes qui en ont besoin ; 3. la vaccination de masse des chiens. Une bonne partie de l'Europe occidentale a déjà atteint ce but, puisque, depuis quelques années, seuls de cas de rage importés sont rapportés.

### Selon ECDC [13] :

- En 2013, les Pays-Bas ont déclaré un cas de rage. L'infection avait été contractée à Haïti.
- En 2014, 3 cas ont été notifiés à ECDC (âge/sexe/nationalité/pays d'exposition) : 1. (46f/Espagne/Maroc) ; 2. (57m/France/Mali) ; 3. (35f/NL/Inde).
- En 2015, aucun cas n'a été rapporté.
- En 2016, la France a notifié un cas avec exposition au Pakistan.
- En 2017, un seul cas de rage en lien avec une exposition au Sri Lanka a été rapporté en France. Il s'agissait d'un enfant de 10 ans, mordu par un chien.
- En 2018, un cas de rage a été déclaré au Royaume-Uni. La personne avait été mordue par un chat au Maroc.
- En 2019, 4 décès dus à la rage ont été annoncés (jusqu'au 23.12.2019) : 1. la Norvège rapporte un cas chez une personne mordue par un chien en Asie du Sud-Est ; 2. la Lettonie signale un cas chez une femme ayant séjourné en Asie ; 3. l'Espagne déclare un cas chez une personne exposée au Maroc et 4. l'Italie notifie le cas d'une personne immunosupprimée ayant été mordue par un chien sur l'île de Zanzibar (cf. [www.ecdc.europa.eu/en/news-events/fourth-travel-related-rabies-case-reported-eu-2019](http://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/fourth-travel-related-rabies-case-reported-eu-2019)).

#### 1.4. Les populations spécifiquement touchées et les facteurs de risque.

**Au niveau mondial**, ce sont les populations rurales pauvres et en particulier les enfants qui sont les plus à risque de rage et les plus touchées (accès limités à des services de santé et à la PEP). En effet, le virus de la rage circule parmi les canidés de la plus grande partie du monde et les morsures de chiens sont la cause de 95% des cas de transmission de la rage à l'être humain. L'Afrique et l'Asie rapporte l'immense majorité des cas et plus de 40% des personnes touchées sont des enfants de moins de 15 ans [9] [p. 2].

#### En Europe de l'Ouest/en Suisse

Les voyageurs et les personnes présentant un risque d'exposition professionnel (p. ex. laboratoire d'analyse et de production de vaccins, vétérinaires, etc.) ou lié à une activité de loisirs (personnes intéressées aux chiroptères, volontaires de la Société protectrice des animaux, etc.) constituent les groupes cibles de la PrEP.

Les cas rapportés parmi les voyageurs sont rares avec en moyenne 2,6 cas déclarés annuellement entre 1990 et 2012, mais la proportion des voyageurs exposés à un risque de rage nécessitant une PEP est bien plus élevée (0,4% [range 0,01%-2,3%] par mois de présence dans un pays d'endémie,) [14, 14, 14], soit environ 2 cas d'exposition potentielle pour 500 voyageurs.

En 2019, le Centre suisse de la rage a procédé à des contrôles sérologiques suite à une vaccination PEP chez 683 personnes. Dans 409 situations, il s'agissait de contrôles après des PEP administrées dans un pays enzootique (318x après une blessure causée par un chien, 88x après une blessure causée par un chat et 3x après exposition de muqueuses) [15].

Dans le cadre d'une étude épidémiologique française publiée en 2018, les caractéristiques des individus ayant reçu une PEP entre 1995 et 2016 (n=106'233) ont été analysées. La médiane de l'âge était de 31 ans (range : 0-109 ans) et 55,4% étaient des personnes de sexe masculin. La majorité des PEP ont été administrées chez des personnes dans la catégorie d'âge 20-29 ans. 80,9% des situations concernaient des expositions de catégorie III, 1,9% de catégorie II et 1,9% de catégorie I. Parmi les personnes rapportant une exposition de catégorie III, 8,8% ont reçu des immunoglobulines en France. L'exposition à des chiens et des chats étaient la cause la plus fréquente, alors que le lieu de l'exposition (hors France et territoires d'outre-mer) était par ordre de fréquence l'Asie, suivie de l'Afrique, des Amériques et de l'Europe [16].

Ces chiffres français donnent une indication sur la situation suisse, si on part du principe que nos populations sont relativement comparables (possiblement une proportion plus élevée de voyageurs en Suisse et de visites aux amis et aux parents (VFR) en France).

En outre, la France, tout comme le reste de l'Europe de l'Ouest, est exempte de rage terrestre. De ce fait, le risque principal d'exposition à la rage est lié au voyage et à l'importation illégale d'animaux de pays dans lesquels la rage est enzootique. Le risque journalier d'entrer en contact avec un animal

porteur de la rage a été estimé à  $7,52 \times 10^{-10}$  dans une étude de Ribadeau-Dumas [17]. Ce risque résiduel est considéré très petit par l'OMS.

L'importation illégale d'animaux est également un problème en Suisse. Le Centre suisse de la rage signale dans son rapport 2019 qu'au moins 48 chiens et 6 chats, introduits clandestinement de pays enzootiques, ont dû être euthanasiés à cause du risque potentiel de rage qu'ils représentaient [15].

### **1.5. Traitement actuel de la maladie (y compris sensibilité aux agents anti-infectieux) et prévention par des moyens autres que la vaccination.**

Dans la mesure où il n'existe aucun traitement spécifique contre la rage, la PEP au moyen d'une vaccination passive et active constitue l'unique option efficace. Dans tous les cas d'exposition potentielle, celle-ci doit être initiée le plus rapidement possible [1].

Dans un premier temps, toute plaie doit être minutieusement nettoyée avec de l'eau et du savon, avant d'être désinfectée avec une solution de povidone iodée. Le schéma de vaccination de la PEP diffère si la personne a été entièrement vaccinée dans le cadre d'une PrEP ou qu'elle n'a jamais ou seulement partiellement été vaccinée avant l'exposition [1].

### **1.6. Impact sanitaire de la maladie dans la population, incluant la fréquence des cas, des décès et la perte d'années de vie.**

Les décès dus à la rage sont sous-notifiés dans une grande partie du monde, à cause des difficultés diagnostiques basées sur la clinique et de l'absence de tests de laboratoire. De ce fait, l'OMS utilise différentes méthodes pour l'estimation du fardeau de la maladie cf. [3] [p.2].

On distingue les pays dans lesquels la rage transmise par les chiens est endémique de ceux qui ont éliminé ce type de transmission depuis au moins deux ans (countries free of dog rabies).

Dans la première catégorie, en 2018 l'Asie a rapporté la plus grande proportion de décès humains (35'172 décès = 59,6% → 2,2 millions de DALYs,) [3][p. 5]. C'est également en Asie que les coûts de la PEP sont les plus élevés (US\$ 1,5 milliard par an) [3][p. 5]. En Afrique, on a compté 21'476 décès humains (36,4% des décès globaux → 1,34 million de DALYs). Les dépenses consenties pour la PEP sont les plus basses ce qui suggère que de nombreuses vies pourraient être sauvées si l'accès à la PEP s'améliorait et la prévalence de la rage transmise par les chiens était réduite [3] p.6. En Asie centrale et au Moyen-Orient, le fardeau de la maladie est estimé à 1875 décès humains → 14'310 DALYs [3] p.6.

Dans les pays dans lesquels la transmission canine a été éliminée, seuls des cas importés sont très sporadiquement rapportés. Les coûts sont liés à la vaccination PrEP et PEP des personnes séjournant à long terme dans ou voyageant vers des pays d'endémie ou exposées professionnellement, ainsi qu'aux efforts consentis pour maintenir le statut « d'exempt de rage terrestre » (activités de surveillance, de diagnostic, de gestion des contacts).

Il n'existe aucun traitement ciblé et la rage présente toujours une issue fatale chez les mammifères. Seule une quinzaine de personnes ayant survécu – mais avec des séquelles neurologiques graves - à une infection rabique sont rapportés dans la littérature [3] [p. 52 et 43] pour environ 60 000 cas de rage suspects ou confirmés par an dans le monde entier. Au vu de cette mortalité de près de 100%, l'indication minutieuse de la prophylaxie pré- et postexpositionnelle est décisive.

Les échecs de la PEP sont extrêmement rares lorsque la personne touchée consulte sans délai, que des vaccins de bonne qualité sont utilisés (y compris, respect de la chaîne du froid), que les plaies sont soignées correctement et que le schéma de vaccination PEP est respecté [3] [p. 52].

### **1.7. Impact social de la maladie, incluant l'intensité des souffrances, la nature des séquelles chez les survivants, la diminution de qualité de vie chez les personnes affectées, ainsi que la perte d'années de vie ajustées pour la qualité, les invalidités et handicaps, l'impact sur les familles et le personnel soignant, la peur de la maladie, le stress pour les communautés.**

*Ce point est surtout relevant pour les pays recensant des cas de rage au sein de leur population.*

La rage étant mortelle dans près de 100% des cas, les « disability-adjusted life year (DALYs) » rapportés ci-dessous représentent les coûts liés à la perte de productivité et aux décès.

Le nombre de décès humains dans le monde dus à la rage canine est estimé à 59 000 par an, avec



une perte associée de 3,7 millions de DALY. On estime que la majorité des décès sont survenus en Asie (59,6%) et en Afrique (36,4%), et la plupart des DALY étaient dus à un décès prématuré (>99%) et quelques-uns à des effets indésirables après l'administration de vaccins fabriqués à partir de tissus nerveux (0,8%). Le coût économique global de la rage transmise par les chiens a été estimée à 8,6 milliards de dollars dans un modèle de probabilité décisionnelle (intervalle de confiance à 95%, 2,9 à 21,5 milliards) [3][p. 6].

### **1.8. Impact économique de la maladie, incluant les coûts directs et indirects pour les patients et les familles, l'utilisation du service de santé, les coûts pour le système de santé et les pertes de productivité.**

*Ce point est surtout relevant pour les pays recensant des cas de rage au sein de leur population.*

Les principaux coûts associés à la rage transmise par les chiens varient selon les régions. Ils comprennent les pertes de productivité dues à des décès prématurés (55% des coûts totaux), le coût de la PEP (20%) et les coûts directs pour le secteur médical et les victimes de morsures (20%). Les dépenses liées à la vaccination des chiens représentent cependant <1,5% dans la plupart zones d'endémie de rage canine, sauf en Amérique latine où 17% des coûts sont alloués à la vaccination des chiens. Pour les particuliers, la PEP, qui est une intervention vitale, peut coûter très cher, équivalant à 3,87% du revenu national brut pour une personne en Asie (31 jours de salaire pour un Asiatique moyen) et à 5,80% pour une personne en Afrique (51 jours de salaire pour un Africain moyen). Ces chiffres sont probablement des sous-estimations pour les populations à haut risque, c'est-à-dire les résidents pauvres des zones rurales. Les pertes liées au bétail affectent également de manière disproportionnée ceux qui dépendent de leurs bêtes pour leur subsistance [3] [p. 6].

En Suisse, selon l'article 12a de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins du 29 septembre 1995 (OPAS ; RS 832.112.31), la PEP à la suite d'une morsure par un animal enragé ou susceptible de l'être est remboursée. Actuellement, aucun vaccin antirabique ne figure sur la liste des spécialités (LS), mais les coûts sont pris en charge par l'assurance obligatoire des soins (AOS) sur la base des exigences de l'article 12a OPAS (cf. également point 4.2.).

Tout comme les vaccins antirabiques, les immunoglobulines antirabiques (Berirab®) n'apparaissent pas dans la liste des spécialités (LS), ce qui est une condition indispensable pour le remboursement de la prestation. Des négociations avec la Division prestations de l'assurance-maladie seront entamées afin de corriger cet état de fait. En ce qui concerne la participation aux coûts, la prophylaxie postexpositionnelle n'est pas exemptée ni de la franchise, ni de la quote-part vu qu'il s'agit d'une prestation de prévention au sens de l'art. 64, al. 6, let. d LAMal.

## 2. CARACTÉRISTIQUES DU VACCIN

Question 2 : Les caractéristiques du vaccin vont-elles permettre la mise en œuvre d'une recommandation de vaccination efficace ?

Cochez une des cases suivantes :

Tout à fait	Plutôt oui	Ni oui ni non	Plutôt non	Pas du tout
X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 2.1. Nature et caractéristiques de l'agent immunitaire (ex : produit vivant ou non, atténué, absorbé ou non, viral ou bactérien).

#### A) Vaccins

Les vaccins destinés à l'immunisation active contiennent des virus de la rage inactivés et lyophilisés, qui ont été cultivés sur des cultures cellulaires ou des œufs embryonnés (= VCCOE) [18] [p. 207]. Certains comprennent des stabilisants tels que l'albumine humaine ou la gélatine transformée [3] [p. 48]. Les vaccins pré-qualifiés par l'OMS ne contiennent pas d'agents conservateurs tels que le thiomersal [3] [p. 48].

Les produits utilisés à l'étranger sont en partie différents de ceux qui sont disponibles en Suisse. Un avertissement spécial vaut pour les vaccins produits à partir de tissus nerveux. Ceux-ci peuvent provoquer des réactions indésirables graves plus fréquemment et sont moins immunogènes que les VCCOE [3] [p. 48]. Depuis 1984, l'OMS recommande fortement l'arrêt de la production et de l'utilisation de tels vaccins et leur remplacement par des vaccins antirabiques VCCOE [3]. En 2018, seules l'Algérie, l'Argentine, l'Éthiopie et la Bolivie produisaient encore des vaccins à partir de tissus nerveux [3] [p. 4].

Les vaccins utilisés en PrEP et en PEP sont les mêmes. Les dosages sont identiques pour les adultes et les enfants.

Les vaccins antirabiques protègent contre les lyssavirus du phylogroupe I, auxquels appartiennent tous les virus circulant parmi les mammifères et la plupart des chauves-souris (se référer à la liste de l'OMS [3] [p. 12-3]).

#### Interchangeabilité des vaccins antirabiques

Les vaccins obtenus à partir de cultures cellulaires ont les mêmes propriétés immunogéniques et sont interchangeables dans une série de vaccins [19]. Les données disponibles suggèrent qu'un changement de voie d'administration (p. ex. de i.d. à i.m) ou de produit vaccinal au cours d'une prophylaxie pré ou post-exposition est sûr et immunogène [20, 21], également cités dans [22] [p. 9].

Dans leur étude, Ravish et al. ont montré que les changements dans le produit vaccinal (n = 43) ou la voie d'administration (n = 47) des vaccins antirabiques (n = 24 de i.m. à i.d. et n = 23 de i.d. à i.m) sont sûrs et immunogènes [21]. Tous les participants avaient des titres d'anticorps  $\geq 0,5$  UI/ml au 14<sup>e</sup> jour après la vaccination. Des données détaillées sur l'immunogénicité sont présentées dans le tableau 4 ci-dessous.

Dans un contexte légèrement différent, Sudarshan et al. ont mené une étude auprès de 20 volontaires qui avaient déjà reçu une PEP complète [20]. La réponse immunitaire a été évaluée en simulant une PEP avec le vaccin PCECV, après un changement de voie d'administration. Elle a montré que ces vaccins étaient sûrs et immunologiquement efficaces après la vaccination de rappel, aussi bien après

le passage de la voie intramusculaire à la voie intradermique, que vice versa. Ces études suggèrent qu'il n'est pas nécessaire de recommencer la PEP après avoir changé de produit ou de voie d'administration.

**Table 4**  
Rabies virus neutralizing antibody titres following.

<i>(a) Change in route of administration during the same PEP course. Results table adapted from Ravish et al., 2014 [26]</i>						
Day	Switch from intradermal route to intramuscular route or vice versa					
	Geometric mean titre	95% CI	Range			
14	14.83	13.58–15.63	7.5–22.5			
<i>(b) Change in route of administration for booster vaccination (days 0 and 3). Results table adapted from Sudarshan et al., 2006 [27]</i>						
Day	Intradermal route <sup>†</sup>			Intramuscular route <sup>‡</sup>		
	Geometric mean titre	95% CI	Range	Geometric mean titre	95% CI	Range
0	0.59	0.50–0.68	0.5–0.8	0.59	0.50–0.71	0.5–1.0
14	8.84	7.58–10.30	7.4–12.4	9.17	7.84–10.70	6.9–12.7

<sup>\*</sup> Previous vaccination by intramuscular route † previous vaccination by intradermal route CI confidence interval.

<sup>†</sup> Value for test of significance of geometric mean titre between days 0 and 14 was 79.26 for the intradermal and 24.87 for the intramuscular group. The degrees of freedom were 9 and p value < 0.0001 for both the groups.

Tableau reproduit de [22] [p. 9]

### Administration du vaccin

En Suisse, les vaccins autorisés sont administrés par voie i.m. Le site recommandé pour l'injection est la région deltoïde du bras pour les adultes et les enfants âgés de  $\geq 2$  ans, et la région antérolatérale de la cuisse pour les enfants âgés de  $< 2$  ans. Le vaccin antirabique ne doit pas être administré par voie intramusculaire dans la région glutéale [7] [p.213]. Une dose unique (équivalant en Suisse à 1,0 ml) correspond à une activité biologique  $\geq 2,5$  UI/ml [18].

Le mode d'injection intradermique, également préconisé par l'OMS, n'est actuellement pas recommandé de routine en Suisse (raisons : difficultés liées au mode d'injection (technique à acquérir ; administration de deux injections par visite), au conditionnement du produit (la dose nécessaire en i.d. est 5 fois plus petite que la dose i.m. ( $\rightarrow$  reconditionnement nécessaire), à l'absence d'autorisation). Néanmoins, certains centres de vaccination expérimentés l'utilisent, notamment en cas de difficultés d'approvisionnement, voire de rupture de stock de vaccins.

Pour ce qui est du stockage et de la durée de conservation, on observera les instructions des fabricants. Il est déconseillé de transporter des vaccins à l'étranger dans un bagage, en raison du risque de rupture de la chaîne du froid.

### B) Immunoglobulines antirabiques humaines h(RIG) ou équine (eRIG)

Dans de nombreuses régions tropicales ou subtropicales, l'approvisionnement continu en immunoglobulines antirabiques humaines (hRIG) ou équine (eRIG) n'est pas garanti. En Suisse, seule des hRIG sont disponibles pour une **administration intramusculaire** : Berirab® (solution dérivée de la fraction d'immunoglobulines de plasma humain). La couleur des hRIG peut varier de limpide à jaune pâle et elle peut virer au brun clair durant la période de conservation. Berirab® contient 100 à 170 mg de protéines humaines par ml de solution, dont au moins 95% sont des immunoglobulines (Ig). Ces dernières contiennent au moins 150 UI/ml d'anticorps contre le virus rabique.

#### Conditionnement de Berirab® :

Emballage avec 1 seringue prête à l'emploi à 2 ml contenant au moins 300 UI d'anticorps antirabiques ou avec 1 seringue prête à l'emploi à 5 ml contenant au moins 750 UI d'anticorps antirabiques.

### 2.2. Autorisation de mise sur le marché et disponibilité pour la Suisse.

Deux vaccins contre la rage et une immunoglobuline antirabique spécifique (Ig) ont obtenus une autorisation de mise sur le marché suisse (tableau 1).

Tableau 1 : Vaccins et immunoglobulines antirabiques autorisés en Suisse<sup>a</sup>

Indication	Produit	Substance active, fabrication	Autres composants <sup>b</sup>
Vaccination (pré- et postexpositionnelle)	Vaccin rabique Mérieux® (Sanofi Aventis SA)	Virus inactivés obtenus à partir de cultures de cellules diploïdes humaines (HDCV)	Néomycine (traces), Rouge de phénol (traces), Albumine humaine
	Rabipur® (Bavarian Nordic <sup>c</sup> )	Virus inactivés obtenus à partir de cultures de fibroblastes de poulet (PCECV)	Polygéline Néomycine (traces), Chlortétracycline (traces), Amphotéricine B (traces), Protéines de poulet (traces)
Immunsation passive (postexpositionnelle)	Berirab® (CSL Behring AG)	Ig antirabique 150 UI /ml Fractionnement à l'éthanol froide	Glycine

**HDCV** : human diploid cell vaccine, **PCECV** : purified chick embryo cell vaccine

<sup>a</sup> État 2020, cf. Fiche d'information du produit pour les spécialistes [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

<sup>b</sup> cf. notice d'emballage

<sup>c</sup> GlaxoSmithKlein AG a cédé la production de Rabipur® à la firme danoise Bavarian Nordic à la fin de 2019

### Approvisionnement en vaccins antirabiques en Suisse

Les vaccins antirabiques font partie des produits pour lesquels une réserve est légalement requise.

L'Ordonnance sur la libération des réserves obligatoires de vaccins antirabiques est basée sur l'article 21 de l'Ordonnance du 10 mai 2017 sur l'approvisionnement économique du pays. Elle est entrée en vigueur le 3 septembre 2019 et stipule que « *Un vaccin antirabique prélevé dans une réserve obligatoire ne doit être administré que dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition, ou avant exposition si c'est à titre professionnel* » (Art. 5, al. 2).

Les ruptures de vaccin sont signalées sur le site Internet de l'Office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays à l'adresse : [www.bwl.admin.ch/bwl/fr/home/themen/heilmittel/meldestelle.html](http://www.bwl.admin.ch/bwl/fr/home/themen/heilmittel/meldestelle.html). Si des recommandations de vaccination transitoires sont nécessaires, elles sont publiées à l'adresse [www.bag.admin.ch/approvisionnementvaccins](http://www.bag.admin.ch/approvisionnementvaccins)

La disponibilité en quantité suffisante de produits thérapeutiques est un défi pour tous les pays. Les ruptures d'approvisionnement en vaccins et en particulier en immunoglobulines peuvent être fréquentes, notamment dans certains pays émergents, dans les centres de santé de petites tailles et en zones rurales [23–25].

Ci-dessous : la liste des vaccins [pré-qualifiés](#) par l'OMS. De cette liste, seul Rabipur® est disponible en Suisse. Il faut cependant garder en tête qu'apparaître sur la liste OMS n'est pas corrélé avec leur qualité ou leur efficacité, mais avec d'autres facteurs comme la quantité de vaccins produits (cf. la note ci-dessous).

Last updated: 09/09/2020

4 presentation(s) for 4 vaccine(s)

Prequalified	Type	Commercial Name	Pharmaceutical Form	Presentation	No. of Doses	Manufacturer	Responsible NRA
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
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
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

### Note concernant la pré-qualification par l'OMS (communication personnelle Sanofi)

En général, le statut de pré-qualification de l'OMS sert de « norme de qualité » pour l'UNICEF et les autres agences de l'ONU, lorsqu'elles achètent des vaccins dans le cadre de programmes. Le vaccin rabique Mérieux® (ou Immovax Rabies®) ne figure pas sur cette liste car la quantité de doses annuellement produites est trop petite et bien inférieure à celle du vaccin Verorab® (environ 500 000 contre

8,5 millions). La production sur des lignées cellulaires humaines est beaucoup plus complexe et donc plus coûteuse. En outre, il est également possible que les vaccins ne figurant pas sur la liste n'ont pas été soumis par les producteurs au processus de qualification de l'OMS. L'absence d'un vaccin de cette liste n'est pas liée à la qualité ou à l'efficacité du vaccin.

### **2.3. Délais d'administration, nombre de doses, association avec d'autres vaccins.**

#### **A) Vaccination préexpositionnelle (PrEP)**

2.3.1. Source : **Recommandations de l'OMS** [7], [p.217]

Pour une administration par **voie intradermique**, injections i.d. en 2 sites aux jours 0 et 7.

Pour une administration par **voie intramusculaire**, injection i.m. en 1 site aux jours 0 et 7.

En cas de contrainte de temps, une PrEP en 1 visite confèrera probablement une certaine protection, bien que cela ne soit pas considéré comme un schéma prophylactique complet à l'heure actuelle. Ceux qui n'ont reçu la PrEP qu'au jour 0 doivent recevoir une deuxième dose le plus tôt possible et dans un délai de 1 an. En cas d'exposition potentielle à la rage avant la deuxième dose, une PEP complète (y compris l'immunoglobuline antirabique, s'il y a lieu) doit être administrée.

Aucune autre dose de rappel de vaccin antirabique n'est nécessaire après une série primaire de prophylaxie pré ou post-exposition pour les personnes vivant ou voyageant dans des zones à haut risque [18, 26].

2.3.2. Source : **Recommandations du CEMV** [27] - **Procédure pratique de la vaccination préexpositionnelle contre la rage dans le cadre de la médecine des voyages.**

L'application intramusculaire des vaccins est préférée à l'application intradermique pour des raisons techniques. Néanmoins, certains centres de vaccination expérimentés l'utilisent, notamment en cas de difficultés d'approvisionnement, voire de rupture de stock de vaccins.

Deux vaccinations intramusculaires préexpositionnelles sont à effectuer aux jours 0 et 7–28 comme immunisation de base (utilisation « hors étiquette »). Comme il faut s'attendre à une réponse immunitaire meilleure et plus durable si l'intervalle est plus long entre les deux doses, il est préférable d'administrer la deuxième dose au plus proche du 28<sup>ème</sup> jour [28] si la date du départ le permet.

Le programme de vaccination standard avec 3 doses aux jours 0, 7, 21–28 est toujours recommandé pour les personnes dont la fonction immunitaire est compromise. Lorsque seules 2 doses sont administrées à ces personnes, le titre d'anticorps doit être déterminé 14 jours après la deuxième dose.

Après un an ou plus tard, soit avant un autre voyage dans une région où les soins de santé sont insuffisants, une vaccination de rappel unique est recommandée, ce qui n'est pas prévu dans les recommandations de l'OMS.

#### **B) Vaccination postexpositionnelle (PEP)**

Le schéma de vaccination PEP reste inchangé par rapport à l'actualisation publiée dans le Bulletin de l'OFSP en 2012 [29] [p. 114-5].

#### **Durée de conservation des vaccins antirabiques**

La durée de conservation des vaccins antirabiques est de  $\geq 3$  ans, s'ils sont stockés dans des conditions optimales (à l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2 et 8 °C [3] [p. 48]. Il faut tenir compte de la date de péremption imprimée sur le produit.

### **2.4. Immunogénicité et persistance de l'immunité dans différents groupes de population.**

La recommandation de l'OMS - vaccination i.m. ou i.d. en deux visites aux jours 0 et 7 - demande une réévaluation de ce qui constitue une vaccination PrEP suffisante, capable de stimuler une réponse immunitaire adéquate lors d'une exposition, même des années après l'administration de celle-ci.

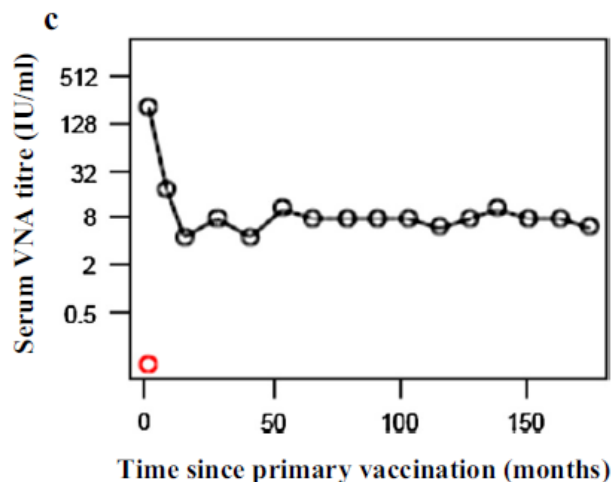
D'importance est le fait que les VCCOE établissent une mémoire immunologique persistant possiblement pour toute la vie, même après que les titres d'anticorps neutralisants aient diminué ou ne soient plus mesurables [3] [p.52].

**Pour mémoire** : les recommandations de l'OMS stipulent qu'un titre d'anticorps neutralisants supérieur ou égal à 0,5 UI/ml procure une immunité protectrice en cas d'exposition à la rage. L'immunité induite par la vaccination perdure pendant 3 à 5 ans, mais il a été démontré que les anticorps neutralisants sont décelables jusqu'à 10 ans ou même plus longtemps.

# **Mansfield et al.** [30] ont suivi une cohorte composée de personnel de laboratoire (n=270) pendant 20 ans. Cette cohorte était composée de 213 hommes (79%) et de 57 femmes (21%). Au moment de l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin, 49 sujets (18%) avaient <30 ans, 58 personnes (21%) étaient âgées entre 30 et 39 ans, 66 (24%) entre 40 et 49 ans, et 97 (36%) avaient plus de 50 ans. Il a été possible de mesurer la réponse immunitaire après la primovaccination (PrEP ; n=240) et après rappels (n=122), ainsi que de modéliser le déclin des anticorps dans cette population.

Les titres d'anticorps neutralisants évoluent généralement de la manière suivante : un pic immédiatement après la vaccination, suivi d'un déclin rapide et d'une stabilisation (plateau) ou d'un déclin jusqu'à des valeurs exigeant un rappel (cf. ci-dessous : profile sérologique typique d'un individu recevant une PrEP-3 doses de vaccin antirabique au temps 0 (petit cercle rouge)).

Immédiatement après la vaccination, 99,6% des individus (240/241) montraient des taux d'anticorps  $\geq 0,5$  UI/ml et 100% après un rappel (122/122).



Dans cette étude, la réponse immunitaire était meilleure chez les femmes que chez les hommes, avec des taux d'anticorps significativement plus élevés chez ces dernières aussi bien après la primovaccination (♀ GMT 46,01 (95% CI 34-62,24) vs. ♂ GMT 23,93 (95%CI 20,23-28,3) ; p=0,002) qu'après un booster (♀ GMT 86,25 (95% CI 59-126,07) vs. ♂ GMT 56,29 (95%CI 43,34-73,12) ; p=0,03). La réponse immunitaire à la PrEP ne semblait pas corrélée à l'âge, toutefois le déclin des anticorps était significativement plus rapide chez les sujets plus âgés (50+ ; probablement dû à un système immunitaire moins efficace). L'étude de Mansfield et al. montre qu'à 1 an, 16 de 117 individus (13,7%) avaient un taux d'anticorps <0,5 UI/ml et que 89/117 (76,1%) avaient un taux d'anticorps <5 UI/ml, **ce qui soutient l'administration d'un rappel à ce moment-là**, malgré le fait qu'un certain nombre d'individus (n=60) ait maintenu des taux d'anticorps  $\geq 0,5$  UI/ml tout au long de l'étude, sans avoir reçu de rappels.

La réponse immunitaire à un rappel est communément deux fois plus élevée que celle mesurée après la primovaccination et le déclin des titres est plus lent, mais suit le même schéma qu'après la primovaccination.

Selon les investigateurs, le calendrier le plus adéquat pour les rappels devrait être déterminé par des sérologies régulières, en particulier chez les individus à risque élevé (exposition à l'insu de la personne). Sans sérologie, il est difficile de déterminer le moment idéal pour le rappel. Si on renonce aux tests sérologiques, des rappels devraient être administrés selon les indications du fabricant [30] [p. 5966].

# Une étude menée par Morris et al. [31] au Royaume-Uni chez des personnes en contact avec des chiroptères (n=185) a comparé deux groupes :

- 1) 145 personnes ayant reçu une PrEP avec vaccin HDCV ou PCEC (PrEP comprenant 3 (n=133) ou 5 doses (n=12) (une PEP complète a été considérée comme une PrEP dans cette étude) ; âge moyen : 49,6 ans ; sexe masculin : 61,4%.  
Contrôle sérologique à 2 ans, avant l'administration d'un rappel.
- 2) 40 personnes ayant déjà reçu un rappel pendant la période d'étude  
âge moyen : 54,3 ans ; sexe masculin : 47,5%  
Contrôle sérologique si le titre d'anticorps est  $<0,5$  UI/ml.

### Résultats :

Dans le groupe 1, 11,1% des personnes (n=16) avait des titres d'anticorps à 2 ans  $\leq 0,5$  UI/ml (au Royaume-Uni le premier rappel post PrEP était recommandé à 24 mois) ; 18 personnes (12,5%) avaient un taux d'anticorps bas, soit entre 0,5 et 1,0 UI/ml. De plus, l'analyse multivariée a montré que les professionnels ayant reçu la PrEP à un âge plus avancé avaient des titres d'anticorps réduits de 28% par tranche d'âge de 10 ans ( $p=0,0005$ ). Après le rappel, toutes les personnes ont montré des titres d'anticorps  $>0,5$  UI/ml (chez 97,9% des personnes, augmentation du titre de plus de 4x).

Dans le groupe 2, aucune des personnes n'avait un titre d'anticorps  $\leq 0,5$  UI/ml. De ce fait, aucun rappel n'a été administré. Ce groupe étant relativement petit, aucune différence, par exemple avec l'âge comme dans le 1er groupe, n'a pu être mise en évidence.

**Conclusion :** Ces données suggèrent que l'intervalle de deux ans avant le rappel est trop long dans des situations où on cherche à maintenir un taux d'anticorps protecteurs  $>0,5$  UI/ml (situation de personnes qui pourraient être exposées à leur insu). **Les auteurs recommandent l'abaissement de l'intervalle à un an pour l'administration du premier rappel.**

# Langedijk et al. [32] ont examiné systématiquement les données probantes (36 études incluses, dont 19 se prêtaient à une méta-analyse) sur la capacité de la vaccination antirabique de rappel (booster) à stimuler la production d'anticorps.

**Résultats :** des taux d'anticorps plus faibles ont été constatés après les PrEP i.d. (0,49 UI/ml (95% CI, 0,23-1,06 UI/ml) comparées aux schémas i.m. (1,44 UI/ml (95% CI, .91-2,25 UI/ml)) ( $P = 0,014$ ) [p. 3]. Cependant, les réponses immunitaires après la vaccination de rappel ont été adéquates indépendamment du mode d'administration de la PrEP (GMT i.d. 17,64 UI/ml (95% CI, 13,77-22,61 UI/ml, respectivement GMT i.m. 59,87 UI/ml (95% CI, 34,34-104,39 UI/ml) [p. 3]. Pour toutes les études incluses dans la revue de littérature, les moyennes géométriques des titres (GMT) étaient plus élevées lorsque mesurées au jour 14 comparé au jour 7 post rappel [p. 3].

En ce qui concerne les schémas de vaccination abrégés, sur les 29 études examinant l'augmentation à court terme des titres post rappel, 11 (38%) ont porté sur des schémas abrégés (y compris certaines ne comprenant qu'une ou 2 doses PrEP) et des intervalles de temps différents entre les doses. Malgré la diversité de ces schémas, les GMT mesurées étaient  $\geq 0,5$  UI/ml après une dose de rappel et des taux de séroconversion de 100% ont été rapportés [p. 11].

**Limitations :** les auteurs mettent en évidence quelques limitations dont il faut tenir compte dans l'interprétation de leurs résultats [p. 14]. 1. Il n'existe pas d'essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo (problème éthique) ; 2. les données n'ont été recueillies qu'auprès de personnes en bonne santé (les facteurs qui pourraient influencer les réponses immunitaires tels que la pauvreté, la malnutrition, la grossesse et l'immunosuppression n'ont pas été évalués) ; 3. le niveau élevé d'hétérogénéité des études (indice  $I^2 > 50\%$ ) ; 4. toutes les études ont montré que les taux d'anticorps diminuaient au fil du temps, la baisse la plus importante étant mesurée durant la première année. Des données sur l'immunité persistant à long terme manquent encore.

**Conclusion :** la réponse immunitaire aux doses de rappel à la suite d'une PrEP i.d. ou i.m est efficace ; les deux voies d'administration induisent des taux d'anticorps adéquats, même après un long laps de temps depuis la vaccination PrEP. En pratique, les données suggèrent que la PEP peut être administrée en toute sécurité, sans utilisation d'immunoglobulines antirabiques après une exposition possible, même des années après une PrEP.

**L'annexe II du rapport du SAGE contient les évidences qui ont guidé les décisions des experts** cf. Annexe 1. Ce travail est en partie basé sur celui de Kessels et al. [33] cité ci-après.

**# La revue de la littérature menée par Kessels et al. [33]** s'est penchée sur les données relatives à la sécurité et à l'immunogénicité de schémas accélérés de vaccination PrEP (études publiées entre 2007 et 2016) et de données compilées lors de campagnes de vaccination PrEP menées au Pérou (schéma vaccinal : 3 doses de vaccin HDCV ou PVRV i.m. aux jours 0, 7 et 28) et aux Philippines (schéma : 3 doses de vaccin PVRV ou PCECV i.d. aux jours 0, 7 et 28). Le tableau 6 p. 219A et 219B présente un résumé des 9 études incluses et des résultats obtenus (cf. Annexe 2).

**# Une étude prospective de Strady et al. [28]**, menée sur 10 ans et incluant 407 professionnels à risque d'exposition (288 hommes et 119 femmes ; âge moyen 42,1 ans (range : 12-79 ans)) suivis annuellement, a permis d'identifier des facteurs influençant l'immunogénicité des vaccins antirabiques HDCV et PVRV et d'évaluer l'efficacité des rappels. Deux schémas vaccinaux antirabiques ont été comparés : injection i.m. aux jours 0 et 28 vs. injection i.m. aux jours 0, 7, et 28. Tous les participants ont reçu un rappel au jour 365. Les contrôles sérologiques ont eu lieu 14 jours après la dose de rappel, puis chaque année. Au cours de l'étude, une dose de rappel a été administrée aux personnes ayant présenté des titres d'anticorps  $<0,5$  UI/ml lors des contrôles annuels.

**Résultats** : à la fin du suivi (année 10), 163 sujets (43%) avaient des titres  $>0,5$  UI/ml (groupe A), 59 sujets avaient eu au moins une fois un titre d'anticorps  $<0,5$  UI/ml (groupe B : répondeurs médiocres) entre le jour 379 et la 10<sup>e</sup> année et 149 personnes étaient *perdues de vue* (lost to follow-up). La différence entre les GMT au jour 365 et au jour 379 était significativement plus petite dans le groupe B que dans le groupe A (13,00, respectivement 50,70 UI/ml ;  $p < 0,001$ ). Le nombre d'injections avait une influence sur les GMT. En effet, les GMT étaient plus élevés chez les personnes ayant reçu 3 doses de vaccins en comparaison de celles ayant reçu 2 doses  $\rightarrow 0,6$  vs.  $0,25$  UI/ml au jour 365,  $p = 0,03$ , respectivement 51,6 vs. 31,2 UI/ml,  $p = 0,04$  au jour 379 (14 jours après le rappel). Par contre, ni l'âge, ni le sexe, ni le type de vaccin, ni le dosage des vaccins (batch) n'ont semblé l'influencer. Après la primovaccination (jour 365), 186/379 sujets (49,1%) avaient des titres d'anticorps  $<0,5$  UI/ml. Cependant, **tous** les sujets avaient des titres d'anticorps  $>0,5$  UI/ml 14 jours après l'injection de rappel du jour 365 (GMT 35,6 UI/ml). Parmi les 59 sujets du groupe B qui avaient reçu une injection de rappel au jour 365, seuls 36 ont reçu au moins une autre injection de rappel entre le jour 379 et l'année 10 (titre  $<0,5$  UI/ml). En raison de titres répétés  $<0,5$  UI/ml, 4 sujets du groupe B ont reçu plusieurs injections de rappel (2 ou 3 après la dose de rappel du jour 365) sans que cela n'ait eu d'incidence sur les titres d'anticorps.



Figure 2 : Evolution du titre des anticorps selon le groupe (bons répondeurs vs. répondeurs médiocres)

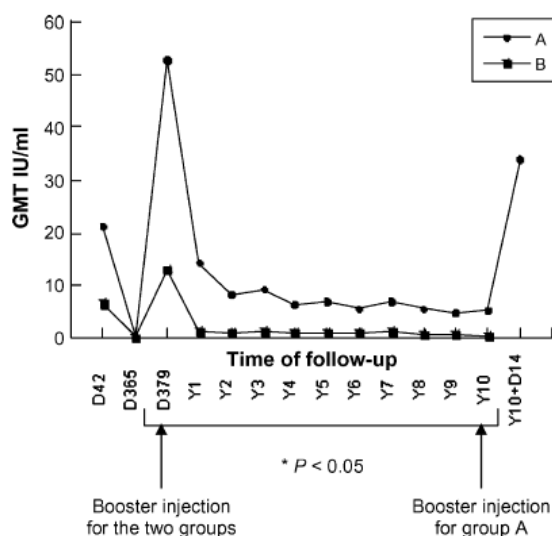


Figure 2 Levels in geometric mean antibody titers (GMT) from day 42 to year 10 after the primary vaccination protocol in group A and in group B. Primary vaccination protocol: vaccine injected either on day 0 and day 28, or on day 0, day 7 and day 28; D: day; Y: year; A: group A (good responders,  $n = 163$ ); B: group B (bad responders,  $n = 59$ ); \*  $P < 0.05$  group A vs. group B between day 379 and year 10.

**Discussion :** dans cette étude, les auteurs ont montré que l'âge et le sexe ne semblaient pas avoir eu une influence significative sur les titres d'anticorps antirabiques mesurés après la primovaccination. Leurs résultats suggèrent qu'une proportion de sujets ont répondu insuffisamment à la vaccination antirabique (sujets du groupe B), tant en ce qui concerne l'intensité que la durée de la réponse immunitaire. Avec le protocole de vaccination comprenant 3 injections, la proportion de répondeurs médiocres ( $< 0,5$  UI/ml) était de 3 sur 99 vaccinés (3%). Dans cette étude, l'augmentation des titres d'anticorps a toujours été significative après les rappels, quel que soit l'intervalle écoulé depuis la dernière injection de vaccin (entre 1 et 5 ans). Les GMT étaient quatre fois plus élevées dans le groupe A que chez les répondeurs médiocres (groupe B).

**Conclusion :** cette étude confirme que le schéma PrEP contre la rage avec trois injections i.m. diminue la proportion de personnes vaccinées ayant des titres d'anticorps antirabiques  $< 0,5$  UI/ml à 10 ans. Elle montre l'importance des contrôles sérologiques chez les personnes exposées professionnellement (potentiellement à leur insu). De plus, **ces résultats indiquent que l'injection de rappel systématique au jour 365 augmente de façon significative à la fois le taux et la durée des titres d'anticorps.**

# Une autre étude menée par Strady et al. [34] avait pour objectifs : 1. de démontrer qu'un schéma PrEP comprenant 3 doses + une dose de rappel à un an est plus immunogène à long terme qu'un schéma à 2 doses + rappel (protocole utilisé en France jusqu'en 1996) ; 2. d'estimer l'intervalle optimal pour les contrôles sérologiques et 3. de déterminer la fréquence des rappels.

L'étude comprend 312 volontaires à risque d'exposition professionnelle (éleveurs, forestiers, vétérinaires) ayant reçu soit 2 injections PrEP de vaccin HDCV ou PVRV au jours 0 et 28, ou 3 injections aux jours 0, 7 et 28. Une dose de rappel a été administrée à un an. Des taux d'anticorps ont été mesurés annuellement pendant 10 ans.

**Résultats :** 1. Les résultats confirment des taux de séroconversion à un an plus élevés parmi les personnes ayant reçu 3 doses de vaccin comparé à 2 doses. Une dose de rappel administrée à une année permet d'obtenir 100% de séroconversion au jour 379, indépendamment du schéma PrEP suivi (taux d'anticorps  $\geq 0,5$  UI/ml). L'échantillon de cette étude a été repris dans celle conduite en 2009 et présentée plus haut (Strady et al. 2009). 2. Le schéma à trois injections (HDCV3 et PVRV3), suivi par

une dose de rappel à 1 an, permet le maintien de la séroconversion jusqu'à 10 ans chez au moins 96% des sujets. Une diminution importante des titres a été observée dans l'année suivant le rappel administré à 12 mois. A la fin de la période de 10 ans, une injection de rappel a rétabli le GMT au niveau du jour 379 ; 3. Chez les personnes ayant reçu 3 doses, le titre d'anticorps mesuré 2 semaines après le rappel à un an permet de prédire la persistance de l'immunité à long terme. Un titre >30 UI/ml confère une protection d'au moins 10 ans (SCR 96,2% pour HDCV3 et SCR 96,9% pour PVRV3).

### Evolution du taux de séroconversion (post rappel administré à j 365) selon 4 schémas de vaccination PrEP

#### Evolution des GMT [UI/ml] selon 4 schémas de vaccination PrEP

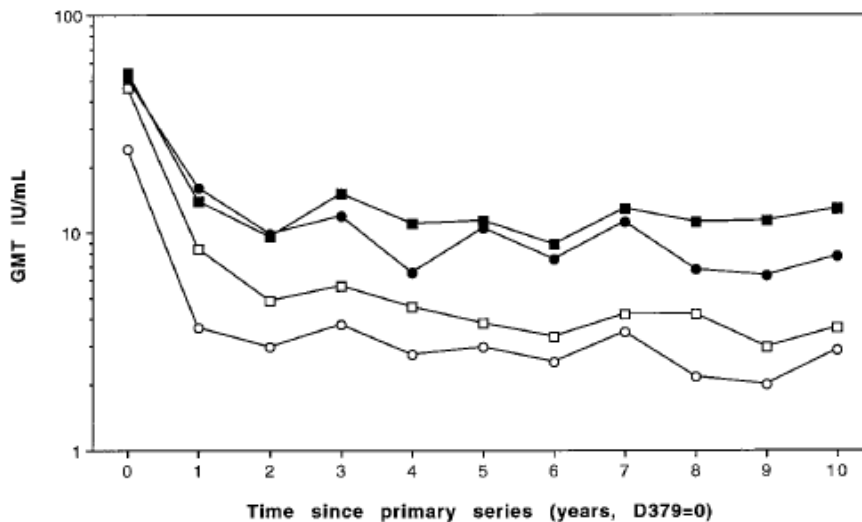


Figure 2. Evolution of geometric mean titer (GMT, IU/mL) from day 379 (0) to year 10 ( $P < .001$ , analysis of variance). □, human diploid cell vaccine (HDCV), 2 injections in primary series; ■, HDCV, 3 injections in primary series; ○, purified Vero cell rabies vaccine (PVRV), 2 injections in primary series; ●, PVRV, 3 injections in primary series.

**Conclusion :** selon les données compilées dans cette étude, les répondeurs médiocres peuvent être identifiés en mesurant le titre d'anticorps au jour 379 jours, celui-ci étant <30 UI/ml. Les auteurs proposent une stratégie reproduite ci-dessous permettant de déterminer la fréquence des rappels.

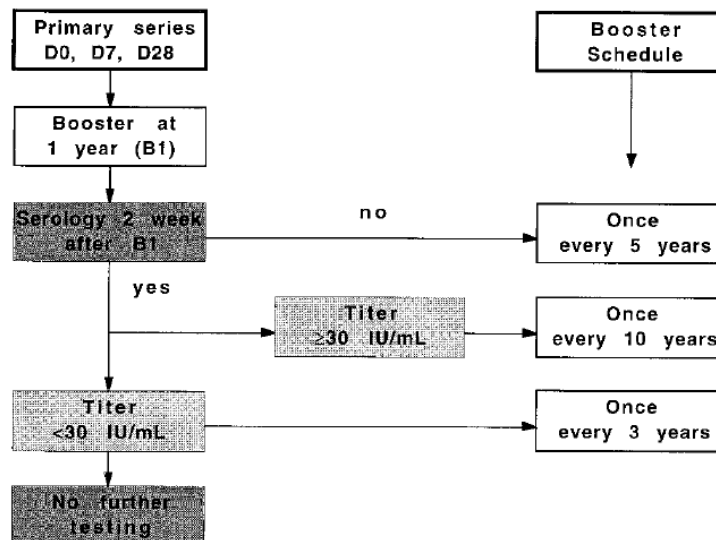


Figure 3. Proposed strategy for serologic surveillance and frequency of boosters (human diploid or Vero cell rabies vaccines) for preexposure rabies vaccination of subjects at noncontinuous risk of rabies. D, day.

# La stratégie ci-dessus a été réévaluée et adaptée par le même auteur principal dans une publication de 2000 [35]. La valeur limite de 30 UI/ml pour les anticorps mesurés 14 jours après le premier rappel et après 3 ans, est déterminante pour recommander l'administration d'une dose de rappel à 3 ans, 5 ans ou 10 ans.

## Études concernant la PrEP administrée i.d.

### Remarque préalable

L'OMS a validé l'équivalence d'une double dose de vaccin antirabique administrée i.d. (2 x 0,1 mL ou 2 x  $\geq 0,25$  UI par dose) à une dose unique administrée i.m. (1x 0,5 ou 1 mL ;  $\geq 2,5$  UI/dose) [3], tableau 6 [p. 58] ; dosage [p. 49-50].

# Une étude de De Pijper et al. (Pijper et al. 2018), menée sur du personnel militaire néerlandais (n=430 ; 419 hommes et 19 femmes ; médiane de l'âge 23 ans [range 18-48 ans] s'est penchée sur la protection offerte après 2 doses de vaccin PVRV (0,1 ml administrées i.d. aux jours 0, 7 et 21 ou 28). Les taux d'anticorps ont été mesurés au jour 21 (n=340), respectivement au jour 28 (n=90), c.-à-d. avant l'administration de la 3e dose.

**Résultats** : après 2 doses de vaccin, 427 des 430 participants (99,3 %) ont montré une séroconversion. Après deux vaccins administrés i.d., dans le groupe ayant montré une séroconversion (n=427), les GMT étaient de 7,59 UI/ml (IC à 95% : 7,04 à 8,17). Chez 381 participants (88,6%), le titre d'anticorps antirabiques était supérieur à 3,0 UI/ml ; chez 199 participants (46,3%), le titre était supérieur à 10,0 UI/ml. Chez 3 hommes âgés de 21, 25 respectivement de 27 ans, ayant présenté un titre inférieur à 0,5 UI/ml (pas de séroconversion au j 21 resp. 28), le titre a été mesuré après la 3e dose et les titres étaient suffisants. Il y avait une différence significative entre les GMT mesurés le 21e jour (n=340) et le 28e jour (n=90) : GMT 15,65 (95%IC 13,84-17,7) vs. GMT 6,25 (95%IC 5,8-6,74) ;  $< 0,0001$ ). Le sexe et l'âge n'ont pas montré de corrélation significative avec le niveau des titres d'anticorps.

**Limitations** : collectif jeune, majoritairement masculin et en bonne santé.

**Conclusions** : ces résultats montrent que 2-ID aux jours 0 et 7 mènent à un haut taux de séroconversion (99,3%). Celui-ci aurait probablement approché les 100% si les titres avaient été mesurés chez tous au jour 28.

Les taux d'anticorps sont généralement inférieurs après une PrEP i.d. comparé à une PrEP i.m. Cependant, dans la prévention de la rage, c'est la rapidité et la quantité d'anticorps générés avec la PEP qui sont déterminants. Il a été montré que l'activation (boostability) de la réponse immunitaire lors d'une PEP (j 0 et j 3) est indépendante du mode d'administration de la PrEP. De ce fait, la vaccination i.d. est jugée tout aussi efficace que la vaccination i.m.

**Les résultats de cette étude soutiennent la recommandation de l'OMS d'une PrEP en 2 doses aux jours 0 et 7.**

# L'étude de Soentjens et al. [36] menée dans un collectif de personnes adultes en bonne santé (n=500 ; médiane de l'âge : 29 ans (21-50 ans) ;  $> 95\%$  d'hommes), a comparé l'administration d'une **double dose** i.d. de 0,1 ml de HDCV aux **jours 0 et 7** (2 visites) à **1 simple dose** administrée i.d. de 0,1 ml lors de chacune de **3 visites** (jours 0, 7 et 28).

**Résultats** : tous les sujets ont montré des titres  $\geq 0,5$  UI/ml 35 jours post PrEP, avec 82% des personnes dans le groupe ayant reçu 3 doses et 70% dans le groupe ayant reçu 2 doses présentant un titre  $> 10$  UI/ml. Les sujets du groupe 2ID ont présenté des GMT de 37 UI/ml (IC à 95 %, 33-42 UI/ml) après la vaccination de rappel offerte 1 à 3 ans plus tard, comparativement à un GMT de 25 UI/ml (IC à 95%, 22-29 UI/ml) pour le groupe 3ID (P  $< 0,001$ ). De plus, les GMT le jour de l'injection de rappel dans le schéma 2ID étaient plus élevées (3,4 UI/ml [IC à 95 %, 2,9-3,9 UI/ml]) par rapport à ceux du schéma 3ID (2,0 UI/ml (IC à 95%, 1,7-2,4 UI/ml) (P  $< 0,001$ ).

**Points forts** : RCT, bonne adhérence des participants ( $> 80\%$ ), blinding.

**Limitations** : la plupart des participants étaient de jeunes hommes en bonne santé et le suivi était limité à 3 ans.

**Conclusion** : les deux schémas PrEP sont capables d'induire des réponses immunitaires adéquates 35 j post PrEP. Les GMT observés **7 jours** post rappel administré 1 à 3 ans post PrEP ont mis en évidence la supériorité du schéma 2ID aussi bien en ce qui concerne la protection à long terme que pour les GMT obtenus.

Seniors et enfants, cf. (World Health Organization 2017) [p.12]

### Immunogénicité et seniors

**# Mastroeni et al.** [37] se sont penchés sur l'association entre l'âge et les taux d'anticorps neutralisants mesurés après une PEP à 6 doses (jours 0, 3, 7, 14, 30 et 90), effectuée avec un vaccin PDEV, respectivement HDCV. L'étude comptait 204 participants (111 entre 11 et 25 ans et 93 >50 ans). Les sérologies ont été faites au jour 30 (T<sub>1</sub> ; avant la 5<sup>e</sup> dose) et au jour 90 (T<sub>2</sub> ; avant la 6<sup>e</sup> dose).

**Résultats** : PDEV et HDCV ont généré des réponses immunitaires similaires. Tous les participants montraient une séroconversion à T<sub>1</sub> avec des titres d'anticorps entre 0,9 et 14,8 UI/ml (GMT 5,8 UI/ml). La réponse immunitaire était meilleure dans le groupe 11-25 ans comparé au groupe >50 ans (HDCV - T<sub>1</sub> : 7,7 (range 1,8-14,8), respectivement 5,1 (range 0,9-14,8), p<0,01) ; (HDCV – T<sub>2</sub> : 13,7 ((3,7-59,0), respectivement 10,0 (1,8-59,0), p=0,05) (*résultats similaires pour PDEV*). Avec les deux vaccins, les GMT mesurés après 4 doses doublent avec la 5<sup>e</sup> dose.

**Conclusion** : dans cette étude, tous les sujets ont montré des anticorps neutralisants après la 4<sup>e</sup> dose d'un vaccin PDEV ou HDCV, mais la réponse immunitaire à la vaccination antirabique était 52% plus faible (95% CI, 26%-84%) chez les personnes âgées de >50 ans comparée à celles âgées entre 11 et 25 ans. Il n'est pas clair si cela équivaut à une réduction de l'efficacité de la protection.

**# Leder et al.** [38] ont revu la littérature relative aux réponses sérologiques obtenues chez les personnes âgées après l'administration de différents vaccins utilisés en médecine des voyages (hépatite A, fièvre typhoïde, fièvre jaune, etc.). Concernant la rage, des données ont été tirées de 11 études, dont deux seulement traitaient spécifiquement de l'association âge-titres sérologiques antirabiques (une d'entre elles est celle de Mastroneni et al. citée ci-dessus).

**Résultats** : la plupart des études montre des taux de séroconversion de ~20%-40% chez les personnes de moins de 40 ans en bonne santé dès le jour 7 après la vaccination (avec VCCOE, 1, 2 ou 3 doses administrées i.m. ou i.d. selon différents schémas PrEP) et 95-100% dès le jour 14 chez toute personne en bonne santé ayant reçu ≥2 doses i.m. ou i.d. d'un vaccin HDCV ou RDRV. La durée de la protection après la vaccination est variable, mais des titres d'anticorps adéquats sont détectables chez 88% à 99% des bénéficiaires pendant 2 à 3 ans après l'administration i.m. d'un vaccin antirabique (2 ou 3 doses). La protection peut durer au-delà de 10 ans si un rappel est administré à 12 mois ([34][35] cité par Leder et al.). L'utilisation de la voie i.d. entraîne des titres d'anticorps légèrement inférieurs et une immunité moins soutenue que la voie i.m.

Leder et al. rapportent également les résultats d'une étude [39] menée sur 60 patients répartis dans 4 groupes : 1-20 ans, 21-40 ans, 41-60 ans et >60 ans. Après deux doses de vaccin HDCV, les titres d'anticorps étaient significativement plus faibles pour chaque cohorte successivement plus âgée, mais tous les individus ont développé des titres d'anticorps protecteurs.

**Conclusion** : la réponse immunitaire à la vaccination contre la rage est généralement plus rapide (taux de séroconversion après une semaine) et plus élevée (GMT) chez les personnes plus jeunes. Quelques études ont pu mettre en évidence un effet de l'âge, mais plusieurs autres n'ont pas constaté d'effets ou n'ont pas commenté sur les éventuelles différences d'immunogénicité, peut-être à cause d'un échantillonnage trop petit. Aucun échec de la PEP spécifiquement lié à l'âge n'est rapporté dans la littérature, ce qui suggère une efficacité suffisante pour tous les schémas de vaccination recommandés.

**# Une autre étude menée par Briggs et Schwenke** [40] a comparé les taux d'anticorps neutralisants de 875 personnes âgées de 2 à 74 ans, ayant reçu 3 doses PrEP, respectivement 5 doses PEP de vaccin HDCV i.d. (n=663) ou i.m.(n=212). L'échantillonnage comprenait 381 *Peace Corps Volunteers*.

**Résultats** : dans cette étude, ni l'âge, ni le genre n'ont semblé avoir d'effet sur les titres d'anticorps mesurés (6 mois à 9 ans après la vaccination PrEP, respectivement PEP).

**Conclusion** : rien n'indique la nécessité de proposer des schémas de vaccination différenciés en fonction de l'âge.

**# Janewongwirot et al. 2019** [41] ont mené une étude auprès 107 enfants thaïlandais (51% de garçons), âgés en moyenne de 5,8 ans (2 à 12 ans) et ont comparé la protection conférée par 2 doses de vaccin antirabique PVRV administrées i.m. aux jours 0 et 28 (groupe 2D, n= 78) avec celle conférée par 3 doses administrées i.m. aux jours 0, 7, 28 (groupe 3D, n=29). Les titres d'anticorps ont été mesurés 1) 14 jours après la dernière dose, 2) à un an, avant une dose de rappel et 3) 7 jours après une vaccination de rappel.

**Résultats** : tous les participants (100%) avaient des titres d'anticorps neutralisants  $\geq 0,5$  UI/ml après la primovaccination [GMT 2D : 18,6 (95 % IC 15,9-21,8) et 3D : 16,3 (95 % IC 13,2-20,1 UI/ml)  $p = 0,35$ ]. À un an, avant de recevoir le rappel, seuls 80 % des enfants du groupe 2D ont maintenu un titre  $\geq 0,5$  UI/ml par rapport à 100 % des enfants du groupe 3D ( $p = 0,01$ ). Cependant, les participants dans les deux groupes avaient un titre  $\geq 0,5$  UI/ml 7 jours après la vaccination de rappel [GMT 2D : 20,9 (95% IC 17,4-25,3) versus 3D : 22,2 UI/ml (95%IC 15,8-31,4),  $p = 0,75$ ].

Les auteurs ont également examiné la présence d'éventuelles associations entre le genre/l'âge ((2-6 ans vs. >6-12 ans) et les taux d'anticorps (2D vs. 3D). Il n'y avait pas de différences significatives entre les plus jeunes participants et les plus âgés aux 3 temps de mesure, ni entre le genre et les taux d'anticorps neutralisants.

**Conclusion** : cette étude soutient l'utilisation d'un schéma à deux doses chez les enfants, puisque 100% des enfants présentent une séroconversion après la primovaccination que tous démontrent une réponse suffisante dans les 7 jours suivant un rappel (c'est ce qui est attendu en cas de morsure). Cependant, c'est le schéma 0, 28 qui a été évalué (et non 0, 7 comme recommandé par l'OMS).

**# L'étude menée par Pengsaa et al.** [42] concerne 200 enfants en bonne santé âgés de 12 à 18 mois vaccinés contre la rage et l'encéphalite japonaise (JE) (4 groupes) ou contre JE uniquement selon différents schémas. 1) Full-IM (n=44)  $\rightarrow$  PCECV 1,0 ml aux jours 0, 7 et 28 ; 2)  $\frac{1}{2}$ -IM (n=45)  $\rightarrow$  PCECV 0,5 ml aux jours 0, 7 et 28 ; 3) 3-ID (n=44)  $\rightarrow$  PCECV 0,1 ml aux jours 0, 7 et 28 ; 4) 2-ID (n=44)  $\rightarrow$  PCECV 0,1 ml aux jours 0 et 28 ; 5) JEV (n=23)  $\rightarrow$  0,25 ml JEV SC aux jours 0 et 7. Tous les enfants ont reçu un booster de JEV après un an. Les enfants des 4 premiers groupes ont reçu un booster de PCECV après un an (même dose et route d'administration que pour la première série d'injections).

**Résultats** : dans les 4 groupes, les taux d'anticorps neutralisants étaient suffisants (concentrations  $\geq 0,5$  UI/ml) au jour 49 (c.-à-d., 21 jours après le jour 28 (administration de la 3<sup>e</sup> dose)). À une année, 97% des enfants vaccinés i.m. et 61% des enfants vaccinés i.d. avaient maintenu un taux adéquat. Après le rappel, tous les enfants ont démontré une réponse immunitaire anamnétique, indépendamment des taux d'anticorps mesurés avant le rappel. Au jour 49 post primovaccination, la réponse immunitaire était plus élevée chez les enfants ayant reçu la vaccination i.m., sans différences significatives entre les GMT du groupe Full-IM (GMT : 22 UI/ml, IC95% 15-31 UI/ml) et le groupe  $\frac{1}{2}$ -IM (29 UI/ml, 21-41 IU/ml). Les GMT ont diminué au cours de l'année suivante pour atteindre 4,0 et 3,7 UI/ml dans les deux groupes IM, respectivement 1,2 et 0,5 UI/ml dans les deux groupes ID.

**Conclusion** : les administrations PrEP i.m. et 3-i.d. de PCECV sont sûres et immunogènes chez les enfants. Les schémas i.m. (y compris avec des  $\frac{1}{2}$  doses) et ID à 3 doses montrent une immunogénicité de longue durée et la persistance de la mémoire immunitaire (boostability avec le rappel à un an).

**# Une étude de Kamoltham et al. (2007)** [43] rapporte les résultats d'un essai clinique de phase II, mené en Thaïlande sur 703 enfants en bonne santé âgés de 4 à 8 ans (54% de garçons). Les sujets ont été vaccinés contre la rage par voie i.d. avec un vaccin PCECV (0,1 ml) selon deux schémas différents : a) 2 doses aux jours 0 et 28 ; b) 3 doses aux jours 0, 7 et 28. Aucun sujet n'avait été vacciné auparavant. Les titres d'anticorps ont été mesurés (RFFIT) au jour 49 +/- 3 jours, c'est-à-dire 3 semaines après la primovaccination.

Dans un second temps, 206 sujets choisis aléatoirement de ce collectif ont reçu une PEP simulée

comprenant 2 doses de vaccins PCECV administrés i.d. (0,1 ml) aux jours 0 et 3, un an après la PrEP. Les anticorps ont été mesurés avant la PEP simulée, à 7 jours, à 14 jours et à 365 jours post PrEP.

**Résultats : PrEP** → 98% (42/43) des enfants ayant reçu 2 doses de vaccin et 100% (30/30) des enfants ayant reçu 3 doses ont montré une séroconversion au jour 49 post PrEP avec des taux d'anticorps  $\geq 0,5$  UI/ml. **PEP simulée** (cf. tableau ci-dessous)

**PEP simulée** → Immunogénicité 2-ID respectivement 3-ID

	PrEP avec 2-ID	PrEP avec 3-ID
Jour 0 (avant la PEP simulée)	n=84	n=63
GMT (95%IC)	0,11 (0.25 to 0.44)	0,33 (0,25 à 0,44)
Titre $\geq 0,5$ UI/ml [%]	6/84 (7%)	22/63 (35%)
Jour 7 post PEP simulée	n=74	n=61
GMT (95%IC)	4,69 (3.79 to 5.80)	10,96 (8.71 to 13.80)
Titre $\geq 0,5$ UI/ml [%]	96%	100%
Jour 14 post PEP simulée	n=81	n=58
GMT (95%IC)	10,76 (8.86 to 13.06)	22,12 (17.91 to 27.31)
Titre $\geq 0,5$ UI/ml [%]	81/81 (100%)	58/58 (100%)
Jour 365 post PEP simulée	n=77	n=59
GMT (95%IC)	0,65 (0.51 to 0.83)	2,48 (1.90 to 3.23)
Titre $\geq 0,5$ UI/ml [%]	51/77 (66%)	55/59 (93%)

**Conclusion** : les GMT étaient env. 2x plus faible dans le groupe 2-ID comparés à 3-ID. Une année après la PEP, 66% (51/77), respectivement 93% (55/59) des enfants avaient des taux d'anticorps  $>0,5$  UI/ml. Deux doses de vaccin administrées i.d. aux jours 0 et 28 semblent suffisantes pour déclencher une réponse immunitaire anamnétique  $\geq 0,5$  UI/ml dans les 14 jours chez des enfants thaïlandais en bonne santé.

**# Kalthotham et al. ont poursuivi leurs investigations** (2011) [44] et publié les suites de l'étude ci-dessus.

**Objectif** : mettre en évidence et comparer la protection obtenue par 2 doses de rappel i.d. administrées un an, trois ans et cinq ans après une PrEP avec PCECV comprenant 2 doses i.d. vs. 3 doses i.d.

TABLE 1: Number and percentage of children reaching adequate RVNA concentrations ( $\geq 0.5$  IU/mL) after administration of simulated post-exposure booster doses, 1, 3, or 5 years after two or three primary vaccination doses, as determined by RFFIT.

Group	1-year				3-year				5-year			
	pre	D7	D14	D365	pre	D7	D14	D365	Pre	D7	D14	D365
2d	(6/84)	(81/84)	(81/81)	(51/77)	(4/48)	(35/48)	(47/47)	(24/41)	(10/82)	(75/82)	(79/79)	(29/57)
%	7%	96%	100%	66%	8%	73%	100%	59%	12%	91%	100%	51%
3d	(22/63)	(61/61)	(58/58)	(55/59)	(24/60)	(58/60)	(57/57)	(45/52)	(41/89)	(88/89)	(85/85)	(59/62)
%	35%	100%	100%	93%	40%	97%	100%	87%	46%	99%	100%	95%

2d: two-dose primary vaccination; 3d: three-dose primary vaccination; pre: before booster.

**Résultats** : au jour 7 après une **PEP simulée administrée à un an** (détails des données à la page précédente), respectivement **3 ans** et **5 ans**, la proportion des enfants montrant des taux d'anticorps  $>0,5$ UI/ml était supérieure chez ceux ayant reçu 3 doses PrEP comparés à ceux ayant reçu 2 doses (96% vs. 100% à un an ; 73% vs. 97% à 3 ans ; 91% vs. 99% à 5 ans). Au 14e jour, tous les enfants (100%) avaient atteint des concentrations adéquates d'anticorps neutralisants, quel que soit l'intervalle de temps entre les PrEP et la PEP simulée et du schéma PrEP (2 ou 3 doses i.d.). Lors de la comparaison des concentrations réelles d'anticorps neutralisants, les GMT étaient environ trois fois plus élevées dans le groupe ayant reçu 3 doses comparées à celles du groupe ayant reçu 2 doses PrEP. Cette différence a été observée tout au long de la période d'étude.

**Conclusion** : en cas d'exposition, deux doses de rappel administrées par voie i.d. à trois jours d'intervalle semblent appropriées chez des enfants ayant déjà été vaccinés avec deux doses en PrEP, bien que trois doses PrEP conduisent à des réponses immunitaires plus élevées et une protection

plus durable. La signification clinique de ces différences (p.ex. échec de la PEP et développement de la rage) n'est pas élucidée.

**# Extrait de la revue de la littérature 1989-2016 de Kessels et al. concernant la PrEP chez les enfants [33]**

Table 3. Pre-exposure rabies prophylaxis in children, systematic review of the literature, 1989–2016

Reference	Age group (years)	Vaccine	Vaccination route	Regimen	Antibody titre (IU/mL) <sup>a</sup>		Comments
					Primary response	Recall response	
Lang et al. <sup>27</sup> Vien et al. <sup>40</sup> and Lang et al. <sup>26b</sup>	< 1	PVRV	Intramuscular	2 doses at 2 and 4 months of age	20.1	> 1 (assessed after 5 years)	Combined with vaccination against diphtheria, tetanus, pertussis and polio (inactivated vaccine) <sup>27,40</sup>
Pengsaa et al. <sup>34</sup>	1–1.5	PCECV	Intramuscular or intradermal	1 dose on days 0, 7 and 28; or 1 dose on days 0 and 28	15–41 (intramuscular); 4.1–8.5 (intradermal)	103–299 (intramuscular); 8.0–38 (intradermal) – both assessed after 1 year	Combined with vaccination against Japanese encephalitis; antibody titres were higher following intramuscular than intradermal administration
Lumbiganon et al. <sup>31,b</sup>	2–15	PCECV	Intramuscular or intradermal	1 dose on days 0, 7 and 28	4.7–47	ND	Antibody titres were higher following intramuscular than intradermal administration
Kamoltham et al. <sup>21</sup> and Kamoltham et al. <sup>22</sup>	5–8	PCECV	Intradermal	1 dose on days 0, 7 and 28; or 1 dose on days 0 and 28	> 2	8.9–27.3 (assessed after ≥ 1 year)	All children had an antibody titre > 0.5 IU/mL within 14 days of the booster dose, regardless of the time interval and the number of doses initially received
Ravish et al. <sup>35</sup>	5–10	PCECV	Intradermal	1 dose on days 0, 7 and 21	ND	ND	80.4% of children completed treatment; there were no serious adverse reactions
Shanbag et al. <sup>36</sup>	6–13	PVRV or PCECV	Intramuscular	1 dose on days 0, 7 and 28	12.2–14.5	ND	None
Strady et al. <sup>37</sup>	12–79	HDCV or PVRV	Intramuscular	1 dose on days 0, 7 and 28; or 1 dose on days 0 and 28	0.1–48 (assessed after 1 year)	51 (3 doses); 13 (2 doses) – both assessed after 1 year	None
Malerczyk et al. <sup>32</sup>	< 15	PCECV	N/A	N/A	N/A	N/A	This review of > 1200 children treated over > 25 years concluded that the vaccine was safe and immunogenic, whether given intramuscularly or intradermally

HDCV: human diploid cell vaccine; N/A: not applicable; ND: not determined; PCECV: purified chick embryo cell vaccine; PVRV: purified Vero cell rabies vaccine.

<sup>a</sup> The values are either geometric means or ranges, as appropriate.

<sup>b</sup> Although this study was published before 2007, it has been included because the results are still relevant.

## Immunogénicité du vaccin Rabipur® chez les enfants [45]

<b>Table 3. Rabipur PEP and PrEP immunogenicity and safety studies in children.</b>						
Regimen	Country	Testing days (dose series)	Age range	Immunogenicity Adequate immune response (RVNA $\geq 0.5$ IU/ml)	Safety	Ref.
PrEP IM 3-dose (1.0 ml)	Thailand	0, 7, 28 (1-1-1)	2–15 years	100% on Day 14; (n=11)	No SAEs	[57]
PrEP IM 3-dose (0.5 ml)		0, 7, 28 (1-1-1)		100% on Day 14; (n = 13) No significant difference was observed between the two doses		
PEP IM 5-dose Essen PEP IM 6-dose Essen	India	0, 3, 7, 14, 30 (1-1-1-1-1) 0, 3, 7, 14, 30, 90 (1-1-1-1-1-1)	1–13 years	100% 10–15 days post last injection; (n = 271)	Safety (n = 271). Well tolerated, overall mild to moderate reactions (n = 19)	[65]
PEP IM 5-dose Essen	India	0, 3, 7, 14, 30 (1-1-1-1-1)	8 months–16 years	100% on Day 14; (n = 39) No significant difference between groups stratified by protein energy malnutrition grade	No SAEs	[63]
PrEP ID 2-dose PrEP ID 3-dose	Thailand	0, 28 (1-1)	4–8 years	98% on Day 49; (n = 43)	No SAEs	[60]
		0, 7, 28 (1-1-1)		100% on Day 49; (n = 30)		
PrEP IM 3-dose (1.0 ml) PrEP IM 3-dose <sup>†</sup> (0.5 ml)	India	0, 7, 28 (1-1-1) 0, 7, 28 (1-1-1)	6–13 years	100% on Day 49; (n = 57) 100% on Day 49; (n = 58)	No SAEs	[58]
PrEP IM 3-dose (1.0 ml) PrEP IM 3-dose (0.5 ml) PrEP ID 3-dose (0.1 ml) PrEP ID 2-dose (0.1 ml) + JEV	Thailand	0, 7, 28 (1-1-1)	12–18 months	100% on Day 49 and Day 365; (n = 44)	Well tolerated, no SAEs	[59]
		0, 7, 28 (1-1-1)		100% on Day 49 and Day 365; (n = 45)		
		0, 7, 28 (1-1-1)		100% and 97% on Day 49 and Day 365; (n = 44)		
		0, 28 (1-1) 0, 28 + 0, 7 (JEV) (1-1) + (1-1)		100 and 61% on Day 49 and Day 365; (n = 44)		
PrEP IM 3-dose <sup>‡</sup>	Kenya	0, 29, 57 (1-1-1)	12–47 months	No rabies immunogenicity. (n = 183) children received Rabipur	Well tolerated, most common AE was fever (31%)	[62]

ID injection = 0.1 ml per single dose.  
IM injection = 1.0 ml per single dose.  
<sup>†</sup>Full dose of vaccine reconstituted in 0.5 ml diluent.  
<sup>‡</sup>PrEP IM 3-dose was used as a comparator in a malaria vaccine candidate study.  
AE: Adverse event; ERIG: Equine rabies immunoglobulin; HDCV: Human diploid cell vaccine; HRIG: Human rabies immunoglobulin; ID: Intradermal; IM: Intramuscular; PEP: Post-exposure prophylaxis; PrEP: Pre-exposure prophylaxis; RIG: Rabies immunoglobulin; RVNA: Rabies virus neutralizing antibody; SAE: Serious adverse events; SC: Subcutaneous.

**Références citées dans le tableau ci-dessus** [celles apparaissant **en gras** ont été évaluées dans le présent document]

57. Lumbiganon P, Chaiprasithikul P, Sookpranee T, et al. Pre-exposure vaccination with purified chick embryo cell rabies vaccines in children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1989 ;7 :99-101.

**# 59. Pengsaa K, Limkittikul K, Sabchareon A, et al.** A three-year clinical study on immunogenicity, safety, and booster response of purified chick embryo cell rabies vaccine administered intramuscularly or intradermally to 12- to 18-month-old Thai children, concomitantly with Japanese encephalitis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ;28 :335-7 (cf. p. 25).

**# 60. Kamoltham T, Thinyouyong W, Phongchamnaphai P, et al.** Pre-exposure rabies vaccination using purified chick embryo cell rabies vaccine intradermally is immunogenic and safe. *J Pediatr* 2007 ;151 : 173-7 (cf. p. 21).

62. Ogotu BR, Apollo OJ, McKinney D, et al. Blood stage malaria vaccine eliciting high antigen-specific antibody concentrations confers no protection to young children in Western Kenya. *PLoS One* 2009 ;4 :e4708.

63. Sampath G, Parikh S, Sangram P, Briggs DJ. Rabies post-exposure prophylaxis in malnourished children exposed to suspect rabid animals. *Vaccine* 2005 ;23 :1102-5.

65. Sehgal S, Bhardwaj M, Bhattacharya D. Immunogenicity and feasibility of purified chick embryo cell vaccine. *Indian Pediatr* 1994 ;31 :133-7.

(extraits de publications sur ce thème, tirés de différentes sources)



### i) PrEP chez les personnes immunodéprimées

Les données sur les schémas de PrEP accélérés ou modifiés chez les personnes immunodéprimées sont rares et les recommandations ont été fondées sur l'avis d'experts. Les patients immunodéprimés peuvent avoir une réponse immunitaire plus faible au vaccin, et par conséquent 2 doses de vaccin peuvent ne pas suffire à conférer une protection. La séroconversion est susceptible de varier en fonction de la personne, de ses antécédents médicaux et de la prise en charge clinique de sa maladie.

**Toutes les personnes immunosupprimées devraient recevoir le schéma de vaccination le plus immunogène possible** (c.-à-d. un régime comprenant 3 visites (j0, j7, j21-28) → vaccination i.m. en 1 site à chaque visite). Actuellement, il n'y a pas d'évidence pour soutenir un schéma PrEP à 2 visites chez les individus immunodéprimés [9] [p. 20].

### ii) PEP chez les personnes immunodéprimées

- a. Les personnes immunodéprimées présentent souvent des taux d'anticorps suboptimaux après vaccination. Les schémas de vaccination – i.m. ou i.d. – sont moins immunogènes chez ces personnes. Cf. Table 4 de Giesen et al [45].

Regimen	Country	Testing days (dose series)	Immunogenicity Adequate immune response (RVNA $\geq 0.5$ IU/ml)	Ref.
PEP IM 5-dose Essen	India	0, 3, 7, 14, 30 (1-1-1-1-1)	25% on Day 14 for symptomatic patients with HIV; (n = 30) 25% on Day 14 for asymptomatic patients with HIV; (n = 30) 100% on Day 14 for healthy patients; (n = 30)	[79]
PEP ID exploratory 8-site	Thailand	0, 3, 7, 14, 30 (8-8-8-8-8)	100% by Day 14 for HIV-positive patients; (n = 27)	[113]

Studies are presented in chronological order.  
ID: Intradermal; IM: Intramuscular; PEP: Post-exposure prophylaxis; RVNA: Rabies virus neutralizing antibody.

### Références citées dans le tableau ci-dessus

79. Deshpande A, Briggs DJ, Banzhoff A. Investigation of immune response to purified chick embryo cell tissue culture rabies vaccine (PCECV) in HIV infected individuals using a simulated post-exposure regimen. Proceedings of the XIII International AIDS Conference ; 2000. 163-8.

113. Sirikwin S, Likanonsakul S, Waradejwinyoo S, et al. Antibody response to an eight-site intradermal rabies vaccination in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. Vaccine 2009 ;27 : 4350-4.

- b. Un médecin israélien rapporte une situation nécessitant une PEP chez une patiente souffrant d'un lymphome de type B et chez qui un taux anticorps neutralisants de  $>0,5$  UI/ml n'a pas pu être atteint après une PEP complète [46]. Ce cas a motivé la recherche d'autres situations similaires (7 personnes immunosupprimées sur 15 n'ont pas montré de réponse suffisante selon le cut-off précité après une PEP (i.d. ou i.m) complète (5x avec RIG)) [46].
- c. Un voyageur italien âgé de 44 ans est décédé quelque 2 mois après une morsure de chien survenue sur l'île de Zanzibar (Tanzanie). Sa blessure avait été soignée sur place immédiatement (lavage + désinfection) et il avait reçu une vaccination postexpositionnelle, malheureusement sans administration d'immunoglobulines. Le patient était traité pour une maladie auto-immune avec des corticostéroïdes et était immunosupprimé [47].

**Conclusions** : les connaissances épidémiologiques actuelles et les schémas PEP existants ne permettent pas d'émettre des recommandations spécifiques au conseil et au traitement des patients immunodéprimés. Selon Kopel et al. [46], l'établissement d'un registre international de la rage - avec un accent particulier sur les patients immunodéprimés- pourrait fournir des données qui contribueraient aux décisions concernant le schéma de vaccination le plus approprié aux personnes immunosupprimées.

### PrEP

En cas de grossesse, les avantages d'une vaccination préexpositionnelle devront être évalués au cas par cas.

### PEP

En raison de l'issue fatale de la rage déclarée, la *vaccination en post-exposition* chez une femme enceinte exposée à un risque de rage doit **toujours** être administrée selon les recommandations.

**# Une étude rétrospective indienne rapporte l'administration d'une PEP à 14 femmes enceintes** [48] (âge : entre 18 et 28 ans ; semaines de gestation : entre 12 et 36 semaines, 25% avant la 20<sup>e</sup> semaine de gestation). Aucun effet indésirable n'a été rapporté, après l'administration d'immunoglobulines équine (eRIG) ou de la PEP (5 doses de PVRV ou de PCECV (schéma Essen)). Toutes ces femmes ont accouché par voie basse. Mères et enfants étaient normaux et en bonne santé. Aucune malformation congénitale n'a été observée.

**Conclusion** : les auteurs estiment que les vaccins PVRV & PCECV, ainsi que l'eRIG sont sans danger pendant la grossesse [48].

**# Extrait du rapport du SAGE (2017) [49].** [9] [p. 28].

Des revues récentes de la littérature sur les vaccins et la grossesse, incluant les vaccins contre la rage, sont disponibles [50, 51] et confirment l'innocuité et l'efficacité de la PEP chez les femmes enceintes. Huang et al. (2013) [52] ont évalué l'innocuité de la PEP en utilisant le schéma Essen à 5 doses chez les femmes enceintes potentiellement exposées à la rage. Tous les nourrissons ont présenté un développement normal et les vaccins PVRV et PCECV ont été considérés comme sûrs chez les femmes enceintes. Aucun cas de rage n'a été signalé chez les mères ou les nourrissons. Les trois auteurs soulignent qu'il existe des lacunes dans les connaissances concernant l'innocuité de la PEP pendant la grossesse. La PEP sauve des vies chez les femmes enceintes. La PEP ne devrait donc jamais être refusée à ce groupe à risque et n'importe lequel des schémas PEP recommandés par l'OMS peut être utilisé

La transmission de la rage de la mère à l'enfant est possible, mais rare, car le virus de la rage n'est pas présent dans le sang et l'exposition de la muqueuse du bébé aux liquides et tissus infectieux de la mère semble limitée. Il faut cependant adopter une approche prudente et administrer dès que possible la PEP, y compris les immunoglobulines (RIG), aux bébés nés de mères probablement enrégées [49].

**# Paragraphe « Immunogenicity in pregnancy » tiré de (Giesen et al. 2015)** [p. 361-2] [45]. La rage présente un risque intermédiaire pour le fœtus des femmes enceintes [53, 54]. La possibilité que le virus de la rage traverse le placenta reste incertaine en raison de rapports contradictoires. Un rapport de 1977 décrit une femme enceinte infectée par la rage qui a donné naissance à un bébé prématuré avant de mourir. Bien que le bébé n'ait pas été vacciné, il n'a pas développé de rage. D'autres publications ont également suggéré que la transmission placentaire du virus de la rage humaine est très improbable [53]. En 1981, cependant, une femme enceinte de 9 mois s'est présentée à l'hôpital 34 jours après avoir été mordue par un chien enrégé. Deux jours après son admission, le bébé est né après induction du travail et est mort subitement 40,5 heures plus tard. L'autopsie a confirmé que la mère et le bébé avaient tous deux la rage. Il s'agissait du premier cas de rage humaine acquise par transmission placentaire [54].

**Conclusion** : il y a un consensus clair sur le fait que la grossesse n'est pas une contre-indication à la PEP contre la rage.

En cas d'expositions répétées <3 mois après une précédente exposition et si l'individu a déjà reçu une PEP complète, seul un traitement des plaies est requis ; le vaccin et les immunoglobulines antirabiques ne sont pas nécessaires. En cas d'expositions répétées >3 mois après la dernière PEP, il faut suivre le schéma de vaccination PEP prévu pour les individus déjà vaccinés ; les immunoglobulines antirabiques ne sont pas indiquées [7] [p. 214].

**# Compte tenu du risque relativement élevé de réexposition à la rage peu après une PEP, Surdarshan et al.** [7, 55] ont examiné l'évolution des taux d'anticorps PrEP et PEP, en particulier dans les premières semaines post vaccination.

**Méthode** : revue de la littérature (Pubmed et google search) + données d'études cliniques internes : intégration de 66 cohortes émanant de 6 pays (F, D, Inde, Thaïlande, Royaume Uni, USA) ; études menées entre 1983 et 2010. Les vaccins utilisés - HDCV, PCEC, PVRV, PDEV – avaient été administrés i.m. ou i.d.

Des RIG avaient été utilisées dans 27 cohortes (21x eRIG et 8x hRIG). L'administration de la PEP comprenait soit 5 doses i.m. (schéma Essen 1-1-1-1-1), soit Thai Red Cross (TRC) i.d. (2-2-2-0-1-1), « updated TRC » (2-2-2-0-2) et « Oxford » (8-0-4-0-2-1).

## Résultats :

### i) Réponse immunitaire à une vaccination PEP :

Route of administration of vaccine	Enrolment/ Recruitment		RIGs used		Patients with inadequate antibody response					References
	Cohorts	Subjects/ Patients	Cohorts	Subjects/ Patients	Day 28	Day 90	Day 180	Day 365	Total	
Intramuscular	23	1314	12	636	0/1238	0/1051	3/670	9/99	12	3,4,5
Intradermal	32	1481	17	690	2/1268	4/1366	3/719	37/558	46	4,5,6,7,8,9
Total	55	2795	29	1326	2/2506	4/2417	6/1389	46/657	58	-

The numerator is the number of Vaccinees with inadequate antibody response, RVNA concentration < 0.5 IU per mL, and the denominator, number of sera samples tested for RVNA.

### iii) Réponse immunitaire à une vaccination PrEP

Route of administration of vaccine	Enrolment/ Recruitment		Patients with inadequate antibody response					References
	Cohorts	Subjects/Patients	Day 28	Day 90	Day 180	Day 365	Total	
Intramuscular	8	518	0/263	0/33	4(D135)/37	8+4(D450)/209	16	10,11
Intradermal	3	59	0/59	0/59	0/33	0/59	-	3
Total	11	577	0/322	0/92	4(D135)/70	8+4(D450)/268	16	11

The numerator is the number of Vaccinees with inadequate antibody response, RVNA concentration < 0.5 IU per mL, and the denominator, number of sera samples tested for RVNA.

iv)

**Conclusion :** les auteurs concluent que jusqu'à trois mois après une PEP et une PrEP, il n'est probablement pas nécessaire d'administrer des doses de rappels chez les sujets en bonne santé, qui ont été réexposés à la rage.

## 2.5. Efficacité individuelle du vaccin à court et à long terme, incluant la diminution de la maladie et les risques de décès.

Cf. 2.4 et évaluation du besoin de contrôles sérologiques

**# Boosters for occupationally exposed source :** [9] [p. 17].

La PrEP est indiquée pour les personnes qui sont exposées au virus de la rage dans le cadre de leur travail ou sont à risque d'exposition dans des contextes spécifiques (p. ex. intérêt pour les chauves-souris, la spéléologie) ou à l'occasion de voyages ou de séjours de longue durée dans des zones d'endémie.

Les données disponibles suggèrent que la PrEP complète déclenche une mémoire immunologique de longue durée (>10 ans) avec une mobilisation rapide de la mémoire immunitaire lorsqu'elle est stimulée par un rappel. Les données probantes relatives aux catégories professionnelles et aux risques d'exposition à la rage sont limitées. Par conséquent, la mise à jour des options pour la PrEP des personnes exposées professionnellement ou dans d'autres contextes (table 4 ci-dessous) s'est surtout appuyée sur les connaissances d'experts. Les indications ci-après tiennent compte de facteurs tels que l'accès à la PEP (y compris RIG), l'épidémiologie de la rage animale et de la simplification des tests sérologiques.

Les indications ci-dessous sont utiles à la réévaluation des recommandations CFV/OFSP.

**Table 4: Indications for pre-exposure rabies immunization** (adapted from Müller et al. 2015)

Examples of typical individuals and populations	Likelihood and nature of exposure to rabies virus	Timely access to rabies biologics	Recommendations on pre-exposure immunization <sup>a</sup> and serologic testing
<b>Occupational exposure</b>			
Individuals involved rabies research, rabies biologics production <sup>b</sup> .	Virus may be present continuously, usually in high concentrations. Specific exposures may not be recognized.  Bite, non-bite, or aerosol exposures.	Yes	PrEP recommended. Suggested timeframes for serologic testing: After primary immunization and the every ~6 months up to every 1-2 years. Routine booster vaccination <sup>c</sup> , if antibody titre falls below 0.5 IU/ml <sup>d</sup> .
Individuals working in rabies diagnostic laboratories <sup>e</sup> , in hospitals with clinical rabies cases <sup>f</sup> , animal disease control, wildlife management, bat handling or with professional activities in caves likely to lead to direct contact with bats.	Settings or areas where rabies is enzootic and where exposure may not be recognized.  Presence of bats, particularly non-haematophagous bats. Bite, non-bite, or aerosol exposures.	Variable, mostly yes  Variable	PrEP recommended. Serologic testing every ~2 years. Routine booster vaccination if antibody titre is below 0.5 IU/ml.  PrEP recommended. No serologic testing or routine booster vaccination.
Individuals working or residing in remote areas for extended periods and involved in e.g. dog vaccination campaigns, animal disease control programmes, peace keeping, military or religious missions.	Remote settings where rabies is enzootic. Exposure typically episodic with source recognized. Bite or non-bite exposures.  Partly remote settings where rabies is enzootic. Exposure typically episodic with source recognized. Bite or non-bite exposures.	Variable, mostly not  Variable	PrEP recommended. Serologic testing unnecessary unless risk of exposure remains. Otherwise, test and boost if antibody titre falls below 0.5 IU/ml, or alternatively give a routine booster vaccination before departure.
Individuals involved in e.g. animal disease control with direct contact with terrestrial animals.	Settings where rabies is uncommon to rare. Exposure typically episodic with source recognized. Bite or non-bite exposures.	Variable, mostly yes	PrEP recommended. No serologic testing or routine booster vaccination.
<b>Travellers</b>			
Individuals with mainly leisure related exposures by potential direct contact, particularly with carnivores or bats, during activities over an extended period e.g. backpackers, bicycle or motorbike riders, people visiting friends and relatives. Consider cumulative exposure in frequent travelers.	Remote settings where rabies is enzootic. Exposure typically episodic with source recognized. Bite or non-bite exposures.  Partly remote settings where rabies is enzootic. Exposure typically episodic with source recognized. Bite or non-bite exposures.	Variable, mostly not  Variable	PrEP recommended. Serologic testing unnecessary unless risk of exposure remains. Otherwise, test and boost if antibody titre falls below 0.5 IU/ml, or alternatively give a routine booster vaccination before departure.
Individuals with leisure activities in caves leading to likely direct contact with bats.	Settings or areas where rabies is enzootic and where exposure may not be recognized.  Presence of bats, particularly non-haematophagous bats.  Bite, non-bite, or aerosol exposures.	Variable, mostly yes  Variable	PrEP recommended. Serologic testing every ~2 years. Routine booster vaccination if antibody titre is below 0.5 IU/ml  PrEP recommended. No serologic testing or routine booster vaccination.
<b>Sub-populations</b>			
Residents of remote areas where animal rabies control is impaired by difficult access, epidemiological and other factors	Settings or areas where rabies is enzootic, particularly in wildlife and where episodic exposure may not be recognized.  Bite or non-bite exposures.	Variable, mostly not	PrEP recommended. No serologic testing or routine booster vaccination.
General population	Areas where rabies is enzootic or epizootic. Exposure always episodic with source recognized.  Mostly bite, also non-bite exposures.	Yes	No PrEP recommended. PrEP for general populations is unlikely to be a cost-effective intervention and is usually more expensive than other measures to prevent human rabies deaths, such as post-exposure prophylaxis and dog vaccination campaigns.

In case of a WHO category II or III exposure to a rabid animal (or lyssavirus), post-exposure prophylaxis including thorough wound care is always required.  
People who have received PrEP should be instructed accordingly.

- \*A primary course of pre-exposure immunization consists of either a two-site intradermal administration of 0.1 ml of vaccine on days 0 and 7 or one vaccine dose for intramuscular administration on days 0 and 7. Administration of booster doses of vaccine depends on nature and duration of the rabies exposure risk as above.
- \*Assessment of relative risk and any extra monitoring of immunization status of laboratory workers is the responsibility of the laboratory supervisor (as an example, see guidelines in the current edition of the United States Department of Health and Human Services' Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories).
- \* A routine pre-exposure booster vaccination consists of one dose of modern cell culture vaccine, ID or IM (i.e., deltoid area).
- \*An acceptable antibody level is 0.5 IU/ml or 1:5 virus neutralizing antibody titre (complete inhibition in the RFFIT at a 1:5 dilution, approximately equivalent to 0.1 IU/ml). Boost if the titre falls below this level, as long as the person remains at risk of viral exposure.
- \*Human-to-human transmission of rabies has never been confirmed outside of the transplant setting. However, rabies virus can be found in saliva, tears, and nervous tissues of human rabies cases and represents a theoretical route of transmission. Therefore, pre-exposure immunization might be indicated and can alleviate the psychological burden of fear from infection of health care staff who are regularly attending to patients with clinical rabies.

Adapté de Müller, T., Freuling, C.M., Rupprecht, C.E., Both, L., Fooks, A.R., Lembo, T., Knopf, L., Briggs, D.J. and Taylor, L.H., 2015. Elimination of Rabies—A Missed Opportunity. In *Zoonoses-Infections Affecting Humans and Animals* (pp. 527-571). Springer Netherlands.

# La revue systématique de Kessels et al. [33] rapporte les données suivantes concernant l'administration de rappels.

Table 7. **Booster rabies vaccination recommendations, systematic review of the literature, 2007–2016**

Reference	Study type	No. of participants	Vaccination regimen	Antibody titre (IU/mL)	Conclusion
Brown et al. <sup>16</sup>	Retrospective cohort study	89	Intradermal pre-exposure prophylaxis	≥ 0.5 after a mean of 5 years (range: 1–12) in 100% of vaccinees who received ≥ 0.6 mL of vaccine over two or three visits	Intradermal pre-exposure prophylaxis with 0.6 mL of vaccine over three visits could extend the interval before booster vaccination to 10 years
Lim & Barkham, <sup>29</sup> Cohort 1	Retrospective cohort study	66	Three doses of PVRV pre-exposure prophylaxis	> 0.5 in 60.6% of vaccinees after 1 year	Serological surveillance or a booster vaccination 1 year after primary pre-exposure prophylaxis is advised for people in high-risk occupations
Lim & Barkham, <sup>29</sup> Cohort 2	Retrospective cohort study	15	Four doses: three of pre-exposure prophylaxis and one booster dose given after a median of 10 years (range: 3–18)	> 0.5 in 100% of vaccinees after a median of 10 years (range: 3–18)	Serological surveillance or a booster vaccination 1 year after primary pre-exposure prophylaxis is advised for people in high-risk occupations
Cunha et al., <sup>18</sup> Group 1	Randomized controlled study	65	Intradermal pre-exposure prophylaxis	> 0.5 in 97% of vaccinees after a mean of 10 days and > 0.5 in 20–25% after a mean of 180 days	Serological testing after the third dose of pre-exposure prophylaxis is unnecessary <sup>a</sup>
Cunha et al., <sup>18</sup> Group 2	Randomized controlled study	62	Intramuscular pre-exposure prophylaxis	> 0.5 in 100% of vaccinees after a mean of 10 days and > 0.5 in 63–65% after a mean of 180 days	Serological testing after the third dose of pre-exposure prophylaxis is unnecessary <sup>a</sup>
Sudarshan et al., <sup>38</sup> Group 1	Literature review	577	Pre-exposure prophylaxis	> 0.5 in 100% after a mean of 3 months	It may be safe not to administer postexposure prophylaxis in healthy individuals re-exposed to rabies within 3 months of pre-exposure or previous postexposure prophylaxis
Sudarshan et al., <sup>38</sup> Group 2	Literature review	2795	Postexposure prophylaxis	> 0.5 in 99.9% after a mean of 3 months	It may be safe not to administer postexposure prophylaxis in healthy individuals re-exposed to rabies within 3 months of pre-exposure or previous postexposure prophylaxis

PVRV: purified Vero cell rabies vaccine.

<sup>a</sup> This study did not follow up study participants 1 year after pre-exposure prophylaxis or simulate responses to postexposure prophylaxis.

## 2.6. Effet du vaccin sur la transmission des organismes pathogènes (ex : réduction du taux de portage, remplacement, résistance aux agents anti-infectieux).

La vaccination des animaux (renards, chiens, chats, etc.) a permis d'éliminer la maladie de la majeure partie des pays européens. La vaccination des chauves-souris n'est pas possible.

## 2.7. Efficacité à court et à long terme pour la population (ex : impact sur la réduction du fardeau de la maladie, incluant l'immunité de groupe).

Ce point est relevant pour les pays recensant des cas de rage au sein de la population résidente.

## 2.8. Sécurité : taux et gravité des effets indésirables, contre-indications, précautions.

Voir les notices des fabricants pour les propriétés des différents produits.

En général, les vaccins cultivés sur cellules (PCEV, PVCR, HDCV, DEV) sont sûrs et bien tolérés. Des effets indésirables sont néanmoins possibles : 35-45% des personnes vaccinées présentent une rougeur mineure et passagère, une douleur ou une tuméfaction au site d'injection (en particulier s'il s'agit d'une injection i.d. de rappel) [3] [p. 51]. Les réactions systémiques transitoires et légères telles que de la fièvre, des maux de tête, des vertiges et des symptômes gastro-intestinaux ont été observés chez 5-15% des personnes vaccinées [3]. Les effets indésirables sérieux sont très rares ; ils comprennent le syndrome de Guillain-Barré (<1/10'000 ; [56]) et des réactions allergiques systémiques (<1/10'000 ; [56]) [3] [p. 51].

Parmi les contre-indications à une vaccination préexpositionnelle, on trouve les réactions allergiques sévères (anaphylaxie, p. ex.) à une composante du vaccin ou constatées lors d'une vaccination antérieure. En cas d'intolérance à une composante ou à un produit, on choisira, si possible, un autre produit [4].

Il n'y a pas de contre-indication pour les personnes recevant un traitement à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine ; on peut utiliser aussi bien la voie i.d. que la voie i.m. pour l'administration du vaccin. Toutefois, dans la mesure du possible, il est préférable d'achever la PrEP avant le début du traitement à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine [18] [p. 5502].

La surveillance et la déclaration des effets indésirables (pharmacovigilance) chez les personnes qui ont reçu une PrEP ou une PEP, en particulier en cas de traitement simultané à la chloroquine, doivent être poursuivies [18].

## **2.9. Comparaison des risques relatifs de la maladie et de la vaccination**

**PEP** : il s'agit d'une vaccination pour groupes à risque. Ces groupes et les circonstances dans lesquels la vaccination PrEP est indiquée ont été clairement définis. Dans chaque cas, une évaluation bénéfique/risque doit être effectuée et discutée avec la personne concernée par la vaccination.

**PrEP** : compte tenu de l'issue fatale de la rage déclarée, il n'existe aucune contre-indication. Lorsque des réactions d'intolérance sont à craindre, des mesures de précaution adéquates doivent être prises (voir la rubrique « Mises en garde et précautions » de la notice fournie par le fabricant).

### **2.10. Possible interaction avec d'autres vaccins.**

Les vaccins contre la rage peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins inactivés et vivants, en utilisant des seringues séparées et des sites d'injection différents [57].

#### **Plusieurs publications traitent de l'administration simultanées d'un vaccin antirabique et d'autres vaccins chez des a)**

##### **a) Enfants**

##### **# étude de Lang et al. menée au Vietnam.**

**Résumé** : les enfants ont un risque élevé d'exposition à la rage dans les pays où la maladie est endémique. Cette étude prospective de 5 ans a suivi deux groupes d'enfants qui avaient reçu le vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche à germes entiers et le vaccin inactivé contre la poliomyélite (DTP-IPV) à 2, 3, 4 mois et 1 an (Groupe B) ou, parallèlement, trois doses de vaccin antirabique PVRV, administré à 2, 4 mois et 1 an (Groupe A). Le dosage des anticorps a été effectué chaque année pendant 5 ans. Des données étaient disponibles pour un total de 72 sujets soit 30 dans le groupe A et 32 dans le groupe B. Dans le groupe A, le pourcentage d'enfants vaccinés contre la rage et présentant des anticorps antirabiques  $\geq 0,5$  UI/ml avait diminué de 100% après la 3<sup>e</sup> dose à 63% 5 ans plus tard. Après 5 ans, 93,8 % des enfants dans le groupe A et 96,7% dans le groupe B avaient des titres d'anticorps antidiphtériques protecteurs ( $\geq 0,01$  UI/ml), et tous les sujets avaient des titres protecteurs contre la polio (types 1, 2 et 3)  $\geq 5$  (1 :dil).

**Conclusion** : la co-administration d'un vaccin PVRV avec DTP-IPV a généré des concentrations d'anticorps protecteurs contre tous les antigènes. Cette protection persiste pendant au moins 5 ans, avec une protection continue contre la rage chez plus de 60 % des sujets. Ces résultats suggèrent que la vaccination PrEP antirabique peut être intégrée dans le Programme élargi de vaccination (PEV) dans les pays où la rage est endémique [58].

**# étude de Pengsaa et al. effectuée chez de jeunes enfants thaïlandais** (déjà présentée plus haut).

**Résumé** : après l'administration concomitante d'un vaccin antirabique PCECV et d'un vaccin contre l'encéphalite japonaise (JEV) à des tout-petits (200 enfants âgés de 12 à 18 mois en bonne santé), des concentrations adéquates d'anticorps neutralisants contre le virus de la rage et de l'encéphalite japonaise ont été mis en évidence au jour 49, 7 jours après un rappel à 1 an, et chez la majorité des enfants, 3 ans après la vaccination.

**Conclusion** : l'inclusion de la vaccination antirabique dans le programme élargi de vaccination devrait être envisagée dans les pays où la rage est endémique [42] (les détails de cette étude apparaissent à la page 21 du présent document).

## **b) Adultes**

**# étude de Jelinek et al. (2015) [59]** s'est penchée sur l'immunogénicité et l'innocuité de l'administration concomitante d'un vaccin antirabique (PCECV) et d'un vaccin contre l'encéphalite japonaise (JEV) selon un schéma accéléré et standard.

**Objectif principal** : déterminer si la vaccination PrEP antirabique avec un vaccin PCECV (Rabipur®) administré selon un schéma accéléré (jours 0 et 7) en même temps qu'un vaccin contre l'encéphalite japonaise (Ixiaro®) est non inférieur au schéma antirabique standard (sur 4 semaines au jours 0, 7, 28) administré seul ou en même temps que le JEV. L'immunogénicité a été mesurée avec le RFFIT et l'innocuité a été évaluée jusqu'au jour 57.

**Méthode** : étude multicentrique, *observer blind*, menée dans 7 centres en Autriche, Allemagne et Suisse. Enrôlement de 661 volontaires âgés de 18 à ≤65 ans répartis aléatoirement dans 4 groupes (entre 46 et 59% de femmes dans chaque groupe). 1) schéma standard pour les vaccins antirabiques et JEV (j0 (rage +JEV), j7 (rage), j28 (rage +JEV) ; 2) **vaccin antirabique et JEV administrés selon un schéma accéléré (j0 (rage +JEV), j3 (rage), j7 (rage +JEV)** ; 3) vaccin antirabique seul (j0, j7, j28) ; 4) vaccin JEV administré selon un schéma standard (j0, j28). Tous les vaccins ont été administrés i.m. dans les muscles deltoïdes droit, respectivement gauche. Du sang a été prélevé pour des analyses sérologiques aux jours 0, 7, 14, 21, 35 et 56.

**Résultats** : les taux de séroconversion (titre d'anticorps antirabiques  $\geq 0,5$  UI/ml) étaient équivalents aux jours 7 et 28 après la dernière dose de vaccin pour le groupe 2 comparé au groupe 1 et le groupe 2 comparé au groupe 3 (séroconversion : 96-100%). Au jour 57, des taux d'anticorps neutralisants étaient atteints chez 97 à 100 % des sujets dans tous les groupes. Les événements indésirables étaient comparables pour tous les groupes.

**Limitations** : ces données ne concernent que l'immunogénicité à court terme (→ jour 56).

**Conclusion** : les données de cette étude montrent qu'un vaccin antirabique administré en même temps qu'un vaccin contre l'encéphalite japonaise selon un schéma accéléré (en une semaine) induit une réponse immunitaire à court terme similaire et un profil d'innocuité acceptable par rapport à celui obtenu avec un schéma de vaccination standard contre la rage seul (sur 4 semaines) ou en combinaison avec un JEV (également sur 4 semaines).



### 3. STRATEGIE DE VACCINATION

Question 3 : Quelles sont les stratégies permettant d'atteindre le but recherché par une recommandation de vaccination ?

Cochez une des cases suivantes :

Tout à fait	Plutôt oui	Ni oui ni non	Plutôt non	Pas du tout
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### 3.1. Recommandations et lignes directrices existantes pour l'utilisation du vaccin (ex : ACIP, OMS, CCMP, AAP, recommandations d'autres pays, conférences de consensus, monographie du produit).

L'OMS recommande les schémas de vaccination PrEP suivants [7] [p. 217] :

- Administration intradermale : injections i.d. en 2 sites aux jours 0 et 7.
- Administration intramusculaire : injections i.m. en 1 site aux jours 0 et 7.

En cas de contrainte de temps, une PrEP en une visite conférerait probablement une certaine protection, bien qu'elle ne soit pas considérée actuellement comme une PrEP complète. Les personnes ayant reçu une PrEP seulement le jour 0 devraient recevoir une 2<sup>e</sup> dose le plus rapidement possible et dans un délai d'un an. En cas d'exposition potentielle à la rage avant la 2<sup>e</sup> dose, une PEP complète devrait être administrée (si indiqué, comprenant également les RIG). Selon l'OMS, aucun rappel n'est nécessaire après une primovaccination (=PrEP selon le schéma ci-dessus) pour les individus vivant dans des zones à risque élevé ou qui voyagent vers de telles zones [18].

La nouvelle recommandation de l'OMS propose donc une réduction du nombre de visites pour la PrEP (réduction de 3 à 2) et une vaccination administrée dans un délai de 7 jours - jours 0 et 7 - (plutôt que 21 à 28 actuellement). Tout en restant sûre et efficace, la PrEP devient ainsi moins coûteuse et son administration plus rapide (parfois le manque de temps avant un départ en voyage limite l'utilisation de la PrEP). La PrEP permet en outre de renoncer à l'administration de RIG lors de PEP.

#### Immunoglobulines

Les personnes exposées (catégorie de risque III) qui n'ont pas reçu au moins deux doses de vaccin antirabique (PrEP ou PEP dans le passé), ainsi que les personnes sévèrement immunosupprimées (p. ex. personne sidéenne, personne sous traitement immunosuppresseur ou transplantée) après une exposition de catégorie II, devraient recevoir une vaccination PEP ainsi que des immunoglobulines antirabiques [3], [p. 52-3].

Malheureusement, le recours aux immunoglobulines antirabiques (RIG) est très souvent restreint dans un grand nombre de pays (difficultés d'approvisionnement et d'administration. Seuls 5-20% des voyageurs pour lesquels celles-ci seraient indiquées les reçoivent dans le pays dans lequel ils ont été exposés [25].

Dans ses recommandations 2018, l'OMS fournit des critères permettant de prioriser leur attribution en cas de pénurie : i) les personnes avec des expositions de catégorie III, présentant des morsures multiples ; ii) celles qui ont des blessures profondes ou des morsures à des parties du corps très innervées, comme la tête, le cou et les mains ; iii) les personnes souffrant d'immunodéficience sévère ; et iv) les situations dans lesquelles l'animal mordeur est un cas de rage confirmé ou probable, ou lorsque les morsures, les égratignures ou l'exposition d'une muqueuse sont causées par une chauve-souris [18].

Les immunoglobulines ne sont administrées qu'une seule fois, de préférence au tout début de la PEP, en même temps que le vaccin antirabique. **Elles ne doivent plus être injectées au-delà du 7<sup>e</sup> jour après la 1<sup>re</sup> dose de vaccin**, car des anticorps sont déjà en cours d'élaboration (immunisation active) et les immunoglobulines seraient ainsi gaspillées [3] [p. 69].

Afin d'assurer l'efficacité des immunoglobulines, il s'agit de calculer la dose maximale requise en fonction du poids de la personne (20 UI/kg de poids corporel pour l'immunoglobuline antirabique d'origine humaine (hRIG)). La dose complète d'immunoglobulines, ou autant que possible compte tenu de l'anatomie de l'endroit de la morsure, devraient être injectée dans et autour de la /des plaie(s). Des études suggèrent que l'administration **intramusculaire** des immunoglobulines restantes ne contribue que peu à la protection en comparaison à celle uniquement dans et autour des plaies. De ce fait, les immunoglobulines ne doivent plus être administrées dans le muscle le plus éloigné du lieu de la blessure comme cela était recommandé jusqu'ici, sauf

- si la probabilité de petites blessures supplémentaires est élevée (p. ex. si un enfant ne rapporte pas toutes les blessures) ou
- en cas d'exposition à des chauves-souris ou
- en cas d'exposition autre qu'une morsure (p. ex. muqueuses (dans ce cas, un rinçage avec des immunoglobulines peut être envisagé) ou à des aérosols (absence de blessure) [3] [p. 69].

Dans ces cas, injecter le reste des immunoglobulines aussi près que possible du lieu supposé de l'exposition en tenant compte de l'anatomie de la personne.

Il est possible de diluer les immunoglobulines avec du NaCl 0,9% stérile lors de plaies importantes, afin d'assurer un volume suffisant à l'infiltration efficace de toutes les plaies [3] [p.69] [60].

En Suisse, l'administration de hRIG est recommandée à la suite d'expositions de catégories II & III.

### **Anticorps monoclonaux**

Si disponible, l'utilisation d'anticorps monoclonaux (mAb) au lieu de RIG est encouragée [18].

Un seul anticorps monoclonal contre la rage, homologué en Inde en 2017, s'est avéré sûr et efficace lors d'essais cliniques. Cet anticorps neutralise un large panel d'isolats de virus rabiques prévalents dans le monde. Les avantages comparatifs des anticorps monoclonaux sont notamment une production à grande échelle de qualité normalisée, une efficacité supérieure à celle des immunoglobulines antirabiques, l'élimination de l'utilisation d'animaux dans le processus de production et la réduction du risque de manifestations indésirables [4].

Ces produits ne sont pour l'instant pas disponibles en Suisse.

### **3.2. But de la prévention nationale ou internationale (réduction, contrôle, élimination, ou éradication de la maladie).**

En cas d'exposition potentielle ou avérée au virus de la rage, la PrEP permet de renoncer à l'administration d'immunoglobulines (RIG) et réduit le nombre de doses de vaccins antirabiques lors de la PEP.

La PrEP devient ainsi financièrement plus accessible aussi bien pour les voyageurs que pour des communautés locales particulières en zones d'endémie (la PrEP à large échelle peut être envisagée dans des zones reculées, lorsque l'incidence annuelle des morsures de chien est >5% ou lorsque l'exposition à des chauves-souris vampires est fréquente).

La nouvelle stratégie permet d'économiser des doses de vaccins. Dans des situations particulières, comme p. ex. en période de difficultés d'approvisionnement au niveau national et/ou international, une recommandation transitoire pour l'administration i.d. (off label en CH) pourrait permettre de pallier au manque de vaccins). La nouvelle stratégie s'inscrit dans un objectif d'élimination des décès humains dus à la rage d'ici à 2030 dans le monde (stratégie OMS « Zero by 30 »). Elle comprend un volet de santé humaine et un volet de santé animale (approche *One health*). « Unis contre la rage » est le fruit d'une collaboration entre l'OMS, la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations), l'OIE (World Organisation for Animal Health), et la GARC (Global Alliance for Rabies Control) [61].

### **3.3. Stratégies permettant d'atteindre le but visé (ex : vaccination sélective ou généralisée, rattrapage).**

En Suisse, la stratégie de vaccination s'adresse spécifiquement aux personnes à risque d'exposition.

### **3.4. Stratégies et modes d'administration des vaccins : infirmières ou médecins, privé ou public, diversité des lieux de vaccination (ex : écoles, cliniques privées, centres de santé).**

L'indication à la vaccination PrEP et PEP est posée par le médecin traitant, parfois en concertation avec un-e spécialiste (Centre suisse de la rage, spécialiste en médecine des voyages, infectiologue, etc.). La vaccination peut être déléguée au personnel infirmier (cabinet, centre de médecine des voyages, hôpital).

### **3.5. Objectifs spécifiques de chaque stratégie en termes de réduction de l'incidence, des complications, des séquelles et de la mortalité.**

L'indication à la vaccination PrEP doit être posée en fonction du risque d'exposition (professionnelle, activités de loisirs (spéléologie, intérêt pour les chauves-souris), destination et type de voyages (randonnée à pied, à vélo, à moto).

L'information est essentielle à la prévention primaire chez les voyageurs : éviter les contacts et les situations à risque d'exposition en maintenant une distance de sécurité avec des mammifères potentiellement porteurs du virus (en particulier chiens, singes, chats, chatons, chauves-souris, etc.).

Il est essentiel que ces recommandations soient données à toutes les personnes en partance lors de consultations et de vaccinations en prévision d'un voyage (cabinets médicaux et pharmacies).

### **3.6. Objectifs spécifiques opérationnels en termes de couverture vaccinale pour différents groupes cibles.**

Aucun objectif de couverture vaccinale n'est fixé. Les personnes remplissant les critères définissant les groupes à risque devraient recevoir une PrEP (sauf contrindication).

## 4. COUT-EFFICACITE DES STRATEGIES

Question 4 : Les indices coût-efficacité des stratégies sont-ils acceptables et comparables à d'autres interventions de santé ?

Cochez une des cases suivantes :

Tout à fait	Plutôt oui	Ni oui ni non	Plutôt non	Pas du tout
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 4.1. Coût du vaccin.

Le coût du vaccin en PrEP et PEP est clairement inférieur au coût d'un traitement qui, s'il est instauré alors que des symptômes sont déjà présents, est presque toujours inefficace (maladie mortelle ; hospitalisation dans une unité de soins intensifs ; le coût d'un décès est toujours plus élevé que celui de la PEP).

### 4.2. Coût de chaque stratégie dans une perspective de société, incluant les coûts directs et indirects pour les familles et le système de santé, les coûts pour la mise en œuvre et le déroulement.

Les coûts liés à la stratégie sont pris en charge par l'employeur (lors d'exposition professionnelle [62]) ou par la personne elle-même pour la vaccination **PrEP**, lors de risques d'exposition dans le cadre de la médecine des voyages.

Les coûts liés à la **PEP** sont pris en charge par l'assurance obligatoire des soins (Art. 12a de l'Ordonnance du DFI sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie) sous réserve de la franchise et de la quote-part.

#### Art. 12a<sup>85</sup> Vaccinations prophylactiques

L'assurance prend en charge les coûts des vaccinations prophylactiques suivantes aux conditions ci-après:

- m. Vaccination contre la rage
- Vaccination post-expositionnelle, après une morsure par un animal enragé ou susceptible de l'être.  
En cas d'indication professionnelle la vaccination n'est pas prise en charge par l'assurance.

La réduction du nombre de doses PrEP permet une réduction des coûts de celle-ci, mais également de la PEP (prise en charge par l'assurance obligatoire des soins, sous réserve de la franchise et de la quote-part [63]), puisque en cas de vaccination PrEP, on renonce aux RIG et que seules deux doses de vaccin antirabique sont nécessaires pour une PEP complète.

### 4.3. Estimation de l'impact de chaque stratégie, à court et à long terme, incluant la diminution de l'incidence de la maladie, les complications, les séquelles et la mortalité.

Les deux stratégies (PrEP avec 3 doses ou avec 2 doses) offrent une protection qui en cas d'exposition, doit être complétée (PEP). Compte tenu de la production limitée de vaccins antirabiques, on peut espérer que la disponibilité **globale** de vaccins sera meilleure et que le nombre de décès dus à la rage pourra être réduite (stratégie « Zero by 2030 »).

**4.4. Bénéfices sociaux et économiques, incluant la diminution des coûts de soins de santé, l'amélioration de l'espérance de vie, de la qualité de vie des individus, des familles, du personnel soignant et des communautés, ainsi que des gains de productivité.**

Ce critère n'est pas relevant pour la population générale suisse.

**4.5. Autres bénéfices indirects (ex : diminution de la résistance microbienne).**

La réduction du nombre de doses de vaccin PrEP permet la protection d'un plus grand nombre de personnes, en particulier de voyageurs. Il est essentiel d'assurer l'accès aux vaccins à un prix raisonnable à ceux qui en ont besoin, soit en première ligne, les habitants des pays d'endémie.

**4.6. Comparaison des indices coût-efficacité des stratégies proposées avec ceux d'autres interventions de santé à visée curative ou préventive.**

Non relevant pour l'évaluation actuelle de la recommandation.

## 5. ACCEPTABILITE DE LA RECOMMANDATION

Question 5 : Un niveau élevé de demande ou d'acceptation existe-t-il pour la recommandation de vaccination ?

Cochez une des cases suivantes :

Tout à fait	Plutôt oui	Ni oui ni non	Plutôt non	Pas du tout
X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 5.1. Perception du public du risque de maladie et de sa gravité, appréhension d'une épidémie.

La rage est perçue comme une maladie extrêmement grave et génère parfois même des phobies. La disponibilité de mesures préventives telles que la vaccination est essentielle pour les professionnels et rassurante pour les personnes qui s'exposent dans d'autres circonstances (voyages, loisirs).

### 5.2. Existence d'une demande pour une recommandation pour le contrôle ou la prévention de la maladie. Acceptabilité d'une recommandation de vaccination pour les groupes cibles, le grand public, les professionnels de la santé (infirmières, médecins, personnel de santé publique) et les autorités politiques.

Le coût de la vaccination est parfois un obstacle (pas de remboursement de la PrEP dans le cadre de la médecine des voyages).

Les instructions relatives aux mesures à prendre en cas d'exposition et à la possibilité de se prémunir d'une infection à l'aide de vaccins en PrEP et PEP sont rassurants.

### 5.3. Priorité relative par rapport aux autres recommandations existantes ou potentielles.

La priorité doit certainement être donnée aux vaccinations recommandées de base (p. ex. ROR), y compris chez les voyageurs. Dans tous les cas, des informations sur les risques d'exposition, les moyens de prévenir les morsures et les mesures à prendre lors d'exposition doivent être données, indépendamment de l'administration de la vaccination PrEP. Même avec une PrEP, éviter autant que possible les morsures/griffures reste essentiel.

## 6. FAISABILITE DE LA RECOMMANDATION

Question 6 : L'implantation de la recommandation de vaccination est-elle réalisable ?

Cochez une des cases suivantes :

Tout à fait	Plutôt oui	Ni oui ni non	Plutôt non	Pas du tout
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 6.1. Disponibilité du vaccin et approvisionnement à long terme.

L'approvisionnement a été un problème en 2017/2018/2019. En Suisse, comme partout dans le monde, la priorité est donnée à la vaccination PEP (il n'y a pas de traitement alternatif en cas d'exposition ; létalité de 100% lorsque la maladie se déclare). La prévention primaire (éviter les morsures) est essentielle, même hors des périodes de pénurie de vaccins.

Le vaccin contre la rage est dans la liste des produits pour lesquels un stock doit être disponible en Suisse (stock obligatoire) cf. également point 2.2.

L'importation depuis l'étranger de vaccins non enregistrés en Suisse est possible en cas de pénurie, ceci pour autant qu'il y ait une disponibilité dans les pays voisins.

### 6.2. Existence d'un plan opérationnel.

Non.

### 6.3. Intégration d'un nouveau vaccin dans les calendriers de vaccination existants.

Non, cette vaccination est réservée aux « groupes à risque ».

### 6.4. Impacts de la stratégie (incluant le rattrapage) sur les services d'immunisation existants et les autres secteurs de soins de santé (médecins, établissements de soins de longue durée, hôpitaux, établissements professionnels...).

Non relevant.

### 6.5. Accessibilité de la population ciblée et niveaux attendus de couverture des groupes cibles.

Le prix de la vaccination PrEP contre la rage (environ CHF 100 par dose, y compris le conseil médical et l'administration) peut être un obstacle à sa prescription, alors que l'indication existe (pas de prise en charge par l'AOS dans le cadre de la médecine des voyages). La Suisse n'étant pas un pays d'endémie, aucun objectif de couverture vaccinale n'est fixé.

### 6.6. Disponibilité de la documentation appropriée et des formulaires de consentement pour la population et les fournisseurs de soins de santé.

Des fiches d'information sur les produits thérapeutiques enregistrés (Rabipur®, vaccin antirabique Mérieux®, et immunoglobuline rabique Berirab®) sont à la disposition des médecins (et des patients) sur [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).

Des informations sur les indications à la vaccination PrEP des voyageurs, actualisées régulièrement, sont disponibles dans le document Santé-voyages : vaccinations et mesures antipaludiques sur le site [www.bag.admin.ch/sante-voyages](http://www.bag.admin.ch/sante-voyages).

La vaccination PEP est depuis 2012 hors étiquette (4 doses au lieu des 5 recommandées dans la fiche d'information professionnelle). Si le schéma PrEP est réduit à 2 doses, il s'agira également d'une recommandation hors étiquette. La situation est la même dans tous les pays du monde, puisqu'aucun vaccin antirabique n'est enregistré pour une PrEP à 2 doses.

L'OFSP, en collaboration avec la CFV et le Centre suisse de la rage publient des recommandations à l'attention des médecins ([www.bag.admin.ch/rage](http://www.bag.admin.ch/rage)).

Le Centre suisse de la rage assure la qualité diagnostique, ainsi que les examens sérologiques (dosage des anticorps → nécessité de rappels chez les personnes potentiellement exposées à leur insu ; → vérification de l'efficacité de la PEP chez les personnes exposées). Il assure également le lien avec la médecine vétérinaire (surveillance animale).



## 7. CAPACITE D'EVALUATION DE LA RECOMMANDATION

Question 7 : Les différents aspects de la recommandation sont-ils évaluables ?

Cochez une des cases suivantes :

Tout à fait	Plutôt oui	Ni oui ni non	Plutôt non	Pas du tout
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 7.1. Disponibilité de systèmes d'information afin de mesurer la couverture (y compris les registres de vaccination) et l'utilisation du vaccin, ainsi que la qualité des services de vaccination.

Des données relatives aux ventes de vaccins antirabiques ainsi que sur le nombre de vaccination PEP administrées sont disponibles à la demande (auprès des producteurs de vaccins, respectivement du Centre suisse de la rage (cf. le rapport annuel sur [www.ivi.unibe.ch/dienstleistungen/diagnostik/schweizerische\\_tollwutzentrale/index\\_ger.html](http://www.ivi.unibe.ch/dienstleistungen/diagnostik/schweizerische_tollwutzentrale/index_ger.html) base : nombre de contrôle de taux d'anticorps post PrEP et PEP pratiqués chaque année)

### 7.2. Disponibilité de systèmes d'information pour contrôler la réduction de l'incidence de la maladie, les complications, les séquelles et la mortalité.

L'OMS, en collaboration avec d'autres agences internationales, a pour objectif de renforcer la surveillance de la maladie chez l'humain et l'animal dans le cadre de la stratégie « Zero by 2030 ».

En Europe, les données sont compilées et mise à la disposition de tous dans « [WHO Rabies Bulletin Europe](#) ». L'OFSP et le Centre suisse de la rage fournissent annuellement des données à l'OMS.

### 7.3. Disponibilité de systèmes d'information pour évaluer les effets indésirables associés à l'administration du vaccin.

Tout effet indésirable potentiellement associé à l'administration d'un vaccin antirabique doit être déclaré à Swissmedic → [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > Pharmacovigilance.

Le [rapport annuel de vaccinovigilance](#) est consultable sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > Médicaments à usage humain > Surveillance du marché > Pharmacovigilance > Vaccinovigilance (> mot clé : rabies).

## 8. QUESTIONS OUVERTES

Question 8 : Existe-t-il d'importantes questions ouvertes qui conditionnent la mise en œuvre de la recommandation ?

Cochez une des cases suivantes :

Tout à fait	Plutôt oui	Ni oui ni non	Plutôt non	Pas du tout
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 8.1. Importantes incertitudes concernant les effets du vaccin et les impacts de la recommandation.

Acceptabilité d'une recommandation hors étiquette.

### 8.2. Etudes en cours et en préparation dans le domaine du développement du vaccin, de l'immunogénicité, de l'efficacité et de la sécurité.

La simplification de la vaccination PrEP est certainement un objectif s'inscrivant dans la stratégie « Zero by 2030 ». Une PrEP administrée lors d'une seule visite – p. ex. 2x i.d. ou 1x i.m. - est-elle suffisante ? Est-elle *boostable* à long terme ? [64].

## 9. ÉQUITÉ DE LA RECOMMANDATION

Question 9 : La recommandation est-elle équitable en termes d'accessibilité du vaccin pour l'ensemble des groupes cibles ?

Cochez une des cases suivantes :

Tout à fait	Plutôt oui	Ni oui ni non	Plutôt non	Pas du tout
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 9.1. Équité d'une nouvelle recommandation incluant l'accessibilité et la prise en charge des coûts pour la plupart des groupes de population cible.

La réduction du nombre de doses PrEP entraîne une réduction des coûts; la vaccination PrEP devrait être en principe plus accessible aux personnes avec des moyens financiers restreints.

## 10. Considérations légales

Question 10 : Existe-t-il des problèmes juridiques qui conditionnent la mise en œuvre de la recommandation ?

Cochez une des cases suivantes :

Tout à fait	Plutôt oui	Ni oui ni non	Plutôt non	Pas du tout
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 10.1. Considérations légales concernant l'utilisation du vaccin (ex : à partir des recommandations du fabricant).

La nouvelle recommandation publiée par l'OMS n'est pas conforme aux schémas vaccinaux pour lesquels les firmes ont déposé – dans le monde entier et pas seulement en Suisse - des demandes d'autorisation de mise sur le marché.

En effet, dans l'information sur les vaccins approuvée par les autorités dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché suisse, la vaccination PrEP contre la rage nécessite 3 doses administrées i.m. sur une période de 21 à 28 jours [56]. Un schéma PrEP avec deux doses sera donc hors-étiquette.

L'utilisation hors étiquette d'un médicament ou d'un vaccin est en principe permise dans le cadre du devoir de diligence prévu par la Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh ; RS 812.21). Les conditions de responsabilité qui s'appliquent sont alors les mêmes que pour l'usage de tout autre médicament [65].

## 11. CONFORMITE DE LA RECOMMANDATION

Question 11 : La recommandation planifiée est-elle conforme avec celles prévues ou planifiées dans d'autres endroits ?

Cochez une des cases suivantes :

Tout à fait	Plutôt oui	Ni oui ni non	Plutôt non	Pas du tout
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 11.1. Conformité de la recommandation avec celles prévues ou planifiées dans d'autres pays.

Le nouveau schéma de vaccination a été adopté par la [Belgique](#) (cf. [p. 3]), les Pays-Bas, le Danemark et l'[Allemagne \(Stellungnahme des StAR zum neuen WHO Tollwut-Impfschema\)](#).

Par contre, ni le [Royaume-Uni \(HPA\)](#), ni la [France \(Santé publique France\)](#), ni les [USA \(CDC\)](#) n'ont pour l'instant avalisé le nouveau schéma de vaccination PrEP proposé par l'OMS.

## LITTERATURE

1. Dietler-Shaw SA, Lemmenmeier E, Schlegel M et al. Risques de rage en Suisse: Quand la prophylaxie pré- et post-expositionnelle est-elle indiquée? *Swiss Medical Forum* 2016; 16(34): 676–80.
2. Warrell MJ, Warrell DA. Rabies: the clinical features, management and prevention of the classic zoonosis. *Clin Med (Lond)* 2015; 15(1): 78–81.
3. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies, third report; 2018.
4. Fahrion AS, Mikhailov A, Abela-Ridder B et al. Human rabies transmitted by dogs: current status of global data, 2015. *Weekly Epidemiological Record* 2016; 91(2): 13–20.
5. World Health Organization. Rabies: Key facts; 2019. URL: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies) [Stand am 27.01.2020].
6. Peterson D, Barbeau B, McCaffrey K et al. Human Rabies - Utah, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(5): 121–4.
7. World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper - April 2018. *Weekly Epidemiological Record* 2018; 93(16): 201–19.
8. Fishbein DB. The natural history of rabies: Rabies in humans. 2. Aufl. Boca Raton: Baer G.M., CRC Press; 1991 (2nd edition).
9. SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins, World Health Organization (WHO) -Secretariat. Background paper: proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins; 2017.
10. WHO. Epidemiology of Rabies. Rabies Information System of the WHO; 2019. URL: <https://rbe.fli.de/site-page/epidemiology-rabies> [Stand am ].
11. U.S-acquired human rabies with symptom onset and diagnosis abroad, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61(39): 777–81.
12. Cas de rage découvert sur une chauve-souris dans le canton de Neuchâtel. [www.ne.ch](http://www.ne.ch)>MÉ-DIAS>Communiqués de presse: Canton de Neuchâtel; 2017.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Rabies: In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm; 2019.
14. Chen LH, Gautret P, Visser LG. Rabies Preexposure Prophylaxis: Application of Updated World Health Organization Position to Travelers. *Clin Infect Dis* 2018; 67(12): 1948–50.
15. Schweizerische Tollwutzentrale. Jahresbericht der Schweizerischen Tollwutzentrale 2019. Bern; 2020.
16. Parize P, Dacheux L, Larrous F, Bourhy H. The shift in rabies epidemiology in France: time to adjust rabies post-exposure risk assessment. *Euro Surveill* 2018; 23(39).
17. Ribadeau-Dumas F, Cliquet F, Gautret P et al. Travel-Associated Rabies in Pets and Residual Rabies Risk, Western Europe. *Emerging Infect Dis* 2016; 22(7): 1268–71.
18. World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018 - Recommendations.

19. Briggs DJ, Dreesen DW, Nicolay U et al. Purified Chick Embryo Cell Culture Rabies Vaccine: interchangeability with Human Diploid Cell Culture Rabies Vaccine and comparison of one versus two-dose post-exposure booster regimen for previously immunized persons. *Vaccine* 2001; 19(9-10): 1055–60.
20. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ et al. Boosting effect of purified chick embryo cell rabies vaccine using the intradermal route in persons previously immunized by the intramuscular route or vice versa. *Natl Med J India* 2006; 19(4): 192–4.
21. Ravish HS, Sudarshan MK, Madhusudana SN et al. Assessing safety and immunogenicity of post-exposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(5): 1354–8.
22. Kessels J, Tarantola A, Salahuddin N et al. Rabies post-exposure prophylaxis: A systematic review on abridged vaccination schedules and the effect of changing administration routes during a single course. *Vaccine* 2019; 37 Suppl 1: A107-A117.
23. Li AJ, Sreenivasan N, Siddiqi UR et al. Descriptive assessment of rabies post-exposure prophylaxis procurement, distribution, monitoring, and reporting in four Asian countries: Bangladesh, Bhutan, Cambodia, and Sri Lanka, 2017-2018. *Vaccine* 2018.
24. Changalucha J, Steenson R, Grieve E et al. The need to improve access to rabies post-exposure vaccines: Lessons from Tanzania. *Vaccine* 2018.
25. Gautret P, Angelo KM, Asgeirsson H et al. Rabies post-exposure prophylaxis started during or after travel: A GeoSentinel analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(11): e0006951.
26. Rabies vaccines: WHO position paper--recommendations. *Vaccine* 2010; 28(44): 7140–2.
27. Hatz C, Kling K, Neumayr A et al. Neues Tollwutimpfschema in der Reisemedizin. Kommentar des Schweizerischen Expertenkommittees für Reisemedizin. *Swiss Medical Forum* 2018; 18(32): 626–7.
28. Strady C, Andreoletti L, Baumard S et al. Immunogenicity and booster efficacy of pre-exposure rabies vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103(11): 1159–64.
29. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Centre suisse de la rage. Changement du schéma de prophylaxie postexpositionnelle contre la rage: mise à jour des recommandations. *Bulletin OFSP* 2012(6): 111–5.
30. Mansfield KL, Andrews N, Goharriz H et al. Rabies pre-exposure prophylaxis elicits long-lasting immunity in humans. *Vaccine* 2016; 34(48): 5959–67.
31. Morris J, Crowcroft NS, Fooks AR et al. Rabies antibody levels in bat handlers in the United Kingdom: immune response before and after purified chick embryo cell rabies booster vaccination. *Hum Vaccin* 2007; 3(5): 165–70.
32. Langedijk AC, Pijper CA de, Spijker R et al. Rabies Antibody Response after Booster Immunization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2018.
33. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2017; 95(3): 210-219C.
34. Strady A, Lang J, Lienard M et al. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. *J Infect Dis* 1998;

177(5): 1290–5.

35. Strady C, Jaussaud R, Béguinot I et al. Predictive factors for the neutralizing antibody response following pre-exposure rabies immunization: validation of a new booster dose strategy. *Vaccine* 2000; 18(24): 2661–7.
36. Soentjens P, Andries P, Aerssens A et al. Pre-exposure intradermal rabies vaccination: a non-inferiority trial in healthy adults on shortening the vaccination schedule from 28 to 7 days. *Clin Infect Dis* 2018.
37. Mastroeni I, Vescia N, Pompa MG et al. Immune response of the elderly to rabies vaccines. *Vaccine* 1994; 12(6): 518–20.
38. Leder K, Weller PF, Wilson ME. Travel vaccines and elderly persons: review of vaccines available in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33(9): 1553–66.
39. Ceddia T, Natellis C, Zigrino AG. Antibody response to rabies vaccine prepared in tissue cultures of human diploid cells and inactivated, evaluated in different classes of age. *Ann Sclavo* 1982; 24(5): 491–5.
40. Briggs DJ, Schwenke JR. Longevity of rabies antibody titre in recipients of human diploid cell rabies vaccine. *Vaccine* 1992; 10(2): 125–9.
41. Janewongwirot P, Jantarabenjakul W, Anugulruengkitt S et al. A randomized open-label trial of 2-dose or 3-dose pre-exposure rabies prophylaxis among Thai children. *Vaccine* 2019; 37(36): 5307–13.
42. Pengsaa K, Limkittikul K, Sabchareon A et al. A three-year clinical study on immunogenicity, safety, and booster response of purified chick embryo cell rabies vaccine administered intramuscularly or intradermally to 12- to 18-month-old Thai children, concomitantly with Japanese encephalitis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(4): 335–7.
43. Kamoltham T, Thinyounyong W, Phongchamnaphai P et al. Pre-exposure rabies vaccination using purified chick embryo cell rabies vaccine intradermally is immunogenic and safe. *J Pediatr* 2007; 151(2): 173–7.
44. Kamoltham T, Thinyounyong W, Khawplod P et al. Immunogenicity of Simulated PCECV Postexposure Booster Doses 1, 3, and 5 Years after 2-Dose and 3-Dose Primary Rabies Vaccination in Schoolchildren. *Adv Prev Med* 2011; 2011: 403201.
45. Giesen A, Gniel D, Malerczyk C. 30 Years of rabies vaccination with Rabipur: a summary of clinical data and global experience. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(3): 351–67.
46. Kopel E, Oren G, Sidi Y, David D. Inadequate antibody response to rabies vaccine in immunocompromised patient. *Emerging Infect Dis* 2012; 18(9): 1493–5.
47. Benedictis P de. Rabies (55): Italy (AP) ex Tanzania (Zanzibar) human, immunocompromised, dog. *International Society for Infectious Diseases*; 2019. URL: [www.promedmail.org](http://www.promedmail.org) [Stand am 10.12.2019].
48. Sudarshan MK, Giri MSA, Mahendra BJ et al. Assessing the safety of post-exposure rabies immunization in pregnancy. *Hum Vaccin* 2007; 3(3): 87–9.
49. Aguèmon CT, Tarantola A, Zoumènou E et al. Rabies transmission risks during peripartum--Two cases and a review of the literature. *Vaccine* 2016; 34(15): 1752–7.



50. Martino M de. Dismantling the Taboo against Vaccines in Pregnancy. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6).
51. Crowcroft NS, Thampi N. The prevention and management of rabies. *BMJ* 2015; 350: g7827.
52. Huang G, Liu H, Cao Q et al. Safety of post-exposure rabies prophylaxis during pregnancy: a follow-up study from Guangzhou, China. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9(1): 177–83.
53. Müller-Holve W, Leitritz H, Knorr E. Frühkindliche Entwicklung nach manifester rabies in der Schwangerschaft. *Infection* 1977; 5(1): 49–50.
54. Sipahioğlu U, Alpaut S. Insanda transplasental kuduz. *Mikrobiyol Bul* 1985; 19(2): 95–9.
55. Sudarshan MK, Ravish HS, Ashwath Narayana DH. Time interval for booster vaccination following reexposure to rabies in previously vaccinated subjects. *Asian Biomedicine* 2011; 5(5): 589–93.
56. Swissmedic. Système de publication des informations sur les médicaments de Swissmedic(AIPS). URL: <http://www.swissmedicinfo.ch/> [Stand am 04.12.2019].
57. Organisation mondiale de la santé. Vaccins antirabiques: Note de synthèse de l'OMS - avril 2018. *Weekly Epidemiological Record* 2018; 93(16): 201–19.
58. Lang J, Feroldi E, Vien NC. Pre-exposure purified vero cell rabies vaccine and concomitant routine childhood vaccinations: 5-year post-vaccination follow-up study of an infant cohort in Vietnam. *J Trop Pediatr* 2009; 55(1): 26–31.
59. Jelinek T, Cramer JP, Dieckmann S et al. Evaluation of rabies immunogenicity and tolerability following a purified chick embryo cell rabies vaccine administered concomitantly with a Japanese encephalitis vaccine. *Travel Med Infect Dis* 2015; 13(3): 241–50.
60. Bharti OK, Madhusudana SN, Wilde H. Injecting rabies immunoglobulin (RIG) into wounds only: A significant saving of lives and costly RIG. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(4): 762–5.
61. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Organization for Animal Health, Global Alliance for Rabies Control. ZERO BY 30: the global strategic plan to eliminate dog-mediated human rabies deaths by 2030. URL: <https://rabiesalliance.org/resource/objectives-zero-30-global-strategic-plan-end-human-deaths-dog-mediated-rabies-2030> [Stand am 20.05.2019].
62. Ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles du 19 décembre 1983 (état le 1er mai 2018) (Ordonnance sur la prévention des accidents, OPA).
63. Ordonnance du DFI sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie du 29 septembre 1995 (Etat le 1er janvier 2019) (Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, OPAS).
64. Jonker EFF, Visser LG. Single visit rabies pre-exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post-exposure vaccination: results of a dose-finding study. *J Travel Med* 2017; 24(5).
65. Office fédéral de la santé publique. Recommandations de vaccination de l'OFSP qui impliquent une utilisation hors étiquette: explications et implications pour les médecins traitants. *Bulletin OFSP* 2015(13): 217–9.

# Annexe 1

## Evidence Profile: Questions 3 & 4

**Question 3: Can the duration of the entire course of current PREP regimens be reduced while maintaining immunogenicity and clinical protection?**

**Question 4: Can the number of doses administered in current PREP regimens be reduced while maintaining immunogenicity and clinical protection?**

Population	Persons at high risk of rabies exposure
Intervention	Q3: Shortened duration (time frame, number of visits) of the PrEP regimen course Q4: Fewer doses of vaccine for the PrEP course
Comparator	Q3: Current duration of WHO-recommended PrEP regimen (IM or ID days 0, 7, and 21 or 28) Q4: Current number of doses of WHO-recommended PrEP regimen (IM or ID)
Outcome	Inadequate titres of neutralizing antibodies requiring standard PEP (with RIG) in case of a suspect rabies category III exposure, infection with rabies virus

### Background:

PrEP can play an important role in protecting persons at high risk of rabies exposure. Reducing the time frame and number of doses required for PrEP would make it more simple and cost-effective to implement, particularly in sub-populations at high risk of rabies exposure or individuals who are occupationally or otherwise exposed. This is especially the case of people living in areas where control of disease in the animal reservoir (domestic or sylvatic) is virtually impossible or very difficult to implement, or where access to PEP and RIG is unreliable or non-existent. Fully immunized patients do not need a costly administration of scarce RIG in case of a category III rabies exposure. Additionally, shortened duration of or fewer visits for completing PrEP are also of high interest to travel medicine, as they may reduce the time span between the first travel clinic consultation and the patients' departure to a rabies endemic region.

### Current position and practice:

Current WHO recommendations on PrEP encompass 3 visits for administration of vaccine within a timeframe of 21 to 28 days:

- ID doses of 1 ml or 0.5 ml (volume depending on the type of vaccine) to be given on days 0, 7 and 21 or 28.
- ID administration of a 0.1 ml one-site dose on days 0, 7, and 21 or 28

To confer significant savings, ID immunization sessions should involve enough individuals to utilize all opened vials within 6–8 hours.

### New evidence:

A systematic literature review [1] lists 8 studies investigating the safety and immunogenicity of accelerated or revised PREP regimes. One-week duration (Kamoltham et al., 2007; Khawplod et al., 2008; Mills et al., 2011; Lau & Hohl, 2013) and one (Suandork et al., 2007; Khawplod et al., 2008, 2012) or two-visit (Suandork et al., 2007) regimens elicited protective antibody titres ( $\geq 0.5$  IU) for up to one

year (Suandork et al., 2007; Khawplod et al., 2007, 2008, 2012; Mills et al., 2011; Lau et al, 2013), including in combination with JE vaccines (Jelinek et al., 2015). Evidence from two additional, unpublished studies on accelerated PrEP regimens were considered (Soentjens et al., Visser & Jonker). The detailed results of the cited studies are displayed in Table 1 below, including the total number of doses per regimen. Preliminary studies exploring accelerated or revised PrEP regimes have shown evidence that 1 week or even single day regimens may be non-inferior to the currently recommended 3-4-week regimens. Reducing the time frame and number of doses required for PrEP would make it simpler and more cost-effective to implement, particularly in populations at high risk of rabies exposure. While fewer visits usually equal a lower number of doses for one site IM administration, ID administration does not automatically lead to use of fewer doses because in some regimens there is an increase or at equal number of doses, due to multi-site injections.

*Unpublished work (in progress):*

- A clinical study by Jonker & Visser (in press) randomly assigned 30 healthy rabies-naive volunteers to 4 study arms for a single visit primary rabies vaccination: 1 full dose PVRV IM, and 1, 2 and 3 site injection of 0.1 ml dose of PVRV ID in a single visit. 28 out of 30 subjects seroconverted one month after primary vaccination, one individual in the intramuscular arm and one in the 1-site dose intradermal arm did not. After one year, 22 out of 30 subjects had no longer titres above 0.5 IU/ml, with no discernible difference between groups. However, 100% of subjects mounted a robust booster response within 7 days after standard IM post-exposure booster (1 injection IM on day 0 and 3), with the highest titres found in the single dose IM group. The authors conclude that effective rabies pre-exposure vaccination may be achieved in a single visit using a modern PVRV vaccine, with 100% booster response after 1 year even in those who did not seroconvert after the experimental primary vaccination.
- Soentjens et al. conducted two clinical trials on shortened PrEP ID in adults: 1) to demonstrate clinical non-inferiority of the accelerated PrEP schedule comparing a two-visit, 2-site ID regimen (days 0 and 7) to the WHO recommended 3-visit ID PrEP regimen and 2) to determine if a 2-site 0.1 ml priming ID dose on day 0 results in an adequate level of rabies antibodies in all subjects after 1 year and to determine the lowest PEP dose needed to induce an acceptable boostability 1 year after initial vaccination (single day 2-site versus 4-site booster). Statistical reports are finalized and the results available in Table 1.

**Conclusion:**

The main goal of PrEP is to ensure sero-conversion at some time after the priming dose, rapid and effective recall of immunological memory if challenged and to avoid the necessity for RIG in case of exposure. The main barriers to comply with full PrEP regimens are the high cost of rabies vaccination, lack of awareness by travellers or residents of rabies endemic regions and the inconvenience or time limitations due to several clinic visits. A shortened regimen should be effective in all people despite giving vaccine within a few days, eventually on one day only. There is no general need to consider a booster vaccination (other than PEP following exposure) a certain time (e.g. 1 year) after primary vaccination, unless the patient faces increase risk of exposure as specified in the revised table on indications for PrEP (adapted from Müller et al 2015).

Considerations on the reduction of duration (and to some extent the number of doses) for PrEP regimens in healthy individuals at increased risk of rabies exposure:

- a) The three-visit regimen in one week on days 0, 3, 7: Several studies showed that an IM or ID schedule on days 0, 3 and 7 is as immunogenic as the currently WHO recommended regimen (day 0, 7 a21 or 28). Advantage: Same days for clinic visits as the shortened PEP schedule under discussion. This schedule is recommended for severely immunocompromised patients.
- b) The two clinic visits on days 0, 7: Australian studies (McGettigan, 2010; Mills et al., 2011; Wieten et al., 2013) presented data using only two ID injections on day 0 and 7, showing that this schedule produces similar consistent antibody responses as the current WHO-recommended PrEP regimen after priming (but boostability was not assessed). The larger randomized clinical trial from Belgium and Soentjens et al (manuscript in preparation) confirmed that 100% of the subjects seroconverted > 0.5 IU/ml and 100% had titres > 0.5 IU/ml if boosted ~1 year after primary vaccination. This regimen was considered non-inferior to the current WHO recommended PrEP regimen.
- c) The single day PrEP regimen: Two ID or one IM injection(s) will result in an adequate antibody titre for at least one year and memory cells respond adequately to booster injections. This has been documented using WHO pre-qualified rabies vaccines with either IM or two ID injections (see also Table 1). The age range of the study participants, as well as the considered timeframes for boostability show limitations.

#### References:

Jelinek, T., et al., *Evaluation of rabies immunogenicity and tolerability following a purified chick embryo cell rabies vaccine administered concomitantly with a Japanese encephalitis vaccine*. Travel Med Infect Dis, 2015. **13**(3): p. 241-50.

Jonker EFF & Visser LG. *Single visit rabies pre-exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post-exposure vaccination: results of a dose-finding study*. Journal of Travel Medicine, 2017 (in press)

Kamoltham, T., et al., *Pre-exposure rabies vaccination using purified chick embryo cell rabies vaccine intradermally is immunogenic and safe*. J Pediatr, 2007. **151**(2): p. 173-7.

Kessels, J.A. et al., *Rabies Pre-Exposure Prophylaxis Use in High Risk Populations*. Bull World Health Organ (2016 in Press).

Khawplod, P., et al., *Immunogenicity Study of Abbreviated Rabies Preexposure Vaccination Schedules*. Journal of Travel Medicine, 2007. **14**(3): p. 173-176.

Khawplod, P., et al., *One or three intradermal injections within one week for rabies pre-exposure immunization*. Dev Biol (Basel), 2008. **131**: p. 393-401.

Khawplod, P., et al., *One clinic visit for pre-exposure rabies vaccination (a preliminary one year study)*. Vaccine, 2012. **30**(19): p. 2918-20.

Lau, C.L. and N. Hohl, *Immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule using a purified chick embryo cell vaccine: an observational study*. Travel Med Infect Dis, 2013. **11**(6): p. 427-30.

McGettigan JP. Experimental rabies vaccines for humans. Expert Rev Vaccines 2010;9: 1177-1186

Mills, D.J., et al., *The immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule--a case series of 420 travelers*. J Travel Med, 2011. **18**(5): p. 327-32.

Müller, T et al. Chapter 21: Elimination of rabies - a missed opportunity. pp 527-571 In Zoonoses: Infections affecting humans and animals - A focus on public health aspects (ed. A. Sing). Springer.2015

Soentjens P et al. Statistical report RCT1: Simplifying the Rabies Pre-exposure Vaccination: Two visit priming (double intradermal injections of 0,1 ml microdoses) . Registered randomised clinical trial EudraCT 2011-001612-62

Soentjens P et al. Statistical report RCT2: Boostability for rabies in last-minute travelers: One Day Rabies Pre-exposure Intradermal Vaccination followed by one day Postexposure intradermal Vaccination . Registered randomised clinical trial EudraCT 2014-00183612

Suandork, P., et al., *Accelerated neutralizing antibody response to rabies vaccination six month after a single intramuscular pre-exposure dose*. Asian Biomedicine, 2007. **1**(2): p. 211-212.

Wieten RW, et al. Rabies vaccinations: are abbreviated intradermal schedules the future? Clin Infect Dis 2013; 56:414-419

**Table 1:** Published data from clinical trials and observational studies on accelerated or revised PREP regimes (adapted from Kessels et al.):

Study author	Year	Location	Study population	Methods / Study type (cohort size)	Vaccination/intervention			Total number of ID or IM vaccine doses (ml) per regimen	Relevant outcome		Comments
					Vaccine	Route	Regimen		Primary Antibody Response (GMT or IU/ml)	Antibody response following booster injection	
Kamoltham, T., et al.	2007	Thailand	schoolchildren 5-8 years old	Random prospective (96)	A-E: PVRV F: PCECV	ID/IM	A. 0.1ml @ 2 sites d 0, 7, 28 B. 0.1ml ID @ 2 sites d 0, 3, 7 C. 1.0ml IM @ 1 site d 0, 3, 7 D. 0.1ml ID @ 2 sites d 0 E. 0.1ml ID @ 2 sites d 0, 3, 7, and @ 1 site d 28, 90	6 (0.6 ml) 6 (0.6 ml) 3 (3 ml) 2 (0.2 ml) 8 (0.8ml)	A.D 360 = GMT 0.96 B. D 360 = GMT 1.12 C. D 360 = GMT 0.97 D. D 360 = GMT 0.41 E. D 28 = GMT 5.84 F. D 28 = GMT 5.96	A. D 374 = GMT 49.39 B. D 374 = GMT 105.08 C. D 374 = GMT 125.00 D. D 374 = GMT 51.96 E. Not tested F. Not tested	Booster: 0.1ml ID @ 2 sites d 360
Suandork, P., et al	2007	Thailand	healthy volunteers	Random prospective (13)	PVVCV	IM	1 IM dose @ d 0	1 (1 ml)	D 180 = >0.05	Accelerated immune response in all subjects	Booster: 1 IM dose @ d 0,3,7,14, 28
Mills, D.J., et al.	2011	Australia	travellers	Case series (420)	HDCV	ID	0.1ml ID @ 2 sites d 0, 7	4 (0.4 ml)	D 28 = >0.05 in 94.5% of subjects	Not tested	
Khawplod, P., et al.	2012	Thailand	healthy volunteers	Abbreviated prospective study (109)	PCECV	ID/IM	1) 0.1ml ID on days 0, 7 and 21 2) 0.1 ml ID @ 2 sites on day 0 3) 1.0ml IM on day 0 Booster after 1 year: (a)1.0ml IM on d 0 (360), 3; (b) 0.1ml ID @ 4 sites d0	3 (0.3 ml) 2 (0.2 ml) 1 (1 ml)	D 360 (pre-booster): 1a) NAB = 0.49 1b) NAB = 0.30 2a. NAB = 0.15 2b. NAB = 0.10 3a. NAB = 0.08 3b. NAB = 0.11	D 7 post booster: 1a. NAB = 11.27 1b. NAB = 42.49 2a. NAB = 9.71 2b. NAB = 11.96 3a. NAB = 10.13 3b. NAB =13.33	Accelerated immune response in all subjects within 7 days of booster
Lau, C.L. & N. Hohl	2013	Australia	travellers	Case series (54)	PCECV	ID	0.1ml ID @ 2 sites d 0, 7	4 (0.4 ml)	D28 = >0.05 (94.4% of subjects)	Not tested	
Wongsaroj, P., et al.	2013	Thailand	healthy subjects aged between 18 and 24 years	Random prospective (55)	PVRV	ID/IM	A. 0.1ml ID @ 2 sites d 0, 21 B. 0.5ml IM d 0, 7, 21	4 (0.4 ml) 3 (1.5 ml)	A. D35 NAB = 4.51 IU/ml B. D35 NAB = 6.74 IU/ml	D 14 post booster A. GMT = 14.38 B. GMT = 14.06	Booster after 1 year: 0.1ml ID d 0 (365), 3
Jelinek, T., et al.	2015	Germany, Austria, Switzerland	healthy adults (18 to ≤ 65 years)	Randomised, observer-blind multi-center study (661)	PCECV	IM	A. 1ml IM d 0, 7, 28 + JE standard B. 1ml IM d 0, 3, 7 + JE accelerated C. 1ml IM d 0, 7, 28 D. JE standard	3 (3 ml) 3 (3 ml) 3 (3 ml)	D 57 = > 0.05 IU/ml (97-100% of subjects)	Not tested	An accelerated PrEP rabies and JE vaccination regimen is non-inferior to the standard 4-week rabies regimen
Jonker & Visser (in press)	2016	the Netherlands	30 healthy volunteers (18-28 years)	Randomized clinical trial, non-blinded comparative	PVRV (Verorab, Sanofi Pasteur)	ID/IM	A. 1ml IM d 0 B. 1-site 0.1 mL C. 2-site 0.1 mL D. 3-site 0.1 mL	1 (0.5 ml) 1 (0.1 ml) 1 (0.2 ml) 1 (0.3 ml)	A.D 365 = GMT 0.35 B. D 360 = GMT 0.00 C. D 360 = GMT 0.22 D. D 360 = GMT 0.41	D 7 post booster: A. D 372 = GMT 63.9 B. D 372 = GMT 22.6 C. D 372 = GMT 13.0 D. D 372 = GMT 20.1	
Soentjens (manuscript in preparation)	2017	Belgium	Belgian soldiers (18-47 years)	Randomized clinical trial, open-label	HDCV (Mérieux)  PCEV (Rabipur)	ID	1) 0.1ml ID @ 1 site d 0, 7 and 28 2) 2-site 0.1ml on d 0 and 7 3) 2-site 0.1 mL d 0 Boosters: (a) 0.1ml ID @ 1 site on d 365- d 1097; (b) 0.1ml ID @ 4 sites d 365 ; (c) 0.1ml ID @ 2 sites d 365	3 (0.3 ml) 2 (0.4 ml) 1 (0.2 ml)	Pre-booster: 1) D 365-1097 = GMT 2.0 1(a) GMT= 25 2) D 365-1097 = GMT 3.4 2(a) GMT = 37 3(b) D 365 = GMT 0.29 3(b) GMT = 20 3(c) D 365 = GMT 0.30 3(c) GMT = 14	D 7 post booster: 1(a) GMT= 25 2(a) GMT = 37 3(b) GMT = 20 3(c) GMT = 14	

**GRADE Tables: Questions 3 & 4**

Can the duration of the entire course of current PrEP regimens be reduced while maintaining immunogenicity?				
			Rating	Adjustment to rating
<b>Quality Assessment</b>	No. of studies/starting rating		4 RCT	4
	Factors decreasing confidence	Limitation in study design	Non-serious <sup>1</sup>	-1
		Inconsistency	Non-serious	0
		Indirectness	Serious <sup>2</sup>	-1
		Imprecision	Non-serious	0
		Publication bias	Non-serious	0
	Factors increasing confidence	Strength of association	Applicable <sup>3</sup>	1
		Dose-response	Applicable <sup>4</sup>	1
		Mitigated bias and confounding	Non-applicable	0
	<b>Final numerical rating of quality of evidence</b>			
<b>Summary of Findings</b>	<b>Statement on quality of evidence</b>			Evidence supports a high level of confidence that the true effect lies close to that of the estimate of effect on health outcome
	<b>Conclusion</b> New evidence on modified PrEP regimens (1-week or 2 visits) indicates a protective level of neutralizing antibody titres of $\geq$ 0.5 I.U. and an accelerated immune response upon boosters/PEP equivalent to the current WHO recommended PrEP regimens.			

<sup>1</sup> Blinding is not applicable for a usually fatal disease when trial is conducted in a rabies-endemic setting (2 studies in Thailand). Jelinek et al. did not measure accelerated immune response (protective antibody levels) following a booster

<sup>2</sup> Jelinek et al study's main objective was the feasibility of simultaneous administration of JE vaccine, accelerated PrEP is a secondary measurement.

<sup>3</sup> Modern rabies vaccines as used in the studies are highly immunogenic and there was no statistically significant difference between 1-week or 2-visit PrEP compared to current WHO PrEP regimens

<sup>4</sup> Results of modified PrEP regimens led to similar high levels of protective antibodies and immune response across the different settings (rabies endemic and non rabies-endemic)



Can the duration of the entire course of current PrEP regimens be reduced while maintaining immunogenicity?				
			Rating	Adjustment to rating
<b>Quality Assessment</b>	No. of studies/starting rating		4 observational	2
	Factors decreasing confidence	Limitation in study design	Serious <sup>1</sup>	-1
		Inconsistency	Serious <sup>2</sup>	-1
		Indirectness	Non-serious	0
		Imprecision	Serious <sup>3</sup>	-1
		Publication bias	Non-serious	0
	Factors increasing confidence	Strength of association	Applicable <sup>4</sup>	1
		Dose-response	Applicable <sup>5</sup>	1
		Mitigated bias and confounding	Non-applicable	0
	<b>Final numerical rating of quality of evidence</b>			
<b>Summary of Findings</b>	<b>Statement on quality of evidence</b>			Evidence supports a moderate level of confidence that the true effect lies close to that of the estimate of effect on health outcome
	<b>Conclusion</b> New evidence on modified PrEP regimens (1-week or 2 visits) indicates a protective level of neutralizing antibody titres of $\geq$ 0.5 I.U. and an accelerated immune response upon boosters/PEP equivalent to the current WHO recommended PrEP regimens.			

<sup>1</sup> Lau & Hohl and Mills et al. did not measure accelerated immune response (protective antibody levels) following a booster; the study of Suandork et al. confirms only a time span between PrEP plus booster of < 7 months in (others ~ 12 months)

<sup>2</sup> Immunogenicity results of primary antibody response in the 1-visit PrEP (ID or IM) are not consistent between Suandork et al. and Khawplod et al. However, results of studies considering a 2-visit PrEP are consistent.

<sup>3</sup> The study of Suandork et al has limitations in terms of sample size

Table 6. Accelerated or revised pre-exposure rabies prophylaxis, systematic review of the literature, 2007–2016

Reference	Study type	No. of study participants	Vaccine	Vaccination route	Regimen	Antibody titre (IU/mL)		Comments
						Primary response	After booster vaccination	
Karmoltham et al. <sup>22</sup>	Randomized, open-label phase-II clinical trial	703	PCECV	Intradermal	(i) 0.1 mL on days 0 and 28; and (ii) 0.1 mL on days 0, 7 and 28	ND	(i) 10.76 (GMT; range: 1.87–37); and (ii) 22.12 (GMT; range: 2.13–199) – both measured 14 days after receiving 0.1 mL PCECV booster vaccination on days 365 and 368	Seroconversion <sup>a</sup> occurred within 14 days of booster vaccination in all vaccinees who received two or three doses of pre-exposure prophylaxis
Khawplod et al. <sup>25</sup> and Khawplod et al. <sup>23</sup>	Randomized, prospective	96 and 52	PVRV and PCECV	Intradermal and intramuscular	(i) 0.1 mL PVRV intradermally at two sites on days 0, 7 and 28; (ii) 0.1 mL PVRV intradermally at two sites on days 0, 3 and 7; (iii) 1.0 mL PVRV intramuscularly at one site on days 0, 3 and 7; (iv) 0.1 mL PVRV intradermally at two sites on day 0; (v) 0.1 mL PVRV intradermally at two sites on days 0, 3 and 7 and at one site on days 28 and 90; and (vi) 0.1 mL PCECV intradermally at two sites on days 0, 3 and 7 and at one site on days 28 and 90	(i) 0.96 (GMT) on day 360; (ii) 1.12 (GMT) on day 360; (iii) 0.97 (GMT) on day 360; (iv) 0.41 (GMT) on day 360; (v) 5.84 (GMT) on day 28; and (vi) 5.96 (GMT) on day 28	(i) 49.39 (GMT) on day 374; (ii) 105.08 (GMT) on day 374; (iii) 125.00 (GMT) on day 374; (iv) 51.96 (GMT) on day 374; (v) ND; and (vi) ND – all measured after booster vaccination with 0.1 mL PVRV intradermally at two sites on days 360 and 363	Seroconversion <sup>a</sup> occurred after booster vaccination with all regimens; the two studies used the same regimens and reported the same data
Mills et al. <sup>33</sup>	Case series	420	HDCV	Intradermal	0.1 mL at two sites on days 0 and 7	>0.5 in 94.5% of vaccinees on day 28	ND	Seroconversion <sup>a</sup> occurred in 94.5% of vaccinees by day 28 following a two-visit pre-exposure prophylaxis regimen

(continues...)

(. . . continued)

Reference	Study type	No. of study participants	Vaccine	Vaccination route	Regimen	Antibody titre (IU/mL)		Comments
						Primary response	After booster vaccination	
Khawplod et al. <sup>24</sup>	Abbreviated, prospective	109	PCECV	Intradermal and intramuscular	(i) 0.1 mL intradermally on days 0, 7 and 21, followed by a 1.0-mL intramuscular booster on days 360 and 363; (ii) 0.1 mL intradermally on days 0, 7 and 21, followed by a 0.1-mL intradermal booster at four sites on day 360; (iii) 0.1 mL intradermally at two sites on day 0, followed by a 1.0-mL intramuscular booster on days 360 and 363; (iv) 0.1 mL intradermally at two sites on day 0, followed by a 0.1-mL intradermal booster at four sites on day 360; (v) 1.0 mL intramuscularly on day 0, followed by a 1.0-mL intramuscular booster on days 360 and 363; and (vi) 1.0 mL intramuscularly on day 0, followed by a 0.1-mL intradermal booster at four sites on day 360	(i) 0.49 (NAB); (ii) 0.30 (NAB); (iii) 0.15 (NAB); (iv) 0.10 (NAB); (v) 0.08 (NAB); and (vi) 0.11 (NAB) – all measured before booster vaccination on day 360	(i) 11.27 (NAB); (ii) 42.49 (NAB); (iii) 9.71 (NAB); (iv) 11.96 (NAB); (v) 10.13 (NAB); and (vi) 13.33 (NAB) – all measured 7 days after booster vaccination	Seroconversion <sup>a</sup> occurred within 7 days of booster vaccination for all regimens assessed
Lau & Hohll <sup>28</sup>	Case series	54	PCECV	Intradermal	0.1 mL at two sites on days 0 and 7	> 0.5 in 94.4% of vaccinees on day 28	ND	Seroconversion <sup>a</sup> occurred in 94.4% of vaccinees by day 28
Wongsaraj et al. <sup>41</sup>	Randomized, prospective	55	PVRV	Intradermal and intramuscular	(i) 0.1 mL intradermally at two sites on days 0 and 21; and (ii) 0.5 mL intramuscularly on days 0, 7 and 21	(i) 4.51 (NAB); and (ii) 6.74 (NAB) – both measured on day 35	(i) 14.38 (GMT); and (ii) 14.06 (GMT) – both measured 14 days after booster vaccination with 0.1 mL PVRV intradermally on days 360 and 363	Seroconversion <sup>a</sup> occurred within 14 days of booster vaccination with both regimens
Jelinek <sup>20</sup>	Randomized, observer-blinded, multicentre	661	PCECV	Intramuscular	(i) 1.0 mL on days 0, 7 and 28, with standard Japanese encephalitis vaccine regimen; (ii) 1.0 mL on days 0, 3 and 7, with accelerated Japanese encephalitis vaccine regimen; and (iii) 1.0 mL PCECV alone on days 0, 7 and 28	> 0.5 in 97–100% of vaccinees on day 57	ND	Seroconversion <sup>a</sup> occurred in 97–100% of vaccinees by day 57
Brown et al. <sup>15</sup>	Cohort study	12	PVRV (booster dose)	Intradermal	People with an antibody titre < 0.5 IU/mL following initial pre-exposure prophylaxis received one booster dose after 2 years to give a total vaccine dose $\geq$ 2 IU	0.18 (mean) before booster	17.33 (mean) after booster	Seroconversion <sup>a</sup> occurred in all vaccinees who received $\geq$ 2 IU of vaccine

HDCV: human diploid cell vaccine; GMT: geometric mean titre; NAB: neutralizing antibody; ND: not determined; PCECV: purified chick embryo cell vaccine; PVRV: purified Vero cell rabies vaccine.

<sup>a</sup> Seroconversion was defined as an antibody titre > 0.5 IU/mL.