

# Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018

## Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation tables. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf):

The position papers are intended for use mainly by national public health officials. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media and the general public.

This position paper replaces the 2010 WHO position on rabies vaccines.<sup>1</sup> It presents new evidence in the field of rabies and the use of rabies vaccines, focussing on programmatic feasibility, simplification of vaccination schedules and improved cost-effectiveness. The recommendations

# Vaccins antirabiques: Note de synthèse de l'OMS – avril 2018

## Introduction

Conformément à son mandat qui est de donner aux États Membres des conseils sur les questions de politique de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant un impact sur la santé publique au niveau international. Elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins dans le contexte mondial.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans les tableaux de données à l'appui des recommandations. Une description du processus suivi pour l'élaboration de ces notes est disponible à l'adresse: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf).

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur les vaccins, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

Le présent document remplace la note de synthèse de l'OMS sur les vaccins antirabiques publiée en 2010.<sup>1</sup> Il présente de nouvelles données scientifiques dans le domaine de la rage et de l'utilisation des vaccins antirabiques, en mettant l'accent sur la faisabilité programmatique, la simplification des sché-

<sup>1</sup> See No. 32, 2010, pp. 309–320.

<sup>1</sup> Voir N° 32, 2010, pp. 309-320.

concern the 2 main immunization strategies, namely vaccination for post-exposure prophylaxis and vaccination for pre-exposure prophylaxis. In the context of post-exposure prophylaxis, recommendations are also provided on the use of rabies immunoglobulins.

Recommendations on the use of rabies vaccines were discussed by SAGE in October 2017; evidence presented at the meeting can be accessed at: [www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/)

## Background

### Epidemiology

Rabies is a viral zoonotic disease responsible for an estimated 59 000 human deaths and over 3.7 million disability-adjusted life years (DALYs) lost every year.<sup>2</sup> Rabies is almost invariably fatal once clinical signs appear, as a result of acute progressive encephalitis. Rabies occurs mainly in underserved populations, both rural and urban, and has been documented for more than 4000 years.<sup>3</sup>

Most cases occur in Africa and Asia, with approximately 40% of cases in children aged <15 years. All mammals are susceptible to infection by the rabies virus (RABV). Transmission of RABV by dogs is responsible for up to 99% of human rabies cases in rabies-endemic regions, with a small proportion due to transmission via wildlife (such as foxes, wolves, jackals, bats, racoons, skunks or mongoose).<sup>4</sup> Mass vaccination campaigns targeting dogs constitute the principal strategy for rabies control by interrupting RABV transmission between dogs and reducing transmission to humans and other mammals. This strategy has been effective in different settings in Africa, Asia, Europe and the Americas. As dog-mediated rabies incidence declines as a result of effective control programmes, rabies from other sources, although rare, becomes more prominent, as currently noted in the Americas. Wild carnivore species and bats (*Carnivora* and *Chiroptera*) represent a higher risk for RABV transmission than other wildlife, as they are reservoirs for RABV.<sup>5,6</sup> Human-to-human transmission of rabies has never been confirmed, except extremely rarely as a result of infected tissue and organ transplantation.<sup>7,8</sup>

mas de vaccination et l'amélioration du rapport coût-efficacité. Les recommandations concernent les 2 principales stratégies de vaccination, à savoir la vaccination préventive post-exposition et la vaccination préventive pré-exposition. Dans le cadre de la prophylaxie post-exposition (PPE), des recommandations portant sur l'utilisation des immunoglobulines antirabiques sont également fournies.

Les recommandations sur l'utilisation des vaccins antirabiques ont été discutées au sein du SAGE en octobre 2017; les données scientifiques présentées à cette réunion peuvent être consultées à l'adresse [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/presentations_background_docs/en/).

## Généralités

### Epidémiologie

La rage est une zoonose virale responsable d'environ 59 000 décès humains et de plus de 3,7 millions d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY) perdues chaque année, d'après les estimations.<sup>2</sup> La rage est presque toujours mortelle une fois les signes cliniques apparus, à la suite d'une encéphalite aiguë évolutive. La rage touche principalement les populations mal desservies, tant rurales qu'urbaines, et elle est documentée depuis plus de 4000 ans.<sup>3</sup>

La plupart des cas surviennent en Afrique et en Asie, et environ 40% sont des enfants âgés de <15 ans. Tous les mammifères sont sensibles à l'infection par le virus rabique. La transmission de ce virus par les chiens est responsable de 99% des cas de rage humaine dans les régions où cette maladie est endémique, une petite proportion étant due à la transmission par des animaux sauvages (tels que le renard, le loup, le chacal, la chauve-souris, le raton laveur, la mouffette ou la mangouste).<sup>4</sup> Les campagnes de vaccination de masse ciblant les chiens constituent la principale stratégie de lutte contre la rage, interrompant la transmission du virus rabique entre les chiens et réduisant la transmission à l'homme et aux autres mammifères. Cette stratégie a été efficace dans différents contextes en Afrique, en Asie, en Europe et dans les Amériques. À mesure que l'incidence de la rage à médiation canine diminue grâce à des programmes de lutte efficaces, la rage provenant d'autres sources, bien que rare, devient plus importante, comme on l'observe actuellement dans les Amériques. Les espèces sauvages de carnivores et les chauves-souris (*Carnivora* et *Chiroptera*) représentent un risque plus élevé de transmission du virus rabique que les autres espèces sauvages, car elles constituent des réservoirs pour ce virus.<sup>5,6</sup> La transmission interhumaine de la rage n'a jamais été confirmée, sauf très rarement à la suite d'une greffe de tissus et d'organes infectés.<sup>7,8</sup>

<sup>2</sup> Hampson K et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *Trop Dis.* 2015; 9 (5):e0003786.

<sup>3</sup> Tarantola A. Four Thousand Years of Concepts Relating to Rabies in Animals and Humans, Its Prevention and Its Cure. *Trop Med Infect Dis.* 2017; 2, 5.

<sup>4</sup> WHO fact sheet on rabies. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>, accessed March 2018.

<sup>5</sup> Birhane MG et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. *J Am Vet Med Assoc.* 2017; 250(10):1117–1130.

<sup>6</sup> Rupprecht CE et al. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2017:918–942.

<sup>7</sup> Rupprecht CE et al. Current Status and Development of Vaccines and Other Biologics for Human Rabies Prevention. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(6):731–749.

<sup>8</sup> WHO Expert Consultation on Rabies, third report: WHO Technical Series Report No. 1012, Geneva, 2018 (ISBN 978-92-4-121021-8).

<sup>2</sup> Hampson K et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *Trop Dis.* 2015; 9 (5):e0003786.

<sup>3</sup> Tarantola A. Four Thousand Years of Concepts Relating to Rabies in Animals and Humans, Its Prevention and Its Cure. *Trop Med Infect Dis.* 2017:2–5.

<sup>4</sup> Aide-mémoire OMS sur la rage. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/fr/>, consulté en mars 2018.

<sup>5</sup> Birhane MG et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. *J Am Vet Med Assoc.* 2017; 250(10):1117–1130.

<sup>6</sup> Rupprecht CE et al. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2017:918–942.

<sup>7</sup> Rupprecht CE et al. Current Status and Development of Vaccines and Other Biologics for Human Rabies Prevention. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(6):731–749.

<sup>8</sup> WHO Expert Consultation on Rabies, third report: WHO Technical Series Report No. 1012, Geneva, 2018 (ISBN 978-92-4-121021-8).

## Exposure to infection

### Animal-to-human exposures

Most cases of rabies result from the bite of an infected dog. The consequence of an exposure to RABV depends on several factors, including the severity of the wound, the location of the bite on the body, the quantity and variant (genotype) of virus inoculated into the wound(s), and the timeliness of post-exposure prophylaxis (PEP). Without PEP, the average probability of developing rabies following a bite by a rabid animal to the head is 55%, upper extremity 22%, the trunk 9% and a lower limb 12%.<sup>9</sup> Virus load in the saliva of RABV-infected dogs varies during the course of the disease and influences the risk of infection for human bite victims.<sup>10</sup>

The following categories describe the risk of a RABV exposure according to the type of contact with the animal suspected of having rabies. The category of exposure determines the indicated PEP procedure:<sup>8</sup>

- Category I touching or feeding animals, animal licks on intact skin (no exposure);
- Category II nibbling of uncovered skin, minor scratches or abrasions without bleeding (exposure);
- Category III single or multiple transdermal bites or scratches, contamination of mucous membrane or broken skin with saliva from animal licks, exposures due to direct contact with bats (severe exposure).

RABV infection in rodents is very uncommon. No human rabies cases due to bites by rodents have been reported.<sup>8</sup>

### Human-to-human RABV exposures

RABV can be found in saliva, tears, urine and nervous tissues of human rabies cases and exposure to these body fluids and tissues carries a theoretical risk of transmission. RABV is not found in blood. Human-to-human transmission of RABV is extremely rare and this very low risk should not hinder the care of patients. The only documented cases of human-to-human transmission occurred via tissue and organ transplants from RABV-infected individuals, and a single case of likely perinatal RABV transmission.<sup>7,11</sup> Based on pathobiology and epidemiology, transmission by breastfeeding is unlikely to occur, although there is a paucity of evidence.<sup>8</sup>

### Other RABV exposures

No case of human rabies resulting from consumption of raw meat from a rabid animal has been documented. Infectious RABV has never been isolated from milk of

## Exposition à l'infection

### Exposition animal-homme

La plupart des cas de rage résultent de la morsure d'un chien infecté. Les conséquences d'une exposition au virus rabique dépendent de plusieurs facteurs, notamment la gravité de la plaie, l'emplacement de la morsure sur le corps, la quantité et la variante (génotype) du virus inoculé dans la plaie et l'administration en temps utile de la PPE. À défaut de PPE, la probabilité moyenne de développer la rage à la suite d'une morsure par un animal enragé est de 55% pour une morsure à la tête, 22% pour une plaie au niveau d'un membre supérieur, 9% au niveau du tronc et 12% au niveau d'un membre inférieur.<sup>9</sup> La charge virale dans la salive des chiens infectés par le virus rabique varie au cours de la maladie et influe sur le risque d'infection des personnes victimes de morsures.<sup>10</sup>

Les catégories suivantes décrivent le risque d'exposition au virus de la rage selon le type de contact avec l'animal suspecté enragé. La catégorie d'exposition détermine la procédure de prophylaxie post-exposition (PPE) indiquée:<sup>8</sup>

- 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).

L'infection par le virus rabique chez les rongeurs est très rare. Aucun cas de rage humaine due à des morsures de rongeurs n'a été rapporté.<sup>8</sup>

### Exposition interhumaine

Le virus de la rage est présent dans la salive, les larmes, l'urine et les tissus nerveux des cas de rage humaine et l'exposition à ces liquides et tissus corporels comporte un risque théorique de transmission. Le virus n'est pas présent dans le sang. La transmission interhumaine du virus rabique est extrêmement rare et ce risque très faible ne doit pas compromettre les soins aux patients. Les seuls cas documentés de transmission interhumaine se sont produits lors de greffes de tissus et d'organes de personnes infectées par le virus rabique, et un seul cas de transmission périnatale probable du virus a été rapporté.<sup>7,11</sup> D'après la biopathologie et l'épidémiologie, la transmission par l'allaitement maternel est peu probable, bien que les données scientifiques soient très limitées.

### Autres expositions au virus rabique

Aucun cas de rage humaine résultant de la consommation de viande crue provenant d'un animal enragé n'a été documenté. Le virus rabique infectieux n'a jamais été isolé à partir du lait

<sup>9</sup> Shim E et al. Evaluating the cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis: a case study in Tanzania. *Vaccine*. 2009; 27(51):7167-7172.

<sup>10</sup> Hemachudha T et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5):498-513.

<sup>11</sup> Aguèmon CT et al. Rabies transmission risks during peripartum –Two cases and a review of the literature. *Vaccine*. 2016 Apr 4;34(15):1752-1757.

<sup>9</sup> Shim E et al. Evaluating the cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis: a case study in Tanzania. *Vaccine*. 2009; 27(51):7167-7172.

<sup>10</sup> Hemachudha T et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5):498-513.

<sup>11</sup> Aguèmon CT et al. Rabies transmission risks during peripartum –Two cases and a review of the literature. *Vaccine*. 2016 Apr 4;34(15):1752-1757.

rabid cows and no documented human rabies case has been attributed to consumption of raw milk. In extremely rare cases, rabies was contracted by inhalation of virus-containing aerosols in laboratories handling materials that contained highly concentrated live RABV, or in caves with a high density of RABV-infected bats.<sup>12-14</sup>

### Pathogen

Rabies viruses belong to the *Mononegavirales* order, the *Rhabdoviridae* family and the *Lyssavirus* genus. There are at least 14 individual *Lyssavirus* species, subdivided into 2 phylogroups based on genetic distance and serological cross-reactivity. RABV is an unsegmented, single-stranded, negative sense, enveloped RNA virus and belongs to Phylogroup 1.<sup>15</sup>

The genome encodes 5 proteins that form the functional and structural components of the virion. The ribonucleoprotein complex, essential for viral replication and protein translation, comprises nucleoprotein (N) bound-nucleic acids, RNA-dependent RNA polymerase (L) and phosphoprotein (P). The matrix (M) and glycoproteins (G) are associated with the host-derived lipid envelope to form the structure leading to the host cell receptor binding. The most important of these viral proteins is the G protein. The G protein includes the antigenic sites targeted by rabies vaccine-induced antibodies and rabies immunoglobulins (RIG).<sup>16</sup>

### Disease

Rabies is an acute encephalitis caused by a lyssavirus infection.<sup>17</sup> Human rabies can manifest clinically as either the widely recognized 'furious' form, or the paralytic form. Neither form can be correlated with a specific anatomical localization of RABV in the central nervous system. Rabies is almost always fatal once clinical signs appear.<sup>6, 18</sup> The incubation period of the majority of cases is 1–3 months.<sup>4</sup> An incubation period longer than 1 year has also been documented.<sup>8</sup>

After an exposure occurs, the first specific clinical symptom of rabies may be neuropathic pain at the bite site. This is caused by virus replication in the corresponding dorsal root ganglia and inflammation induced by a cellular immune response. The highly neurotropic RABV replicates in muscle tissue and enters peripheral nerves, spreads by way of the peripheral nervous system

de vaches enrégées et aucun cas documenté de rage humaine n'a été attribué à la consommation de lait cru. Dans des cas extrêmement rares, la rage a été contractée par inhalation d'aérosols contenant le virus dans des laboratoires manipulant des matières contenant une forte concentration de virus rabique vivant, ou dans des grottes à forte densité de chauves-souris infectées.<sup>12-14</sup>

### L'agent pathogène

Les virus de la rage appartiennent à l'ordre des *Mononegavirales*, famille des *Rhabdoviridae*, genre *Lyssavirus*. Il existe au moins 14 espèces individuelles de *Lyssavirus*, subdivisées en 2 phylogroupes en fonction de la distance génétique et de la réactivité croisée sérologique. Le virus de la rage est un virus enveloppé à ARN non segmenté, simple brin, de sens négatif, qui appartient au phylogroupe 1.<sup>15</sup>

Le génome code 5 protéines qui forment les composantes fonctionnelles et structurelles du virion. Le complexe ribonucléoprotéique, essentiel à la réplication virale et à la traduction des protéines, comprend des acides nucléiques liés à la nucléoprotéine (N), de l'ARN polymérase ARN-dépendante (L) et une phosphoprotéine (P). La matrice (M) et les glycoprotéines (G) sont associées à l'enveloppe lipidique dérivée de l'hôte pour former la structure permettant la liaison avec le récepteur de la cellule hôte. La plus importante de ces protéines virales est la protéine G. Celle-ci comprend les sites antigéniques ciblés par les anticorps induits par le vaccin antirabique et les immunoglobulines antirabiques.<sup>16</sup>

### La maladie

La rage est une encéphalite aiguë causée par une infection à *Lyssavirus*.<sup>17</sup> La rage humaine peut se manifester cliniquement soit sous la forme «furieuse» largement reconnue, soit sous la forme paralytique. Aucune de ces deux formes ne peut être corrélée avec une localisation anatomique spécifique du virus rabique dans le système nerveux central. La rage est presque toujours mortelle une fois les signes cliniques apparus.<sup>6, 18</sup> Dans la majorité des cas, la période d'incubation est de 1 à 3 mois.<sup>4</sup> Une période d'incubation de plus de 1 an a également été documentée.<sup>8</sup>

Après une exposition, le premier symptôme clinique spécifique de la rage peut être une douleur neuropathique au niveau de la morsure. Celle-ci est causée par la réplication du virus dans les ganglions correspondants de la racine dorsale et l'inflammation induite par une réponse immunitaire cellulaire. Le virus rabique hautement neurotrope se réplique dans le tissu musculaire et pénètre dans les nerfs périphériques, se propage par le

<sup>12</sup> Winkler WG et al. Airborne rabies transmission in a laboratory worker, JAMA. 1973;226:1219–1221.

<sup>13</sup> Constantine DG. Rabies transmission by air in bat caves. Public Health Service Publication No. 1617, 1967, Atlanta Centers for Disease Control and Prevention.

<sup>14</sup> Johnson N et al. Airborne transmission of lyssaviruses. J Med Microbiol. 2006;55(6):785–790.

<sup>15</sup> The International Committee on Taxonomy of Viruses. Rhabdoviridae. Available at [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna\\_viruses/201/rhabdoviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna_viruses/201/rhabdoviridae), accessed December 2017.

<sup>16</sup> The immunological basis for immunization series: module 17: rabies vaccines. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at [http://www.who.int/immunization/documents/policies/WHO\\_IVB\\_ISBN9789241513371/en](http://www.who.int/immunization/documents/policies/WHO_IVB_ISBN9789241513371/en), accessed February 2018.

<sup>17</sup> Fooks AR et al. Current status of rabies and prospects for elimination. Lancet. 2014; 384(9951):1389–1399.

<sup>18</sup> Jackson AC. Human Rabies: a 2016 Update. Curr Infect Dis Rep. 2017;18(11).

<sup>12</sup> Winkler WG et al. Airborne rabies transmission in a laboratory worker, JAMA. 1973; vol. 226 (pg. 1219–1221).

<sup>13</sup> Constantine DG. Rabies transmission by air in bat caves. Public Health Service Publication no. 1617. 1967; Atlanta Centers for Disease Control and Prevention.

<sup>14</sup> Johnson N et al. Airborne transmission of lyssaviruses. J Med Microbiol. 2006;55(Pt 6):785–790.

<sup>15</sup> The International Committee on Taxonomy of Viruses. Rhabdoviridae. Disponible sur [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna\\_viruses/201/rhabdoviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna_viruses/201/rhabdoviridae), consulté en décembre 2017.

<sup>16</sup> The immunological basis for immunization series: module 17: rabies vaccines. World Health Organization, Geneva, 2017. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/documents/policies/WHO\\_IVB\\_ISBN9789241513371/en](http://www.who.int/immunization/documents/policies/WHO_IVB_ISBN9789241513371/en), consulté en février 2018.

<sup>17</sup> Fooks AR et al. Current status of rabies and prospects for elimination. Lancet. 2014; 384(9951):1389–1399.

<sup>18</sup> Jackson AC. Human Rabies: a 2016 Update. Curr Infect Dis Rep. 2017;18(11).

to the spinal cord and ascends to the brain. On arrival in the brain, RABV replicates and disseminates rapidly, via the nervous system, to many different tissues including the salivary glands.<sup>10</sup> Death occurs due to neuronal dysfunction at the molecular level, with minimal or no signs of nonspecific or diffuse inflammation.

Survival from clinical rabies is extremely rare; it has been well documented in 15 cases, albeit with severe sequelae in most of those cases.<sup>18</sup> Without intensive medical support, death usually occurs within 2–3 days following hospitalization. The management of clinical rabies should therefore emphasize palliative care.<sup>8</sup>

### Diagnosis

The primary diagnosis of rabies relies on clinical presentation and history of exposure to a suspect rabid animal or RABV. The WHO case definition for human rabies defines a human clinical case as follows: A subject presenting with an acute neurological syndrome (encephalitis) dominated by forms of hyperactivity (furious rabies) or paralytic signs (paralytic rabies) progressing towards coma and death, usually by cardiac or respiratory failure, typically within 7–10 days after the first sign.<sup>8</sup> Signs and symptoms of rabies include any of the following: hydrophobia, aerophobia, photophobia, paraesthesia or localized pain, dysphagia, localized weakness, nausea or vomiting. The standard human case classification for rabies is:

- suspected: a case that is compatible with a clinical case definition
- probable: a suspected case plus a reliable history of contact with a suspected, probable or confirmed rabid animal
- confirmed: a suspected or probable case that is laboratory-confirmed (usually post-mortem).

A case would also be considered confirmed even in the absence of clinical suspicion of encephalitis or a history of animal exposure if confirmed by appropriate laboratory diagnostic testing. Access to rabies confirmatory testing in endemic countries is extremely limited.<sup>8</sup> RABV causes encephalitis, as do several other etiologies, therefore differential diagnosis and laboratory confirmation should be performed to exclude treatable conditions. RABV is widespread throughout the body at the time of clinical onset, but usually does not induce a detectable immune response at that stage; antibody testing in suspected rabies cases therefore serves no purpose.<sup>8</sup> Laboratory confirmation in humans can be obtained ante-mortem, and more reliably post-mortem, using saliva, spinal fluid or tissue biopsies. Fluorescent antibody testing on brain tissue is the gold standard for rabies diagnosis. Direct rapid immunohistochemistry tests, enzyme-linked immunosorbent assays, and reverse transcriptase polymerase chain reaction are also used. Test sensitivity depends on stage of disease, immune status, viral shedding and technical expertise.<sup>8</sup>

système nerveux périphérique jusqu'à la moelle épinière et monte jusqu'au cerveau. Là, le virus rabique se réplique et se dissémine rapidement, par l'intermédiaire du système nerveux, vers de nombreux tissus différents, notamment les glandes salivaires.<sup>10</sup> La mort est due à un dysfonctionnement neuronal au niveau moléculaire, avec très peu ou pas de signes d'inflammation non spécifique ou diffuse.

La survie à la rage clinique est extrêmement rare; elle a été bien documentée dans 15 cas, mais engendrait le plus souvent des séquelles graves.<sup>18</sup> En l'absence de soins médicaux intensifs, la mort survient généralement dans les 2 à 3 jours suivant l'hospitalisation. La prise en charge de la rage clinique doit donc mettre l'accent sur les soins palliatifs.<sup>8</sup>

### Le diagnostic

Le diagnostic primaire de la rage repose sur le tableau clinique et les antécédents d'exposition à un animal suspecté enragé ou au virus rabique. La définition de cas de l'OMS pour la rage humaine décrit un cas clinique humain comme suit: personne présentant un syndrome neurologique aigu (encéphalite) dominé par des formes d'hyperactivité (rage furieuse) ou des signes paralytiques (rage paralytique) évoluant vers le coma et la mort, généralement par insuffisance cardiaque ou respiratoire, habituellement dans les 7 à 10 jours après l'apparition du premier signe.<sup>8</sup> Les signes et symptômes de la rage sont: hydrophobie, aérophobie, photophobie, paresthésie ou douleur localisée, dysphagie, faiblesse localisée, nausées ou vomissements. La classification standard des cas humains pour la rage est la suivante:

- cas suspect: cas compatible avec une définition de cas clinique;
- cas probable: cas suspect ayant des antécédents avérés de contact avec un cas animal suspect, probable ou confirmé de rage;
- cas confirmé: cas suspect ou probable confirmé en laboratoire (généralement post-mortem).

Un cas serait également considéré comme confirmé même en l'absence de suspicion clinique d'encéphalite ou d'antécédents d'exposition animale s'il est confirmé par des tests diagnostiques appropriés en laboratoire. L'accès aux tests de confirmation de la rage dans les pays d'endémie est extrêmement limité.<sup>8</sup> Le virus rabique cause une encéphalite, comme le font plusieurs autres étiologies; par conséquent, un diagnostic différentiel et une confirmation en laboratoire doivent être effectués pour exclure les affections traitables. Le virus de la rage est présent dans tout l'organisme au moment de l'apparition des signes cliniques, mais il n'induit généralement pas de réponse immunitaire détectable à ce stade; le dosage des anticorps chez les cas suspects de rage est donc inutile.<sup>8</sup> La confirmation en laboratoire chez l'homme peut être obtenue ante mortem, et de manière plus fiable post mortem, à partir d'échantillons de salive, de liquide céphalorachidien ou de biopsies tissulaires. Le dosage des anticorps par fluorescence dans le tissu cérébral est la méthode de référence pour le diagnostic de la rage. Les tests directs d'immunohistochimie rapides, les titrages immuno-enzymatiques et la réaction en chaîne de la polymérase après transcription inverse sont également utilisés. La sensibilité des tests dépend du stade de la maladie, de l'état immunitaire du patient, de l'excrétion du virus et de l'expertise technique.<sup>8</sup>

## Post-exposure prophylaxis

The comparatively long incubation period provides an opportunity for highly effective PEP. PEP consists of: (i) thorough washing and flushing of the wound; (ii) a series of rabies vaccine administrations promptly started after an exposure, and if indicated (iii) RIG infiltration into and around the wound, promptly after exposure.

Thorough wound washing with soap or detergent and water and/or virucidal agents reduces the viral inoculum at the wound site.<sup>19</sup> Antibodies induced by post-exposure vaccination lower the risk of RABV entering peripheral nerves after a bite from a rabid animal.<sup>20, 21</sup> Additionally, timely administration of RIG neutralizes RABV at the wound site.

Rabies deaths occur mainly in those who cannot access timely and effective PEP.<sup>2</sup> Prompt PEP following severe exposures is 100% effective in preventing rabies.<sup>21</sup> However, delay in seeking PEP, improper wound care, unnoticed wounds, direct nerve inoculation, and lack of patient compliance with vaccination schedules, among other factors, contribute to PEP failure and subsequent death.<sup>21</sup>

## Prevention

Prevention of rabies relies heavily on the awareness of at-risk populations about the disease. Efforts to promote awareness should include education, engagement with relevant sectors on animal bite prevention, responsible dog ownership,<sup>22</sup> and prompt first aid after exposure. These preventive measures can also have a beneficial impact on the control of other diseases and bite injuries (e.g. echinococcosis, leishmaniasis, leptospirosis, etc).

Rabies is a vaccine-preventable disease in both humans and animals. Mass dog vaccination aiming at 70% coverage in endemic areas interrupts RABV transmission at its animal source and saves human lives.<sup>23, 24</sup> Human rabies vaccination is primarily used for PEP and pre-exposure prophylaxis (PrEP) for populations at high risk of exposure.

WHO and its partners<sup>25</sup> have endorsed a target of Zero Human Rabies Deaths from dog-transmitted rabies by 2030 (Zero by 30).<sup>26</sup> This is aligned with Goal 3 of the

<sup>19</sup> Kaplan MM et al. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies. *Bull World Health Organ.* 1962;26:765–775.

<sup>20</sup> Franka R et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine.* 2009;27(51):7149–7155.

<sup>21</sup> Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine.* 2007;25(44):7605–7609.

<sup>22</sup> Terrestrial Animal Health Code Chapter 7.7, 6th Edition. World Organisation for Animal Health (OIE), France, 2017. Available at <http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/>, accessed March 2018.

<sup>23</sup> Coleman PG. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine.* 1996; 14(3): 185–186.

<sup>24</sup> Mindekem R et al. Cost Description and Comparative Cost Efficiency of Post-Exposure Prophylaxis and Canine Mass Vaccination against Rabies in N'Djamena, Chad. *Front Vet Sci.* 2017;4:38.

<sup>25</sup> Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Organisation for Animal Health (OIE), Global Alliance for Rabies Control (GARC) and country partners.

<sup>26</sup> WHO. 0 by 30 our catalytic response. Available at [http://www.who.int/rabies/United\\_against\\_Rabies/en/](http://www.who.int/rabies/United_against_Rabies/en/), accessed December 2017.

## Prophylaxie post-exposition

La période d'incubation relativement longue offre la possibilité de recourir à une PPE très efficace, qui consiste en: i) un lavage et un rinçage soigneux de la plaie; ii) une série d'administrations du vaccin antirabique démarrée rapidement après l'exposition et, si indiqué, iii) une infiltration d'immunoglobuline antirabique à l'intérieur et autour de la plaie, immédiatement après l'exposition.

Un lavage soigneux de la plaie avec du savon ou du détergent et de l'eau et/ou des agents virucides réduit l'inoculum viral au niveau de la plaie.<sup>19</sup> Les anticorps induits par la vaccination post-exposition réduisent le risque que le virus rabique investisse les nerfs périphériques après une morsure d'animal enragé.<sup>20, 21</sup> De plus, l'administration en temps utile d'immunoglobulines antirabiques neutralise le virus de la rage au niveau de la plaie.

Les décès dus à la rage surviennent principalement chez les malades qui n'ont pas accès à une PPE efficace en temps utile.<sup>2</sup> Une PPE administrée rapidement à la suite d'expositions graves est efficace à 100% pour prévenir la rage.<sup>21</sup> En revanche, le fait de tarder à consulter pour mettre en route une PPE, une plaie mal soignée, une plaie passée inaperçue, une inoculation touchant directement les nerfs, et une mauvaise observance des schémas vaccinaux par les patients, entre autres facteurs, contribuent à l'échec de la PPE et au décès qui s'ensuit.<sup>21</sup>

## Prévention

La prévention de la rage repose en grande partie sur la sensibilisation à la maladie des populations à risque. Les efforts de sensibilisation devraient inclure l'éducation, la collaboration avec les secteurs concernés pour la prévention des morsures d'animaux, la promotion d'une attitude responsable des propriétaires de chiens et les premiers soins à prodiguer immédiatement après une exposition. Ces mesures préventives peuvent aussi avoir un impact bénéfique sur la lutte contre d'autres maladies et blessures par morsure (par exemple, l'échinococcose, la leishmaniose, la leptospirose, etc).<sup>22</sup>

La rage est une maladie évitable par la vaccination, tant chez l'homme que chez l'animal. La vaccination de masse des chiens visant une couverture de 70% dans les zones d'endémie interrompt la transmission du virus rabique à sa source animale et sauve des vies humaines.<sup>23, 24</sup> La vaccination antirabique humaine est essentiellement réservée aux populations à haut risque d'exposition comme traitement prophylactique pré ou post-exposition.

L'OMS et ses partenaires<sup>25</sup> ont approuvé l'objectif de zéro décès humains dus à la rage d'ici 2030 (Zéro d'ici 2030).<sup>26</sup> Celui-ci est aligné sur l'objectif 3 des objectifs de développement durable,

<sup>19</sup> Kaplan MM et al. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies. *Bull World Health Organ.* 1962;26:765–775.

<sup>20</sup> Franka R et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine.* 2009;27(51):7149–7155.

<sup>21</sup> Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine.* 2007;25(44):7605–7609.

<sup>22</sup> Terrestrial Animal Health Code Chapter 7.7, 6th Edition. World Organisation for Animal Health (OIE), France, 2017. Disponible sur <http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/>, consulté en mars 2018.

<sup>23</sup> Coleman PG. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine.* 1996; 14(3): 185–186.

<sup>24</sup> Mindekem R et al. Cost Description and Comparative Cost Efficiency of Post-Exposure Prophylaxis and Canine Mass Vaccination against Rabies in N'Djamena, Chad. *Front Vet Sci.* 2017;4:38.

<sup>25</sup> L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), l'Alliance Globale Contre la Rage (GARC) ainsi que d'autres partenaires.

<sup>26</sup> OMS. 0 by 30 our catalytic response. Disponible sur [http://www.who.int/rabies/United\\_against\\_Rabies/en/](http://www.who.int/rabies/United_against_Rabies/en/), consulté en décembre 2017.

Sustainable Development Goals, to end epidemics of communicable diseases including neglected tropical diseases by 2030.<sup>27</sup>

### Rabies vaccines and immunoglobulins

The first live attenuated injectable rabies vaccine, developed by Louis Pasteur and Emile Roux, was first tested in a human bite victim in 1885. It was based on inactivated homogenates of RABV-infected rabbit nerve tissue. Since 1984, WHO has strongly recommended discontinuation of production and use of nerve tissue vaccines and their replacement by modern, concentrated, purified cell culture and embryonated egg-based rabies vaccines (CCEEVs).<sup>8</sup> Nerve tissue vaccines can induce severe adverse reactions more frequently and are less immunogenic than CCEEVs. WHO recommendations apply only to inactivated CCEEVs; nerve-tissue based vaccines are not further discussed in this position paper. Since the early 1960s CCEEVs have been administered to millions of people worldwide. CCEEVs are intended for use in both PrEP and for PEP.

### Vaccine characteristics and content

CCEEVs contain inactivated RABV that has been grown in embryonated eggs (e.g. embryonated duck or chicken eggs) or in cell culture (e.g. primary chick embryo cells, Vero cells or human diploid cells). The viral harvest is concentrated, purified, inactivated and lyophilized. In some CCEEVs, human albumin or processed gelatine is used as a stabilizer. Rabies vaccines for humans should meet WHO recommendations for manufacturing and clinical evaluation.<sup>28, 29</sup> All CCEEVs should comply with the recommended potency of  $\geq 2.5$  international units (IU) per dose for intramuscular (IM) injection (0.5 mL or 1.0 mL volume after reconstitution, depending on the type of vaccine). Rabies vaccines are currently available only in single dose vials, and do not contain preservative.

### Administration, manufacturers' stipulated schedules and storage

Evidence supports administration of CCEEVs by intradermal (ID) or IM injection. A systematic review of vaccine potency has shown that current vaccines ( $>2.5$  IU/IM dose), when administered by the ID route for either PEP or PrEP, have efficacy equivalent to or higher than that of the same vaccine administered by the IM route.<sup>30</sup> For the ID route one dose is 0.1 mL of

à savoir mettre fin aux épidémies de maladies transmissibles, y compris les maladies tropicales négligées, d'ici 2030.<sup>27</sup>

### Vaccins et immunoglobulines antirabiques

Le premier vaccin antirabique vivant atténué injectable, développé par Louis Pasteur et Emile Roux, a été testé pour la première fois sur une personne mordue en 1885. Il utilisait des homogénats inactivés de tissu nerveux de lapin infecté par le virus de la rage. Depuis 1984, l'OMS recommande fortement l'arrêt de la production et de l'utilisation des vaccins à base de tissus nerveux et leur remplacement par des vaccins antirabiques préparés sur cultures cellulaires modernes, concentrés et purifiés, ou préparés sur œufs embryonnés (collectivement, VCCOE).<sup>8</sup> Les vaccins utilisant des tissus nerveux peuvent provoquer des réactions indésirables graves plus fréquemment et sont moins immunogènes que les VCCOE. Les recommandations de l'OMS ne s'appliquent qu'aux VCCOE inactivés; les vaccins préparés à partir de tissus nerveux ne sont pas discutés plus en détail dans cette note de synthèse. Depuis le début des années 1960, les VCCOE ont été administrés à des millions de personnes dans le monde entier. Ils sont destinés à la fois à la prophylaxie pré-exposition (PPrEx) et à la PPE.

### Caractéristiques et contenu des vaccins

Les VCCOE contiennent des virus rabiques inactivés qui ont été cultivés dans des œufs embryonnés (par exemple, des œufs de canard ou de poule embryonnés) ou dans des cellules (par exemple, des cultures primaires de cellules embryonnaires de poulet, des cellules Vero ou des cellules diploïdes humaines). La récolte virale est ensuite concentrée, purifiée, inactivée et lyophilisée. Certains VCCOE contiennent de l'albumine humaine ou de la gélatine traitée comme agent stabilisant. Les vaccins antirabiques destinés à l'homme doivent répondre aux recommandations de l'OMS en matière de fabrication et d'évaluation clinique.<sup>28, 29</sup> Tous les VCCOE doivent contenir  $\geq 2,5$  unités internationales (UI) par dose intramusculaire (volume après reconstitution de 0,5 ml ou 1,0 ml, selon le type de vaccin). Les vaccins contre la rage ne sont actuellement disponibles qu'en flacons à dose unique et ne contiennent pas d'agent de conservation.

### Administration, schémas vaccinaux et conservation stipulés par les fabricants

Les données scientifiques sont en faveur d'une administration des VCCOE par injection intradermique (ID) ou intramusculaire (IM). Une revue systématique de l'activité vaccinale a montré que les vaccins actuels ( $>2,5$  UI/dose IM), lorsqu'ils sont administrés par voie intradermique dans le cadre d'une prophylaxie pré ou post-exposition, ont une efficacité équivalente ou supérieure à celle du même vaccin administré par voie intramusculaire.<sup>30</sup> Pour la voie

<sup>27</sup> United Nations: Sustainable Development Goals. <https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300>, accessed December 2017.

<sup>28</sup> WHO recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs, Annex 2. WHO Technical report series 941, Geneva, 2007. Available at <http://who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/Annex%20%20inactivated%20rabies%20vaccine.pdf?ua=1>, accessed December 2017.

<sup>29</sup> WHO. International Standard: Sixth International Standard for Rabies vaccine, NIBSC code: 07/162 <http://www.nibsc.org/documents/ifu/07-162.pdf>, accessed December 2017.

<sup>30</sup> Denis M et al. An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. [Submitted.]

<sup>27</sup> United Nations: Sustainable Development Goals. Disponible sur <https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300>, consulté en décembre 2017.

<sup>28</sup> WHO recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs, Annex 2. WHO Technical report series 941, Genève, 2007. Disponible sur <http://who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/Annex%20%20inactivated%20rabies%20vaccine.pdf?ua=1>, consulté en décembre 2017.

<sup>29</sup> WHO. International Standard: Sixth International Standard for Rabies vaccine, NIBSC code: 07/162 <http://www.nibsc.org/documents/ifu/07-162.pdf>, consulté en décembre 2017.

<sup>30</sup> Denis M et al. An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. Submitted.

CCEEV (irrespective of the vaccine brand). The vaccine in one vial can therefore be fractionated to provide 5 to 10 doses for ID administration, depending on the vial size (0.5 mL or 1.0 mL). For the IM route one dose is one vial of vaccine per patient.<sup>8</sup>

The concentration of antigen-presenting cells in the dermis is responsible for the strong immunologic response to vaccine administered ID, despite the lower amount of antigen injected.<sup>16</sup> ID administration of rabies vaccines provides a cost-saving and dose-sparing alternative to IM vaccination.<sup>31</sup> ID PEP regimens use at least 25% less vaccine vials than IM PEP regimens. As numbers of patients seen in clinics increase, ID regimens become increasingly cost-effective, using up to 85% less vaccine vials.<sup>32</sup> Evidence suggests that a change in the route of administration or in vaccine product during a PEP or PrEP course is safe and immunogenic.<sup>33, 34</sup>

PEP and PrEP regimens require a series of vaccine injections according to the manufacturers recommended schedules. Most vaccine manufacturers currently recommend (i) for PrEP a 1-site IM 3-dose regimen and (ii) for PEP a 1-site IM 5-dose regimen on days 0, 3, 7, 14 and 28 or 4-dose Zagreb regimen (2-site IM on day 0 and 1-site IM on days 7 and 21).<sup>35</sup> Some manufacturers additionally include for PEP the 2-site ID Thai Red Cross regimen, with 4 clinic visits on days 0, 3, 7 and 28.<sup>36</sup>

The shelf-life of these vaccines is  $\geq 3$  years, provided they are stored at 2–8 °C and protected from sunlight. Some products have a vaccine vial monitor.<sup>35</sup> After reconstitution with sterile diluent, the vaccines must be used within 6–8 hours.<sup>37, 38</sup>

### Immunogenicity and effectiveness

Modern CCEEV are among the most immunogenic vaccines and are highly effective in preventing rabies.<sup>16</sup> For fatal diseases, such as rabies, randomized controlled trials present ethical and logistical challenges, as they involve untreated comparison groups. Direct assessment of CCEEV-induced antibody levels is a surrogate for the

intradermique, une dose correspond à 0,1 ml de VCCOE (quelle que soit la marque du vaccin). Selon le volume contenu dans le flacon (0,5 ml ou 1,0 ml), le vaccin peut donc être fractionné pour fournir 5 à 10 doses intradermiques. Pour la voie intramusculaire, une dose correspond à un flacon de vaccin par patient.<sup>8</sup>

La concentration en cellules présentatrices de l'antigène dans le derme est responsable de la forte réponse immunologique au vaccin administré par voie intradermique, alors que la quantité d'antigène injecté est moindre.<sup>16</sup> L'administration du vaccin anti-rabique par voie intradermique, qui permet de réduire les coûts et de faire des économies de doses, constitue une alternative à la vaccination par voie intramusculaire.<sup>31</sup> Employée pour la prévention post-exposition, elle permet de réduire d'au moins 25% la quantité de flacons de vaccin utilisés, par rapport à la voie intramusculaire. Avec l'augmentation du nombre de patients qui se présentent aux dispensaires, la voie intradermique devient de plus en plus rentable, la réduction du nombre de flacons de vaccin utilisés pouvant atteindre 85%.<sup>32</sup> Les données disponibles suggèrent qu'un changement de voie d'administration ou de produit vaccinal au cours d'une prophylaxie pré ou post-exposition est sûr et immunogène.<sup>33, 34</sup>

Les traitements prophylactiques pré et post-exposition consistent en une série d'injections vaccinales selon les schémas recommandés par les fabricants. La plupart des fabricants de vaccins recommandent actuellement i) pour la PPrEx un schéma à 3 doses IM en 1 site d'injection et ii) pour la PPE un schéma à 5 doses IM en 1 site d'injection aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 ou un schéma Zagreb à 4 doses (2 doses IM en 2 sites d'injection au jour 0 suivies de 1 dose IM en 1 site d'injection aux jours 7 et 21).<sup>35</sup> Certains fabricants incluent également pour la PPE le schéma de la Croix-Rouge thaïlandaise d'injections ID en 2 sites lors de 4 visites au dispensaire les jours 0, 3, 7 et 28.<sup>36</sup>

La durée de conservation de ces vaccins est de  $\geq 3$  ans, à condition qu'ils soient conservés entre 2 et 8 °C et protégés de la lumière du soleil. Certains produits sont fournis avec un témoin placé sur les flacons de vaccin.<sup>35</sup> Après reconstitution avec un diluant stérile, les vaccins doivent être utilisés dans les 6 à 8 heures.<sup>37, 38</sup>

### Immunogénicité et efficacité

Les VCCOE modernes comptent parmi les vaccins les plus immunogènes et sont très efficaces pour prévenir la rage.<sup>16</sup> Pour les maladies mortelles, comme la rage, les essais contrôlés randomisés posent des problèmes éthiques et logistiques, car ils impliquent des groupes de comparaison non traités. L'évaluation directe des taux d'anticorps induits par les VCCOE est un indicateur substi-

<sup>31</sup> See No. 32, 2010, pp. 309–320.

<sup>32</sup> Hampson K. et al. Modelling to inform prophylaxis regimens to prevent human rabies. Submitted.

<sup>33</sup> Sudarshan MK 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):192–194.

<sup>34</sup> Ravish H et al. Assessing safety and immunogenicity of post-exposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(5):1354–1358.

<sup>35</sup> WHO. WHO Prequalified Vaccines. 2017. Available at [https://extranet.who.int/gavi/PQ\\_Web/Default.aspx?nav=1](https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/Default.aspx?nav=1), accessed January 2018.

<sup>36</sup> Rabivax-S package insert is available at [https://www.seruminstitute.com/product\\_ind\\_rabivaxs.php](https://www.seruminstitute.com/product_ind_rabivaxs.php)

<sup>37</sup> WHO. Guidance Note: Vaccine Diluents (2015 revision). Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/192741/1/WHO\\_IVB\\_15.08\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/192741/1/WHO_IVB_15.08_eng.pdf), accessed December 2017.

<sup>38</sup> WHO. WHO policy statement: Multi-dose vial policy (MDVP)-Revision 2014. 2014; WHO/IVB/14.07.

<sup>31</sup> Voir N° 32, 2010, pp. 309–320.

<sup>32</sup> Hampson K. et al. Modelling to inform prophylaxis regimens to prevent human rabies. Submitted.

<sup>33</sup> Sudarshan MK 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):192–194.

<sup>34</sup> Ravish H et al. Assessing safety and immunogenicity of post-exposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10:5, 1354–1358.

<sup>35</sup> OMS. WHO Prequalified Vaccines. 2017. Disponible sur [https://extranet.who.int/gavi/PQ\\_Web/Default.aspx?nav=1](https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/Default.aspx?nav=1), consulté en janvier 2018.

<sup>36</sup> Rabivax-S package insert is Disponible sur [https://www.seruminstitute.com/product\\_ind\\_rabivaxs.php](https://www.seruminstitute.com/product_ind_rabivaxs.php)

<sup>37</sup> OMS. Guidance Note: Vaccine Diluents (2015 revision). Disponible sur [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/192741/1/WHO\\_IVB\\_15.08\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/192741/1/WHO_IVB_15.08_eng.pdf), consulté en décembre 2017.

<sup>38</sup> OMS. WHO policy statement: Multi-dose vial policy (MDVP)-Revision 2014. 2014; WHO/IVB/14.07.



effectiveness of PEP following category II or III exposures to laboratory-confirmed rabid animals. Animal models have been used to demonstrate the efficacy of CCEEVs after experimental infection.<sup>20</sup> All CCEEVs induce a prompt and high vaccine-induced neutralizing antibody (VNA) response to the G protein of RABV.<sup>16</sup> The WHO specified minimum serum antibody concentration of 0.5 IU/mL is widely used as a measure of adequate seroconversion after vaccination.<sup>39</sup> In most individuals, irrespective of age or nutritional status, this level is reached by day 7–14 of a PEP regimen, with or without simultaneous administration of RIG.

Recent data indicate that PEP and PrEP regimens can be shortened in duration and number of doses required. Evidence on investigational ID<sup>40–44</sup> and IM<sup>39, 45</sup> PEP regimens was reviewed to assess their non-inferiority compared to current WHO recommended PEP regimens. ID PrEP regimens can be shortened to 1 week with 2-visits.<sup>46–48</sup> Indirect evidence was used to evaluate a 2-visit IM PrEP schedule, based on evidence from single visit IM PrEP studies and expert knowledge. Studies from Thailand, Netherlands, and Belgium showed that single visit vaccine administration followed by simulated PEP resulted in titres above 0.5 IU/mL in 99.5–100% of subjects.<sup>46, 49, 50</sup> Although the studies have limitations regarding age groups included (<50 years of age), follow-up time and variable timing of serological testing, a single visit regimen resulted in adequate seroconversion and a later recall of the immune response with simulated PEP for up to 1 year.

tatif de l'efficacité du traitement prophylactique après une exposition de catégorie II ou III à des animaux enrégés confirmés en laboratoire. Des modèles animaux ont été utilisés pour démontrer l'efficacité des VCCOE après une infection expérimentale.<sup>20</sup> Tous les VCCOE induisent une réponse rapide et forte des anticorps neutralisants induits par le vaccin à la protéine G du virus rabique.<sup>16</sup> La concentration sérique minimale d'anticorps spécifiée par l'OMS de 0,5 UI/ml est largement utilisée comme indicateur d'une séroconversion satisfaisante après la vaccination.<sup>39</sup> Chez la plupart des individus, indépendamment de l'âge ou de l'état nutritionnel, ce niveau est atteint après 7 à 14 jours de PPE, avec ou sans administration simultanée d'immunoglobulines antirabiques.

Des données récentes indiquent que les schémas prophylactiques pré et post-exposition peuvent être raccourcis dans la durée et nécessiter moins de doses. Les données disponibles sur les schémas expérimentaux de vaccination post-exposition par voie intradermique<sup>40–44</sup> et intramusculaire<sup>39, 45</sup> ont été examinées afin d'évaluer leur non-infériorité par rapport aux schémas de vaccination post-exposition actuellement recommandés par l'OMS. Les schémas de vaccination pré-exposition par voie intradermique peuvent être raccourcis à 1 semaine avec 2 visites au dispensaire.<sup>46–48</sup> Des données indirectes ont été utilisées pour évaluer la vaccination pré-exposition par voie intramusculaire avec 2 visites au dispensaire, en se basant sur les données issues d'études de vaccination pré-exposition par voie intramusculaire avec 1 seule visite au dispensaire et sur les connaissances d'experts. Des études menées en Thaïlande, aux Pays-Bas et en Belgique ont montré que l'administration du vaccin avec une seule visite suivie d'une PPE simulée engendrait des titres supérieurs à 0,5 UI/ml chez 99,5% à 100% des sujets.<sup>46, 49, 50</sup> Bien que ces études présentent des limites concernant les groupes d'âge inclus (âge <50 ans), la durée du suivi et le calendrier variable des tests sérologiques, un schéma avec une seule visite aboutissait à une séroconversion satisfaisante et à un rappel ultérieur de la réponse immunitaire avec une PPE simulée allant jusqu'à un an.

<sup>39</sup> WHO. Rabies Working Group Report, SAGE meeting October 2017. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1\\_Background\\_paper\\_WG\\_RABIES\\_final.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Background_paper_WG_RABIES_final.pdf?ua=1), accessed February 2018.

<sup>40</sup> Tarantola A et al. Clinical outcome after complete versus abridged intradermal post-exposure prophylaxis (PEP) following exposure to rabies-confirmed or rabies suspected dogs, Cambodia, 2003–2014: Rabies PEP can be abridged. Submitted.

<sup>41</sup> Tarantola A et al. Rabies Post-exposure Prophylaxis Noncompletion After Dog Bites: Estimating the Unseen to Meet the Needs of the Underserved. *Am J Epidemiol*. 2017; (Epub ahead of print).

<sup>42</sup> Shantavasinkul P et al. Post-exposure Rabies Prophylaxis Completed in 1 Week: Preliminary Study. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):56–60.

<sup>43</sup> Narayana A et al. Comparison of safety and immunogenicity of 2 WHO prequalified rabies vaccines administered by one week, 4 site intra dermal regimen/schedule (4-4-4-0-0) in animal bite cases. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(7):1748–1753.

<sup>44</sup> Warrell MJ et al. A simplified 4-site economical ID post-exposure rabies vaccine regimen/schedule: a randomised controlled comparison with standard methods. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008; 2(4):e224.

<sup>45</sup> Robertson K et al. Seroconversion following incomplete human rabies post-exposure prophylaxis. *Vaccine*. 2010;28(39):6523–6526.

<sup>46</sup> Kessels JA et al. Rabies Pre-Exposure Prophylaxis Use in High Risk Populations. *Bull World Health Organ*. 2017;95(3):210–219C.

<sup>47</sup> Soentjens P et al. Statistical report RCT1: Pre-exposure intradermal rabies vaccination: a randomized trial in healthy adults on shortening the schedule from 28 to 7 days. Submitted.

<sup>48</sup> Wieten RW et al. Rabies vaccinations: are abbreviated intradermal schedules the future? *Clin Infect Dis*. 2013; 56(3), pp.414–419.

<sup>49</sup> Jonker EFF et al. 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).

<sup>50</sup> Soentjens P et al. Statistical report RCT2: Boostability for rabies in last-minute travellers: One Day Rabies Pre-exposure Intradermal Vaccination followed by one day Post-exposure intradermal Vaccination. Registered randomised clinical trial EudraCT 2014-00183612, Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001836-12/BE>, accessed December 2017.

<sup>39</sup> WHO. Rabies Working Group Report, SAGE meeting October 2017. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1\\_Background\\_paper\\_WG\\_RABIES\\_final.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Background_paper_WG_RABIES_final.pdf?ua=1), consulté en février 2018.

<sup>40</sup> Tarantola A et al. Clinical outcome after complete versus abridged intradermal post-exposure prophylaxis (PEP) following exposure to rabies-confirmed or rabies suspected dogs, Cambodia, 2003–2014: Rabies PEP can be abridged. Submitted.

<sup>41</sup> Tarantola A et al. Rabies Post-exposure Prophylaxis (PEP) Noncompletion After Dog Bites: Estimating the Unseen to Meet the Needs of the Underserved. *Am J Epidemiol*. 2017; (Epub ahead of print).

<sup>42</sup> Shantavasinkul P et al. Post-exposure Rabies Prophylaxis Completed in 1 Week: Preliminary Study. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):56–60.

<sup>43</sup> Narayana A et al. Comparison of safety and immunogenicity of 2 WHO prequalified rabies vaccines administered by one week, 4 site intra dermal regimen/schedule (4-4-4-0-0) in animal bite cases. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(7):1748–1753.

<sup>44</sup> Warrell MJ et al. A simplified 4-site economical ID post-exposure rabies vaccine regimen/schedule: a randomised controlled comparison with standard methods. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008; 2(4):e224.

<sup>45</sup> Robertson K et al. Seroconversion following incomplete human rabies post-exposure prophylaxis. *Vaccine*. 2010;28(39):6523–6526.

<sup>46</sup> Kessels JA et al. Rabies Pre-Exposure Prophylaxis Use in High Risk Populations. *Bull World Health Organ*. 2017;95(3):210–219C.

<sup>47</sup> Soentjens P et al. Statistical report RCT1: Pre-exposure intradermal rabies vaccination: a randomized trial in healthy adults on shortening the schedule from 28 to 7 days. Submitted.

<sup>48</sup> Wieten RW et al. Rabies vaccinations: are abbreviated intradermal schedules the future? *Clin Infect Dis*. 2013; 56(3), pp.414–419.

<sup>49</sup> Jonker EFF et al. 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).

<sup>50</sup> Soentjens P et al. Statistical report RCT2: Boostability for rabies in last-minute travellers: One Day Rabies Pre-exposure Intradermal Vaccination followed by one day Post-exposure intradermal Vaccination. Registered randomised clinical trial EudraCT 2014-00183612, Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001836-12/BE>, consulté en décembre 2017.

## Duration of immunity

The relationship between the number of vaccine doses received for vaccination (PrEP or PEP) and the longevity of circulating VNA has been examined in several studies. In one study, 80% of vaccinees still had detectable VNA titres 9 years after primary vaccination. No significant differences in VNA were observed in association with number of doses of vaccine received or the length of time after primary vaccination.<sup>16</sup> Vaccine-induced memory B cells that appear to persist for life, and effective recall of the immune response to additional doses, such as for PEP, are documented for decades after priming.<sup>51</sup>

## Safety

CCEEVs have been shown to be safe and well tolerated. However, in 35–45% of vaccinees, minor and transient erythema, pain and/or swelling may occur at the site of injection, particularly following ID administration in case of repeat vaccination. Mild systemic adverse events following immunization, such as transient fever, headache, dizziness and gastrointestinal symptoms, have been observed in 5–15% of vaccinees. Serious adverse events following immunization seldom occur and no causality has been established in cases of neurological symptoms.<sup>52</sup>

## Co-administration

Evidence supports safe co-administration of CCEEVs with other inactivated vaccines, such as diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) and the inactivated Japanese encephalitis and poliomyelitis vaccines, and with live vaccines such as measles-mumps-rubella vaccine.<sup>46, 53</sup>

## Special groups

*Vaccination of pregnant and lactating women* – Rabies vaccines and RIG are safe and effective in pregnant and lactating women.<sup>54–56</sup>

*HIV-infected and other potentially immunocompromised persons* – Patients who are clinically monitored and well-managed, such as HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy (ART), are not considered

## Durée de l'immunité

La relation entre le nombre de doses de vaccin reçues (pré ou post-exposition) et la longévité des anticorps neutralisants circulants induits par le vaccin a été examinée dans plusieurs études. Dans une étude, 80% des personnes vaccinées présentaient encore des titres d'anticorps neutralisants détectables 9 ans après la primovaccination.<sup>16</sup> Aucune différence significative dans le taux d'anticorps neutralisants n'a été observée en fonction du nombre de doses de vaccin reçues ou du temps écoulé après la primovaccination.<sup>16</sup> Les lymphocytes B mémoire induits par le vaccin qui semblent persister toute la vie, et le rappel efficace de la réponse immunitaire avec des doses supplémentaires, comme dans le cas d'une PPE, sont documentés pendant des décennies après la primovaccination.<sup>51</sup>

## Innocuité

Il a été démontré que les VCCOE sont sûrs et bien tolérés. Cependant, chez 35% à 45% des sujets vaccinés, des érythèmes mineurs et transitoires, des douleurs et/ou des gonflements peuvent survenir au point d'injection, en particulier en cas de vaccination répétée par voie intradermique. Des manifestations postvaccinales indésirables systémiques bénignes, comme une fièvre passagère, des céphalées, des étourdissements et des symptômes gastro-intestinaux, ont été observées chez 5% à 15% des sujets vaccinés. Les manifestations postvaccinales indésirables graves sont rares et aucune causalité n'a été établie dans les cas de symptômes neurologiques.<sup>52</sup>

## Co-administration

Les données disponibles montrent que la co-administration des VCCOE avec d'autres vaccins inactivés, comme le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC) et les vaccins inactivés contre l'encéphalite japonaise et la poliomyélite, ainsi qu'avec des vaccins vivants comme le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, est sans danger.<sup>46, 53</sup>

## Groupes particuliers

*Vaccination des femmes enceintes et allaitantes* - Les vaccins antirabiques et les immunoglobulines antirabiques sont sûrs et efficaces chez les femmes enceintes et allaitantes.<sup>54–56</sup>

*Personnes infectées par le VIH et autres personnes potentiellement immunodéprimées* - Les patients qui sont suivis cliniquement et bien pris en charge, comme les personnes infectées par le VIH recevant un traitement antirétroviral (TARV), ne sont

<sup>51</sup> Mansfield KL et al. Rabies pre-exposure prophylaxis elicits long-lasting immunity in humans. *Vaccine*. 2016;34(48):5959–5967.

<sup>52</sup> Adverse events following immunization (AEFI). World Health Organization, Geneva, 2017. Available at [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/detection/AEFI/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/), accessed December 2017.

<sup>53</sup> Fooks AR, Koraka P, de Swart RL, Rupprecht CE, Osterhaus AD. Development of a multivalent paediatric human vaccine for rabies virus in combination with Measles-Mumps-Rubella (MMR). *Vaccine*. 2014;32(18):2020–2021.

<sup>54</sup> de Martino M. Dismantling the Taboo against Vaccines in Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).

<sup>55</sup> Crowcroft NS et al. The prevention and management of rabies. *BMJ*. 2015 Jan 14; 350:g7827.

<sup>56</sup> Dixit R et al. Benefits of using heterologous polyclonal antibodies and potential applications to new and undertreated infectious pathogens. *Vaccine*. 2016; 34(9):1152–1161.

<sup>51</sup> Mansfield KL et al. Rabies pre-exposure prophylaxis elicits long-lasting immunity in humans. *Vaccine*. 2016;34(48):5959–5967.

<sup>52</sup> Adverse events following immunization (AEFI). World Health Organization, Geneva, 2017. Disponible sur [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/detection/AEFI/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/), consulté en décembre 2017.

<sup>53</sup> Fooks AR, Koraka P, de Swart RL, Rupprecht CE, Osterhaus AD. Development of a multivalent paediatric human vaccine for rabies virus in combination with Measles-Mumps-Rubella (MMR). *Vaccine*. 2014;32(18):2020–2021.

<sup>54</sup> de Martino M. Dismantling the Taboo against Vaccines in Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).

<sup>55</sup> Crowcroft NS et al. The prevention and management of rabies. *BMJ*. 2015 Jan 14; 350:g7827.

<sup>56</sup> Dixit R et al. Benefits of using heterologous polyclonal antibodies and potential applications to new and undertreated infectious pathogens. *Vaccine*. 2016; 34(9):1152–1161.

immunocompromised and have been shown to respond normally to rabies and other vaccines.<sup>57-59</sup>

*Concurrent chloroquine and hydroxychloroquine use* – Lower VNA titres have been reported in individuals who received ID PrEP during chloroquine treatment.<sup>60</sup> The difference in observed VNA titres was small, above the 0.5 IU/ml threshold, and unlikely to be clinically significant. Based on pharmacovigilance, since 1983 there have been no additional reports of rabies cases among persons who received PEP, with or without PrEP, and who were concurrently taking chloroquine or hydroxychloroquine.<sup>61</sup>

### Rabies immunoglobulins

After exposure to rabies, RIG provides passive immunization by neutralizing RABV at the wound site before the immune system can respond to the vaccine by producing VNAs. A systematic review on RIG concluded that maximum infiltration of the RIG dose (calculated by body weight) into and around the wound is effective and that benefits from additional IM administration of any remaining RIG at a site distant to the wound are likely to be very limited.<sup>62-64</sup> Remaining RIG may be given to other patients; this practice is particularly useful if RIG is in short supply.<sup>65, 66</sup> However, data from rabies-endemic settings have shown that even in the absence of RIG, with thorough wound washing plus immediate vaccination and completion of the PEP course, >99% of patients survive.<sup>39</sup>

RIG is derived from human blood (hRIG) or equine blood (eRIG). They are considered to have similar clinical

pas considérés comme immunodéprimés et il a été démontré qu'ils répondent normalement au vaccin antirabique et à d'autres vaccins.<sup>57-59</sup>

*Prise concomitante de chloroquine et d'hydroxychloroquine* – Des titres inférieurs d'anticorps neutralisants induits par le vaccin ont été signalés chez des personnes qui ont reçu une vaccination pré-exposition par voie intradermique pendant un traitement à la chloroquine.<sup>60</sup> La différence dans les titres d'anticorps neutralisants observés était faible, les titres étaient supérieurs au seuil de 0,5 UI/ml, et il est peu probable que cette différence soit cliniquement significative. D'après les données de pharmacovigilance, depuis 1983, aucun cas de rage n'a été signalé parmi les personnes qui ont reçu une PPE, avec ou sans PPrEx, et qui prenaient simultanément de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine.<sup>61</sup>

### Immunoglobulines antirabiques

Après une exposition à la rage, l'immunoglobuline antirabique fournit une immunisation passive en neutralisant le virus rabique au niveau de la plaie avant que le système immunitaire ne puisse répondre au vaccin en produisant des anticorps neutralisants. Une revue systématique sur l'immunoglobuline antirabique a conclu que l'infiltration maximale d'une dose d'immunoglobuline antirabique (calculée en fonction du poids corporel) à l'intérieur et autour de la plaie est efficace et que les avantages procurés par l'administration IM supplémentaire de l'immunoglobuline antirabique restante en un site éloigné de la plaie sont probablement très limités.<sup>62-64</sup> L'immunoglobuline restante peut être administrée à d'autres patients; cette pratique est particulièrement utile si le stock d'immunoglobuline est insuffisant.<sup>65, 66</sup> Cependant, des données provenant de milieux où la rage est endémique ont montré que même en l'absence d'immunoglobuline antirabique, avec un lavage soigneux de la plaie plus une vaccination immédiate et l'achèvement d'un traitement prophylactique post-exposition, >99% des patients survivent.<sup>39</sup>

L'immunoglobuline antirabique est dérivée du sang humain ou équin. On considère qu'elle a la même efficacité clinique dans

<sup>57</sup> Simani OE et al. Effect of HIV-1 exposure and antiretroviral treatment strategies in HIV-infected children on immunogenicity of vaccines during infancy. *AIDS*. 2014; 28(4):531-541.

<sup>58</sup> Thisyakorn U et al. Immunologic and virologic evaluation of HIV-1-infected children after rabies vaccination. *Vaccine*. 2001;19(11-12):1534-1537.

<sup>59</sup> Farquhar C et al. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and revaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4):295-299.

<sup>60</sup> Pappaioanou M et al. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(5):280-284.

<sup>61</sup> Bernard KW et al. Pre-exposure rabies immunization with human diploid cell vaccine: decreased antibody responses in persons immunized in developing countries. *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34(3):633-647.

<sup>62</sup> Madhusudana SN et al. Feasibility of reducing rabies immunoglobulin dosage for passive immunization against rabies: Results of in vitro and in vivo studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9(9): 1914-1917.

<sup>63</sup> Saesow N et al. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin. *Acta Trop*. 2000 ;76: 289-292.

<sup>64</sup> Wilde H et al. Worldwide rabies deaths prevention – A focus on the current inadequacies in postexposure prophylaxis of animal bite victims. *Vaccine*. 2015;17:1-3.

<sup>65</sup> Bharti OK et al. Injecting rabies immunoglobulin (RIG) into wounds only: A significant saving of lives and costly RIG. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13(4):762-765.

<sup>66</sup> Bharti OK et al. Local infiltration of rabies immunoglobulins without systemic intramuscular administration: An alternative cost-effective approach for passive immunization against rabies. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(3):837-842.

<sup>57</sup> Simani OE et al. Effect of HIV-1 exposure and antiretroviral treatment strategies in HIV-infected children on immunogenicity of vaccines during infancy. *AIDS*.2014; 28(4):531-541.

<sup>58</sup> Thisyakorn U et al. Immunologic and virologic evaluation of HIV-1-infected children after rabies vaccination. *Vaccine*. 2001;19(11-12):1534-1537.

<sup>59</sup> Farquhar C et al. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and revaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4):295-299.

<sup>60</sup> Pappaioanou M et al. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(5):280-284.

<sup>61</sup> Bernard KW et al. Pre-exposure rabies immunization with human diploid cell vaccine: decreased antibody responses in persons immunized in developing countries. *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34(3):633-647.

<sup>62</sup> Madhusudana SN et al. Feasibility of reducing rabies immunoglobulin dosage for passive immunization against rabies: Results of in vitro and in vivo studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9(9): 1914-1917.

<sup>63</sup> Saesow N et al. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin. *Acta Trop*. 2000 ;76: 289-292.

<sup>64</sup> Wilde H et al. Worldwide rabies deaths prevention – A focus on the current inadequacies in postexposure prophylaxis of animal bite victims. *Vaccine*. 2015;17:1-3.

<sup>65</sup> Bharti OK et al. Injecting rabies immunoglobulin (RIG) into wounds only: A significant saving of lives and costly RIG. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13(4):762-765.

<sup>66</sup> Bharti OK et al. Local infiltration of rabies immunoglobulins without systemic intramuscular administration: An alternative cost-effective approach for passive immunization against rabies. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(3):837-842.

effectiveness.<sup>67</sup> Concerns due to batch-to-batch variation in effectiveness, safety and quality, the short shelf-life (approximately 2 years) even with correct maintenance of cold chain (2–8 °C), as well as hesitancy regarding administration of RIG, have hindered its use in practice. In endemic countries RIG is often in short supply because of insufficient demand and supply forecasting. It is estimated that worldwide, less than 2% of category III exposed patients receive RIG.<sup>68, 69</sup>

A single monoclonal antibody (mAb) product against rabies, which was licensed in India in 2017, has been demonstrated to be safe and effective in clinical trials. This mAb neutralizes a broad panel of globally prevalent RABV isolates. The comparative advantages of mAb products include large-scale production with standardized quality, greater effectiveness than RIG, elimination of the use of animals in the production process, and reduction in the risk of adverse events.

### Cost-effectiveness

Cost-effectiveness of programmatic PrEP, including potential benefits and relative costs of inclusion of rabies PrEP in routine childhood immunization programmes, were modelled for rabies-endemic settings. Results suggest that PrEP as a large-scale public health intervention would be substantially more expensive than other measures to prevent human rabies deaths, such as PEP provision combined with mass dog vaccination campaigns. In Chad, the cost invested per DALY averted over a period of 20 years has been estimated to be US\$ 3270 for routine PrEP with PEP, compared to US\$ 43 for a PEP only strategy, and US\$ 54 for a PEP plus mass dog vaccination strategy.<sup>70</sup>

Results indicate that PrEP for entire populations might become cost-neutral only in settings with an extremely high incidence of dog bites (>5000 per 100 000 persons per year) and high RIG use in unvaccinated individuals, resulting in higher direct cost of PEP. The highest incidence of dog bites that has been documented is 4840 per 100 000 persons per year in rural Cambodia, while in other endemic settings it typically ranges from 10 to 130 per 100 000 persons per year.<sup>71</sup>

les 2 cas.<sup>67</sup> Les préoccupations liées aux variations d'efficacité, de sécurité et de qualité d'un lot à l'autre, à la courte durée de conservation (environ 2 ans) même avec un maintien correct de la chaîne du froid (2-8 °C), ainsi qu'aux hésitations concernant l'administration d'immunoglobuline antirabique, ont freiné son utilisation dans la pratique. Dans les pays d'endémie, on manque souvent d'immunoglobuline antirabique en raison de l'insuffisance de la demande et des prévisions d'approvisionnement. On estime qu'à l'échelle mondiale moins de 2% des patients victimes d'une exposition de catégorie III reçoivent de l'immunoglobuline antirabique.<sup>68, 69</sup>

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.

### Rapport coût-efficacité

Le rapport coût-efficacité de la vaccination pré-exposition programmatique, y compris les avantages potentiels et les coûts relatifs de l'introduction de la vaccination antirabique pré-exposition dans les programmes de vaccination systématique de l'enfant, a été modélisé pour les milieux où la rage est endémique. Les résultats suggèrent que la vaccination prophylactique pré-exposition, en tant qu'intervention de santé publique à grande échelle, serait beaucoup plus coûteuse que d'autres mesures visant à prévenir les décès dus à la rage humaine, comme la vaccination prophylactique post-exposition combinée à des campagnes de vaccination de masse des chiens. Au Tchad, le coût investi par DALY évitée sur une période de 20 ans a été estimé à US\$ 3270 pour la vaccination systématique pré-exposition avec la PPE, contre US\$ 43 pour une stratégie de PPE seule et US\$ 54 pour une stratégie de PPE plus une stratégie de vaccination de masse des chiens.<sup>70</sup>

Les résultats indiquent que la vaccination prophylactique pré-exposition de populations entières pourrait ne pas avoir d'incidence sur les coûts uniquement dans les milieux où l'incidence des morsures de chiens est extrêmement élevée (>5000 pour 100 000 personnes par an) et où l'administration d'immunoglobuline antirabique aux personnes non vaccinées est largement pratiquée, ce qui entraîne un coût direct plus élevé de la PPE. La plus forte incidence de morsures de chien qui ait été documentée est de 4840 pour 100 000 personnes par an dans la campagne cambodgienne, tandis que dans les autres régions d'endémie, elle varie typiquement de 10 à 130 pour 100 000 personnes par an.<sup>71</sup>

<sup>67</sup> Both L et al. Passive immunity in the prevention of rabies. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(5):397–407.

<sup>68</sup> WHO Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed, 2007.

<sup>69</sup> Warrell M. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: Preventing rabies before and after exposure. *Travel Med Infect Dis.* 2012; 10:1–15.

<sup>70</sup> WHO Modelling Rabies Consortium: Modelling the potential impact of improved provision of rabies post-exposure prophylaxis in Gavi-eligible countries. [Submitted.]

<sup>71</sup> Ponsich A et al. A prospective study on the incidence of dog bites and management in a rural Cambodian, rabies-endemic setting. *Acta Trop.* 2016;160:62–67.

<sup>67</sup> Both L et al. Passive immunity in the prevention of rabies. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(5):397–407.

<sup>68</sup> WHO Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed, 2007.

<sup>69</sup> Warrell M. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: Preventing rabies before and after exposure. *Travel Med Infect Dis.* 2012; 10:1–15.

<sup>70</sup> WHO Modelling Rabies Consortium: Modelling the potential impact of improved provision of rabies post-exposure prophylaxis in GAVI-eligible countries. [Submitted.]

<sup>71</sup> Ponsich A et al. A prospective study on the incidence of dog bites and management in a rural Cambodian, rabies-endemic setting. *Acta Trop.* 2016;160:62–67.

## WHO position

Rabies is an infectious zoonotic viral disease that is almost always fatal following the onset of clinical symptoms. It remains an important cause of mortality in many endemic countries in particular in marginalized populations. While rabies control depends heavily on prevention of rabies in dogs, vaccination of humans is an effective preventive intervention after an exposure to RABV or before exposure to RABV. Rabies vaccines are highly effective, safe and well tolerated.

WHO recommends 2 main immunization strategies for the prevention of human rabies:

- PEP which includes extensive and thorough wound washing at the RABV-exposure site, together with RIG administration if indicated, and the administration of a course of several doses of rabies vaccine;
- PrEP which is the administration of several doses of rabies vaccine before exposure to RABV.

WHO retains its recommendation that the production and use of nerve-tissue vaccines should be discontinued and replaced by vaccines based on RABV grown in cell culture or embryonated eggs (CCEEVs). WHO recommends the use of CCEEVs with a potency of at least 2.5 IU per vial.

### Administration of rabies vaccines

For both PEP and PrEP, vaccines can be administered by either the ID or IM route. One ID dose is 0.1 mL of vaccine; one IM dose is 0.5 mL or 1.0 mL depending on the product, i.e. the entire content of the vial. Vaccine manufacturers are strongly encouraged to submit a license variation application to national regulatory authorities for inclusion of ID administration and WHO-recommended schedules as an approved use on the label. Previous WHO-recommended rabies vaccine schedules for IM administration remain acceptable, but in comparison the ID schedules offer advantages through savings in costs, doses and time.

For all age groups ID injection sites are the deltoid region and either the anterolateral thigh or suprascapular regions. The recommended site for IM administration is the deltoid area of the arm for adults and children aged  $\geq 2$  years, and the anterolateral area of the thigh for children aged  $< 2$  years. Rabies vaccine should not be administered IM in the gluteal area.

Depending on the chosen schedule, rabies vaccination can require the administration of multiple injections during the same visit. If 2 or more doses of rabies vaccine are administered at the same visit, they should be injected in different sites/limbs. Opened vials should be used within 6–8 hours.

If any doses are delayed, vaccination should be resumed, not restarted. A change in the route of administration

## Position de l'OMS

La rage est une zoonose virale infectieuse qui est presque toujours mortelle après l'apparition des symptômes cliniques. Elle demeure une cause importante de mortalité dans de nombreux pays d'endémie, en particulier dans les populations marginalisées. Même si la lutte contre la rage dépend fortement de la prévention de la rage chez les chiens, la vaccination de l'homme est une intervention préventive efficace avant ou après une exposition au virus de la rage. Les vaccins contre la rage sont très efficaces, sûrs et bien tolérés.

L'OMS recommande 2 grandes stratégies de vaccination pour la prévention de la rage humaine:

- la PPE qui comprend un lavage soigneux et poussé de la plaie là où l'exposition au virus rabique a eu lieu, ainsi que l'administration d'immunoglobuline antirabique si nécessaire, et l'administration d'une série de plusieurs doses de vaccin antirabique;
- la PPrEx qui consiste dans l'administration de plusieurs doses de vaccin antirabique avant l'exposition au virus de la rage.

L'OMS maintient sa recommandation selon laquelle la production et l'utilisation de vaccins développés sur tissus nerveux devraient être arrêtées et remplacées par des vaccins fabriqués à partir du virus rabique préparés en culture cellulaire ou sur œufs embryonnés (VCCOE). L'OMS recommande l'utilisation de VCCOE ayant une activité d'au moins 2,5 UI par flacon.

### Administration des vaccins antirabiques

Pour la PPE comme pour la PPrEx, les vaccins peuvent être administrés soit par voie intradermique, soit par voie intramusculaire. Une dose intradermique correspond à 0,1 ml de vaccin; une dose intramusculaire à 0,5 ml ou 1,0 ml selon le produit, c'est-à-dire la totalité du contenu du flacon. Les fabricants de vaccins sont fortement encouragés à soumettre une demande de modification d'homologation aux autorités réglementaires nationales pour inclure dans la notice l'administration par voie intradermique et les schémas vaccinaux recommandés par l'OMS dans le cadre des usages approuvés. Les précédents schémas de vaccination antirabique recommandés par l'OMS pour l'administration par voie intramusculaire restent acceptables, mais en comparaison, les schémas d'administration intradermique offrent des avantages en termes d'économies de coûts, de doses et de temps.

Pour tous les groupes d'âge, les sites d'injection intradermique sont la région deltoïde et les régions antéro-latérales de la cuisse ou suprascapulaires. Le site recommandé pour l'injection intramusculaire est la région deltoïde du bras pour les adultes et les enfants âgés de  $\geq 2$  ans, et la région antéro-latérale de la cuisse pour les enfants âgés de  $< 2$  ans. Le vaccin antirabique ne doit pas être administré par voie intramusculaire dans la zone fessière.

Selon le schéma choisi, la vaccination antirabique peut nécessiter l'administration de plusieurs injections au cours d'une même visite. Si 2 doses ou plus de vaccin antirabique sont administrées au cours d'une même visite, elles doivent être injectées dans des sites ou des membres différents. Les flacons ouverts doivent être utilisés dans les 6 à 8 heures.

Si l'administration d'une dose est retardée, il faut poursuivre la vaccination et non la recommencer. Un changement dans la voie

or in vaccine product during a PEP or PrEP course is acceptable if such a change is unavoidable. Restarting the series of injections is not necessary; vaccination should continue according to the schedule for the new route of administration.

### Post-exposure prophylaxis (PEP)

The indication and procedure for PEP depend on the type of contact with the suspected rabid animal and immunization status of the patient. For category I exposures, no PEP is required; for category II, immediate vaccination is recommended; for category III, immediate vaccination is recommended, and administration of RIG, if indicated.

The choice of PEP schedule should consider feasibility (cost, number of doses, time and compliance), and may also depend on clinical settings and the patients' preferences.<sup>72</sup>

For categories II and III, thorough washing and flushing with soap or detergent and copious amounts of water of all bite wounds and scratches should be done immediately, or as soon as possible. Depending on the characteristic of the wound, antibiotics, analgesics and a tetanus vaccination may be indicated.

The first dose of rabies vaccine should be administered as soon as possible after exposure. Vaccine should always be administered when a category III exposure is recognized, even months or years after the contact. However, the likelihood of developing clinical rabies declines progressively during the 12 months after the exposure with clinical rabies occurring only rarely after 12 months. If vaccine supply is limited, vaccine can therefore be reserved for suspect and probable rabies exposures that occurred recently or within 12 months.

RIG administration is recommended after category III exposures of individuals who have not previously been vaccinated against rabies. Even in the absence of RIG, thorough wound washing accompanied by immediate vaccine administration and completion of the PEP course is highly effective in preventing rabies. Rabies vaccines should never be withheld, regardless of whether or not RIG is available. For previously immunized individuals of all ages who have documented evidence of previous PrEP or at least 2 administrations of vaccine for PEP, RIG is not indicated.

If an individual has a repeat exposure <3 months after a previous exposure, and has already received a complete PEP, only wound treatment is required; neither vaccine nor RIG is needed. For repeat exposures occurring >3 months after the last PEP, the PEP schedule for previously immunized individuals should be followed; RIG is not indicated (*Table 1*).

d'administration ou dans le produit vaccinal au cours d'une prophylaxie pré ou post-exposition est acceptable si un tel changement est inévitable. Il n'est pas nécessaire de recommencer la série d'injections; la vaccination doit se poursuivre selon le schéma de la nouvelle voie d'administration.

### Prophylaxie post-exposition

L'indication et la procédure de la PPE dépendent du type de contact avec l'animal suspecté enragé et du statut vaccinal du patient. Pour les expositions de catégorie I, aucune PPE n'est requise; pour la catégorie II, la vaccination immédiate est recommandée; pour la catégorie III, la vaccination immédiate est recommandée, combinée à l'administration d'immunoglobuline antirabique si nécessaire.

Le choix du schéma de vaccination post-exposition doit tenir compte de la faisabilité (coût, nombre de doses, temps et observance) et peut également dépendre du contexte clinique et des préférences des patients.<sup>72</sup>

Pour les catégories II et III, un lavage soigneux au savon ou au détergent et un rinçage abondant à grande eau de toutes les morsures et griffures doivent être effectués immédiatement ou dès que possible. Selon les caractéristiques de la plaie, des antibiotiques, des analgésiques ou une vaccination contre le tétanos peuvent être indiqués.

La première dose de vaccin antirabique doit être administrée dès que possible après l'exposition. Le vaccin doit toujours être administré lorsqu'une exposition de catégorie III est avérée, même des mois ou des années après le contact. Toutefois, la probabilité de développer une rage clinique diminue progressivement au cours des 12 mois suivant l'exposition, la rage clinique n'apparaissant que rarement après ce délai. Si l'approvisionnement en vaccins est limité, le vaccin peut donc être réservé aux expositions suspectées et probables à la rage qui se sont produites récemment ou dans les 12 derniers mois.

L'administration d'immunoglobuline antirabique est recommandée après une exposition de catégorie III pour les personnes qui n'ont jamais été vaccinées contre la rage. Même en l'absence d'immunoglobuline antirabique, un lavage soigneux de la plaie combiné à l'administration immédiate du vaccin et à l'achèvement de la PPE est très efficace pour prévenir la rage. Les vaccins contre la rage ne devraient jamais être refusés, que l'immunoglobuline antirabique soit disponible ou non. Pour les individus précédemment immunisés, quel que soit l'âge, qui ont déjà reçu une PPrEx ou au moins 2 doses de vaccin dans le cadre d'une PPE, preuves à l'appui, l'immunoglobuline antirabique n'est pas indiquée.

En cas d'expositions répétées <3 mois après une précédente exposition et si l'individu a déjà reçu une PPE complète, seul un traitement des plaies est requis; le vaccin et l'immunoglobuline antirabique ne sont pas nécessaires. En cas d'expositions répétées >3 mois après la dernière PPE, il faut suivre le schéma de PPE prévu pour les individus déjà immunisés; l'immunoglobuline antirabique n'est pas indiquée (*Tableau 1*).

<sup>72</sup> WHO. Evidence to recommendation Table 1: time-and dose-sparing PEP regimens. Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/rabies\\_time\\_dose\\_pep\\_regimens.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_time_dose_pep_regimens.pdf), accessed April 2018.

<sup>72</sup> OMS. Evidence to recommendation Table 1: time-and dose-sparing PEP regimens. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/rabies\\_time\\_dose\\_pep\\_regimens.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_time_dose_pep_regimens.pdf), consulté en avril 2018.

Table 1 **Post-exposure prophylaxis (PEP) by category of exposure**  
 Tableau 1 **Prophylaxie post-vaccinale par catégorie d'exposition**

	<b>Category I exposure – Exposition de catégorie I</b>	<b>Category II exposure – Exposition de catégorie II</b>	<b>Category III exposure – Exposition de catégorie III</b>
<b>Immunologically naive individuals of all age groups – Individus jamais encore immunisés quel que soit le groupe d'âge</b>	<p>Washing of exposed skin surfaces. – <i>Lavage des surfaces cutanées exposées.</i></p> <p>No PEP required. – <i>Aucune PPE n'est requise.</i></p>	<p>Wound washing and immediate vaccination: – <i>Lavage de la plaie et vaccination immédiate:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-sites ID on days 0, 3 and 7<sup>73</sup> – <i>Injections ID en 2 sites aux jours 0, 3 et 7<sup>73</sup></i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-site IM on days 0, 3, 7 and between day 14–28<sup>74</sup> – <i>Injections IM en 1 site aux jours 0, 3, 7 et entre 14 et 28 jours<sup>74</sup></i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-sites IM on days 0 and 1-site IM on days 7, 21<sup>75</sup> – <i>Injections IM en 2 sites au jour 0 et en 1 site aux jours 7, 21<sup>75</sup></i></li> </ul> <p>RIG is not indicated. – <i>L'immuno-globuline antirabique n'est pas indiquée.</i></p>	<p>Wound washing and immediate vaccination – <i>Lavage de la plaie et vaccination immédiate</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-sites ID on days 0, 3 and 7<sup>73</sup> – <i>Injections ID en 2 sites aux jours 0, 3 et 7<sup>73</sup></i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-site IM on days 0, 3, 7 and between day 14–28<sup>74</sup> – <i>Injections IM en 1 site aux jours 0, 3, 7 et entre 14 et 28 jours<sup>74</sup></i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-sites IM on days 0 and 1-site IM on days 7, 21<sup>75</sup> – <i>Injections IM en 2 sites au jour 0 et en 1 site aux jours 7, 21<sup>75</sup></i></li> </ul> <p>RIG administration is recommended. – <i>L'administration d'immunoglobuline antirabique est recommandée.</i></p>
<b>Previously immunized individuals of all age groups – Individus précédemment immunisés quel que soit le groupe d'âge</b>	<p>Washing of exposed skin surfaces – <i>Lavage des surfaces cutanées exposées.</i></p> <p>No PEP required. – <i>Aucune PPE n'est requise.</i></p>	<p>Wound washing and immediate vaccination:* – <i>Lavage de la plaie et vaccination immédiate:*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-site ID on days 0 and 3 – <i>Injections ID en 1 site aux jours 0 et 3</i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At 4-sites ID on day 0 – <i>Injections ID en 4 sites au jour 0</i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At 1-site IM on days 0 and 3 – <i>Injections IM en 1 site aux jours 0 et 3</i></li> </ul> <p>RIG is not indicated. – <i>L'immunoglobuline antirabique n'est pas indiquée.</i></p>	<p>Wound washing and immediate vaccination:* – <i>Lavage de la plaie et vaccination immédiate:*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-site ID on days 0 and 3 – <i>Injections ID en 1 site aux jours 0 et 3</i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At 4-sites ID on day 0 – <i>Injections ID en 4 sites au jour 0</i></li> </ul> <p><b>or – ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At 1-site IM on days 0 and 3 – <i>Injections IM en 1 site aux jours 0 et 3</i></li> </ul> <p>RIG is not indicated. – <i>L'immunoglobuline antirabique n'est pas indiquée.</i></p>

\* Immediate vaccination is not recommended if complete PEP already received within <3 months previously. – *La vaccination immédiate n'est pas recommandée si une PPE complète a déjà été reçue depuis <3 mois.*

ID: intradermal injection; IM: intramuscular injection; RIG: rabies immunoglobulins. – *ID: injection intradermique; IM: intramusculaire.*

When possible, suspect animals should be humanely euthanized and tested for rabies. PEP can be discontinued if the suspect animal is proved by appropriate laboratory examination to be free of rabies or, in the case of domestic dogs, cats or ferrets, the animal remains healthy throughout a 10-day observation period starting from the date of the bite. Consumption of meat or milk from a rabid animal is strongly discouraged and should be avoided but if it occurs, PEP is not indicated.

Dans la mesure du possible, les animaux suspects devraient être euthanasiés dans des conditions humaines et faire l'objet d'un dépistage de la rage. La PPE peut être interrompue s'il est prouvé par un examen de laboratoire approprié que l'animal suspect est exempt de rage ou si, dans le cas des chiens, chats ou furets domestiques, l'animal reste en bonne santé pendant une période d'observation de 10 jours à compter de la date de la morsure. La consommation de viande ou de lait provenant d'un animal enragé est fortement déconseillée et devrait être évitée, mais si elle se produit, la PPE n'est pas indiquée.

Administration of rabies immunoglobulins (RIG)<sup>76</sup>

RIG should be administered only once, preferably at, or as soon as possible after, the initiation of PEP. RIG

Administration d'immunoglobuline antirabique<sup>76</sup>

L'immunoglobuline antirabique ne devrait être administrée qu'une seule fois, de préférence au début de la PPE ou le plus

<sup>73</sup> One-week, 2-site ID regimen (Institut Pasteur du Cambodge regimen; 2-2-2-0-0); duration of entire PEP course: 7 days.

<sup>74</sup> Two-week IM PEP regimen (4-dose Essen regimen; 1-1-1-1-0); duration of entire PEP course: between 14 and 28 days.

<sup>75</sup> Three-week IM PEP regimen (Zagreb regimen; 2-0-1-0-1); duration of entire PEP course: 21 days.

<sup>76</sup> WHO. Evidence to Recommendation Table 2: simplified administration of RIG as a part of PEP. Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/rabies\\_simple\\_admin\\_rig\\_pep.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_simple_admin_rig_pep.pdf), accessed April 2018.

<sup>73</sup> Schéma d'injections ID en 2 sites sur une semaine (schéma de l'Institut Pasteur du Cambodge; 2-2-2-0-0); durée du traitement prophylactique post-exposition complet: 7 jours.

<sup>74</sup> Traitement prophylactique post-exposition par voie IM sur 2 semaines (schéma d'Essen à 4 doses; 1-1-1-1-0); durée du traitement prophylactique post-exposition complet: entre 14 et 28 jours.

<sup>75</sup> Traitement prophylactique post-exposition par voie IM sur 3 semaines (schéma de Zagreb; 2-0-1-0-1); durée du traitement prophylactique post-exposition complet: 21 jours.

<sup>76</sup> OMS. Evidence to Recommendation Table 2: simplified administration of RIG as a part of PEP. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/rabies\\_simple\\_admin\\_rig\\_pep.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_simple_admin_rig_pep.pdf), consulté en avril 2018.

should not be given after day 7 following the first rabies vaccine dose, because circulating VNAs will have begun to appear. If the amount of available RIG is limited, its allocation should be prioritized.<sup>77</sup> The cases with highest priority to receive RIG are: category III exposed patients with multiple bites; those with deep wounds, or bites to highly innervated parts of the body, such as the head, neck and hands; patients with severe immunodeficiency; and cases where the biting animal is a confirmed or probable rabies case, or where bites, scratches or exposure of a mucous membrane are caused by a bat.

For optimal effectiveness, the maximum dose calculation for RIG is 40 IU/kg body weight for equine derived RIG (eRIG), and 20 IU/kg body weight for human derived RIG (hRIG). Skin testing before eRIG administration should not be done because of its unreliable prediction of adverse effects. However, the treating physician should be prepared to manage anaphylaxis which, although rare, could occur during any stage of RIG administration. If available, the use of mAb products instead of RIG is encouraged. Suturing of wounds should be delayed after RIG infiltration, or if unavoidable, sutures should be loose to allow optimal RIG diffusion.

RIG is infiltrated into and around the wound: for small wounds, the maximal quantity that is anatomically feasible should be administered. It is important to avoid the compartment syndrome which occurs if large volumes of RIG are injected into a small body area with limited tissue. For large and multiple wounds, RIG can be diluted if necessary with physiological buffered saline to ensure the infiltration of all wounds. WHO no longer recommends injecting the remainder of the calculated RIG dose IM at a distance from the wound. Instead, the calculated RIG dose can be fractionated in smaller, individual syringes to be used for several patients. This requires handling and storage in aseptic conditions. Unused fractionated doses and open vials of RIG should be discarded by the end of the day.

Bat bites or scratches are not readily visible or detectable, therefore for exposures involving physical contact with a bat, RIG should be injected around the site of exposure to the degree that is anatomically feasible. For mucosal exposures with no wound, further rinsing with diluted RIG can be considered. Severe adverse events or any indication of varying quality of RIG should be

tôt possible après sa mise en route. L'immunoglobuline antirabique ne doit pas être administrée après le septième jour suivant la première dose de vaccin antirabique, car les anticorps neutralisants circulants induits par le vaccin auront commencé à apparaître. Si la quantité d'immunoglobuline antirabique est limitée, il convient d'établir un ordre de priorité pour son attribution.<sup>77</sup> Les cas les plus prioritaires pour recevoir l'immunoglobuline antirabique sont: les patients victimes d'une exposition de catégorie III présentant de multiples morsures; ceux qui présentent des plaies profondes ou des morsures au niveau de parties très innervées du corps, comme la tête, le cou et les mains; les patients présentant une immunodéficience sévère; et les cas où l'animal mordeur est un cas de rage confirmé ou probable, ou lorsque les morsures, les griffures ou l'exposition de muqueuses sont causées par une chauve-souris.

Pour une efficacité optimale, la dose maximale calculée est de 40 UI/kg de poids corporel pour l'immunoglobuline antirabique d'origine équine et de 20 UI/kg de poids corporel pour l'immunoglobuline antirabique d'origine humaine. Le fait que l'on ne puisse pas prédire avec certitude les manifestations indésirables causées par l'immunoglobuline équine ne justifie pas la réalisation d'un test cutané préalablement à l'administration. Toutefois, le médecin traitant doit être prêt à prendre en charge un choc anaphylactique qui, bien que rare, peut survenir à n'importe quel stade de l'administration de l'immunoglobuline antirabique. Si des produits à base d'anticorps monoclonaux sont disponibles, leur utilisation en remplacement de l'immunoglobuline antirabique est encouragée. La suture des plaies devrait être réalisée après l'infiltration d'immunoglobuline antirabique; cependant, si elle intervient avant l'infiltration, les points devront être lâches pour permettre la diffusion optimale de l'immunoglobuline antirabique.

L'immunoglobuline antirabique est infiltrée à l'intérieur et autour de la plaie. Pour les petites plaies, il convient d'administrer la quantité maximale anatomiquement possible; il est important d'éviter le syndrome des loges qui se produit quand de grands volumes d'immunoglobuline antirabique sont injectés dans une petite zone corporelle présentant peu de tissu. Pour les plaies larges et multiples, l'immunoglobuline antirabique peut être diluée si nécessaire avec une solution saline physiologique tamponnée pour assurer l'infiltration de toutes les plaies. L'OMS ne recommande plus d'injecter par voie intramusculaire le reste de la dose calculée d'immunoglobuline antirabique à distance de la plaie. Au lieu de cela, la dose calculée peut être fractionnée et répartie dans de petites seringues individuelles à utiliser pour d'autres patients. Cela nécessite une manipulation et une conservation dans des conditions aseptiques. Les doses fractionnées non utilisées et les flacons ouverts d'immunoglobuline antirabique doivent être jetés à la fin de la journée.

Les morsures ou griffures de chauve-souris ne sont pas facilement visibles ou détectables; par conséquent, dans le cas d'expositions impliquant un contact physique avec une chauve-souris, l'immunoglobuline antirabique devrait être injectée autour du site d'exposition dans la mesure du possible sur le plan anatomique. Dans le cas d'une exposition des muqueuses sans plaie, on peut envisager des rinçages avec de l'immuno-

<sup>77</sup> WHO. Evidence to recommendation Table 3: prioritization of RIG. Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/rabies\\_prioritization\\_rig.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_prioritization_rig.pdf), accessed April 2018.

<sup>77</sup> OMS. Evidence to recommendation Table 3: prioritization of RIG. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/rabies\\_prioritization\\_rig.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_prioritization_rig.pdf), consulté en avril 2018.



monitored and reported. WHO recommends that a registry be maintained to monitor the clinical use of mAb products.

### Pre-exposure prophylaxis (PrEP)

WHO recommends PrEP for individuals at high risk of RABV exposure. These include sub-populations in highly endemic settings with limited access to timely and adequate PEP, individuals at occupational risk, and travellers who may be at risk of exposure.

PrEP should be considered in populations living in rabies endemic areas, where the dog bite incidence is >5% per year or vampire bat rabies is known to be present. The decision to implement a population-based PrEP intervention should be based on assessment of the local context and rabies epidemiology, including the feasibility of controlling rabies in the animal source.

WHO recommends the following PrEP schedule:<sup>78</sup> 2-site ID vaccine administered on days 0 and 7. If IM administration is used, WHO recommends a 1-site IM vaccine administration on days 0 and 7.

In case of time constraint, a 1-visit PrEP will likely confer some protection, although this is not currently considered a complete course. Those who have received PrEP only on day 0 should receive a second dose as soon as possible and within 1 year. In the event of a potential rabies exposure prior to the second dose, full PEP (including RIG, if indicated) should be given (Table 1). No further PrEP booster doses following a primary series of PrEP or PEP are required for individuals living in, or travelling to, high-risk areas.

### Co-administration

Rabies vaccines can be co-administered with other inactivated and live vaccines, using separate syringes and different injection sites.

### Contraindications and precautions

Individuals with a history of severe hypersensitivity to any of the components or to excipients listed by the vaccine manufacturer should receive an alternative rabies vaccine product for PrEP. In view of the almost invariably fatal outcome of rabies, there is no contraindication to PEP vaccination. There is no contraindication for individuals receiving treatment with chloroquine or hydroxychloroquine; both ID and IM route of vaccine administration can be used. However, if possible, PrEP should be completed before chloroquine or hydroxychloroquine treatment is initiated. Individuals

globuline antirabique diluée. Les manifestations indésirables graves ou tout élément indiquant une variabilité de la qualité de l'immunoglobuline antirabique doivent être surveillés et signalés. L'OMS recommande qu'un registre soit tenu à jour pour surveiller l'utilisation clinique des produits à base d'anticorps monoclonaux.

### Prophylaxie pré-exposition

L'OMS recommande la PPrEx pour les individus exposés à un risque élevé d'exposition au virus rabique. Il s'agit notamment de sous-populations vivant dans des milieux de forte endémie où l'accès à une PPE en temps utile et adéquate est limité, de personnes exposées à un risque professionnel et de voyageurs présentant un risque d'exposition.

La PPrEx devrait être envisagée dans les populations vivant dans les zones d'endémie de la rage, où l'incidence des morsures de chien est >5% par an ou la présence de la rage chez la chauve-souris vampire est avérée. La décision de mener une intervention de PPrEx dans la population devrait reposer sur l'évaluation du contexte local et de l'épidémiologie de la rage, y compris la faisabilité de la lutte contre la rage chez l'animal source.

L'OMS recommande le schéma de PPrEx suivant:<sup>78</sup> injections ID en 2 sites aux jours 0 et 7. Pour une administration par voie intramusculaire, l'OMS recommande des doses IM en 1 site aux jours 0 et 7.

En cas de contrainte de temps, une PPrEx 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 PPrEx qu'au jour 0 doivent recevoir une deuxième dose le plus tôt possible et dans un délai de 1 an. En cas d'une exposition potentielle à la rage avant la deuxième dose, une PPE complète (y compris l'immunoglobuline antirabique, s'il y a lieu) doit être administrée (Tableau 1). 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.

### Co-administration

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.

### Contre-indications et précautions

Les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité grave à l'un des composants ou excipients énumérés par le fabricant du vaccin doivent recevoir un autre vaccin antirabique pour la PPrEx. Compte tenu de l'issue presque toujours mortelle de la rage, il n'y a pas de contre-indication à la vaccination post-exposition. 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 ID que la voie IM pour l'administration du vaccin. Toutefois, dans la mesure du possible, il est préférable d'achever la PPrEx avant le début du traitement à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine. Les

<sup>78</sup> WHO. Evidence to recommendation Table 4: time and dose sparing PrEP. Available [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/rabies\\_time\\_dose\\_sparing\\_prep.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_time_dose_sparing_prep.pdf), accessed April 2018.

<sup>78</sup> OMS. Evidence to recommendation Table 4: time and dose sparing PrEP. Available [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/rabies\\_time\\_dose\\_sparing\\_prep.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_time_dose_sparing_prep.pdf), consulté en avril 2018.

who had symptoms of encephalitis before death should be excluded from organ donation, unless rabies can be excluded out as a cause of the encephalitis.

### Vaccination of special groups

*Pregnant and lactating women* – Rabies vaccine and RIG can be administered safely to pregnant and lactating women. PEP should never be withheld from pregnant or lactating women and any of the WHO-recommended PEP regimens can be applied.

*HIV-infected and other potentially immunocompromised individuals* – HIV-infected individuals receiving ART, who are clinically well and immunologically stable (normal CD4 percent >25% for children aged <5 years or CD4 cell count  $\geq 200$  cells/mm<sup>3</sup> if aged  $\geq 5$  years) can receive rabies vaccination. For immunocompromised individuals (such as HIV-infected persons who are not receiving ART or who are receiving ART but do not meet minimum CD4 cell count criteria) with WHO category II and III RABV exposure, the following is recommended: Thorough washing of the wound should be emphasized; and administration of a full course of rabies vaccine, plus RIG in all cases, even if previously immunized. A 3-visit vaccination schedule should be followed, with either ID or IM administration, on days 0 and 7 and between days 21 and 28; or a 2-visit schedule, with either ID or IM vaccine administration, on days 0 and 7, with serologic testing at 2–4 weeks after the first rabies vaccine administration to assess whether an additional vaccine administration is needed. Consultation with an infectious disease specialist or an immunologist is advised.

*Occupational exposure to RABV* – PrEP is indicated for individuals who are at risk of occupational exposures, particularly animal health-care workers. PrEP may be considered for medical professionals who regularly provide care to persons with rabies.

Professionals who are at continual or frequent risk of exposure through their activities should have regular serological monitoring. If VNA levels fall to <0.5 IU/mL, a 1-site ID or a 1-site IM PrEP booster vaccination is recommended. If serological testing is not available for those at continual or frequent occupational risk, a periodic 1-dose (ID or IM) PrEP booster vaccination can be considered based on the assessment of relative risk. In case of suspected RABV exposure through aerosols, PEP including IM RIG injection can be provided, based on a risk assessment.

*Travellers* – Individual assessment of the risk of RABV exposure for travellers is recommended. Considerations include: the remoteness of the destination in endemic areas, the prevailing rabies epidemiology and the cumulative duration of the stay in the endemic setting(s). PrEP should be considered for travellers who will have extensive outdoor activities in remote rural areas, including activities in caves that may lead to direct

personnes qui présentaient des symptômes d'encéphalite avant leur décès devraient être exclues du don d'organes, à moins que la rage ne puisse être exclue comme cause de l'encéphalite.

### Vaccination de groupes particuliers

*Femmes enceintes et allaitantes* - Le vaccin antirabique et l'immunoglobuline antirabique peuvent être administrés en toute sécurité aux femmes enceintes et allaitantes. La PPE ne doit jamais être refusée aux femmes enceintes ou allaitantes, et tous les schémas prophylactiques post-exposition recommandés par l'OMS sont valables pour ce groupe.

*Personnes infectées par le VIH et autres personnes potentiellement immunodéprimées* - Les personnes infectées par le VIH sous traitement antirétroviral, dont l'état clinique est bon et l'état immunologique stable (taux normal de CD4 >25% pour les enfants âgés de <5 ans ou numération des CD4  $\geq 200$  cellules/mm<sup>3</sup> si elles sont âgées de  $\geq 5$  ans), peuvent recevoir la vaccination antirabique. Pour les personnes immunodéprimées (comme les personnes infectées par le VIH qui ne reçoivent pas de TARV ou qui reçoivent un TARV mais qui ne répondent pas aux critères de numération minimale des CD4) victimes d'une exposition au virus rabique de catégorie II ou III, il est recommandé de mettre l'accent sur le lavage soigneux de la plaie et d'administrer une série complète de vaccins antirabiques, plus de l'immunoglobuline antirabique dans tous les cas, même si elles ont déjà été immunisées. Il convient de suivre un schéma de vaccination comprenant 3 visites, avec une administration par voie ID ou IM aux jours 0 et 7 et entre les jours 21 et 28; ou un schéma prévoyant 2 visites, avec l'administration par voie ID ou IM aux jours 0 et 7, et un test sérologique 2 à 4 semaines après la première dose de vaccin antirabique pour déterminer si une dose supplémentaire du vaccin est nécessaire. Il est conseillé de consulter un spécialiste des maladies infectieuses ou un immunologiste.

*Exposition professionnelle au virus de la rage* - La PPrEx est indiquée pour les personnes qui sont à risque d'exposition professionnelle, en particulier dans le secteur de la santé animale. La PPrEx peut être envisagée pour les professionnels de la santé qui prodiguent régulièrement des soins aux personnes atteintes de la rage.

Les professionnels continuellement ou fréquemment exposés à un risque dans le cadre de leurs activités devraient faire l'objet d'un suivi sérologique régulier. Si les taux d'anticorps neutralisants induits par le vaccin tombent à <0,5 UI/ml, il est recommandé d'administrer une dose de rappel ID ou IM en 1 site. Si le suivi sérologique n'est pas disponible pour les personnes exposées à un risque professionnel continu ou fréquent, on peut envisager l'administration périodique d'une dose de rappel (ID ou IM) en fonction de l'évaluation du risque relatif. En cas de suspicion d'exposition au virus de la rage par aérosols, une PPE, avec injection IM d'immunoglobuline antirabique, peut être administrée à l'issue d'une évaluation des risques.

*Voyageurs* - Il est recommandé d'évaluer individuellement le risque d'exposition des voyageurs au virus de la rage. Les considérations à prendre en compte sont l'éloignement de la destination en zone d'endémie, l'épidémiologie de la rage dominante et la durée cumulée du séjour dans le milieu d'endémie. La PPrEx devrait être envisagée pour les voyageurs qui prévoient de nombreuses activités en plein air dans des régions rurales éloignées, y compris des activités dans des grottes qui peuvent

contact with bats, and where timely access to adequate PEP is not guaranteed.

### Surveillance and monitoring

Accurate data are required for setting regional, national and local priorities for control programmes, surveillance and research. Rabies incidence is often underestimated in official reports, resulting in a vicious cycle of low awareness and neglect. Surveillance should cover rural and marginalized populations, with emphasis on improving sensitivity, representativeness and timeliness. Ideally human and animal health surveillance systems should be linked to include human and animal rabies cases, animal bites, with stratification by the age group of bite victims, exposure categories and biting animal species, and investigation of biting animals, as well as PEP utilization and patient compliance with PEP regimens. Monitoring of implementation of rabies awareness and control programmes is essential to measure progress and to refine and improve national rabies prevention and control strategies. Pharmacovigilance and reporting of adverse events in individuals who received PEP or PrEP, especially with concurrent chloroquine treatment, should be conducted.

### Research priorities

Vaccines with improved thermostability, prolonged shelf-life and reduced packaging volume would ease delivery at community level. There is a need for vaccines with enhanced profiles that cover other lyssaviruses. Further research could illustrate potential benefits, feasibility and cost-effectiveness of potential novel vaccine delivery tools such as needle-free jet injection, microneedle injection systems and topical patches. To support improved study design, guidance on data and sample size requirements will help to assess non-inferiority of new rabies PEP and PrEP regimens. Studies on immunization of individuals with repeat exposures are encouraged, to understand the optimal spacing of PEP and number of series needed over a lifetime. The factors determining seroconversion and clinical outcomes in immunocompromised individuals would be helpful. Studies on 1-visit PrEP in rabies endemic settings, including special populations and their response to simulated PEP, would be useful. Development of products containing 2 or more mAbs with non-overlapping epitopes would increase the efficacy and breadth of RABV neutralization. ■

mener à un contact direct avec les chauves-souris, et où l'accès à une PPE adéquate en temps utile n'est pas garanti.

### Surveillance et suivi

Des données précises sont nécessaires pour fixer les priorités régionales, nationales et locales en matière de programmes de lutte, de surveillance et de recherche. L'incidence de la rage est souvent sous-estimée dans les rapports officiels, ce qui entraîne un cercle vicieux de sensibilisation insuffisante et de négligence. La surveillance devrait couvrir les populations rurales et marginalisées, en mettant l'accent sur l'amélioration de la sensibilité, de la représentativité et des délais. Dans l'idéal, les systèmes de surveillance de la santé humaine et animale devraient être liés afin d'inclure les cas de rage humaine et animale, les morsures d'animaux, avec stratification par tranches d'âge des victimes de morsures, les catégories d'exposition et les espèces animales mordantes, les enquêtes sur les animaux mordants, ainsi que l'utilisation de la PPE et l'observance des schémas de vaccination post-exposition par les patients. Le suivi de la mise en œuvre des programmes de sensibilisation à la rage et de lutte contre la rage est essentiel pour mesurer les progrès et affiner et améliorer les stratégies nationales de lutte contre la rage. La pharmacovigilance et la notification des manifestations indésirables chez les personnes qui ont reçu une vaccination préventive pré ou post-exposition, en particulier en cas de traitement concomitant à la chloroquine, devraient être effectuées.

### Priorités de la recherche

Des vaccins ayant une meilleure stabilité thermique, une durée de conservation prolongée et un volume d'emballage réduit faciliteraient l'approvisionnement au niveau communautaire. Il y a un besoin de vaccins avec des profils améliorés qui couvrent d'autres Lyssavirus. D'autres travaux de recherche pourraient illustrer les avantages potentiels, la faisabilité et le rapport coût-efficacité de nouveaux outils d'administration du vaccin tels que les injecteurs sans aiguille, les systèmes d'injection à micro-aiguille et les timbres topiques. Pour améliorer la conception des études, des conseils sur les exigences en matière de données et de tailles d'échantillon aideront à évaluer la non-infériorité des nouveaux schémas de prophylaxie antirabique pré et post-exposition. Des études sur l'immunisation des personnes exposées de façon répétée sont encouragées, afin de comprendre l'espacement optimal de la PPE et le nombre de séries nécessaires au cours d'une vie. Il serait utile de connaître les facteurs déterminant la séroconversion et l'issue clinique chez les personnes immunodéprimées. Des études sur la PPrEx administrée en 1 visite dans les milieux d'endémie rabique, y compris les populations particulières et leur réponse à la PPE simulée, seraient utiles également. Le développement de produits contenant 2 anticorps monoclonaux ou plus, ciblant des épitopes non chevauchants, augmenterait l'efficacité et l'étendue de la neutralisation du virus de la rage. ■