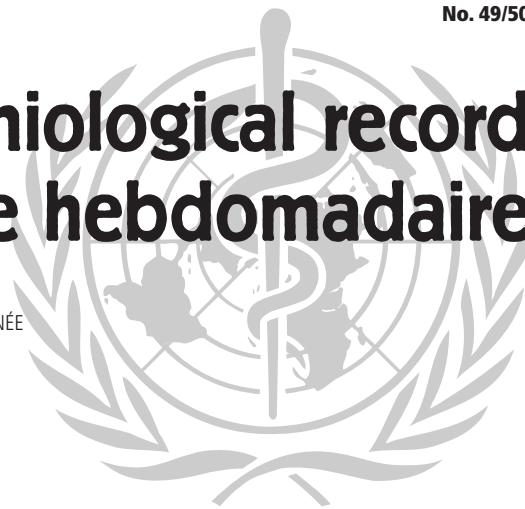


Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

7 DECEMBER 2007, 82nd YEAR / 7 DÉCEMBRE 2007, 82^e ANNÉE

No. 49/50, 2007, 82, 425–436

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 425 Rabies vaccines WHO position paper
- 436 Renewal of paid subscriptions
- 436 Influenza

Sommaire

- 425 Vaccins antirabiques
Note d'information de l'OMS
- 436 Renouvellement
des abonnements payants
- 436 Grippe

Rabies vaccines WHO position paper¹

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO is issuing a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers, which are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes, summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers are reviewed by a number of experts within and outside WHO and, since April 2006, have been reviewed and endorsed by WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on vaccines and immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, scientific media and the public.

Summary and conclusions

Rabies is a viral zoonosis of which a number of carnivores and bat species serve as natural reservoirs. In humans, rabies is almost invariably fatal once clinical signs occur. Bites by rabid domestic dogs cause 99% of human deaths globally. More than 3.3 billion people live in regions where rabies is enzootic. Approximately 55 000 people die from rabies each year, the vast majority of these deaths occurring in

Vaccins antirabiques Note d'information de l'OMS¹

Conformément à son mandat qui prévoit l'établissement de recommandations destinées aux Etats Membres sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur les vaccins et associations vaccinales contre les maladies ayant un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes d'information, qui portent avant tout sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle, résument les données générales essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et donnent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial. Les notes sont soumises à un certain nombre d'experts à l'intérieur et à l'extérieur de l'OMS et, depuis avril 2006, ont été examinées et approuvées par le groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) de l'OMS sur les vaccins et la vaccination. Principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et de programmes de vaccination, ces notes d'information peuvent également être utiles aux organismes internationaux de financement, aux fabricants de vaccins, aux membres des professions médicales et aux médias scientifiques ainsi qu'au grand public.

Résumé et conclusions

La rage est une zoonose virale dont diverses espèces de carnivores et de chauves-souris constituent les réservoirs naturels. Chez l'homme, elle est presque toujours mortelle dès l'apparition de signes cliniques, et les morsures par des chiens domestiques enragés sont à l'origine de 99% des décès dus à la rage. Plus de 3,3 milliards de personnes vivent dans des zones d'enzootie rabique. On dénombre quelque 55 000 décès annuels dus à la rage, dont

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION**
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ**
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

12.2007
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ Replaces the WHO Position Paper on rabies vaccines previously published in the *Weekly Epidemiological Record* (see No. 14, 2002, pp. 109–120).

¹ Remplace la note d'information de l'OMS sur les vaccins antirabiques précédemment publiée dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* (voir N° 14, pp. 109-120).

Asia and Africa. Children are at particular risk. Annually, more than 10 million people, mostly in Asia, receive post-exposure vaccination against rabies.

Prevention of rabies in humans depends on a combination of interventions, including provision of post-exposure prophylaxis to potentially exposed patients, pre-exposure immunization of people at frequent risk of exposure, control of infection in animal reservoirs (most importantly, the domestic dog) and control of stray dog populations. The emphasis of this paper is on human rabies vaccines and their use in pre- and post-exposure prophylaxis.

For many years, safe and highly efficacious rabies vaccines produced in various cell cultures, including embryonated egg, have been commercially available. In some countries enzootic for rabies, cell-culture vaccines (CCVs) are in short supply and/or unaffordable. However, intradermal (ID) administration of selected CCVs has been established as an efficacious and economical alternative to the standard intramuscular (IM) regimens.

In a few countries, mainly in Asia, populations at high risk of rabies may still depend on rabies vaccines derived from animal brains for post-exposure prophylaxis. These so-called nerve tissue-based vaccines (NTVs) are usually provided free of charge in governmental rabies centres. Compared with modern CCVs, NTVs are more reactogenic and may cause severe, even fatal, encephalitis and polyneuritis. Furthermore, NTVs are less potent and require a higher number of doses.

Following exposure to a suspected rabid animal, prevention of human rabies consists of prompt wound cleansing and administration of a modern CCV and, in cases of severe (category III) exposure, of rabies immunoglobulin (RIG). Measures to increase the supply and accessibility of high-quality CCVs and RIG also among the poorer segments of affected populations are strongly encouraged.

Furthermore, it is strongly recommended that the production and use of NTVs for humans be discontinued and replaced by modern CCVs as soon as possible.

Pre-exposure immunization is recommended for anyone at increased risk of exposure to rabies virus, either by nature of their residence or occupation, or when travelling. In areas enzootic for rabies, children are at particular risk. WHO encourages carefully-designed studies on the feasibility and impact of incorporating CCVs in routine childhood immunization programmes.

Where rabies poses a significant health problem and where modern CCVs are unaffordable and/or in short supply, the cost-saving use ID of reduced amounts of CCV antigens is an acceptable alternative to IM administration for both pre-exposure and post-exposure prophylaxis. Only rabies vaccines that have been shown to be safe and efficacious for ID administration in post-exposure situations should be

la grande majorité surviennent en Asie et en Afrique. L'enfant est particulièrement exposé. Chaque année, plus de 10 millions de personnes, surtout en Asie, reçoivent une vaccination antirabique post-exposition.

La prévention de la rage humaine dépend d'une association d'interventions au nombre desquelles figurent notamment la prophylaxie post-exposition dans le cas de sujets potentiellement exposés, la vaccination avant exposition des personnes exposées à un risque fréquent, la lutte contre l'infection dans les réservoirs animaux (et notamment, le chien domestique) et la lutte contre la divagation des chiens. Dans la présente note, l'accent est mis sur les vaccins humains antirabiques et leur utilisation dans la prophylaxie avant et après exposition.

Depuis de nombreuses années, des vaccins antirabiques sûrs et très efficaces, produits sur différentes cultures cellulaires, notamment sur œufs embryonnés, sont sur le marché. Dans certains pays d'enzootie rabique, les vaccins préparés en culture cellulaire (VCC) sont difficiles à obtenir et/ou trop coûteux. Par contre, l'administration intradermique (ID) de certains VCC s'est imposée comme une alternative efficace et économique aux schémas intramusculaires (IM) classiques.

Dans quelques pays, principalement en Asie, les populations fortement exposées peuvent encore dépendre de vaccins antirabiques préparés sur encéphales d'animaux pour la prophylaxie post-exposition. Ces vaccins préparés sur tissus nerveux (VTN) sont généralement fournis gratuitement dans des centres antirabiques publics. Comparativement aux VCC modernes, les VTN sont plus réactogènes et peuvent provoquer une encéphalite ou une polynévrite grave, voire fatale. En outre, les VTN sont moins puissants et le nombre de doses nécessaires plus élevé.

A la suite d'une exposition à un animal présumé enragé, la prévention de la rage humaine se fonde sur un nettoyage rapide de la plaie et l'administration d'un VCC moderne et, en cas d'exposition grave (catégorie III), d'immunoglobulines antirabiques (IGR). Les mesures visant à rendre les VCC et les IGR de qualité plus facilement disponibles et plus accessibles aux segments les plus pauvres dans les populations touchées sont fortement encouragées.

En outre, il est vivement recommandé d'abandonner la production et l'utilisation des VTN destinés à l'homme et de les remplacer le plus rapidement possible par des VCC modernes.

La vaccination avant exposition est recommandée chez toutes les personnes exposées à un risque accru de contamination rabique en raison soit de leur lieu de résidence ou de leur profession, soit d'un déplacement. Dans les zones d'enzootie rabique, l'enfant est particulièrement exposé. L'OMS encourage la réalisation d'études soigneusement conçues sur la faisabilité et l'impact de l'introduction de VCC dans les programmes de vaccination systématique de l'enfant.

Lorsque la rage pose un problème sanitaire important et que les VCC modernes sont trop coûteux et/ou disponibles en quantité insuffisante, l'administration ID – plus économique – de quantités réduites d'antigènes du VCC est une alternative acceptable à l'administration IM pour la prophylaxie aussi bien avant qu'après exposition. Seuls des vaccins antirabiques dont l'innocuité et l'efficacité sont avérées pour l'administration ID post-exposition doivent

used.² Staff should be appropriately trained to ensure correct storage, reconstitution and injection of the vaccine for successful ID immunization.

Well-designed national programmes for control of dog rabies, based on dog immunization and dog population management, lead to a quick reduction in the number of human deaths. Countries are encouraged to implement control programmes to ensure coordination between all public sectors involved in rabies control.

Background

Public health impact of rabies

In >100 countries and territories, rabies is enzootic in animal populations. Rabies in dogs is the source of 99% of human infections and poses a potential threat to >3.3 billion people, primarily in Asia and Africa.³ In addition to the domestic dog, a variety of wild carnivores and bat species may transmit rabies to humans.

Once clinical symptoms have occurred, rabies is almost invariably fatal. However, deaths from rabies are likely to be grossly underreported in a number of enzootic countries, particularly in the youngest age groups. The estimated 55 000 (90% confidence interval (CI): 24 500–90 800) deaths per year may be an underestimate.² Asia and Africa account for the vast majority of rabies fatalities. In India alone, 20 000 deaths are estimated to occur annually, i.e. 2 per 100 000 population; in Africa, the corresponding figures are estimated at 24 000 (or 4 per 100 000 population). Although all age groups are susceptible, rabies is most common in children aged below 15 years, with 30–50% of post-exposure prophylaxis given to children aged 5–14 years, the majority being male.

About 98% of human rabies occurs in regions with large numbers of dogs, many of which are strays. Human rabies has become a very rare disease in industrialized countries and in most of Latin America, where rabies in dogs is close to being eliminated through reductions in the number of strays and vaccination of domestic dogs. In countries such as Thailand, mass vaccination of dogs and widespread post-exposure prophylaxis has significantly contributed to a reduction in the number of human deaths from rabies. Approximately 10 million people receive post-exposure prophylaxis annually, the majority living in China and India.

Post-exposure rabies prophylaxis is estimated to prevent 330 304 (90% CI: 141 844–563 515) deaths in Asia and Africa. It is estimated that rabies is responsible for 1.74 (90% CI: 0.25–4.57) million disability-adjusted life years lost each year.² The annual global expenditure for rabies prevention is, by conservative estimates, >US\$ 1 billion.

être utilisés.² Une administration ID satisfaisante suppose que le personnel ait reçu la formation voulue pour assurer le stockage, la reconstitution et l'injection du vaccin dans de bonnes conditions.

Des programmes nationaux bien conçus de lutte contre la rage canine, fondés sur la vaccination des chiens et la gestion de la population canine, conduisent à une réduction rapide du nombre de décès humains dus à la rage. Les pays sont encouragés à appliquer des programmes de lutte pour assurer la coordination entre tous les services du secteur public concernés par la lutte antirabique.

Considérations générales

Importance de la rage pour la santé publique

Dans plus d'une centaine de pays et de territoires, la rage est enzootique chez l'animal. La rage canine est à l'origine de 99% des cas d'infection humaine et constitue une menace potentielle pour plus de 3,3 milliards de personnes vivant principalement en Asie et en Afrique.³ Outre le chien domestique, diverses espèces de carnivores sauvages et de chauves-souris peuvent transmettre la rage à l'homme.

Dès l'apparition de symptômes cliniques, la maladie est presque toujours fatale. Cependant, le nombre de décès notifiés comme étant dus à la rage est probablement très inférieur à la réalité dans plusieurs pays d'enzootie, notamment chez le jeune enfant. Le nombre estimé de 55 000 décès annuels (intervalle de confiance à 90% IC: 24 500–90 800) est peut-être lui aussi inférieur à la réalité.² La grande majorité des décès humains touchent l'Asie et l'Afrique. Rien qu'en Inde, on estime à 20 000 le nombre des décès annuels – ce qui correspond à 2 pour 100 000 personnes; en Afrique, l'estimation est de 24 000 (soit 4 pour 100 000). Si toutes les tranches d'âge sont concernées, la rage touche surtout les enfants de <15 ans et 30 à 50% de la prophylaxie post-exposition est destinée à des enfants âgés de 5 à 14 ans, des garçons pour la plupart.

Environ 98% des cas de rage humaine touchent des régions à forte population canine où l'on trouve de nombreux chiens errants. La rage humaine est devenue une maladie très rare dans les pays industrialisés et dans la plus grande partie de l'Amérique latine où la rage canine a pratiquement été éliminée grâce à une réduction du nombre des chiens errants et à la vaccination des chiens domestiques. Dans des pays comme la Thaïlande, la vaccination massive des chiens et la généralisation de la prophylaxie post-exposition ont contribué à réduire sensiblement le nombre de décès dus à la rage humaine. Quelque 10 millions de personnes reçoivent chaque année une prophylaxie post-exposition, la plupart en Chine et en Inde.

On estime que la prophylaxie post-exposition permet d'éviter chaque année 330 304 décès en Asie et en Afrique (IC à 90%: 141 844–563 515). On estime par ailleurs que la rage est chaque année à l'origine de la perte de 1,74 million (IC à 90%: 0,25–4,57) années de vie ajustées sur l'incapacité.² Les dépenses annuelles mondiales consacrées à la prévention dépassent, selon les

² WHO Expert Consultation on Rabies: first report. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 931); available at http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_931_eng.pdf

³ Knobel DL et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83, 360–368.

² Comité OMS d'experts de la rage: premier rapport. Genève, Organisation Mondiale de la Santé, 2005 (Séries de Rapports techniques de l'OMS, No 931); accessible sur: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_931_eng.pdf. Disponible en anglais seulement.

³ Knobel DL et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83, 360–368.

This expenditure, as well as the frequency of post-exposure prophylaxis, is expected to rise dramatically as all countries replace NTVs with modern, safe and highly potent CCVs.

The pathogen and the disease

Rabies viruses belong to the genus *Lyssavirus* of the Rhabdoviridae family. Currently, this genus comprises 7 genotypes, type 1 of which represents the classic rabies virus. Four new putative genotypes await definitive classification. The RNA of this virus encodes 5 proteins, including the G glycoprotein that carries the main antigenic sites.

Rabies is a zoonosis, and human infection usually occurs following a transdermal bite or scratch by an infected animal. Transmission may also occur when infectious material, usually saliva, comes into direct contact with the victim's mucosa or with fresh skin lesions. Very rarely, rabies may occur through inhalation of virus-containing aerosol or via infected organ transplants.

In human cases, the incubation period is typically several weeks to several months, but may vary from less than a week to more than a year. The length of the incubation period depends upon factors such as the amount of viral inoculum, the degree of innervation at the site of viral entry and the proximity of the bite to the central nervous system.

Inoculated virus is transported to the central nervous system via the peripheral nerves. On arrival in the brain, it replicates and disseminates rapidly, again via the nervous system, to many different tissues, including the salivary glands. Rabies virus is widespread throughout the body at the time of clinical onset, but usually without induction of a detectable immune response.

No tests are currently available to diagnose rabies infection in humans before the onset of clinical disease. Hence, diagnosis is based on clinical history, symptoms and signs, supported by epizootological information. The initial symptoms of rabies are often mild fever and pain or paraesthesia at the wound site. As the virus spreads in the central nervous system, progressive encephalitis develops, characterized by hydrophobia or aerophobia, hyperactivity and fluctuating consciousness, generalized convulsions and, within a few days, cardiorespiratory arrest.⁴ Paralytic rabies, which may represent as much as 30% of the total number of human cases, runs a less dramatic, although still ultimately fatal, course. This form of rabies is often misdiagnosed and contributes to the underreporting of the disease.

Antiviral agents, interferon and massive doses of RIG have been used to treat human cases, but almost invariably without preventing death. Although recently, 1 case of bat-transmitted rabies survived following drug-induced coma and antiviral treatment, the same intensive treatment protocol failed subsequently to

estimations les plus prudentes, US\$ 1 milliard. Ces dépenses ainsi que la fréquence de la prophylaxie post-exposition devraient augmenter très fortement à mesure que tous les pays remplacent les VTN par des VCC modernes, sûrs et ayant une forte activité.

L'agent pathogène et la maladie

Le virus de la rage appartient au genre *Lyssavirus* de la famille des *Rhabdoviridae*. Actuellement, ce genre comporte 7 génotypes, le type 1 étant le virus rabique classique. Quatre nouveaux génotypes possibles n'ont pas encore été classés de manière définitive. L'ARN de ce virus code pour 5 protéines, dont la glycoprotéine G qui porte les principaux sites antigéniques.

La rage est une zoonose et l'infection humaine résulte en général de morsures ou de griffures d'un animal infecté ayant traversé le derme. La transmission est également possible par contact direct des muqueuses ou des lésions cutanées récentes de la victime avec des matériels contaminés, la salive le plus souvent ou, beaucoup plus rarement, par inhalation d'un aérosol contenant le virus ou à l'occasion de transplantations d'organes infectés.

Dans les cas humains, la période d'incubation est généralement de plusieurs semaines à plusieurs mois, mais elle peut aller de moins d'une semaine à plus d'un an. La durée de la période d'incubation dépend de facteurs tels que la taille de l'inoculum viral, l'importance de l'innervation au site de contamination et la distance séparant la morsure du système nerveux central.

Le virus inoculé est transporté vers le système nerveux central par les nerfs périphériques. A son arrivée dans le cerveau, il se réplique et est largement disséminé, à nouveau par le système nerveux, vers de nombreux tissus, y compris les glandes salivaires. Le virus de la rage est présent dans tout l'organisme au début de la phase clinique mais généralement sans qu'une réponse immunitaire décelable n'ait été induite.

Il n'existe pas actuellement de tests permettant de diagnostiquer l'infection humaine par le virus de la rage avant le début de la phase clinique. Le diagnostic est donc établi sur la base des antécédents cliniques, des symptômes et des signes ainsi que des données sur la situation épizootologique. Les symptômes initiaux de la rage sont souvent une légère fièvre et une douleur ou une paresthésie au niveau de la morsure. A mesure que le virus se propage dans le système nerveux central apparaît une encéphalite progressive caractérisée par l'hydrophobie ou l'aérophobie, une hyperactivité et des niveaux de conscience fluctuants, des convulsions généralisées, aboutissant en quelques jours à l'arrêt cardio-respiratoire.⁴ La rage paralytique, qui peut représenter jusqu'à 30% du nombre total de cas humains, présente une évolution moins spectaculaire mais néanmoins fatale. Cette forme de rage est souvent mal diagnostiquée et contribue à la sous-notification de la maladie.

On a utilisé les antiviraux, l'interféron et l'administration de doses massives d'IGR pour traiter des cas humains, mais presque toujours sans pouvoir éviter le décès. Bien que récemment un malade infecté par une chauve-souris ait survécu à la suite d'un coma médicamenteux et d'un traitement antiviral, le même protocole thérapeutique intensif n'a pas permis par la suite

⁴ Jackson AC. Human disease. In: Jackson AC, Wunner AH, eds. *Rabies*, 2nd ed. London, Elsevier Academic Press, 2007:309-340.

⁴ Jackson AC. Human Disease. In: Jackson AC, Wunner AH, *Rabies*, 2nd ed. London, Elsevier Academic Press, 2007: 309-340.

save the lives of several patients infected by bat rabies.

Immune response

During infection, rabies viruses are mainly intraneuronal, and antigens may therefore be concealed from immune surveillance. An antibody response is not usually detected in infected humans before the second week of illness. Modern CCVs induce a prompt and high virus neutralizing antibody (VNA) response to the G protein. Cell-mediated immunity may also play a role in protection against infection.

With rabies vaccines, no randomized, controlled human trials and cohort studies involving untreated comparison groups are possible. Therefore, information on vaccine efficacy has been based on field experience of post-exposure prophylaxis in humans exposed to laboratory-confirmed rabid dogs. An indirect assessment of vaccine efficacy can be made through immunogenicity studies comparing the VNA titres induced by the test vaccine with those induced in the same study by a reference vaccine of known protective efficacy. Furthermore, animal models serving as human surrogates have been used to demonstrate the utility of CCVs after experimental infection, as a proof of concept.

Although a protective VNA concentration cannot be established for humans, a minimum level of 0.5 IU/mL is used as a correlate of protection. In healthy vaccinees, this level should be achieved by day 14 of a post-exposure immunization regimen, with or without simultaneous administration of RIG and irrespective of age.

Rabies vaccines

Nerve tissue-based vaccines

More than 100 years ago, Louis Pasteur and his colleagues developed the first crude rabies vaccine for post-exposure prophylaxis based on attenuated virus in desiccated nerve tissue. Although continuously improved over the years, inactivated NTVs produced in the brains of sheep or goats (Semple) or suckling mice (Fuenzalida) are associated with neurological adverse reactions. Thus, in about 0.3–0.8 individuals per 1000 vaccinees, contaminating neuroproteins present in the vaccine cause severe allergic encephalomyelitis. Because NTVs are less potent than CCVs, they may require an immunization course of up to 23 daily injections. In recent years, India and Nepal have successfully phased out production and use of NTVs. However, given their low cost and local availability, NTVs are still used in a small number of countries, mainly in South-East Asia.

Cell culture-based vaccines available internationally

CCVs consist of virus that has been inactivated following propagation in cell cultures or in embryonated egg, for example in human diploid fibroblasts, fetal rhesus cells, primary Syrian hamster kidney cells, Vero cells (African green-monkey kidney cells), chick embryo cells or in embryonated

d'éviter le décès de plusieurs autres sujets infectés par des chauves-souris.

Réponse immunitaire

Pendant l'infection, les virus rabiques se logent principalement à l'intérieur des neurones et les antigènes peuvent donc échapper à la surveillance du système immunitaire. Une réponse en anticorps n'est pas généralement détectée chez les sujets infectés avant la deuxième semaine de la maladie. Les VCC modernes induisent une réponse rapide en anticorps neutralisants antiglycoprotéine d'enveloppe. L'immunité à médiation cellulaire peut aussi jouer un rôle dans la protection contre l'infection.

En matière de vaccins antirabiques, aucun essai contrôlé randomisé ni étude de cohorte faisant intervenir des groupes non traités ne sont possibles chez l'homme. Les données sur l'efficacité du vaccin résultent donc de l'expérience de la prophylaxie après exposition sur le terrain chez les sujets exposés à la rage canine confirmée au laboratoire. Une évaluation indirecte de l'efficacité du vaccin est possible par des études d'immunogénicité comparant les titres d'anticorps neutralisants induits par le vaccin testé à ceux induits dans la même étude par un vaccin de référence dont l'efficacité protectrice est connue. De plus, on a eu recours à des modèles animaux pour démontrer l'utilité des VCC après une infection expérimentale afin de valider ces résultats.

Bien qu'une concentration protectrice d'anticorps neutralisants ne puisse être déterminée chez l'homme, un niveau minimum de 0,5 UI/ml est utilisé comme indicateur de protection. Chez les vaccinés sains, ce niveau peut être atteint le quatorzième jour d'un traitement vaccinal post-exposition, avec ou sans administration simultanée d'IGR et quel que soit l'âge.

Les vaccins antirabiques

Vaccins préparés sur tissus nerveux

Il y a plus de 100 ans, Louis Pasteur et ses collaborateurs ont mis au point les premiers vaccins antirabiques non purifiés pour une prophylaxie après exposition obtenus en atténuant progressivement l'activité du virus par dessiccation du tissu nerveux. Bien qu'ayant constamment été améliorés au fil des ans, les VTN produits sur encéphale de mouton ou de chèvre (Semple) ou sur encéphale de souriceau à la mamelle (Fuenzalida) sont associés à des réactions neurologiques indésirables. Ainsi, chez 0,3 à 0,8 individu pour 1000 vaccinés, les neuroprotéines contaminantes présentes dans le vaccin provoquent une encéphalomyélite allergique grave. Les VTN ayant une activité moindre que les VCC, une vaccination complète requiert parfois jusqu'à 23 injections quotidiennes. Ces dernières années, l'Inde et le Népal ont réussi à abandonner la production et l'utilisation des VTN. Toutefois, en raison de leur faible coût et de leur disponibilité sur le plan local, ces derniers sont encore utilisés dans un nombre limité de pays, surtout en Asie du Sud-Est.

Vaccins préparés en cultures cellulaires disponibles au niveau international

Les VCC sont composés de virus qui ont été inactivés après multiplication en cultures cellulaires ou sur œufs embryonnés; par exemple, on les cultive dans des fibroblastes diploïdes humains, des cellules de fœtus de singe rhesus, des cultures primaires de cellules de rein de hamster syrien, des cellules Vero (cellules de rein de singe vert africain), des cellules

duck eggs.⁵ These vaccines are intended for pre-exposure immunization as well as for post-exposure prophylaxis. CCVs manufactured within particular countries for national use are not considered here.

The human diploid cell vaccine was introduced in 1967. The more recently developed, and less expensive, purified chick embryo cell vaccine and purified Vero cell-based vaccines have characteristics comparable to the human diploid cell vaccines. CCVs are based on fixed viruses of genotype 1. The internationally available CCVs have been administered to millions of people worldwide.

Following growth in their respective cell cultures, the viral harvest is concentrated by zonal centrifugation/ultracentrifugation, inactivated by beta-propiolactone, and lyophilized. The shelf-life of these vaccines is at least 3 years, provided storage at +2 °C – +8 °C and protection from sunlight. Under these conditions, the vaccines retain a potency of at least 2.5 IU per intramuscular dose (0.5 mL or 1 mL). Following reconstitution with the accompanying sterile diluent, the vaccines should be used immediately, or within a maximum of 6 hours when kept at +2 °C – +8 °C. The respective package inserts should be consulted for specific information and instructions regarding the individual vaccine. These vaccines should comply with the WHO recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs.⁶

Immunogenicity and efficacy have been demonstrated with CCVs in laboratory animal studies and human clinical evaluations. In both pre- and post-exposure prophylaxis settings, they induce an antibody response in >99% of vaccinees. Prompt post-exposure use of modern vaccines combined with proper wound care and RIG is nearly 100% effective in preventing rabies, even following high-risk exposure. However, delays in starting or failure in completing correct prophylaxis, especially with severe lesions on the head, neck, hands or multiple wounds, may result in death.

NVA was still found in >96% of vaccinees who, 10 years earlier, had received a pre-exposure series of CCV followed by a single booster dose one year later.

Rabies vaccines for intradermal administration

The high cost of CCVs by the volume required for the standard IM route is prohibitive for widespread use in many areas where dog rabies is endemic. For some CCVs, equal immunogenicity has been demonstrated by ID using at least 60% less vaccine than by IM vaccination. ID vaccination offers a safer and more effective alternative

d'embryons de poulets ou des œufs de canards embryonnés.⁵ Ces vaccins sont destinés à la vaccination avant exposition ainsi qu'à la prophylaxie post exposition. Il n'est pas question ici des VCC fabriqués dans certains pays pour un usage purement national.

Le vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines a été introduit en 1967. Les vaccins plus récents et moins coûteux préparés sur cellules d'embryons de poulets et les vaccins purifiés préparés sur cellules Vero ont des caractéristiques comparables aux vaccins préparés sur cellules diploïdes humaines. Les VCC sont préparés à partir de virus «fixes» du génotype 1. Les VCC disponibles au plan international ont été administrés à des millions de personnes dans le monde.

Après multiplication dans les cultures cellulaires respectives, la récolte virale est concentrée par centrifugation/ultracentrifugation zonale, inactivée par la β-propiolactone et lyophilisée. La durée de conservation de ces vaccins est d'au moins 3 ans pour autant qu'ils soient stockés entre +2 et +8°C à l'abri du soleil. Dans de telles conditions, le vaccin garde une activité d'au moins 2,5 UI par dose intramusculaire (0,5 ml ou 1 ml). Après reconstitution avec le diluant stérile joint, le vaccin doit être utilisé immédiatement, ou dans les 6 heures s'ils est conservé entre +2 et +8°C. On consultera les notices d'emballage pour les informations et instructions précises relatives au vaccin considéré. Celui-ci doit remplir les conditions fixées par l'OMS pour le vaccin antirabique inactivé destiné à l'homme produit sur substrats cellulaires et oeufs embryonnés.⁶

L'immunogénicité et l'efficacité des VCC ont été démontrées dans des études sur les animaux de laboratoire et dans des évaluations cliniques humaines. En prophylaxie avant et après exposition, ils induisent une réponse en anticorps chez plus de 99% des vaccinés. L'utilisation rapide, aux fins de post-exposition, des vaccins modernes associée à un nettoyage soigneux de la plaie et à l'administration d'IRG permet d'éviter la rage dans près de 100% des cas, même après une exposition à haut risque. Toutefois, un retard dans l'application de la prophylaxie ou une prophylaxie qui n'est pas correctement menée à terme, surtout en cas de lésions graves au niveau de la tête, du cou ou des mains ou de lésions multiples, risque de ne pas empêcher une issue fatale.

On trouve encore des anticorps neutralisants chez plus de 96% des vaccinés qui, 10 ans auparavant, avaient reçu une primovaccination préventive au moyen de VCC suivie d'un unique rappel un an après.

Administration intradermique de vaccins antirabiques

Le prix prohibitif des VCC, compte tenu du volume requis pour la vaccination par la voie IM classique, exclut une utilisation généralisée dans de nombreuses zones où la rage canine est endémique. Pour certains VCC, il a été démontré qu'on peut obtenir une même immunogénicité par la voie ID avec une économie d'au moins 60% de la quantité de vaccin nécessaire

⁵ Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H. *Laboratory techniques in rabies*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 1996.

⁶ *Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs*. Annex 2, 56th meeting of the Expert Committee on Biological Standardization, October 2005. Geneva, World Health Organization, 2005 (available at <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/en/index.html>).

⁵ Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H. *Laboratory techniques in rabies*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 1996.

⁶ *Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs*. Annex 2, 56th meeting of the Expert Committee on Biological Standardization, octobre 2005, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (disponible sur <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/en/index.html>).

to the use of NTVs and a more economical alternative compared with the IM use of CCVs. Since 1991, WHO has recommended the ID route of administration for rabies pre- and post-exposure prophylaxis.⁷ ID regimens have been successfully introduced for post-exposure prophylaxis in developing countries such as India, the Philippines, Sri Lanka and Thailand.

For administration by the ID route, CCVs should meet the same WHO requirements for production and control as required for IM rabies vaccines, including a test potency of at least 2.5 IU per single IM dose.⁵ In addition, the immunogenicity and safety of the vaccine in question should be demonstrated in appropriate clinical trials using WHO post-exposure prophylaxis regimens. In countries approving the ID route of administration, the packet leaflets of such vaccines should state explicitly that they are authorized for ID use.

Adverse events

Modern CCVs are considered to be safe and well tolerated, although reported reaction rates to primary immunization have varied with the monitoring system. Following IM immunization with the human diploid cell vaccine, mild and self-limited local reactions such as pain at the site of injection, redness and swelling occur in 21–74%. Mild systemic reactions such as fever, headache, dizziness and gastrointestinal symptoms occur in 5–40%, and systemic hypersensitivity following booster injections in 6% of vaccinees, but are less common following primary immunization. When further purification steps are added, systemic hypersensitivity reactions become very rare. With chick embryo and Vero cell-based vaccines, the rates of local and mild systemic reactions are similar to those of the human diploid cell vaccine, but no systemic hypersensitivity reactions have been reported. Compared with IM vaccination, the ID application is at least as safe and well tolerated, although local irritation may be more frequent.

Contraindications and precautions

Because rabies is a lethal disease, no contraindications to post-exposure prophylaxis following high-risk exposure exist. This also pertains to post-exposure rabies prophylaxis in infancy and pregnancy. However, where NTVs are still used, these vaccines should be replaced by modern CCVs as soon as possible. For pre-exposure immunization, previous severe reaction to any of the vaccine components is a contraindication to further use of the same vaccine.

In immunocompromised individuals, including patients with HIV/AIDS, comprehensive wound management and local infiltration with RIG, in combination with a complete intramuscular CCV series, are of utmost importance for

par la voie IM. La vaccination ID offre une option plus sûre et plus efficace que l'utilisation des VTN et une solution plus économique que l'administration IM des VCC. Depuis 1991, l'OMS a recommandé l'administration ID pour la prophylaxie antirabique avant et après exposition.⁷ Des schémas ID ont été introduits avec succès pour la prophylaxie post-exposition dans les pays en développement comme l'Inde, les Philippines, Sri Lanka et la Thaïlande.

Pour l'administration ID, les VCC doivent satisfaire aux mêmes normes OMS de production et de contrôle que celles prévues dans le cas de l'administration IM, notamment une épreuve d'activité confirmant la présence d'au moins 2,5 UI par dose IM.⁶ En outre, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin en question doivent être démontrées dans des essais cliniques appropriés appliquant des schémas OMS de prophylaxie post exposition. Dans les pays qui approuvent l'administration ID, les notices des vaccins doivent indiquer explicitement que l'utilisation ID est autorisée.

Réactions indésirables

Les VCC modernes sont considérés comme sûrs et bien tolérés, bien que les taux de réaction signalés à la primovaccination varient selon le système de suivi. Après la vaccination IM au moyen du vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines, des réactions locales et bénignes spontanément résolutive, par exemple une douleur au point d'injection, une rougeur et une tuméfaction, surviennent dans 21 à 74% des cas. Des réactions systémiques bénignes – fièvre, céphalées, étourdissements et symptômes gastro-intestinaux – surviennent dans 5 à 40% des cas et une hypersensibilité systémique faisant suite à des rappels chez 6% des vaccinés, mais elles sont moins fréquentes après une primovaccination. Lorsqu'on rajoute des étapes supplémentaires de purification, les réactions d'hypersensibilité systémique deviennent très rares. Avec les vaccins produits sur cellules d'embryons de poulets et sur cellules Vero, les taux de réactions systémiques locales et bénignes sont semblables à ceux observés avec l'utilisation du vaccin produit sur cellules diploïdes humaines, mais aucune réaction d'hypersensibilité systémique n'a été signalée. Comparativement à la vaccination IM, l'application ID est au moins aussi sûre et bien tolérée, bien qu'une irritation locale puisse être plus fréquente.

Contre-indications et précautions d'emploi

La rage étant une maladie mortelle, il n'existe aucune contre-indication à une prophylaxie après une exposition à haut risque et il en va de même de la prophylaxie post-exposition dans le cas du nourrisson ou de la femme enceinte. Toutefois, lorsqu'on utilise encore des VTN, il y a lieu de remplacer ces vaccins par des VCC modernes le plus rapidement possible. En ce qui concerne la vaccination préventive, une réaction antérieure sévère à l'un des constituants du vaccin constitue une contre-indication à la réutilisation du même vaccin.

Chez les sujets immunodéprimés, notamment en cas de VIH/sida, le parage complet de la plaie et l'infiltration locale d'IGR, en association avec une série intramusculaire complète de VCC, sont essentiels pour prévenir la rage. Dans de telles situations,

⁷ *GPV policy statement on vaccine quality*. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO/VSQ/GEN/96.02; available from the IVB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

⁷ *GPV policy statement on vaccine quality*. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO/VSQ/GEN/96.02; disponible auprès du centre de documentation IVB, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

the successful prevention of rabies. In these situations, the VNA response should be determined 2–4 weeks following vaccination to assess the possible need for an additional dose of the vaccine.

People taking chloroquine for treatment or malaria prophylaxis can have a reduced response to ID rabies vaccination. These patients should receive the vaccine by the IM route.

Current recommendations for rabies vaccination

Pre-exposure vaccination

Pre-exposure vaccination using any of the modern CCVs is recommended for anyone at increased risk of exposure to rabies virus. This recommendation includes laboratory staff, veterinarians, animal handlers, wildlife officers with frequent exposure to potentially infected animals, as well as visitors to areas with high risk of rabies. However, according to age-stratified studies of incidence, those at greatest risk are children living in rabies-enzootic regions of the developing world.

Intramuscular administration

Pre-exposure rabies vaccination requires IM doses of 1 ml or 0.5 ml, depending on the vaccine type, given on days 0, 7 and 28 (day 28 preferable, but administration may be advanced towards day 21 if time is limited). For adults, the vaccine should always be administered in the deltoid area of the arm; for children aged <2 years, the anterolateral area of the thigh is recommended. Rabies vaccine should not be administered in the gluteal area, where the induction of an adequate immune response may be less reliable.

Intradermal administration

ID administration of 0.1 ml volumes on days 0, 7, and 28 (day 28 preferable, but administration may be advanced towards day 21 if time is limited) is an acceptable alternative to the standard IM route. However, ID administration is technically more demanding and requires appropriate staff training and qualified supervision.

Booster injections

Periodic booster injections are recommended only for people whose occupation puts them at continuous or frequent risk of rabies exposure. In such cases, a booster dose should be given at intervals ideally dictated by regular testing for antirabies antibodies. Potential laboratory exposures to high concentrations of rabies virus motivates testing as often as every 6 months; VNA titres of at least 0.5 IU/ml indicate protection. Where serological testing is unavailable, booster vaccination every 5 years may be an acceptable alternative.

Post-exposure prophylaxis

The indication for post-exposure prophylaxis with or without RIG depends on the type of contact with the suspected rabid animal:

la réponse en anticorps neutralisants doit être déterminée 2 à 4 semaines après la vaccination pour déterminer si une dose supplémentaire du vaccin est nécessaire.

L'administration de chloroquine pour le traitement ou la prophylaxie du paludisme peut réduire la réponse à la vaccination antirabique ID. Les sujets concernés devraient être vaccinés par la voie IM.

Recommandations actuelles pour la vaccination antirabique

Vaccination avant exposition

La vaccination avant exposition par l'un des VCC modernes est recommandée pour tous les sujets exposés à un risque accru de contact avec le virus de la rage. Cette recommandation vise le personnel de laboratoire, les vétérinaires, les animaliers, les gardes-chasses exposés fréquemment à des animaux potentiellement infectés ainsi que les voyageurs qui se rendent dans des zones à risque élevé de rage. Il ressort toutefois des études d'incidence stratifiées sur l'âge que le risque le plus élevé concerne les enfants vivant dans des zones d'enzootie rabique dans les pays en développement.

Administration intramusculaire

La vaccination antirabique préventive consiste à administrer par voie IM des doses de 1 ml ou 0,5 ml en fonction du type de vaccin, aux jours 0, 7 et 28 (le jour 28 est préférable, mais l'administration peut être avancée au jour 21 si le temps est compté). Chez l'adulte, le vaccin doit toujours être administré dans le deltoïde (bras); chez l'enfant de <2 ans, on recommande la face antérolatérale de la cuisse. Le vaccin antirabique ne doit pas être administré dans la zone fessière où l'induction d'une réponse immunitaire suffisante peut être moins fiable.

Administration intradermique

L'administration ID de doses de 0,1 ml aux jours 0, 7 et 28 (le jour 28 est préférable, mais l'administration peut être avancée au jour 21 si le temps est compté) est une alternative acceptable au lieu de l'administration IM classique. L'administration ID est techniquement plus délicate et suppose une formation appropriée du personnel et un encadrement adéquat.

Rappels

Des rappels périodiques sont recommandés uniquement pour les sujets exposés à un risque continu ou fréquent de contact avec le virus de la rage. Dans ce cas, une dose de rappel doit être administrée à des intervalles dictés par des tests réguliers de la présence d'anticorps antirabiques. L'exposition potentielle au laboratoire à des concentrations élevées de virus de la rage justifie des tests qui pourraient avoir lieu tous les 6 mois; la protection suppose un titre en anticorps neutralisants d'au moins 0,5 UI/ml. S'il n'est pas possible d'effectuer un test sérologique, une solution acceptable peut consister à administrer un rappel tous les cinq ans.

Vaccination post-exposition

Les indications de la vaccination post-exposition, associée ou non à l'administration d'IGR, dépendent du type de contact avec l'animal qu'on suppose enragé. On distingue les types de contact suivants:

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

For category I exposures, no prophylaxis is required; whereas for category II, immediate vaccination, and for category III, immediate vaccination and administration of RIG are recommended. For categories II and III, thorough (for ~15 minutes) washing and flushing with soap/detergent and copious amounts of water of all bite wounds and scratches should be done immediately, or as early as possible.

Post-exposure prophylaxis 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 or cats, the animal remains healthy throughout a 10-day observation period.

Factors that should be taken into consideration when deciding whether or not to initiate post-exposure prophylaxis include the likelihood of the concerned animal being rabid, category of exposure (I–III), clinical features of the animal, as well as its availability for observation and laboratory testing. In most situations in developing countries, the vaccination status of the offending animal should not be taken into consideration to withhold prophylaxis.

Intramuscular administration

The post-exposure vaccination schedule is based on IM doses of 1 ml or 0.5 ml, depending on the manufacturer. The recommended regimen consists of either a 5-dose or a 4-dose schedule.

- The 5-dose regimen prescribes 1 dose injected into the deltoid muscle (or anterolateral thigh in children aged <2 years) on each of days 0, 3, 7, 14 and 28.
- The 4-dose regimen prescribes 2 doses on day 0 (1 in each of the 2 deltoid/thigh sites) followed by 1 dose on each of days 7 and 21.

Intradermal administration

Either the 8-site or the 2-site regimen should be used, as recommended by the respective vaccine manufacturer.

- The 8-site ID regimen prescribes on day 0, injections of 0.1 ml given at 8 sites (1 in each upper arm, 1 in each lateral thigh, 1 on each side of the suprascapular region, and 1 on each side of the lower quadrant region of the abdomen); on day 7, 1 injection in each upper arm and each lateral thigh; and on each of days 30 and 90, 1 injection in one upper arm.⁸ The 1 dose on day 90 may be replaced by 2 ID injections on day 30.

- catégorie I – contact ou alimentation de l'animal, léchage de la peau (par exemple aucune exposition);
- catégorie II – peau découverte mordillée, griffures bénignes ou excoriations sans saignement;
- catégorie III – morsures ou griffures, uniques ou multiples, ayant traversé le derme, léchage sur peau érodée, contamination des muqueuses par la salive après léchage, exposition à des chauves-souris.

Aucune prophylaxie n'est nécessaire après contact de catégorie I, tandis que la vaccination immédiate après contact de catégorie II et la vaccination immédiate, associée à l'administration d'IGR après contact de catégorie III, sont recommandées. Pour les catégories II et III, toutes les morsures et griffures doivent immédiatement ou le plus tôt possible être nettoyées et lavées soigneusement (pendant une quinzaine de minutes) à grande eau avec du savon/détergent.

La prophylaxie post-exposition peut être abandonnée si un examen approprié au laboratoire démontre que l'animal suspect n'est pas porteur de la rage ou, dans le cas d'un chien ou d'un chat domestique, si l'animal reste en bonne santé au bout d'une période d'observation de 10 jours.

Parmi les facteurs à prendre en considération pour décider s'il y a lieu ou non d'entreprendre une prophylaxie post-exposition figurent la probabilité de l'infection rabique chez l'animal considéré, la catégorie d'exposition (I à III), les caractéristiques cliniques de l'animal ainsi que la possibilité de l'observer et de le soumettre à des tests de laboratoire. Dans les pays en développement, la plupart du temps l'état vaccinal de l'animal en cause ne doit pas être considéré comme un motif pour renoncer à une prophylaxie.

Administration intramusculaire

Le schéma vaccinal post-exposition repose sur des doses IM de 1 ml ou 0,5 ml, selon le fabricant. On recommande un schéma de 5 ou 4 doses.

- Le schéma de 5 doses prévoit l'injection d'une dose dans le muscle deltoïde (ou dans la face antérolatérale de la cuisse chez l'enfant âgé de <2 ans) aux jours 0, 3, 7, 14 et 28.
- Le schéma de 4 doses prévoit 2 doses au jour 0 (1 dans le deltoïde et 1 dans la cuisse) suivies de 1 dose au jour 7 et 1 au jour 21.

Administration intradermique

On utilisera le schéma en 8 points ou en 2 points selon la recommandation du fabricant.

- Le schéma ID en 8 points prévoit au jour 0 des injections de 0,1 ml en 8 points (1 dans chaque bras, 1 dans chaque face latérale des cuisses, 1 de chaque côté dans la région sus-scapulaire et 1 dans chaque quadrant inférieur de l'abdomen); au jour 7, 1 injection dans chaque bras et chaque côté des cuisses; et aux jours 30 et 90, une injection dans l'un des bras.⁸ La dose du jour 90 peut être remplacée par 2 injections ID au jour 30.

⁸ Warrell MJ et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet*, 1985 i, 1059–1062.

⁸ Warrell MJ et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet*, 1985 i, 1059–1062.

(ii) The 2-site ID regimen⁹ prescribes 1 injection of 0.1 ml at 2 sites on days 0, 3, 7 and 28.

For rabies-exposed patients who have previously undergone complete pre-exposure vaccination or post-exposure prophylaxis with a CCV, 2 IM or ID doses of such a vaccine administered on days 0 and 3 are sufficient. RIG is not necessary in such cases. The same rules apply to people vaccinated against rabies who have demonstrated VNA titres of at least 0.5 IU/ml. Vaccination cards carefully recording previous immunizations are invaluable for correct decision-making.

Rabies immunoglobulin for passive immunization

RIG should be administered in all category III exposures and in category II exposures involving immunodeficient individuals. Given its relatively slow clearance, human rabies immunoglobulin (HRIG) is the preferred product, particularly in cases of multiple severe exposures. However, HRIG is in short supply and available mainly in industrialized countries. Where HRIG is not available or affordable, purified equine immunoglobulin (ERIG) or F(ab')₂ products of ERIG should be used. Most of the new ERIG preparations are potent, highly purified, safe and considerably less expensive than HRIG. However, they are of heterologous origin and carry a small risk of hypersensitivity reactions.¹⁰ There are no scientific grounds for performing a skin test prior to administration of ERIG because testing does not predict reactions, and ERIG should be given whatever the result of the test.

RIG for passive immunization should not be injected later than 7 days after the initiation of post-exposure vaccination. The dose for HRIG is 20 IU/kg body weight, and for ERIG and F(ab')₂ products 40 IU/kg body weight. All of the RIG, or as much as anatomically possible (cave compartment syndrome), should be administered into or around the wound site(s). Any remaining RIG should be injected IM at a site distant from the site of vaccine administration.

General WHO position on new vaccines

Vaccines for large-scale public health interventions should meet the current WHO quality requirements;⁷ be safe and have a significant impact against the actual disease in all target populations; if intended for infants or young children, be easily adapted to the schedules and timing of national childhood immunization programmes; and not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously; be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity; and be appropriately priced for different markets.

⁹ Quiambao BP et al. Reducing the cost of post-exposure rabies prophylaxis: efficacy of 0.1 ml PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. *Vaccine*, 2005, 23:1709–1714.

¹⁰ Suwansrinon K et al. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101:206–208.

ii) Le schéma ID en 2 points⁹ prévoit 1 injection de 0,1 ml en 2 points aux jours 0, 3, 7 et 28.

Pour les sujets exposés à la rage qui ont auparavant reçu une vaccination préventive complète ou une prophylaxie post-exposition au moyen d'un VCC, 2 doses IM ou ID d'un tel vaccin administrées aux jours 0 et 3 suffisent sans IGR. Les mêmes règles s'appliquent aux sujets vaccinés contre la rage dont le titre en anticorps neutralisants est d'au moins 0,5 UI/ml. Les carnets de vaccination indiquant avec précision les vaccinations précédentes ont une valeur inestimable pour prendre les bonnes décisions en pareil cas.

Immunoglobulines antirabiques pour la vaccination passive

Les IGR doivent toujours être administrées en cas d'exposition de la catégorie III ou d'exposition de catégorie II d'un sujet immunodéprimé. Vu leur élimination relativement lente, on préfère les immunoglobulines antirabiques humaines (IGRH), surtout dans les cas d'expositions multiples sévères. Toutefois, les IGRH ne sont pas facilement disponibles en dehors des pays industrialisés. Lorsqu'elles ne sont pas disponibles ou que leur prix est excessif, on utilisera des immunoglobulines équines purifiées (IGRE) ou des produits F(ab')₂ d'IGRE. La plupart des nouvelles préparations d'IGRE sont puissantes, hautement purifiées, sûres et considérablement moins coûteuses que les IGRH. Elles sont toutefois d'origine hétérologue et comportent un risque limité de réactions d'hypersensibilité.¹⁰ Il n'y a pas de raison scientifique de procéder à un test cutané avant l'administration d'IGRE car ce test ne permet pas de prévoir les réactions et les IGRE doivent être administrées quel que soit le résultat du test.

Les IGR pour la vaccination passive ne doivent pas être injectées plus de 7 jours après le début de la vaccination post-exposition. La dose d'IGRH est de 20 UI/kg de poids corporel et celle d'IGRE est de F(ab')₂ de 40 UI/kg de poids corporel. La quantité maximale possible d'IGR du point de vue anatomique (syndrome du compartiment abdominal) doit être administrée à l'endroit ou autour de la plaie ou des plaies. Les IGR restantes feront l'objet d'une injection intramusculaire en un point éloigné du point d'administration du vaccin.

Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

Les vaccins destinés à des interventions de santé publique à grande échelle doivent être conformes aux normes de qualité actuelles de l'OMS;⁷ être sans danger et avoir un impact significatif dans toutes les populations cibles contre la maladie considérée; s'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, pouvoir être facilement adaptés au calendrier de vaccination des programmes nationaux de vaccination de l'enfant; ne pas modifier de façon importante la réponse immunitaire vis-à-vis d'autres vaccins administrés simultanément; avoir une formulation qui permet de surmonter les difficultés techniques habituelles, réfrigération et capacité de conservation par exemple; avoir un prix adapté à différents marchés.

⁹ Quiambao BP et al. Reducing the cost of post-exposure rabies prophylaxis: efficacy of 0.1 ml PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. *Vaccine*, 2005, 23:1709–1714.

¹⁰ Suwansrinon K et al. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101:206–208.

WHO position on rabies vaccines

Post-exposure rabies prophylaxis is recommended for all category II and III contacts with potentially infected animals. Combined active-passive immunization is an optimal strategy that unfortunately is not yet available in all enzootic areas of the world, due to lack of resources. Measures to increase the supply and accessibility of modern high-quality rabies vaccines and immune globulin among the poor segments of affected populations are strongly encouraged.

Despite development towards less expensive CCVs and less vaccine-consuming administration schedules, a few countries are still producing and using NTVs. These vaccines induce more severe adverse reactions and are less immunogenic than modern CCVs. It is therefore imperative that production and use of NTVs be discontinued as soon as possible and replaced by CCVs.

To increase accessibility to post-exposure prophylaxis for the most vulnerable enzootic communities in developing countries, ID multi-site regimens using a fraction of the IM inoculation volume have been developed. In several countries, the introduction of this route for post-exposure prophylaxis has permitted the discontinuation of the local production of NTVs. The potential difficulties in assuring proper ID vaccine delivery emphasize the need for appropriate staff training to ensure correct storage, reconstitution and injection of these vaccines.

Pre-exposure immunization is recommended for all individuals living in or travelling to highly rabies-enzootic areas and for those exposed to rabies by nature of their occupation. WHO encourages further studies on the feasibility, cost-effectiveness and long-term impact of incorporating CCVs in the early immunization programmes of infants and children in communities where surveillance has proven rabies to be a major problem. Studies from Thailand and several other countries in South-East Asia have demonstrated the feasibility, safety and immunogenicity of giving CCVs, either through IM or ID application, even in infants.

The main global source of human exposure can be addressed through methodical rabies vaccination of local dog populations. As demonstrated in industrialized countries and in most of Latin America, elimination of rabies from dog populations significantly reduces human exposure to the disease. Until dog-to-dog transmission of rabies is eliminated, provision of effective, affordable prophylaxis is needed for people in high-risk areas.

In addition to vaccination efforts, the control of rabies in enzootic countries depends on measures such as reduction of stray dogs, compulsory notifications of rabies in man and animals, availability of reliable diagnostic procedures, postmortem confirmation of supposed rabies deaths, and better coordination between all public sectors involved in rabies control. ■

Position de l'OMS concernant les vaccins antirabiques

La prophylaxie antirabique post-exposition est recommandée pour tout contact de catégories II et III avec des animaux potentiellement infectés. La vaccination active-passive associée est une stratégie optimale, malheureusement pas encore disponible dans toutes les zones d'enzootie, faute de ressources. Les mesures visant à accroître l'approvisionnement en vaccins antirabiques modernes et en immunoglobulines antirabiques de qualité et à améliorer l'accès des segments pauvres des populations touchées à ces produits sont vivement encouragées.

Malgré la mise au point de VCC moins coûteux et de schémas d'administration utilisant des quantités moindres de vaccins, quelques pays produisent et utilisent encore des VTN qui provoquent des réactions indésirables plus graves et sont moins immunogènes que les VCC modernes. Il faut donc impérativement abandonner la production et l'utilisation des VTN le plus rapidement possible et les remplacer par des VCC.

Afin d'améliorer l'accès à la prophylaxie post-exposition des communautés d'enzootie les plus vulnérables dans les pays en développement, on a élaboré des schémas d'administration ID en plusieurs points d'une fraction du volume d'inoculation IM. Dans plusieurs pays, l'introduction de la voie ID pour la prophylaxie post-exposition a permis d'abandonner la production locale de VTN. Les difficultés potentielles rencontrées pour assurer l'administration ID des vaccins dans de bonnes conditions font ressortir la nécessité d'une formation appropriée du personnel garantissant la conservation, la reconstitution et l'injection correctes de ces vaccins.

La vaccination avant exposition est recommandée chez tous les individus qui habitent ou qui voyagent dans des zones de forte enzootie rabique ou qui sont exposés au risque de rage en raison de leur profession. L'OMS encourage d'autres études sur la faisabilité, le coût/efficacité et l'impact à long terme de l'introduction des VCC dans les programmes de vaccination précoce du nourrisson et de l'enfant dans les communautés où la surveillance démontre que la rage constitue un problème majeur. Les études effectuées en Thaïlande et dans d'autres pays d'Asie du Sud-Est ont démontré la faisabilité, l'innocuité et l'immunogénicité de l'administration – IM ou ID – des VCC, même chez le nourrisson.

La principale source mondiale d'exposition humaine peut être combattue par une vaccination antirabique méthodique des populations canines locales. Comme l'ont démontré les pays industrialisés et la plupart des pays latino-américains, l'élimination de la rage chez le chien réduit de manière significative l'exposition humaine à la maladie. Tant que la transmission intercanine n'a pas été éliminée, la population des zones à haut risque doit pouvoir compter sur une prophylaxie efficace d'un coût abordable.

En plus des efforts de vaccination, la lutte antirabique dans les pays d'enzootie exige des mesures telles que la réduction du nombre de chiens errants, la déclaration obligatoire des cas de rage humaine et animale, des méthodes diagnostiques fiables, la confirmation par une autopsie de la cause du décès et une meilleure coordination entre tous les services du secteur public concernés par la lutte contre la maladie. ■

Renewal of paid subscriptions

For more than eight decades, the *Weekly Epidemiological Record* has served as an essential instrument for the collation and dissemination of epidemiological data useful in disease surveillance on a global level. Priority is given to diseases or risk factors known to threaten international health.

To ensure that you continue to receive the *Weekly epidemiological record* without interruption, please remember to renew your subscription for 2007, or place a new one. This can be done through your sales agent. For countries without appointed sales agents, please write to: World Health Organization, WHO Press, 1211 Geneva 27, Switzerland. Fax: (+41 22) 791 48 57; e-mail: bookorders@who.int. For existing subscribers, please include your subscriber identification number from the mailing label. For online subscriptions, please use <http://www.who.int/bookorders/anglais/subscription1.jsp?sesslan=1>

Please find below the annual subscription rates:

Standard rate

Sw.fr. 346.--/US\$ 311.00 Economy mail

Sw.fr. 355.--/US\$ 319.00 Priority mail

Developing country price

Sw.fr. 197.--/US\$ 177.00 Economy mail

Sw.fr. 206.--/US\$ 185.00 Priority mail

A copy of *International travel and health 2008* is included as part of the subscription. ■

Influenza

During weeks 46–47, the level of overall influenza activity in the world remained low. Only sporadic activity was observed in some countries of the northern hemisphere where Belgium, the Islamic Republic of Iran, Norway and Switzerland detected influenza A for the first time in the 2007–2008 winter season.

Japan.¹ A regional outbreak of influenza A (H1N1) was reported.

United States of America.¹ A slight increase in the level of influenza activity was observed in weeks 46 and 47, with 3 states reporting localized activity. Of all samples tested, 2.8 % were positive for influenza, predominantly influenza A.

During weeks 46–47, sporadic influenza activity was detected in Belgium (B), Bulgaria (H1), Canada (A, B), China (B predominant, H3), Denmark (B), France (A), Hong Kong Special Administrative Region of China (A, B), Islamic Republic of Iran (H1, B), Republic of Korea (H1), Madagascar (H1), Mexico (A), Norway (A, B), Poland (A, B), Russian Federation (B predominant, H1, H3), Sri Lanka (A), Switzerland (A, B) and United Kingdom (H1).¹

Croatia, Italy,¹ Latvia,¹ Luxembourg, Mongolia,¹ Panama,¹ Portugal,¹ Romania,¹ Slovenia,¹ Spain,¹ Tunisia¹ and Ukraine¹ reported no influenza activity.

¹ See No. 47, 2007, p. 416.

Renouvellement des abonnements payants

Depuis plus de 80 ans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* a servi comme instrument essentiel de collecte et de diffusion de données épidémiologiques utiles pour la surveillance des maladies sur le plan mondial. La priorité est donnée aux maladies ou facteurs de risque qui menacent la santé sur le plan international.

Pour continuer de recevoir sans interruption le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* en 2007, merci de ne pas oublier de renouveler votre abonnement ou de souscrire pour la première fois. Cela peut être fait par votre dépositaire. Pour les pays où aucun dépositaire n'a été désigné, veuillez écrire à l'Organisation mondiale de la Santé, Editions OMS, 1211 Genève 27, Suisse. Fax : (+41 22) 791 48 57; courriel: bookorders@who.int. Pour les personnes déjà abonnées, merci de ne pas oublier de préciser le numéro d'abonnement figurant sur l'étiquette d'expédition. Enfin, pour les abonnements en ligne, merci de vous rendre sur <http://www.who.int/bookorders/francais/subscription2.jsp?sesslan=2>

Veuillez trouver ci-dessous les prix des abonnements annuels :

Prix standard

CHF. 346.--/US\$ 311.00 Envoi économique

CHF. 355.--/US\$ 319.00 Envoi prioritaire

Prix pour les pays en développement

CHF. 197.--/US\$ 177.00 Envoi économique

CHF. 206.--/US\$ 185.00 Envoi prioritaire

Cet abonnement comprend également un exemplaire de *Voyages internationaux et santé 2008*. ■

Grippe

D'une manière générale, le niveau d'activité grippale est resté faible entre les semaines 46 à 47, avec seulement une activité sporadique observée dans certains pays de l'hémisphère nord où, pour la première fois de l'hiver 2007–2008, des virus grippaux de type A ont été dépistés en Belgique, en République islamique d'Iran, en Norvège et en Suisse.

Japon.¹ Une flambée de grippe A (H1N1) a été signalée au niveau régional.

Etats-Unis d'Amérique.¹ On a observé une légère augmentation de l'activité grippale au cours des semaines 46 et 47, avec 3 états signalant une activité localisée. Sur tous les échantillons testés, 2,8% se sont révélés positifs à la grippe, principalement la grippe de type A.

Au cours des semaines 46 à 47, une activité grippale sporadique a été détectée en Belgique (B), en Bulgarie (H1), au Canada (A, B), en Chine (virus B prédominant, H3), au Danemark (B), en Fédération de Russie (virus B prédominant, H1, H3), en France (A), à Hong Kong Région administrative spéciale de la Chine (A, B), à Madagascar (H1), au Mexique (A), en Norvège (A,B) en Pologne (A, B), en République de Corée (H1), en République islamique d'Iran (H1), au Royaume-Uni (H1), au Sri Lanka (A) et en Suisse (A, B).¹

La Croatie, l'Espagne,¹ l'Italie,¹ la Lettonie,¹ le Luxembourg, la Mongolie,¹ le Panama,¹ le Portugal,¹ la Roumanie,¹ la Slovaquie,¹ la Tunisie¹ et l'Ukraine¹ n'ont signalé aucune activité grippale.

¹ Voir N° 47, 2007, p. 416.