

Prophylaxie post exposition et vaccination pré exposition: nouvelles recommandations

Hervé Bourhy et Perrine Parize

Unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie

Centre national de référence de la rage

Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage

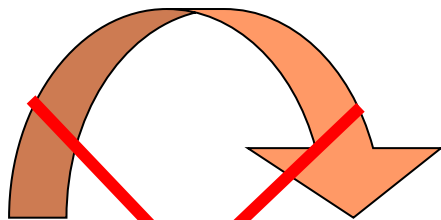
Institut Pasteur, Paris, France

Hervé Bourhy: déclaration d'intérêts de 2014 à 2018

- **Intérêts financiers : Aucun**
- **Liens durables ou permanents : Aucun**
- **Interventions ponctuelles : Aucune**
- **Intérêts indirects :**
 - US PROVISIONAL APPLICATION NO. 62/569,231: PHATAZILONE DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT AND THE PREVENTION OF RABIES (06/10/2017 à aujourd'hui)
Intéressement : Non
Rémunération : aucune
 - PCT/EP2014/003076 18/11/2014 "ANTIBODIES THAT POTENTIALLY NEUTRALIZE RABIES VIRUS AND OTHER LYSSAVIRUSES AND USES THEREOF", HUMABS BIOMED SA. (11/2014 à aujourd'hui)
Intéressement : Non
Rémunération : aucune

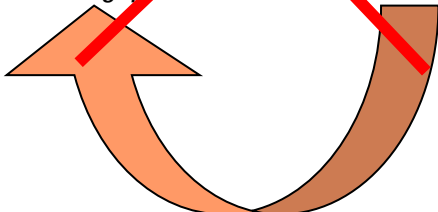
Comment changer de paradigme ?

Priorités régionales et nationales basées sur l'importance des données



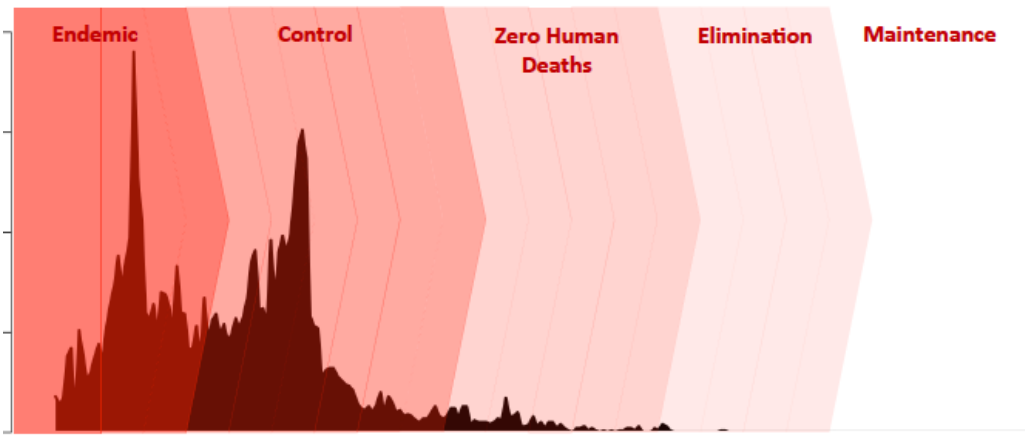
Faiblesse et manque de fiabilité des données épidémiologiques

Priorité faible en matière de recherche et de contrôle



Le cercle vicieux de la négligence

Manque d'intérêt



Mobilisation des organisations internationales

WHO Rabies Expert Consultation meeting
Bangkok, Thailand,
26-28 April 2017

...

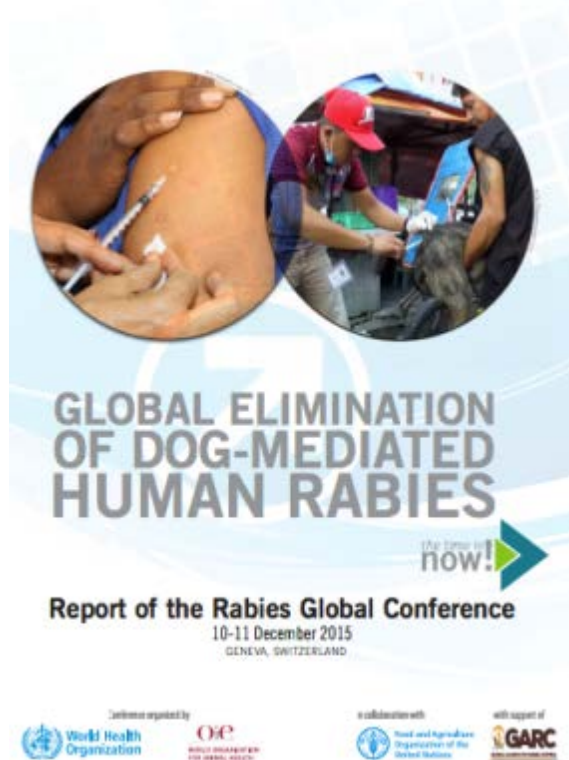
SAGE meetings > Oct 2017

http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/

...

Publications en 2018

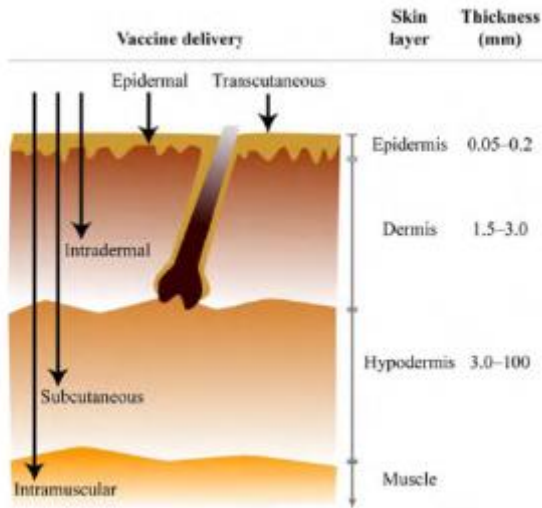
WHO Expert Consultation TRS 1012
WHO Position paper (Vaccine, 2018)



Contrôle et élimination de la rage humaine en 2030



La voie intradermique (ID)



Le flacon ouvert doit être utilisé dans les 8 heures qui suivent



Microinjecteur prérempli

0,1 ml



Est-il possible d'abréger les schémas de PrEP et de PEP et de réduire leur coût en utilisant la voie ID?

Données sur les vaccins antirabiques en ID

Immunogénicité de la voie d'ID

>> 299 publications (1997-2017), dont 38 études retenues

- Les vaccins administrés par voie ID se sont révélés hautement immunogènes, quelle que soit leur teneur en UI par dose IM.
- En PPE, La voie ID au moins aussi immunogène que la voie IM

Efficacité de la vaccination ID

>> 227 publications (2007-2017) (survie après exposition)

- les vaccins administrés par ID sont aussi efficaces que les vaccins administrés par IM (36000 patients).
- Les recommandations actuelles, ($\geq 2,5$ UI / mL par dose IM et un volume de 0,1 mL par dose ID) correspondent à une recommandation de $\geq 0,25$ UI par dose ID.

La vaccination en pré-exposition (PrEP)

La PrEP protège en cas:

- d'expositions passées inaperçues ou non rapportées
- de délai prévisible important avant la PPE

La PrEP est généralement pertinente pour:

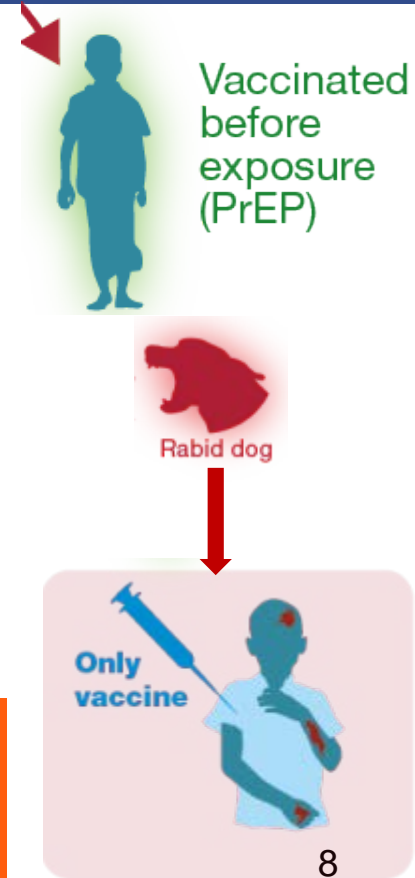
- Exposés professionnellement
- Populations ayant un accès limité aux soins de santé dans les zones endémiques très isolées
- Médecine du voyage

La PrEP simplifie la prophylaxie post-exposition (PPE)

- 2 visites au lieu de 3 ou 4
- Pas d'immunoglobulines nécessaires

WHO Expert Consultation on Rabies – 3rd report – 2018

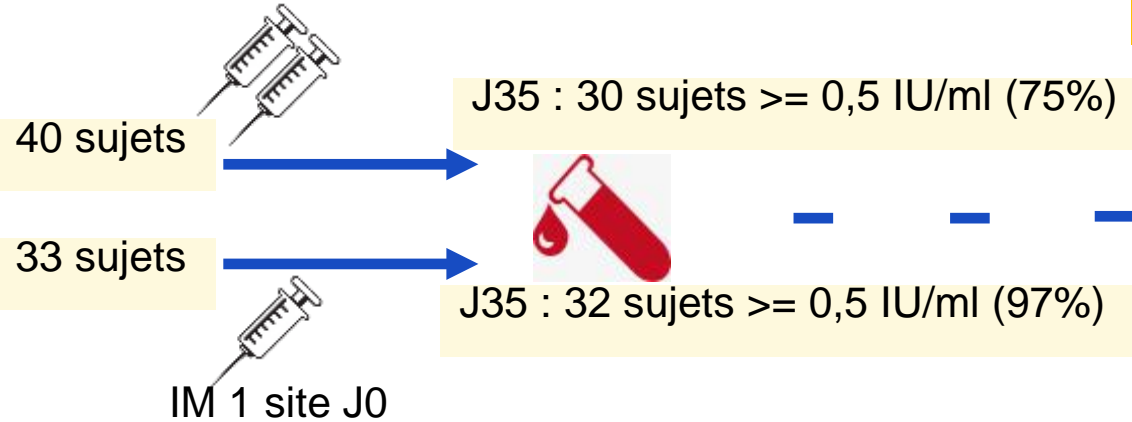
- Analyse des données récentes de la littérature
- Proposition de schémas accélérés de PrEP (ex: voie ID)



PrEP en 1 visite

● Khawplod ID 2 sites J0 (Vaccine 2012)

18-45 ans, étudiants vet et travailleurs unité rage - Bangkok



Booster à 1 an

100% de répondeurs post booster

Sérologie J7-14

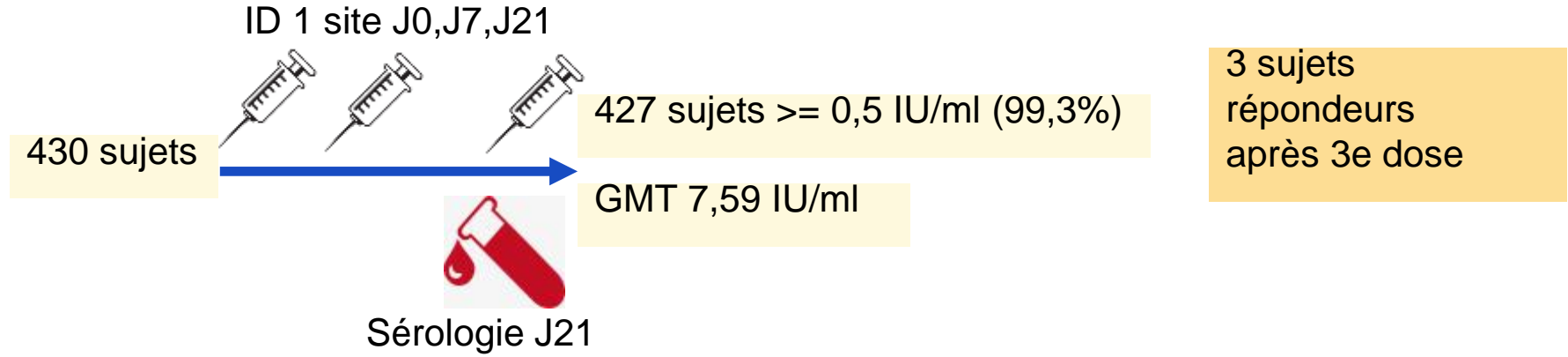
● Suandork IM 1 site J0 (Asian Biomed 2007)

22-25 ans, étudiants med, Bangkok



PrEP en 2 visites/1 site ID

De Pijper et al. Travel Med and ID. 2018



- Population non représentative des voyageurs : Militaires hollandais : 419 hommes, âge médian 23 ans (18;48), en bonne santé
- Etude uniquement du titre post primo vaccination précoce, pas d'étude post booster (simulation PPE)

PrEP en 2 visites/2 sites ID, 7 jours

Mills et al. J Travel Med. 2011

ID 2 sites J0,J7 + 1 site J21

420 sujets



J21: 397 sujets $\geq 0,5$ IU/ml (94,5%)

23 sujets non répondeurs (dont 10 > 50 ans)
Parmi lesquels 16 répondeurs après 5e dose



Sérologie J21



Sérologie J28

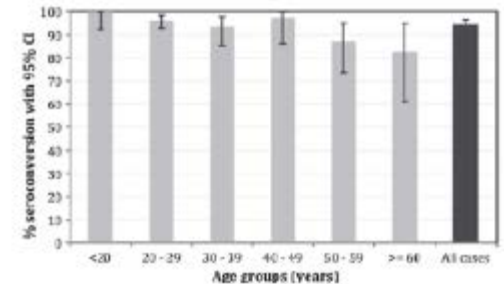
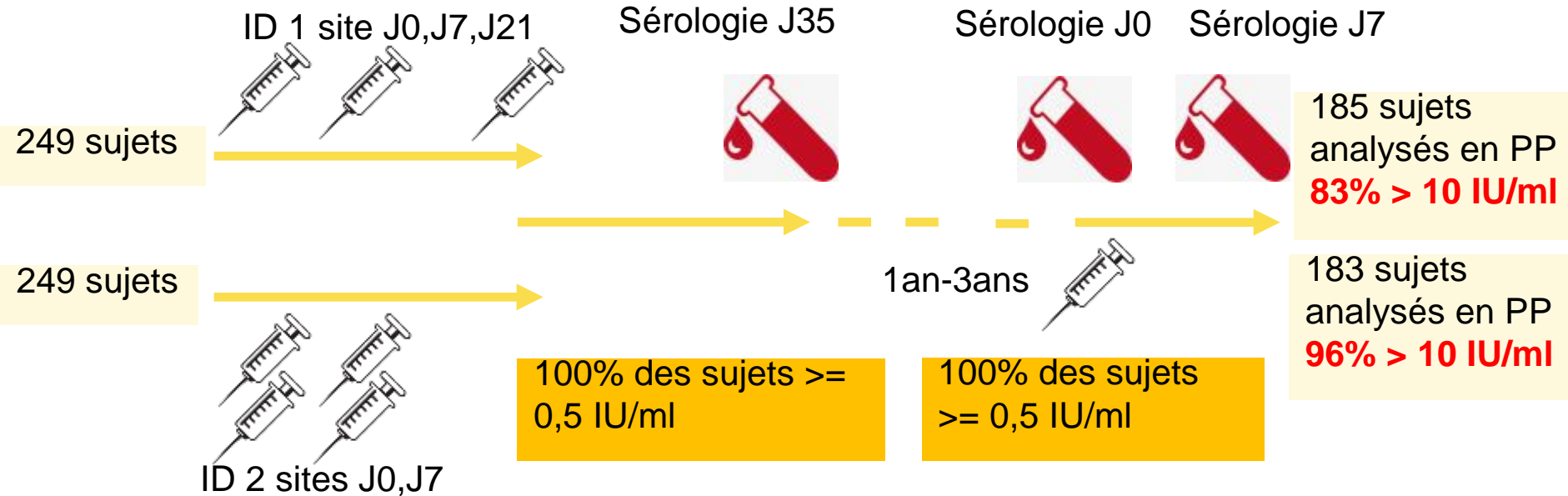


Figure 2 Seroconversion rates in different age groups.

- Population de voyageurs australiens: 46% hommes, âge médian 32,4 ans (10;65)
- Sérologies réalisées en ELISA (PLATELIA RABIES II ELISA)

PrEP en 2 visites/2 sites ID, 7 jours

Soentjens et al. CID. 2019



- Militaires belges, 20 femmes, âge médian 28 ans (23;35), en bonne santé

PrEP - Meta-analyse: réponse post booster

Langedijk et al. CID. 2018

- 18 études publiées entre 1993 et 2014 : 1955 sujets
 - 10 IM
 - 8 ID
- 100 % > 0,5 UI/ml : excellente réponse post-booster
 - Y compris pour les schémas de primo-vaccination accélérés (1 ou 2 visites)
 - Y compris pour booster tardif (max 32 ans après primo)

PrEP: recommandation OMS 2018

Recommandations

- Personnes à haut risque d'exposition à la rage ou aux lyssavirus de chauves-souris en raison de leur activité, voyages ou résidence dans pays endémique avec un accès limité à la PPE.
- Pas de CI à la PrEP
- 2 visites:
 - ID: 2xJ0 et 2xJ7
 - IM: 1xJ0 et 1xJ7

Situations particulières



Schéma en 1 visite : (ID: 2 doses; IM: 1 dose)

- PPE complète avec RIG si besoin en cas d'exposition

PrEP chez l'immunodéprimé

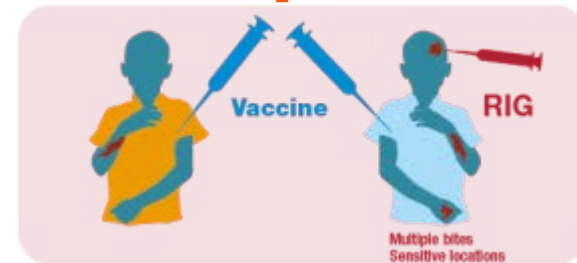
- 3 visites IM ou ID (2 doses)
ou
- 2 visites IM ou ID (2 doses) avec contrôle sérologique
- PPE complète avec RIG si besoin en cas d'exposition

Analyse critique du CNR/CCOMS Rage

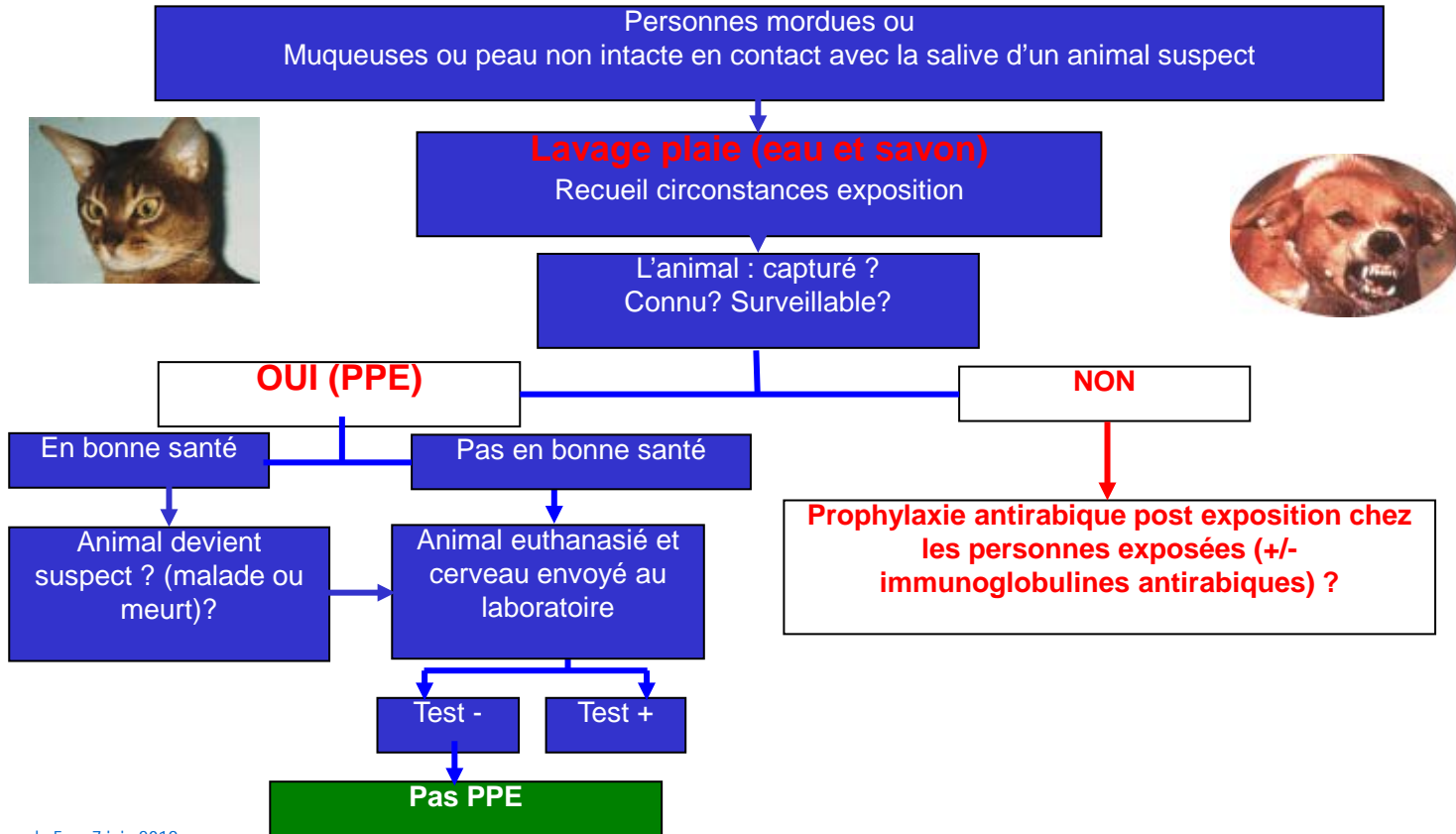
- Données fiables pour l'utilisation du schéma réduit de PrEP par voie ID chez l'adulte
- Manque de données et suggestions pour de futures études :
 - Schéma IM 2 doses J0,J7
 - Persistance des Ac neutralisants après primo-vaccination chez l'enfant < 5-7 ans
 - Immunogénicité du schéma accéléré chez le sujet > 50 ans

Prophylaxie post-exposition (PPE)

- **Catégorie I:** toucher ou nourrir les animaux, léchage sur la peau intacte (pas considérée comme exposition);
- **Catégorie II:** de peau non couverte, égratignures mineures ou abrasions sans saignement;
- **Catégorie III:** Morsures ou égratignures transdermiques simples ou multiples, contamination de la membrane muqueuse avec de la salive, léchage sur peau lésée, contact direct avec les chauves-souris.



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



PEP: 1-semaine, 2-site ID, protocole 'IPC' (2-2-2-0-0)

1/ Suivi rétrospectif

(3318 PPE à l'IPC, > 6mois et autopsie verbale)

1739 Patients mordus par des chiens enragés (confirmés)

- 1 591 patients: 4 visites ou plus de deux doses ID de PVRV +/- eRIG: deux cas de rage probable (99,87% de survie)
- 129 personnes: trois visites +/- eRIG: un décès (99,22% de survie)
- (Les trois décès ont été discutés avec des experts internationaux et attribués à des déviations du protocole)

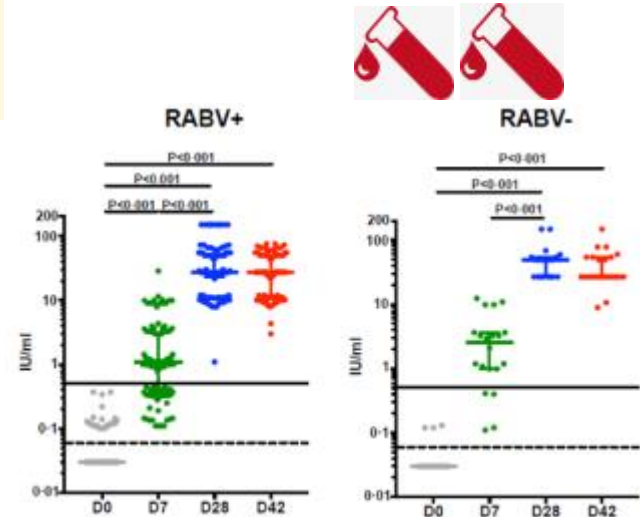
1066 Patients mordus par des chiens suspects (non testés)

- 155 patients: seulement trois visites (100% de survie)
- 904 patients: au moins quatre visites (100% de survie)

2/ Etude prospective (2016-2017: 105 patients)

116 sujets
mordus par chien
enragé (confirmé)
+ eRIG

20 sujets
mordus par chien
négatif



Pas d'effet lié à
l'âge et à
l'administration
d'eRIG

(Cantaert et al., Lancet ID, sous presse)

Changement de la voie d'administration (IM ou ID) au cours de la PPE (SAGE)

1. Des changements dans le produit vaccinal contre la rage et / ou la voie d'administration au cours de la même PPE sont acceptables dans des circonstances inévitables pour promouvoir l'achèvement de la PPE (qui sauve des vies).
2. Il n'y a aucune preuve que le redémarrage de la PPE soit nécessaire après le changement de produit ou de voie d'administration.
3. Le calendrier de la nouvelle voie d'administration devrait être adopté après le changement de route.

Changement ID > IM possible!

Pourquoi des immunoglobulines antirabiques (RIG)?

Résultat obtenus à l'Institut Pasteur de Téhéran (Nov. 1963-Nov. 1973)

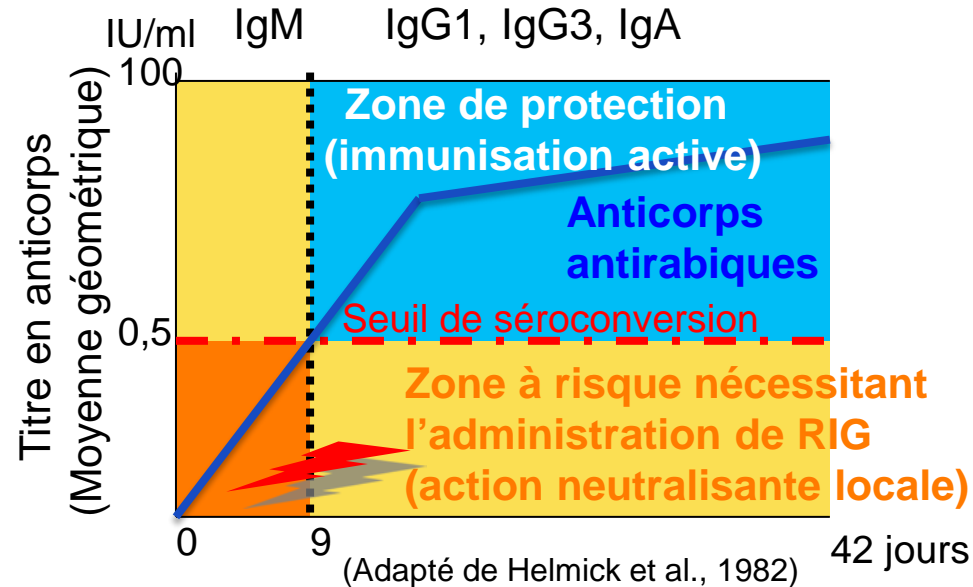
D'après Sabeti, La revue de Médecine, 1975

Immunothérapie antirabique passive	Nombre de sujets traités (morsure par des animaux enragés)	Nombre de décès
Oui	3151	17*
Non	147	36

•10 mises en traitement tardives (5-30 j après morsure) avec parfois blessures suturées



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



Les RIG en pratique (SAGE + OMS)

1. Si RIG ne sont pas disponibles ou abordables, un protocole complet de PPE est indiqué.
2. Si PPE antérieure (équivalente à un protocole de PrEP), les RIG ne sont pas indiquées.
3. Dose maximale recommandée de RIG doit être calculée (20 UI / kg de poids corporel de HRIG ou 40 UI / kg de poids corporel pour les eRIG (ex: F (ab ') 2).
4. RIG injectées autour de la plaie (pas à distance). Pour les plaies importantes, diluer avec une solution saline tamponnée physiologique pour assurer une meilleure couverture des plaies
5. En cas de pénurie ou d'inaccessibilité des RIG, **les groupes suivants doivent être priorités:**

Catégorie III:

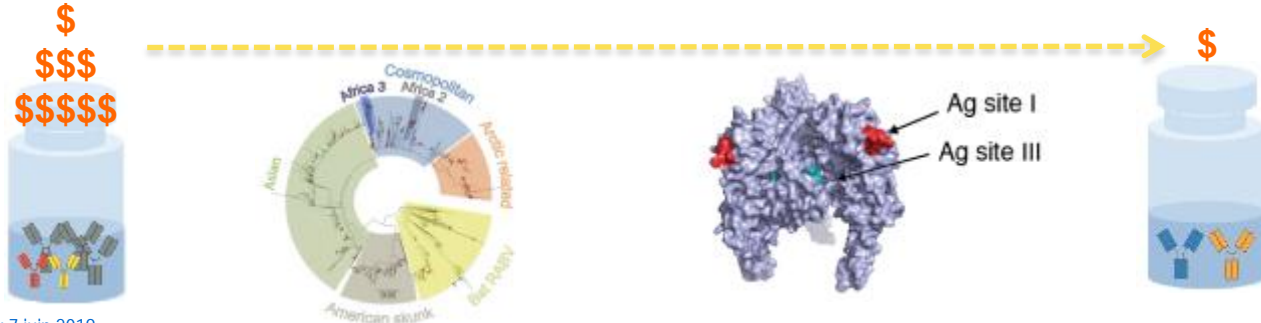
- Piqûres multiples, blessures profondes
- Parties du corps hautement innervées, comme la tête, le cou, les mains, les organes génitaux
- Patients immunodéprimés
- Historique d'exposition à un animal correspondant à un cas probable ou confirmé de rage.

Une morsure ou une égratignure ou l'exposition d'une muqueuse à une chauve-souris qui peut être vérifiée



Les anticorps monoclonaux en remplacement des RIG

1. Les anticorps monoclonaux (mAbs) offrent la possibilité d'améliorer l'accès aux RIG
 - Un produit a démontré sa sécurité et sa biodisponibilité dans un essai clinique de phase II
2. Les cocktails utilisant deux mAb ou plus agissant en synergie montrent une efficacité plus élevée et un spectre plus large de neutralisation
 - Idéalement, la production de mAb devrait viser à être abordable et inclure deux mAb ou plus avec des epitopes non chevauchants.
 - Recommandation: tenir un registre pour surveiller l'utilisation clinique et les résultats des produits à base d'anticorps monoclonaux.



Recommandations sur les protocoles PPE modifiés par rapport aux protocoles PPE actuels pour des groupes à risque spécifiques de patients exposés à la rage (SAGE)

1. Les vaccins antirabiques et les RIG sont *sûrs et efficaces chez les femmes enceintes* et devraient être administrés selon l'un ou l'autre des schémas thérapeutiques recommandés.
2. *Personnes immunodéprimées* (ex. VIH / sida non géré): une série complète de *PPE avec RIG* est recommandée dans les deux types d'expositions, catégorie II et III, même chez ceux qui ont déjà reçu une série complète de PPE. Si possible, *une sérologie* et / ou une consultation avec un spécialiste sont conseillées.
3. Les *expositions aux chauves-souris* (ex. morsures ou égratignures transdermiques uniques ou multiples, léchage sur peau éraflée, contamination des muqueuses par la salive, égratignure de la peau non couverte et éraflures ou abrasions mineures sans saignement) doivent être traitées comme des expositions de catégorie III: *PPE + RIG*.

HAS: recommandations, septembre 2018

- PPE des personnes exposées à la rage par les vaccins Rabipur® et Pasteur® :
 - par voie ID (situation hors-AMM en France),
 - par voie IM
- la vaccination en centre antirabique présente de multiples intérêts
 - sécurité attendue de l'administration intradermique en centre antirabique des vaccins,
 - par des professionnels de santé expérimentés dans la vaccination contre la rage
- Conformément aux schémas préconisés par l'OMS, la vaccination par voie ID en PPE sera réalisée
 - par injection ID en 2 sites aux jours 0, 3 et 7
 - Une dose ID correspond à 0,1 ml de vaccin antirabique. L'utilisation de seringues compatibles avec ce dosage est préconisée temporairement, dans l'attente de la mise à disposition par les firmes pharmaceutiques de présentations vaccinales adaptées.

HAS: recommandations, septembre 2018 (suite)

- Les personnes exposées ou réexposées à la rage qui ont déjà reçu une PrEP, une PEP complète ou arrêtée après au moins deux doses de vaccin devraient recevoir :
 - une injection ID en 1 site à J0 et J3 ou
 - l'administration en 4 sites ID à J0
- La HAS recommande également la mise en place d'un dispositif de **pharmacovigilance** renforcé
- La HAS encourage, par ailleurs, les laboratoires commercialisant les vaccins en France à déposer, auprès des autorités compétentes, une **demande de modification d'AMM** visant à autoriser l'administration par voie intradermique, selon les schémas vaccinaux recommandés par l'OMS sur le territoire français

Conclusion: de nombreux protocoles disponibles...

PrEP		JO	J3	J7	J14	J21
	IM	1x	/	1x	/	/
	ID	2x	/	2x	/	/
PEP		JO	J3	J7	J14	J21
	IM Zagreb	2x	/	1x	/	1x
	IM Essen	1x	1x	1x	1x	/
	ID IPC	2x	2x	2x	/	/
Rappel		JO	J3	J7	J14	J21
	IM	1x	1x	/	/	/
	ID	1x	1x	/	/	/
	ID	4x	/	/	/	/

(Nouveaux protocoles)



Tous ensemble pour lutter
contre la rage

Merci

Institut Pasteur

Simon Bonas
Pascal Cozette
Laurent Dacheux
Malika Jellaoui
Lauriane Kergoat
Perrine Parize

Simon Cauchemez

INSERM U1153
Hôpital Saint-Louis

Jean-Yves Mary

**Institut Pasteur
du Cambodge**

Laurence Borand
Tineke Cantaert
Philippe Dussard
Sotheary In
Chanty Leng
Sowath Ly
Arnaud Tarantola

