

CCDR  RMTTC

1 June 2005 • Volume 31 • ACS-5

le 1<sup>er</sup> juin 2005 • Volume 31 • DCC-5

ISSN 1188-4169

**An Advisory Committee Statement (ACS)****National Advisory Committee on Immunization (NACI)\*†  
UPDATE ON RABIES VACCINES****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

**Introduction**

Since the publication of the 6<sup>th</sup> edition of the Canadian Immunization Guide<sup>(1)</sup>, a new rabies vaccine (RabAvert<sup>®</sup>, Chiron Corporation) has been approved for use in Canada. While the two approved vaccines (Imovax<sup>®</sup> and RabAvert<sup>®</sup>) both protect against rabies, they differ in their composition. The recommendations in this statement focus on the new vaccine, interchangeability of the currently approved products, and intradermal vaccine administration. They are based on currently available scientific data and the experiences of other countries. For more

**\*Members:** Dr. M. Naus (Chairperson), Dr. T. Tam (Executive Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Dr. J. Embree, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. P. Orr, Dr. M.N. Primeau, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky, Ms. A. Zierler.

**Liaison Representatives:** S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. L. Chapman (CDC), Dr. A. Gruslin (SOGC), A. Honish (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. M. Salvadori (AMMI Canada), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. S. Deeks (CIDPC), Dr. H. Rode (BREC), Dr. M. Lem (FNIHB), Dr. M. Tepper (DND).

**Acknowledgement:** NACI greatly acknowledges the assistance of Drs. Humaira Khan, Lindy Samson and Shelley Deeks in preparation of this statement.

†This statement was approved by NACI and the Public Health Agency of Canada.

**Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)****Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)\*†  
MISE À JOUR SUR LES VACCINS ANTIRABIQUES****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants du vaccin au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité lorsqu'il est utilisé selon la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

**Introduction**

Depuis la parution de la 6<sup>e</sup> édition du Guide canadien d'immunisation<sup>(1)</sup>, on a approuvé l'utilisation d'un nouveau vaccin antirabique au Canada, soit le vaccin RabAvert<sup>MD</sup> de la société Chiron. Bien que les deux vaccins actuellement approuvés (Imovax<sup>MD</sup> et RabAvert<sup>MD</sup>) offrent une protection contre la rage, leur composition diffère. Les recommandations énoncées dans la présente déclaration portent sur le nouveau vaccin, sur l'interchangeabilité des produits actuellement approuvés et sur la vaccination par voie intradermique. Les recommandations sont fondées sur les données scientifiques actuelles et sur l'expérience de divers pays. Pour des

**\*Membres :** D<sup>re</sup> M. Naus (présidente), D<sup>re</sup> T. Tam (secrétaire administrative), D<sup>r</sup> I. Bowmer, D<sup>r</sup> S. Dobson, D<sup>r</sup> B. Duval, D<sup>r</sup> J. Embree, M<sup>me</sup> A. Hanrahan, D<sup>r</sup> J. Langley, D<sup>r</sup> A. McGeer, D<sup>r</sup> P. Orr, D<sup>r</sup> M.-N. Primeau, D<sup>r</sup> B. Tan, M<sup>me</sup> B. Warshawsky, M<sup>me</sup> A. Zierler.

**Agents de liaison :** S. Callery (CHICA), D<sup>r</sup> J. Carsley (ACSP), D<sup>r</sup> L. Chapman (CDC), D<sup>r</sup> A. Gruslin (SOGC), M. A. Honish (CNCI), D<sup>r</sup> B. Larke (CMHC), D<sup>r</sup> B. Law (CCEC), D<sup>r</sup> M. Salvadori (SCMI Canada), D<sup>r</sup> S. Rechner (CMFC), D<sup>r</sup> J. Salzman (CCMTMV), D<sup>r</sup> L. Samson (SCP), D<sup>r</sup> D. Scheifele (CAIRE).

**Membres d'office :** D<sup>r</sup> S. Deeks (CPCMI), D<sup>r</sup> H. Rode (CEPBR), D<sup>r</sup> M. Lem (DGSPNI), D<sup>r</sup> M. Tepper (MDN).

**Remerciements :** Le CCNI tient à remercier les docteurs Hamaira Khan, Lindy Samson et Shelley Deeks pour leur contribution à cet énoncé.

† Cette déclaration a été approuvée par le CCNI et l'Agence de santé publique du Canada.

detailed information related to the use of rabies vaccines, the epidemiology of rabies in Canada, and use of rabies vaccine in international travellers, readers are referred to the 6<sup>th</sup> edition of the Canadian Immunization Guide, 2002<sup>(1)</sup>, the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) statement on travellers and rabies vaccine<sup>(2)</sup>, and the most recent rabies surveillance report<sup>(3)</sup>.

### RabAvert®

RabAvert®<sup>®</sup>, manufactured by Chiron Corporation, is a sterile, freeze-dried vaccine produced by growing the fixed-virus strain Flury low egg passage (LEP) in primary cultures of chicken fibroblasts. The virus is inactivated with beta-propiolactone and processed by zonal centrifugation. It is lyophilized after the addition of buffered polygeline (processed bovine gelatin) and potassium glutamate as a stabilizer solution. The reconstituted vaccine contains polygeline, human serum albumin (< 0.3 mg), potassium glutamate, and sodium EDTA, as well as traces of bovine serum (which originates from source countries known to be free of bovine spongiform encephalopathy), chicken protein, ovalbumin (< 3 ng), neomycin, chlortetracycline, and amphotericin B. The vaccine has no preservative. Sterile diluent for RabAvert® is supplied for reconstitution. The reconstituted vaccine is a clear to slightly opaque colourless solution. The potency of one dose (1.0 mL) is at least 2.5 IU of rabies antigen. RabAvert® is approved for intramuscular use in Canada. It should be stored, protected from light, at 2°C to 8°C.

The dosage schedule for RabAvert® is similar to that of Imovax® Rabies. For pre-exposure immunization, three 1.0 mL doses of RabAvert® should be given intramuscularly (deltoid muscle or the anterolateral upper thigh in infants) on days 0, 7, and 21. For post-exposure prophylaxis of previously unimmunized individuals, five 1.0 mL doses of RabAvert® should be given on days 0, 3, 7, 14, and 28 by the intramuscular route (deltoid muscle or the anterolateral upper thigh in infants), in conjunction with rabies immune globulin (RIG) administered once on the first day (day 0). For post-exposure prophylaxis of previously immunized individuals, two 1.0 mL doses of RabAvert® should be given intramuscularly (deltoid muscle or the anterolateral upper thigh in infants) on days 0 and 3, without RIG. Readers are referred to the Canadian Immunization Guide, 2002<sup>(1)</sup>, for further details.

Local reactions commonly reported (i.e. > 10% of recipients) after RabAvert® administration consist of pain, tenderness, and induration at the injection site, which last for 2 to 3 days<sup>(4,6)</sup>. Other local reactions, including erythema, itching, and swelling, have also been reported<sup>(5,6)</sup>. Systemic reactions are generally less common (i.e. 1% to 10% of recipients) and may consist of malaise, myalgia, arthralgia, headache, and fever<sup>(7)</sup>. Lymphadenopathy, nausea, and rash have been reported occasionally<sup>(5,6,8)</sup>. Temporally associated neurologic and anaphylactic events have been very rarely reported following the administration of RabAvert®.

As rabies is a fatal disease, any contraindication to vaccine should be carefully re-considered before withholding post-exposure immunization. Although not contraindicated in pregnant and nursing women, it may be prudent to delay pre-exposure immunization in such women unless there is a substantial risk of exposure. Persons with a history of hypersensitivity to the vaccine or

renseignements détaillés sur l'utilisation des vaccins antirabiques, sur l'épidémiologie de la rage au Canada et sur l'utilisation de vaccins antirabiques chez les voyageurs internationaux, se reporter à la 6<sup>e</sup> édition du Guide canadien d'immunisation (2002)<sup>(1)</sup>, à la déclaration du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) relative aux voyageurs et au vaccin contre la rage<sup>(2)</sup> ainsi qu'au rapport le plus récent sur la surveillance de la rage<sup>(3)</sup>.

### RabAvert<sup>MD</sup>

Le vaccin RabAvert<sup>MD</sup> de la société Chiron est un vaccin lyophilisé stérile obtenu par culture de la souche de virus fixe Flury LEP (low egg passage) sur des fibroblastes primaires de poulet. Le virus est inactivé à l'aide de la bêta-propiolactone, puis soumis à une centrifugation zonale. On ajoute ensuite de la polygeline tamponnée (gélatine transformée d'origine bovine) ainsi qu'une solution stabilisatrice de glutamate de potassium et on lyophilise le tout. Le vaccin reconstitué contient de la polygeline, de l'albumine sérique humaine (< 0,3 mg), du glutamate de potassium et de l'EDTA sodique, de même que des traces de sérum bovin (provenant de pays que l'on sait indemnes d'encéphalopathie spongiforme bovine), de protéines de poulet, d'ovalbumine (< 3 ng), de néomycine, de chlortétracycline et d'amphotéricine B. Le vaccin ne contient aucun agent de conservation. Un diluant stérile est fourni pour reconstituer le vaccin. Une fois reconstitué, le vaccin se présente comme une solution incolore allant de claire à légèrement opaque. Le niveau d'activité d'une dose (1,0 mL) est d'au moins 2,5 UI d'antigènes du virus rabique. Au Canada, le vaccin RabAvert<sup>MD</sup> est approuvé en vue d'une administration par voie intramusculaire. Le vaccin doit être conservé à l'abri de la lumière, entre 2 °C et 8 °C.

Le calendrier d'immunisation associé au vaccin RabAvert<sup>MD</sup> est semblable à celui du vaccin Imovax<sup>MD</sup> Rage. Dans le cadre d'une immunisation pré-exposition, il faut administrer trois doses de 1,0 mL de RabAvert<sup>MD</sup> par voie intramusculaire (dans le deltoïde ou, chez les nourrissons, la partie supérieure de la face antérolatérale de la cuisse), soit une injection aux jours 0, 7 et 21. À des fins de prophylaxie post-exposition chez des personnes n'ayant jamais été immunisées, il faut administrer cinq doses de 1,0 mL de RabAvert<sup>MD</sup> par voie intramusculaire (dans le deltoïde ou, chez les nourrissons, le tiers supérieur antérolatéral de la cuisse), soit une injection aux jours 0, 3, 7, 14 et 28, et administrer des immunoglobulines antirabiques (RIG) une seule fois le premier jour (jour 0). En ce qui concerne la prophylaxie post-exposition de personnes ayant déjà été immunisées, il convient d'administrer deux doses de 1,0 mL de RabAvert<sup>MD</sup> par voie intramusculaire (dans le deltoïde ou, chez les enfants, le tiers supérieur antérolatéral de la cuisse), soit une injection aux jours 0 et 3, sans RIG. Se reporter au Guide canadien d'immunisation (2002)<sup>(1)</sup> pour de plus amples renseignements.

Au nombre des réactions locales habituellement signalées après l'administration de RabAvert<sup>MD</sup> (> 10 % des vaccinés), on compte de la douleur, de la sensibilité et une induration au point d'injection, qui durent habituellement 2 à 3 jours<sup>(4,6)</sup>. D'autres réactions locales ont aussi été signalées, dont un érythème, des démangeaisons et un œdème<sup>(5,6)</sup>. Les réactions systémiques, tels un malaise, une myalgie, une arthralgie, des céphalées ou de la fièvre, sont généralement moins fréquentes (1 % à 10 % des vaccinés)<sup>(7)</sup>. Quelques cas de lymphadénopathie, de nausée et d'éruptions cutanées ont été signalés<sup>(5,6,8)</sup>. On a très rarement fait état de réactions neurologiques ou anaphylactiques associées sur le plan temporel à l'administration de RabAvert<sup>MD</sup>.

La rage étant une maladie fatale, il faut bien re-évaluer la situation lorsqu'il y a une occasion de vacciner suite à une exposition, malgré la présence d'une contre-indication. Bien que le vaccin ne soit pas contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes, il pourrait être plus prudent, chez ces femmes, de retarder l'immunisation pré-exposition, sauf en cas de risque important d'exposition. Les personnes ayant des antécédents d'hyper-sensibilité au

any of its components should not be given the vaccine for pre-exposure immunization. Persons with egg allergies are not necessarily at increased risk of a hypersensitivity reaction to RabAvert®. However, for pre-exposure vaccination, the vaccine should not be given to persons with a history of severe hypersensitivity reactions to egg or egg products. If an alternative vaccine is not available, post-exposure prophylaxis should be administered with strict medical monitoring. Facilities for emergency treatment of anaphylactic reaction should be available.

Corticosteroids, immunosuppressive agents, and immunosuppressive illnesses may interfere with the antibody response. Upon completion of a post-exposure course of vaccine in these populations, antibody titres should be determined to ensure that an acceptable level has been achieved<sup>(9)</sup>. Antibody titre determination may also be advisable after pre-exposure immunization in these populations<sup>(1)</sup>. Neutralizing antibodies develop 7 days after immunization and persist for at least 2 years. The Canadian National Reference Service for Rabies Serology considers an acceptable antibody response to be a titre of  $\geq 0.5$  IU/mL by the rapid fluorescent-focus inhibition test. Those with inadequate titres should be given a booster dose of RabAvert®.

### General principles of vaccine interchangeability

Vaccine interchangeability should be considered when a new vaccine is approved, in situations of vaccine shortages or if an individual is immunized outside of Canada with a product not approved for use in Canada. When vaccines are examined for potential interchangeability, factors including indications for use, safety, reactogenicity, immunogenicity, and efficacy should be taken into account. Different production methods, antigen concentrations, stabilizers and preservatives, which could affect the immunogenicity, safety, or efficacy profile of the product, should be considered. In addition, immunization regimens should be equally acceptable from the perspective of safety, efficacy, and scheduling.

### Interchangeability of Imovax® and RabAvert®

Both human diploid cell vaccines (HDCV) and purified chick embryo cell vaccines (PCECV) are approved for use in many other parts of the world and are used interchangeably. Of the vaccines approved for use in Canada, Imovax® is an HDCV and RabAvert® is a PCECV.

For pre-exposure, three doses of either HDCV or PCECV given over 21 to 28 days have produced protective antibodies in 100% of individuals in all age groups<sup>(9,10)</sup>. Numerous studies comparing the pre-exposure immunogenic responses to PCECV and HDCV have shown both vaccines to be comparable in terms of antibody induction, and the height and persistence of antibody response<sup>(5,7,8)</sup>.

Throughout the world, both HDCV and PCECV have been used effectively with RIG or equine rabies immune globulin for post-exposure prophylaxis<sup>(9)</sup>. PCECV, like other cell culture vaccines, has been consistently shown to induce virus-neutralizing antibodies<sup>(10)</sup>. Bijok and coauthors concluded from the results of a multi-centre trial that for post-exposure prophylaxis the vaccine is comparable to HDCV in terms of antibody induction and effi-

vaccin ou à l'une de ses composantes ne devraient pas recevoir le vaccin à des fins d'immunisation pré-exposition. Les personnes qui présentent une allergie aux œufs ne courent pas nécessairement un plus grand risque de développer une réaction d'hypersensibilité à la suite de l'administration du vaccin RabAvert<sup>MD</sup>. Cependant, dans le cas d'une vaccination pré-exposition, il ne faut pas vacciner ceux qui ont des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves liées aux œufs ou aux produits à base d'œuf. En l'absence d'un vaccin de remplacement, il faut réaliser la prophylaxie post-exposition sous haute surveillance médicale. Il faut également avoir accès à des installations où l'on est en mesure de traiter en urgence les cas de réaction anaphylactique.

Les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs et les maladies immunosuppressives peuvent diminuer la réponse immunitaire. À la fin d'une série vaccinale post-exposition chez des sujets dont la réponse immunitaire peut être affaiblie pour les raisons précédentes, on devrait réaliser un dosage des anticorps pour s'assurer qu'un titre acceptable d'anticorps a été atteint<sup>(9)</sup>. Chez de tels sujets, un dosage des anticorps peut également être recommandé après une immunisation pré-exposition<sup>(1)</sup>. Les anticorps neutralisants apparaissent sept jours après l'immunisation et peuvent demeurer dans l'organisme pendant au moins 2 ans. Le Service de référence canadien pour la sérologie de la rage considère comme acceptable un titre d'anticorps de  $\geq 0,5$  UI/mL, mesuré par le test d'inhibition de foyers fluorescents. Les personnes dont le titre d'anticorps est insuffisant devraient recevoir une dose de rappel du vaccin RabAvert<sup>MD</sup>.

### Interchangeabilité des vaccins – grands principes

Lorsqu'un nouveau vaccin est approuvé, il convient d'examiner la possibilité de remplacer un vaccin par un autre en cas de pénurie ou si une personne a été immunisée ailleurs qu'au Canada avec un produit non approuvé au Canada. Lorsqu'on se penche sur l'interchangeabilité de différents vaccins, il importe de tenir compte, notamment, des indications des vaccins, de leur innocuité, de leur réactogénicité, de leur immunogénicité et de leur efficacité. Il faut également examiner les différentes méthodes de production utilisées, les concentrations d'antigènes, les agents stabilisateurs et agents de conservation utilisés, qui pourraient tous avoir une incidence sur l'immunogénicité, l'innocuité ou l'efficacité du produit. De plus, les schémas d'immunisation devraient tous présenter un degré comparable d'acceptabilité sur le plan de l'innocuité, de l'efficacité et de la fréquence des injections.

### Interchangeabilité d'Imovax<sup>MD</sup> et de RabAvert<sup>MD</sup>

Tant les vaccins cultivés sur cellules diploïdes humaines (VCDH) que les vaccins purifiés cultivés sur cellules embryonnaires de poulet (VPCCEP) sont approuvés dans nombre de pays et utilisés de manière interchangeable. L'un des vaccins antirabiques approuvés au Canada (Imovax<sup>MD</sup>) est un VCDH, et l'autre (RabAvert<sup>MD</sup>), un VPCCEP.

En ce qui concerne l'immunisation pré-exposition, l'administration de trois doses d'un VCDH ou d'un VPCCEP sur une période de 21 à 28 jours a provoqué la formation d'anticorps protecteurs chez 100 % des vaccinés de tous les groupes d'âge<sup>(9,10)</sup>. Nombre d'études comparant les réponses immunogènes pré-exposition induites par les VPCCEP et les VCDH ont montré que ces deux types de vaccins étaient comparables sur le plan de l'induction d'anticorps et sur le plan de l'ampleur et de la persistance de la réaction immunitaire<sup>(5,7,8)</sup>.

Un peu partout dans le monde, on utilise avec succès tant les VCDH que les VPCCEP, avec des immunoglobulines antirabiques humaines (RIG) ou équine, en guise de prophylaxie post-exposition<sup>(9)</sup>. Il a été démontré que les VPCCEP, comme tous les autres vaccins produits par culture cellulaire, entraînent toujours la formation d'anticorps neutralisants<sup>(10)</sup>. À la lumière des résultats d'un essai multicentrique, Bijok et ses collègues en arrivent à la conclusion que le vaccin est comparable au VCDH sur le plan de l'induction

cacy<sup>(6)</sup>. Sehgal and coauthors found the vaccine to be effective for post-exposure prophylaxis for all age groups, with no vaccine failures, in a 10-year study in the Indian population<sup>(4)</sup>. Failures are mainly attributed to failure to follow the recommended post-exposure prophylaxis protocol. There have been at least two published cases, both with severe facial bite injuries, that can be considered true treatment failures<sup>(9)</sup>.

Both RabAvert<sup>®</sup> and Imovax<sup>®</sup> have been shown to be effective in boosting immunity in previously immunized individuals (both pre-exposure booster and post-exposure prophylaxis)<sup>(9)</sup>. A rapid anamnestic response is obtained regardless of whether the primary vaccine is PCECV or HDCV<sup>(6-8)</sup>.

Both PCECV and HDCV are comparable in terms of side effects and are well tolerated and safe. Local reactions are the most commonly reported side effect and are similar with both vaccines<sup>(9)</sup>. Systemic reactions are infrequent and are also similar with both products<sup>(5,7,8)</sup>. Boosters of both vaccines have been documented to be safe<sup>(7,10)</sup>.

In summary, Imovax<sup>®</sup> and RabAvert<sup>®</sup> should be considered interchangeable in terms of indications for use, immunogenicity, efficacy, and safety. Readers are referred to the Canadian Immunization Guide, 2002, for further details.

#### **Intradermal use of rabies cell culture vaccines**

While intramuscular (IM) administration of rabies vaccine is the gold standard, the World Health Organization (WHO) considers the intradermal (ID) regimen an acceptable alternative as it uses less vaccine to produce a comparable degree of protection against rabies<sup>(9,11)</sup>. In a number of countries throughout the world, ID administration has become standard practice. Although not recommended by the manufacturer in Canada, ID vaccination with rabies cell culture vaccines is an economical and widely accepted alternative to IM vaccination and uses one-tenth of the IM dose.

For pre-exposure vaccination three 0.1 mL doses of rabies cell culture vaccine can be given on days 0, 7, and 21 or 28 intradermally (on the upper arm, over the deltoid). The WHO recommends that the vaccine should contain at least 2.5 IU per IM dose<sup>(1)</sup>.

In Canada, cell culture rabies vaccines are supplied as a 1.0 mL dose for IM use. For ID use, the WHO recommends storage at +4°C to +8°C for up to 6 to 8 hours after reconstitution, provided proper aseptic precautions have been taken<sup>(11)</sup>. PCECV has been shown to be safe and immunogenic 7 days after reconstitution in a large Thai study using clinical sterility precautions and proper storage in a clinic refrigerator<sup>(12)</sup>.

d'anticorps et de l'efficacité lorsqu'il est utilisé à des fins de prophylaxie post-exposition<sup>(6)</sup>. Au cours d'une étude de 10 ans réalisée auprès de la population indienne, Sehgal et ses collègues ont noté que le vaccin était efficace dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition chez tous les groupes d'âge, et qu'il n'y avait aucun cas d'échec vaccinal<sup>(4)</sup>. Les échecs étaient principalement attribuables à la non-observance des protocoles de prophylaxie post-exposition recommandés. Au moins deux cas signalés dans la littérature, soit deux cas de morsure importante au visage, peuvent être considérés comme de véritables échecs thérapeutiques<sup>(9)</sup>.

Tant RabAvert<sup>MD</sup> qu'Imovax<sup>MD</sup> se sont montrés efficaces pour renforcer l'immunité de personnes déjà immunisées (injection de rappel avant l'exposition et prophylaxie post-exposition)<sup>(9)</sup>. Une réponse immunitaire anamnestic rapide est obtenue, que la primovaccination ait été réalisée à l'aide d'un VPCCEP ou d'un VCDH<sup>(6-8)</sup>.

Les effets indésirables des VPCCEP et des VCDH sont comparables; ces deux types de vaccins sont bien tolérés et sans danger. Les effets indésirables le plus souvent signalés sont des réactions locales et sont semblables dans le cas des deux vaccins<sup>(9)</sup>. Les réactions systémiques associées aux deux produits sont rares et sont également semblables<sup>(5,7,8)</sup>. Il a été établi que les doses de rappel des deux types de vaccins ne présentent aucun danger<sup>(7,10)</sup>.

En résumé, il faut considérer les vaccins Imovax<sup>MD</sup> et RabAvert<sup>MD</sup> comme interchangeables quant à leurs indications, leur immunogénicité, leur efficacité et leur innocuité. Se reporter au Guide canadien d'immunisation (2002) pour de plus amples renseignements.

#### **Administration intradermique de vaccins antirabiques obtenus par culture cellulaire**

Bien que l'administration de vaccins antirabiques par voie intramusculaire constitue la méthode de référence, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) considère que l'administration intradermique de ces vaccins est une solution de rechange acceptable, car elle permet d'obtenir un degré de protection comparable en utilisant une moins grande quantité de produit<sup>(9,11)</sup>. Dans bien des pays, l'administration intradermique de vaccins antirabiques est devenue pratique courante. Bien qu'elle ne soit pas recommandée par le fabricant au Canada pour l'administration de vaccins antirabiques obtenus par culture cellulaire, l'utilisation de la voie intradermique plutôt que la voie intramusculaire constitue une solution de rechange économique et largement acceptée, qui ne demande qu'un dixième de la dose nécessaire pour une vaccination intramusculaire.

À des fins de vaccination pré-exposition, on peut administrer par voie intradermique (sur l'avant-bras, au-dessus du deltoïde) trois doses de 0,1 mL d'un vaccin antirabique obtenu par culture cellulaire, soit une injection aux jours 0, 7, et 21 ou 28. Selon les recommandations de l'OMS, le vaccin devrait contenir au moins 2,5 UI d'antigènes par dose intramusculaire<sup>(1)</sup>.

Au Canada, les vaccins antirabiques obtenus par culture cellulaire sont offerts en doses de 1,0 mL et sont destinés à une administration intramusculaire. Lorsque ces vaccins sont destinés à une administration intradermique, l'OMS estime qu'ils peuvent être conservés à une température située entre +4 °C et +8 °C pendant 6 à 8 heures après la reconstitution, pour autant que des mesures rigoureuses d'asepsie aient été prises<sup>(11)</sup>. Une étude de grande envergure réalisée en Thaïlande a montré que les VPCCEP étaient sans danger et qu'ils étaient toujours immunogènes sept jours après la reconstitution lorsqu'ils étaient manipulés dans des conditions d'asepsie et conservés de façon adéquate, dans des réfrigérateurs de laboratoire<sup>(12)</sup>.

With both HDCV and PCECV, Nicholson and coauthors found the neutralizing antibody titres after the 0, 7, and 21 day regimen with ID vaccinations to be lower than those with IM vaccination but adequate in terms of protection<sup>(5)</sup>. Dreesen and coauthors also found the antibody levels after day 50, 92, and 365 with intradermal HDCV and PCECV to be similar to each other but lower than those after IM vaccination; this finding was not felt to affect the level of protection<sup>(8)</sup>. Two years after vaccination, the antibody titres in the ID groups were similar to each other but lower than those in the IM groups; however, the level of antibodies was found to be protective in all except one subject. A 2 years ID booster produced a high anamnestic response regardless of the primary vaccination (intradermal PCECV, intradermal HDCV, and intramuscular HDCV did not differ from each other; intramuscular PCECV produced the greatest response). In one randomized controlled trial involving 138 subjects, those given ID pre-exposure vaccination had lower protective antibody levels 5 days after a simulated post-exposure booster than those given the IM pre-exposure series. However, all subjects developed adequate protective titres by day 14<sup>(13)</sup>. Briggs showed that after 2 to 2.5 years, 79% of IM vs. 51% of ID vaccinees had protective antibody levels<sup>(2)</sup>. According to the Advisory Committee on Immunization Practices, 2 years after primary pre-exposure immunization, 93% to 98% of persons who receive the series IM and 83% to 95% of those who receive the series ID will have protective antibody levels<sup>(9)</sup>.

In Canada, some provinces have been using the ID route of administration for rabies pre-exposure immunization. Since 1978, 488 healthy individuals in Manitoba have received primary pre-exposure prophylaxis with three doses of 0.1 mL of human diploid cell-culture strain vaccine at 1-week intervals. The median concentration of rabies neutralizing antibody in serum 6 to 12 months after the third dose was 2.7 IU/mL; 95% had levels > 0.5 IU/mL, which the Canadian National Reference Laboratory specifies as acceptable (Greg W. Hammond, MD, and Fred Y. Aoki, MD: personal communication, March 2005).

In Ontario, ID pre-exposure rabies vaccination has been given to 100 travelers and ex-patriots since 2000. All of the 45 subjects who returned for post-immunization serology had developed adequate protective antibody titres (Ken Gamble, MD: personal communication, March 2005).

In Alberta, 39 laboratory workers and veterinarians were given ID rabies vaccines from 1983 to 1993. Post-immunization serology showed that in all except six (15%) adequate protective antibody levels developed (Workplace Health and Safety Program, Alberta/NWT Region, Animal Safety Research Institute, Lethbridge, March 2005).

ID cell culture rabies vaccines are well tolerated and safe. ID vaccination can be given to people of all ages<sup>(11)</sup>. Local side effects are mild and consist of pain, erythema, irritation, or swelling at the injection site in 13% to 92% of individuals. The most frequent side effect is local irritation, in 7% to 64% of recipients<sup>(11)</sup>. Generalized adverse effects, including headache, fever, and influenza-like illness, are reported by 3% to 14% of vaccinees. Occasionally,

Nicholson et ses collègues ont noté que les titres d'anticorps neutralisants formés après l'administration intradermique d'un VCDH ou d'un VPCCEP aux jours 0, 7 et 21 étaient moins élevés que ceux des anticorps neutralisants formés après l'administration intramusculaire de ces mêmes vaccins, mais que ces titres offraient tout de même une protection adéquate<sup>(5)</sup>. Dreesen et ses collègues ont eux aussi observé, à la suite d'injections intradermiques d'un VCDH et d'un VPCCEP, que les titres d'anticorps mesurés aux jours 50, 92 et 365 étaient semblables, indépendamment du type de vaccin, mais moins élevés que ceux mesurés après une vaccination intramusculaire; cependant, les auteurs étaient d'avis que ce résultat n'avait aucune incidence sur le degré de protection offert<sup>(8)</sup>. Deux ans après la vaccination, les titres d'anticorps chez les sujets vaccinés par voie intradermique étaient semblables, indépendamment du type de vaccin, mais moins élevés que ceux mesurés chez les sujets vaccinés par voie intramusculaire; les titres d'anticorps se sont révélés protecteurs chez tous les sujets sauf un. Une injection de rappel intradermique administrée 2 ans après la primovaccination a produit une forte réponse immunitaire anamnesticque et ce, indépendamment du vaccin utilisé pour réaliser la primovaccination (la réaction était analogue, que le vaccin utilisé ait été un VPCCEP ou un VCDH par voie intradermique ou un VCDH par voie intramusculaire; l'injection intramusculaire de VPCCEP a produit la plus forte réaction immunitaire). Dans le cadre d'un essai comparatif randomisé portant sur 138 sujets, les personnes vaccinées par voie intradermique avant l'exposition présentaient, cinq jours après l'administration d'une dose de rappel post-exposition simulée, des titres d'anticorps protecteurs moins élevés que les personnes vaccinées par voie intramusculaire avant l'exposition. Cependant, tous les sujets avaient des titres d'anticorps protecteurs suffisants au jour 14<sup>(13)</sup>. Briggs a montré que, après 2 à 2,5 ans, 79 % des personnes vaccinées par voie intramusculaire présentaient des titres d'anticorps protecteurs suffisamment élevés, alors que c'était le cas de 51 % des personnes vaccinées par voie intradermique<sup>(2)</sup>. Selon l'Advisory Committee on Immunization Practices, 2 années après une primo-immunisation pré-exposition, 93 % à 98 % des personnes vaccinées par voie intramusculaire et 83 % à 95 % des personnes vaccinées par voie intradermique présenteront des titres d'anticorps protecteurs suffisamment élevés<sup>(9)</sup>.

Au Canada, certaines provinces ont eu recours à des injections intradermiques pour réaliser une immunisation antirabique pré-exposition. Depuis 1978, 488 Manitobains en bonne santé ont reçu, en guise de prophylaxie pré-exposition, trois doses de 0,1 mL de VCDH administrées à une semaine d'intervalle. Six à 12 mois après la troisième dose, le titre médian d'anticorps neutralisants antirabiques présents dans le sérum était de 2,7 UI/mL; 95 % des sujets présentaient un titre > 0,5 UI/mL, ce que le laboratoire de référence canadien considère comme acceptable (D<sup>r</sup> Greg W. Hammond, et D<sup>r</sup> Fred Y. Aoki : communication personnelle, mars 2005).

En Ontario, depuis l'an 2000, 100 voyageurs et expatriés ont reçu le vaccin antirabique pré-exposition par voie intradermique. Les 45 sujets qui sont rentrés au pays afin de subir des analyses sérologiques après immunisation présentaient tous des titres satisfaisants d'anticorps protecteurs (D<sup>r</sup> Ken Gamble : communication personnelle, mars 2005).

En Alberta, de 1983 à 1993, 39 employés de laboratoire et vétérinaires ont été vaccinés contre la rage par voie intradermique. Les analyses sérologiques réalisées après l'immunisation ont montré que, à l'exception de six cas (15 %), tous présentaient des titres adéquats d'anticorps protecteurs (Programme de santé au travail et de sécurité du public, région de l'Alberta/des T.N.-O., Institut des recherches vétérinaires, Lethbridge, mars 2005).

Lorsqu'ils sont administrés par voie intradermique, les vaccins antirabiques obtenus par culture cellulaire sont bien tolérés et ne présentent aucun danger. On peut recourir à la vaccination intradermique chez les personnes de tous âges<sup>(11)</sup>. Les effets indésirables consistent en des réactions locales bénignes, comme de la douleur, un érythème, une irritation ou un œdème au point d'injection, et touchent 13 % à 92 % des vaccinés. Les irritations locales, qui touchent 7 % à 64 % des vaccinés, constituent l'effet indésirable

a transient maculopapular rash and urticaria may be seen<sup>(11)</sup>. Nicholson and coauthors found that PCECV given ID was less painful than given IM, but a higher incidence of local erythema, swelling, and itching was noted<sup>(5)</sup>.

The ID route should not be used in all individuals. The immune response to ID vaccination in persons who are immunocompromised, or taking steroids or chloroquine has been unreliable. In these individuals vaccine should be administered by the IM route. In addition, use of chloroquine should be delayed for at least 1 month after vaccination if the ID route is used<sup>(2,11)</sup>. It is also important to note that improper administration may cause the vaccine to be injected subcutaneously. In addition, a suboptimal dose of vaccine may be administered if the proper syringe and needle are not used. ID vaccines should therefore only be given by well-trained staff and when where there is a well-established cold chain, and preferably when a large group of individuals are being vaccinated at the same time. Post-immunization antibody titres should be determined to ensure that an acceptable level has been achieved. Those with inadequate titres should consult an occupational health, infectious disease or travel medicine specialist for further assessment.

### NACI recommendations

NACI recommends the following:

1. RabAvert® is safe, effective, and well tolerated for pre-exposure immunization, including boosters, and post-exposure prophylaxis against rabies.
2. The immunization series should, whenever possible, be completed with the same product. However, if this is not feasible, RabAvert® and Imovax® are considered interchangeable in terms of indications for use, immunogenicity, efficacy, and safety.
3. For post-exposure prophylaxis, rabies vaccine should be administered by the IM route.
4. While NACI considers the IM route of administration as the gold standard, consideration may be given to using the ID route of administration for pre-exposure immunization provided there is an opportunity to assess the neutralizing antibody level at least 1 month after administration, so that adequate protection can be ensured.

### References

1. Health Canada. *Rabies vaccine*. In: Canadian immunization guide, 6<sup>th</sup> ed. Ottawa: Health Canada, 2002:191-99. Cat No. H49-8/2002-E.
2. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. *Statement on travellers and rabies vaccine*. CCCR 2002;28(ACS-4):1-12.
3. Varughese P. *Human rabies in Canada: 1924-2000*. CCCR 2000;26(24):210-11.

le plus fréquent<sup>(11)</sup>. Trois à quatorze pour cent des vaccinés font état d'effets indésirables généralisés, notamment des céphalées, une fièvre et des symptômes pseudogrippaux. À l'occasion, on peut observer une éruption maculopapuleuse transitoire et une urticaire<sup>(11)</sup>. Nicholson et ses collègues ont noté que l'injection des VPCCEP était moins douloureuse par voie intradermique que par voie intramusculaire, mais que la première méthode était associée à une plus grande incidence d'érythème, d'œdème et de démangeaisons au point d'injection<sup>(5)</sup>.

La voie intradermique n'est pas recommandée pour toutes les personnes. Chez les sujets immunodéprimés ou ceux qui prennent des stéroïdes ou de la chloroquine, la réponse immunitaire provoquée par la vaccination intradermique n'est pas fiable; il est préférable, chez ces personnes, d'utiliser la voie intramusculaire. De plus, l'utilisation de chloroquine devrait être interrompue au moins pendant le premier mois suivant la vaccination si cette dernière a été réalisée par voie intradermique<sup>(2,11)</sup>. Il importe également de noter que des erreurs de manipulation peuvent provoquer une injection sous-cutanée du vaccin, et qu'une dose sous-optimale de vaccin peut être administrée si l'on n'utilise pas le bon type de seringue ou d'aiguille. Ainsi, l'administration intradermique de vaccins doit uniquement être réalisée par des personnes qualifiées, lorsque la chaîne du froid a été maintenue et, de préférence, lorsqu'un grand nombre de personnes sont vaccinées collectivement. Il faut alors effectuer un dosage des anticorps après l'immunisation pour s'assurer qu'un titre acceptable d'anticorps a été atteint. Les personnes qui n'ont pas les titres adéquats doivent consulter un spécialiste de la santé au travail, des maladies infectieuses ou de la médecine des voyages aux fins d'évaluation plus poussée.

### Recommandations du CCNI

Le CCNI présente les recommandations suivantes :

1. À des fins d'immunisation pré-exposition, y compris les doses de rappel, et de prophylaxie post-exposition, le vaccin antirabique RabAvert<sup>MD</sup> est sans danger, efficace et bien toléré.
2. La série vaccinale doit, dans la mesure du possible, être administrée avec le même produit. Cependant, lorsqu'il est impossible d'utiliser le même produit, il faut savoir que les vaccins RabAvert<sup>MD</sup> et Imovax<sup>MD</sup> sont considérés comme interchangeables quant à leurs indications, leur immunogénicité, leur efficacité et leur innocuité.
3. En vue d'une prophylaxie post-exposition, la vaccination contre la rage devrait être réalisée par voie intramusculaire.
4. Bien que le CCNI considère que l'administration du vaccin antirabique par voie intramusculaire constitue la méthode de référence, on peut envisager de recourir à la voie intradermique pour réaliser une immunisation pré-exposition; il faut cependant qu'il y ait moyen d'évaluer le titre d'anticorps neutralisants au moins un mois après la vaccination, afin de s'assurer que la protection conférée est adéquate.

### Références

1. Santé Canada. *Vaccin contre la rage*. Dans : Guide canadien d'immunisation, 6e éd. Ottawa : Santé Canada, 2002: 214-23. N° de cat. H49-8/2002-F.
2. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. *Déclaration relative aux voyageurs et au vaccin contre la rage*. RMTTC 2002;28(DCC-4):1-12.
3. Varughese P. *La rage humaine au Canada de 1994 à 2000*. RMTTC 2000;26(24): 210-11.

- |   |  |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Sehgal S, Bhattacharva D, Bhardwaj M et al. <i>Ten year longitudinal study of efficacy and safety of purified chick embryo cell vaccine for pre- and post-exposure prophylaxis of rabies in Indian population.</i> J Commun Dis 1995;27(1):36-43.</li> <li>5. Nicholson KG, Farrow PR, Bijok U et al. <i>Pre-exposure studies with purified chick embryo cell culture rabies vaccine and human diploid cell vaccine: Serological and clinical responses in man.</i> Vaccine 1987;5:208-10.</li> <li>6. Bijok U, Vodopija I, Smerdel S et al. <i>Purified chick embryo cell (PCEC) rabies vaccine for human use: clinical trials.</i> Behring Inst Mitt 1984;76:155-64.</li> <li>7. Briggs DB, Dreesen DW, Nicolay U et al. <i>Purified chick embryo cell culture rabies vaccine: interchangeability with human diploid cell culture rabies vaccine and comparison of one versus two-dose post-exposure booster regimen for previously immunized persons.</i> Vaccine 2001;19:1055-60.</li> <li>8. Dreesen DW, Fishbein DB, Kemp DT et al. <i>Two-year comparative trial on the immunogenicity and adverse effects of purified chick embryo cell rabies vaccine for pre-exposure immunization.</i> Vaccine 1989;7:397-400.</li> <li>9. <i>Human rabies prevention – United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.</i> MMWR 1999;48(RR-1):1-7.</li> <li>10. Plotkin SA, Orenstein WA (eds). <i>Vaccines.</i> 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004:1011-38.</li> <li>11. <i>WHO recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies.</i> Geneva: World Health Organization, 1997. WHO/EMC/Zoo.96.6.</li> <li>12. Khawplod P, Wilde H, Tantawichien T et al. <i>Potency, sterility and immunogenicity of rabies tissue culture vaccine after reconstitution and refrigerated storage for 1 week.</i> Vaccine 2002;20(17-18):2240-42.</li> <li>13. Jaijaroensup W, Limusanno S, Khawplod D et al. <i>Immunogenicity of rabies post-exposure booster injections in subjects who had previously received intradermal pre-exposure vaccination.</i> J Travel Med 1999;6:234-37.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Sehgal S, Bhattacharva D, Bhardwaj M et coll. <i>Ten year longitudinal study of efficacy and safety of purified chick embryo cell vaccine for pre- and post-exposure prophylaxis of rabies in Indian population.</i> J Commun Dis 1995;27(1):36-43.</li> <li>5. Nicholson KG, Farrow PR, Bijok U et coll. <i>Pre-exposure studies with purified chick embryo cell culture rabies vaccine and human diploid cell vaccine: Serological and clinical responses in man.</i> Vaccine 1987;5:208-10.</li> <li>6. Bijok U, Vodopija I, Smerdel S et coll. <i>Purified chick embryo cell (PCEC) rabies vaccine for human use: clinical trials.</i> Behring Inst Mitt 1984;76:155-64.</li> <li>7. Briggs DB, Dreesen DW, Nicolay U et coll. <i>Purified chick embryo cell culture rabies vaccine: interchangeability with human diploid cell culture rabies vaccine and comparison of one versus two-dose post-exposure booster regimen for previously immunized persons.</i> Vaccine 2001;19:1055-60.</li> <li>8. Dreesen DW, Fishbein DB, Kemp DT et coll. <i>Two-year comparative trial on the immunogenicity and adverse effects of purified chick embryo cell rabies vaccine for pre-exposure immunization.</i> Vaccine 1989;7:397-400.</li> <li>9. <i>Human rabies prevention – United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.</i> MMWR 1999;48(RR-1):1-7.</li> <li>10. Plotkin SA, Orenstein WA (éds). <i>Vaccines.</i> 4<sup>e</sup> éd. Philadelphia, PA : WB Saunders, 2004:1011-38.</li> <li>11. <i>WHO recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies.</i> Geneva : World Health Organization, 1997. WHO/EMC/Zoo.96.6.</li> <li>12. Khawplod P, Wilde H, Tantawichien T et coll. <i>Potency, sterility and immunogenicity of rabies tissue culture vaccine after reconstitution and refrigerated storage for 1 week.</i> Vaccine 2002;20(17-18):2240-42.</li> <li>13. Jaijaroensup W, Limusanno S, Khawplod D et coll. <i>Immunogenicity of rabies post-exposure booster injections in subjects who had previously received intradermal pre-exposure vaccination.</i> J Travel Med 1999;6:234-37.</li> </ol> |
|---|--|

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Centre of the Canadian Medical Association.

Nicole Beaudoin  
Editor-in-Chief  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief  
Public Health Agency of Canada  
Scientific Publication and Multimedia Services  
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G  
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:  
Canadian Medical Association  
Member Service Centre  
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6  
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555  
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$110 (plus applicable taxes) in Canada; \$147 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2005

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de santé publique du Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs. Pour acheter des copies du RMTC ou des suppléments au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Nicole Beaudoin  
Rédactrice en chef  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à  
Rédactrice en chef  
Agence de santé publique du Canada  
Section des publications scientifiques et services  
multimédias, 130, chemin Colonnade, I.A. 6501G  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :  
Association médicale canadienne  
Centre des services aux membres  
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6  
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555  
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 110 \$ (et frais connexes) au Canada; 147 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2005