

EVALUATION CLINIQUE DU VACCIN RABIQUE INACTIVE (VERO) PVRV

M.C. GEORGES-COURBOT*, A.M. BERAUD-CASSEL*, P. SUREAU**, M. LAFON**,
M. PIOLLET***, L. TEULIERES***, A.J. GEORGES

RESUME

On a mesuré par RFIT le taux des anticorps anti-rabiques neutralisants chez 34 sujets traités selon le protocole classique (en post exposition) avec le vaccin préparé sur cellules Véro. Le taux de séroprotection est de 100 % dès le 10ème jour soit 3 jours après la troisième dose. La moyenne géométrique du taux d'anticorps neutralisants est de 7,7 UI à J10, 26,4 UI à J20 et de 10,3 à J45. Ce vaccin est totalement efficace et présente une parfaite innocuité dans les conditions d'utilisation décrites.

SUMMARY

Rabies neutralizing antibodies have been measured by RFIT in the sera of 34 patients treated according to the current protocol (in post exposure) by the administration of vaccine prepared on Vero cells. There was 100 % seroconversion 3 days after the third dose (day 10). The geometrical mean of neutralizing antibodies titer was 7,7 UI on day 10, 26,4 UI on day 20 and 10,3 UI on day 45. This vaccine is fully efficient and safe in the described.

INTRODUCTION

La rage humaine, si elle est exceptionnelle aujourd'hui dans les pays industrialisés, reste encore présente dans les pays du tiers monde : en effet, faute de crédits, ou de moyens de transport disponibles, trop de sujets mordus par des chiens suspects ne peuvent encore accéder à un centre de traitement antirabique.

En République Centrafricaine, le principal risque de contamination rabique est représenté par les morsures de chiens domestiques ou errants. Il est encore accru du fait de la répugnance de la population à abattre ces derniers. Au cours de l'année 1987, l'Institut Pasteur de Bangui, centre

* Institut Pasteur de Bangui, République Centrafricaine

** Service de la rage, Institut Pasteur de Paris

*** Pasteur-Mérieux, Lyon

de diagnostic de la rage pour l'ensemble du pays, et centre de traitement préventif pour la ville de Bangui, a examiné 66 cerveaux d'animaux suspects et porté 39 fois le diagnostic de rage (Immunofluorescence et isolement de virus). Au cours de cette même année, 481 personnes ont été mises en traitement après morsure par un chien errant inconnu ou par un chien atteint de rage confirmée.

Si des vaccins humains antirabiques fabriqués sur cellules diploïdes, inoffensifs et efficaces ont été mis sur le marché mondial depuis 1974, leur coût de revient élevé en limite l'usage aux habitants des pays les plus favorisés. Dans les pays en voie de développement, les vaccins antirabiques préparés sur cerveaux animaux restent presque exclusivement utilisés.

Même si leur fabrication sur des cerveaux d'animaux nouveaux-nés pauvre en myéline, a réduit le risque d'accidents neuroparalytiques, ils ne sont pas complètement inoffensifs, et, plus grave, ils peuvent, certes exceptionnellement, s'avérer inefficaces malgré un nombre élevé d'injections. Le vaccin antirabique inactivé humain préparé sur cellules Véro (Pasteur-Mérieux) présente un double avantage : d'une part, une absence de risques d'accidents neurologiques, d'autre part, une efficacité aussi grande que les vaccins antirabiques préparés sur cultures cellulaires diploïdes pour un même nombre d'injections et pour un moindre coût de revient que ceux-ci (1, 3, 4, 6, 7, 8).

Nous avons utilisé ce vaccin antirabique préparé sur cellules Véro pour les traitements post-exposition de nos consultants à l'Institut Pasteur de Bangui. Nous en rapportons ici les résultats.

MATERIELS ET METHODES

Protocole vaccinal :

Le vaccin antirabique inactivé purifié préparé sur cultures cellulaires Véro nous a été fourni par l'Institut Mérieux ; il s'agissait du lot N° A 1067.

Trente quatre sujets ont été vaccinés par voie sous-cutanée à raison de six injections de 0.5 ml aux jours J0, J3, J7,

J14, J30 et J90. Il s'agissait, dans tous les cas, de sujets mordus par un chien effectivement enragé, le diagnostic de rage ayant été confirmé par examen d'empreintes du cerveau par immunofluorescence directe et par isolement du virus après inoculation de cultures de cellules N 2 A avec des broyats des prélèvements (2).

Des échantillons de sang des sujets vaccinés ont été prélevés aux jours J0, J10, J20 et J45.

Contrôle immunologique :

Afin de tester l'efficacité immunologique du vaccin, une mesure des anticorps antirabiques neutralisants a été effectuée sur ces sérums par la technique de réduction des foyers de fluorescence (RFIT) (5). Une modification a été apportée à la technique en ce sens que les réactions ont été réalisées en plaques à microtitration de 96 trous au lieu de "Lab tek" utilisés dans la description princeps (5). Les taux d'anticorps ont été calculés en UI par rapport à un étalon de référence, un taux inférieur à 0.5 UI/ml étant considéré comme non protecteur.

Tolérance vaccinale :

Les injections de vaccin ont été réalisées par voie sous-cutanée au niveau de la peau de l'abdomen. A chaque injection, le malade a fait l'objet d'un interrogatoire soigneux et d'un examen clinique à la recherche de possibles signes d'intolérance ou d'effets secondaires.

RESULTATS

Population vaccinée :

La moyenne d'âge des sujets vaccinés est de 18,25 ans avec des extrêmes de 2 à 60 ans, le sex-ratio est de 0,44. Les sujets de cette enquête présentaient des morsures superficielles n'ayant pas nécessité la mise en route de sérothérapie antirabique associée.

Contrôle sérologique :

Nous avons pu obtenir 30 prélèvements de sang à J0, 30 à J10, 34 à J20 et 19 à J45. Nous avons calculé, pour l'ensemble des prélèvements disponibles à chaque temps, la moyenne géométrique du taux d'anticorps avec l'écart géométrique et les limites de confiance à $P = 0.05$. A J0, aucun des sérums testés ne possédaient d'anticorps protecteurs. Au 10ème jour, le taux de protection est de 100 % avec une moyenne géométrique du taux d'anticorps antirabique de 7.7 UI/ml. La moyenne est encore plus élevée à

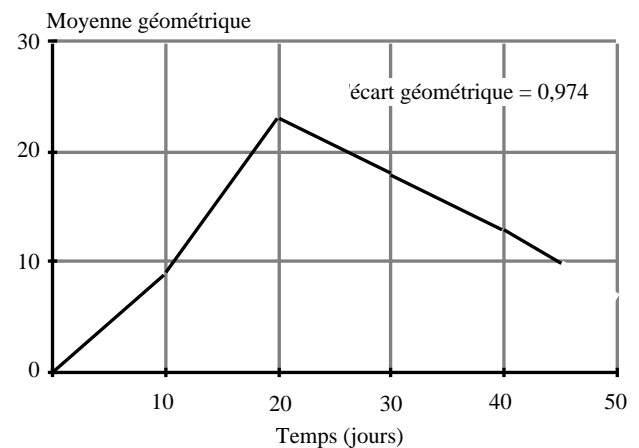
J20 et baisse au 45ème jour tout en étant encore à 10.32 UI : deux de ces sujets avaient un taux d'anticorps à 1.9 UI et un autre à 2.8 (Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats sérologiques obtenus pour les différents temps de prélèvements sérologiques

	J0	J10	J20	J45
Taux de séroprotection	0/30	30/30	34/34	19/19
% Séroprotection	0 %	100 %	100 %	100 %
Moyenne géométrique	0,08	7,69	26,37	10,04
Limites %	0,06-0,10	5,09-11,62	19,89-34,96	7,93-12,71

Pour 18 patients, nous avons pu obtenir 4 prélèvements sanguins successifs : le calcul pour chacun des quatre temps de prélèvement de la moyenne géométrique du taux d'anticorps antirabique nous permet de tracer la courbe d'évolution du taux d'anticorps (Graphe 1).

Graphe 1: courbe d'évolution des anticorps antirabiques



Tolérance :

Aucune réaction locale n'a été rapportée par les patients après l'administration du vaccin. La seule réaction générale observée est survenue chez un enfant de sept ans qui a présenté une réaction fébrile le lendemain de la première dose : on a diagnostiqué simultanément un accès palustre qui vraisemblablement explique cette pyrexie.

COMMENTAIRES

L'utilisation du vaccin antirabique préparé sur cellules Véro, en traitement post-exposition, à Bangui, chez 34 sujets mordus par un chien présentant une rage confirmée au laboratoire a montré :

- une innocuité du vaccin avec absence de réactions locales signalées par les patients et une seule réaction générale explicable par ailleurs ;
- une totale efficacité avec 100 % de séroprotection dès le

dixième jour, soit après la 3ème injection de vaccin, mise en évidence par titrage des anticorps neutralisants par RFIT. Une baisse du taux des anticorps est observée entre le 20ème et le 45ème jour malgré une injection de rappel à J30. Cependant, à J45, le taux (10.04 UI/ml) est toujours supérieur au seuil protecteur (0.5 UI/ml). C'est la raison pour laquelle l'injection de rappel au 90ème jour, est devenue optionnelle, selon les recommandations de l'O.M.S., dans les cas de traitements antirabiques par vaccins préparés sur cultures cellulaires (9).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - CHADLI A., MERIEUX C., ARROUDI A. & AJJAN N. Study of the efficacy of a vaccine produced from rabies virus cultivated on Vero cells. In improvements in rabies post-exposure treatment (Ed I. Vodopija, K.G. Nicholson, S. Smernel & U. Bijok). 1985. pp. 126-136. Institut of Public Health, Zagreb.
- 2 - DEAN D.J. & ABELSETH M.K. The fluorescent antibody test, pp. 73-84. In M.M. Kaplan and H. Koprowski (Ed). Laboratory techniques in Rabies, 3rd ed. 1973. World Health Organization. Geneva.
- 3 - FOURNIER P., MONTAGNON B., VINCENT-FALQUET J.C., AJJAN N., DRUCKER J. & ROUMANTZEFF M. A new vaccine produced from rabies virus cultivated on Vero cells. In improvement in rabies post exposure treatment (Ed I. Vodopija, K.G. Nicholson, S. Smerdel & U. Bijok). 1985; pp. 115-121. Institut of Public Health, Zagreb.
- 4 - MONTAGNON B., FOURNIER P. & VINCENT-FALQUET J.C. Un nouveau vaccin antirabique à usage humain : rapport préliminaire. In E.K. Kuwert, C. Mérieux, H. Koprowski, K. Bogel, Eds. Rabies in the Tropics. Springer Verlag, 1985. pp. 138-143.
- 5 - SMITH J.S., YAGER P.A., BAER G.M. A rapid tissue culture test for determining neutralizing antibodies. In "Laboratory Techniques in rabies", WHO Monograph series, N° 23, 3rd Ed. WHO Geneva Ed., 1973, pp.

354-357.

- 6 - STRADY A., LIENARD M., LEGER J., DESMARET Y., AJJAN N., REMY G. & DEVILLE J. Utilisation pré et post exposition du vaccin antirabique préparé sur cellules Vero. Résultats des essais cliniques effectués au centre antirabique de Reims. "La rage et la Brucellose dans le bassin méditerranéen et la péninsule arabe". Colloque de Montpellier. 1985.
- 7 - SUNTHARASAMAI P., CHANTHAVANICH P., WARRELL M.J., LOOAREESUWAN S., KARBWANG J., SUPANARANOND W., PHILLIPS R.E., JANSAWAN W., XUEREF C., POURADIER-DUTEIL X. & WARREL D.A. Purified Vero cell rabies vaccine and human diploid cell strain vaccine : comparison of neutralizing antibody response to post exposure regimens. Journal d'Hygiène Cambodgienne. 1986. 96: 483-489.
- 8 - SUNTHARASAMAI P., WARREL M.J., WARRELL D.A., VIRAVAN C., LOOAREESUWAN S., SUPANARANOND W., CHANTAVANICH P., SUPAPOCHANA W., TEPsumETHANON W. & POURADIER-DUTEIL X. New purified Vero cell vaccine prevents rabies in patients bitten by rabid animals. 1986. Lancet. 2: 129-131.
- 9 - WHO Expert Committee on Rabies. Seventh report. World Health Organization. Technical Report Series. 1984.