

# Essai clinique d'innocuité et d'efficacité d'un vaccin antirabique inactivé et purifié à usage humain

COSTY F.\*, RENDERS C.\*\*, BROCHIER B.\*, PASTORET P.-P.\*\*\*, LE MENER V.\*\*\*, LANG J.\*\*\*

\* Service de la Rage: Institut Pasteur de Bruxelles 642 rue Engeland B-1180 Bruxelles, Belgique

\*\* Service d'Immunologie-Vaccinologie: Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège B43bis Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

\*\*\* Pasteur Mérieux Connaught: 58, avenue Leclerc BP 7046 - 69348 LYON cedex 07 France

Correspondance à adresser au: Dr F.Costy Institut Pasteur de Bruxelles - 642, rue Engeland - 1180 Bruxelles - E-mail: fcosty@ben.vub.ac.be

**RESUME.** Quatre cent soixante étudiants vétérinaires en début d'essai clinique (220 en Belgique et 240 en France) ont reçu une primovaccination par voie intramusculaire (J0, J7 et J28) ainsi qu'un rappel après 1 an avec trois lots industriels successifs d'un vaccin antirabique préparé sur cellules Vero et purifié par chromatographie. Les résultats immunologiques tant après primovaccination (J42) qu'après rappel (J379) étaient supérieurs au seuil de protection théoriquement admis de 0,5UI/ml. On n'a pas mis en évidence de différence significative entre les trois lots de vaccin utilisés en terme de moyenne géométrique des titres en anticorps antirabiques neutralisants. Quant à l'innocuité de ce vaccin, les réactions locales et systémiques étaient en général légères. Aucune réaction immédiate sévère n'a été observée et aucun événement indésirable grave n'a été relié au vaccin. Les réactions locales sont le plus souvent des douleurs à l'endroit de l'injection: elles apparaissent dans 60% des cas en primovaccination et 53% des cas en rappel. Ces douleurs apparaissent le plus souvent dans les 24 heures après vaccination et durent généralement 24 à 48 heures. L'incidence des autres réactions locales ne dépasse jamais 9,8%. Les réactions systémiques sont le plus souvent légères ou modérées; on y retrouve le plus souvent des troubles gastro-intestinaux et généraux. Le pourcentage de sujets présentant au moins une réaction systémique variait de plus ou moins 20% en primovaccination à plus ou moins 15% lors du rappel. On n'a pas mis en évidence de différence significative dans la fréquence d'apparition des réactions locales et générales en fonction du lot, et cela quelle que soit la dose reçue. On peut conclure de manière générale que la vaccination avec le vaccin antirabique préparé sur cellules Vero et purifié par chromatographie s'est révélée efficace et bien tolérée.

## INTRODUCTION

La rage humaine est une maladie mortelle dans 100% des cas et sa prévention constitue actuellement le seul moyen efficace de lutter contre elle. Parmi les différents moyens utilisés dans cette prophylaxie de la rage humaine, la vaccination antirabique préventive joue un rôle très important. (Center of Disease Control and Prevention, 1999)

Elle s'adresse essentiellement à des personnes régulièrement exposées au risque de contamination rabique tels les gardes-chasses, les taxidermistes,

le personnel de laboratoire travaillant avec le virus de la rage, les vétérinaires, certains voyageurs, etc.....

Les étudiants vétérinaires représentent donc une population à risque qu'il est important de vacciner contre la rage. Certains pays l'ont très bien compris et conditionnent l'inscription aux cours de médecine vétérinaire à une vaccination antirabique obligatoire.

Une politique de vaccination systématique ne peut se concevoir qu'avec des vaccins de très bonne qualité et notamment avec un risque minime de réactions secondaires.

Le vaccin antirabique préparé sur cellules Vero et purifié par chromatographie (CPRV) correspond à ce profil. Ce nouveau vaccin est dérivé du vaccin antirabique préparé sur cellules Vero (PVRV) lequel est utilisé depuis quinze ans dans plus de quarante pays avec très peu de réactions indésirables. Il s'en différencie par une étape de purification supplémentaire par chromatographie.

Le présent article présente les premiers résultats d'une étude portant au départ sur 240 étudiants vétérinaires français et 220 étudiants vétérinaires belges vaccinés par 3 lots

industriels successifs de CPRV et suivis pendant une période de 5 ans. Ce premier bilan est réalisé 1 an après la primovaccination (14 jours après le rappel à 1 an).

## MATERIEL ET METHODES

### Le vaccin:

En Belgique, le vaccin utilisé tant en vaccination préventive qu'en vaccination curative (après contamination) est un vaccin inactivé préparé sur cellules diploïdes humaines (HDCV). Ce vaccin est fabriqué par cultures classiques et les lots de fabrication sont relativement peu importants. (Wiktor *et al.*, 1978)

La culture sur cellules Vero permet la culture sur billes microporteurs et les lots de fabrication sont très importants. Le vaccin préparé sur cellules Vero (PVRV) est utilisé dans plus de 40 pays dont la France et les USA. (Loupri *et al.*, 1995)

Le vaccin CPRV est une forme purifiée de ce vaccin PVRV. Le virus rabique est préparé à partir de la souche Pitman-Moore comme pour la fabrication du PVRV et cultivé sur lignée cellulaire continue Vero. La suspension virale subit ensuite une purification par chromatographie (en trois étapes) avant d'être inactivée par la bétapropiolactone.

Ce vaccin répond aux recommandations de la Pharmacopée Européenne, au code de la Food and Drug Administration (FDA) américaine et aux séries de rapports techniques de standardisation biologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le vaccin CPRV est un lyophilisat disponible en ampoule de 3ml, reconstitué dans 0,5 ml de solvant NaCl 0,4%.

L'activité du vaccin est supérieure ou égale à 2,5 UI/dose.

Trois lots de fabrication ont été étudiés lors de cette étude (S3234, S3235 et S3290). Ils ont été administrés aux étudiants selon une procédure de double aveugle après randomisation.

### Population vaccinée:

La vaccination a été proposée aux étudiants de la Faculté de Médecine Vété-

rinaire de l'Université de Liège en septembre 1996 et 220 étudiants ont été inclus dans cet essai, après avoir reçu leur consentement signé.

Cet essai a été réalisé conjointement avec les quatre Ecoles Nationales Vétérinaires françaises (Lyon, Maisons Alfort, Nantes et Toulouse) pour un total de 460 sujets, conformément à la Déclaration d'Helsinki. Le comité d'éthique de Liège a donné son accord pour la réalisation de cet essai clinique.

Tous les étudiants volontaires étaient notamment en bonne santé, n'avaient pas d'antécédents de réactions post-vaccinales et n'avaient jamais été vaccinés contre la rage. Des critères bien précis d'inclusion et de non-inclusion ont été appliqués (tableau I).

### Méthode:

Le but de l'essai clinique était l'évaluation de la tolérance et de l'immunogénicité de 3 lots industriels successifs de vaccin CPRV.

Pour ce faire, les étudiants ont été vaccinés. Les événements indésirables locaux et généraux ont été recueillis après chaque injection de vaccin et des prises de sang ont été effectuées afin de titrer les anticorps antirabiques.

Le protocole de vaccination et de prises de sang est présenté dans le tableau II.

Le recueil de la tolérance s'est fait à l'aide d'un carnet d'autosurveillance rempli par l'étudiant, suivi d'un interrogatoire médical portant sur les réactions locales et générales après chaque

**Tableau I**

Critères d'inclusion et de non-inclusion appliqués pour l'essai

#### CRITERES D'INCLUSION

1. Age supérieur à 18 ans
2. Sujet toujours sain au moment de l'inclusion
3. Température axillaire  $\leq$  à 37°C le jour de la vaccination
4. Recueil du consentement écrit après information du sujet

#### CRITERES DE NON-INCLUSION

1. Déficit immunitaire connu ou suspecté, congénital ou acquis ou lié à un traitement immunosuppresseur
2. Antécédent de traitement par une hormone de croissance d'extraction
3. Traitement par immunoglobulines ou transfusion de sang/produits sanguins, ou traitement immunosuppresseur par voie orale/paren-térale dans les 6 derniers mois
4. Maladie chronique sévère pouvant interférer sur la réponse immunitaire et sur l'interprétation de la tolérance du vaccin administré
5. Antécédents d'événement indésirable grave ou d'allergie liés à un vaccin
6. Maladie infectieuse sévère en cours d'évolution
7. Sujet participant à un autre essai clinique
8. Sujet ne pouvant respecter le calendrier prévu
9. Sujet vacciné contre la rage (pour la primovaccination) Sujet ayant reçu depuis les 3 injections de primovaccination, une autre vaccination antirabique (pour le rappel)
10. Sujet ayant reçu une ou plusieurs autres vaccinations dans les 4 semaines précédant l'inclusion
11. Femme enceinte

**Tableau II**  
Protocole de vaccination et de prises de sang

|               |    |          |           |               |            |           |
|---------------|----|----------|-----------|---------------|------------|-----------|
| Vaccination   | J0 | J7       | J28       |               | J365       |           |
| Prise de sang | J0 |          | J28       | J42           |            | J379      |
| Ecart tolérés |    | ± 1 jour | ± 2 jours | - 2 + 5 jours | ± 60 jours | ± 2 jours |

injection de vaccin (J0, J7, J28, J42, J365, J379).

Le tableau III montre les types de réactions prélistées tant locales que systémiques.

L'analyse sérologique a été réalisée par la méthode «Rapid Focus Fluorescent Inhibition Test» (Smith *et al.*, 1973) au laboratoire de Séro-Immunologie de Pasteur Mérieux Connaught à Val de Reuil, France.

L'analyse statistique est basée sur les intervalles de confiance qui sont calculés à 95 % de séroconversion ainsi que sur les moyennes géométriques des titres en anticorps antirabiques.

## RESULTATS

### **Immunogénicité:**

On constate en premier lieu qu'il n'y a pas de différence entre les trois lots de vaccin étudiés. En effet, comme le montre la figure 1, les moyennes géométriques des anticorps antirabiques (GMT) sont pratiquement identiques.

Une analyse de variance réalisée au J42 ne mettait en évidence aucune différence significative de GMT entre les trois lots ( $p=0,9$ ). La moyenne géométrique des titres était de 27,7 UI/ml pour le lot S3234, 28,6 UI/ml pour le lot S3235 et 28,9 UI/ml pour le lot S3290.

L'analyse de variance réalisée à J379 après l'injection de la dose de rappel donne le même résultat ( $p=0,9$ ).

A J42, tous les étudiants vaccinés avaient un titre en anticorps antirabiques  $\geq 0,5$  UI/ml, seuil considéré comme protecteur, après les trois doses de vaccin avec des titres individuels variant de 2,6 UI/ml au minimum à 94 UI/ml au maximum.

**Tableau III**

Types de réactions locales et systémiques rencontrées chez les étudiants

| REACTIONS LOCALES   |   |
|---|---|
| 1. Douleur  |   |
| 2. Rougeur  |   |
| 3. Induration   |   |
| 4. Hématome   |   |
| 5. Prurit   |   |
| 6. Adénopathie régionale                                  |   |
| REACTIONS SYSTEMIQUES                                     |   |
| 1. Pathologies cutanées                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaire</li> <li>• Rash</li> <li>• Prurit généralisé</li> <li>• Angio-œdème</li> </ul>   |
| 2. Pathologies du système réticulo-endothélial            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphadénopathie</li> </ul>  |
| 3. Pathologies du système ostéo-articulaire et musculaire | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myalgie</li> <li>• Arthralgie</li> </ul>   |
| 4. Pathologies du système nerveux central et périphérique | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etourdissement</li> <li>• Mal de tête</li> </ul>   |
| 5. Pathologies du système digestif                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausée</li> <li>• Vomissement</li> <li>• Douleur abdominale</li> <li>• Diarrhée<br/>(<math>&gt;</math> à 4 selles par jour)</li> </ul> |
| 6. Pathologies du système respiratoire                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnée</li> <li>• Toux</li> </ul>   |
| 7. Pathologies générales                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre</li> <li>• Frisson</li> <li>• Malaise</li> </ul>  |

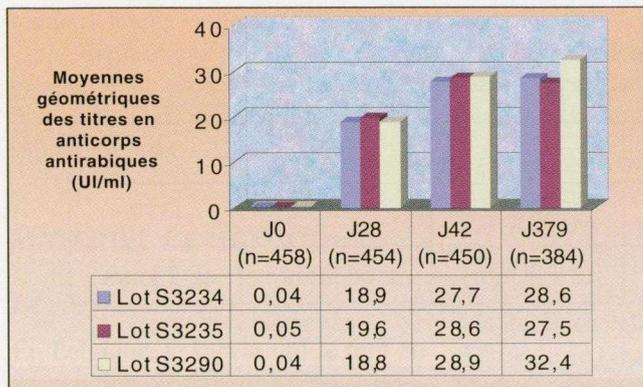


Figure 1

Evolution des moyennes géométriques des titres en anticorps antirabiques neutralisants par lot de vaccin.

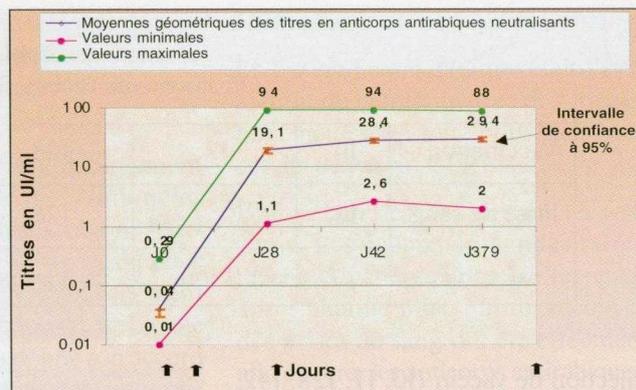


Figure 2

Evolution des moyennes géométriques des titres en anticorps antirabiques neutralisants, minimum et maximum après vaccination (tous les lots confondus).

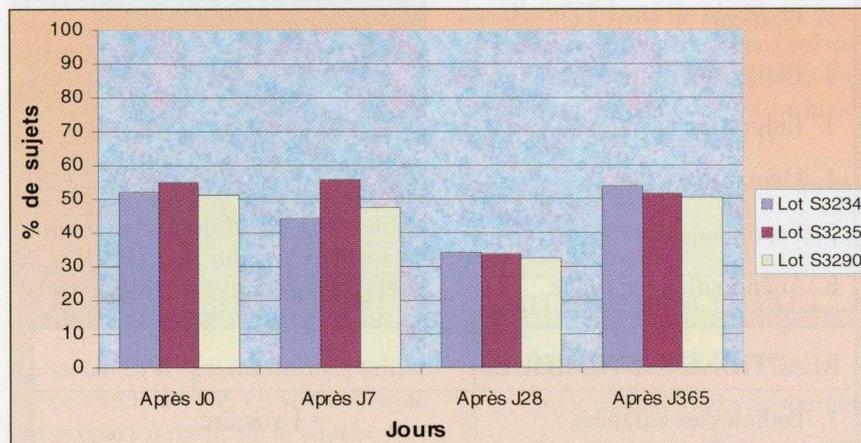


Figure 3

Tolérance locale: présence d'au moins une réaction locale après vaccination.

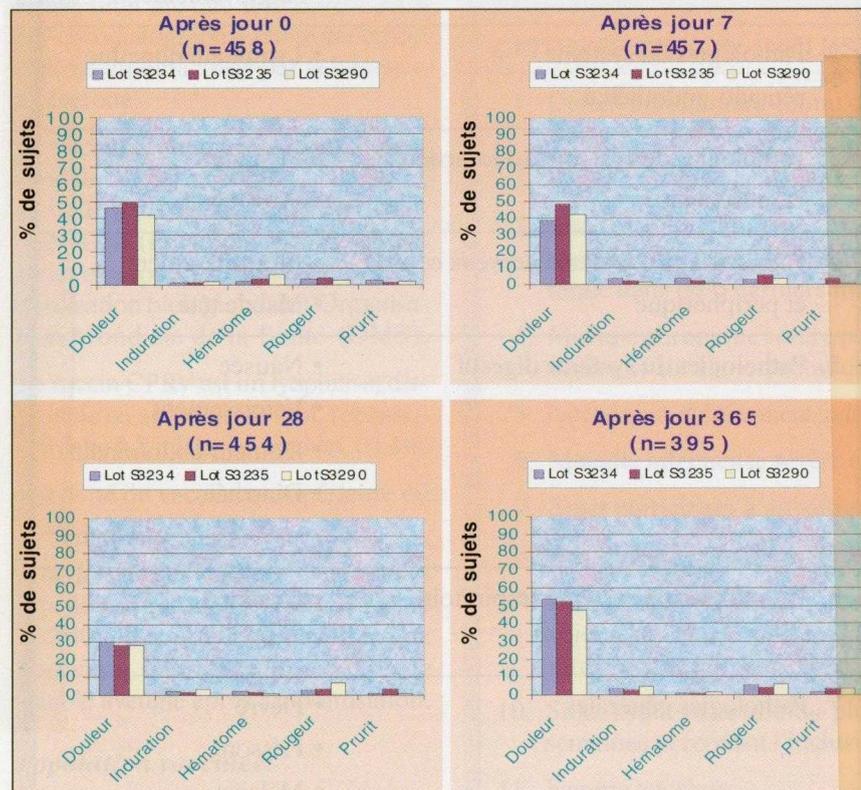


Figure 4

Tolérance locale après chaque dose de vaccin injectée aux jours 0, 7, 28 et 365.

Il faut remarquer que tous les étudiants sont déjà protégés après 2 injections (au J28, les titres vont de 1,1 à 21,1 UI/ml).

Après le rappel à 1 an, tous les étudiants vaccinés sont considérés comme protégés avec 100% des titres > 0,5 UI/ml. Les variations individuelles sont comparables à celles de la primo-vaccination (de 2 à 88 UI/ml). (figure 2)

### Tolérance

**Réactions locales:** Le profil de tolérance a été évalué par le pourcentage d'individus présentant au moins une réaction locale dans chaque groupe vacciné (3 lots: S3234, S3235 et S3290) et cela en fonction de chaque dose reçue. (figure 3)

La régression logistique ne révèle aucun effet lié au lot ( $p=0,43$ ) ni au nombre de doses injectées ( $p=0,35$ ).

Les trois profils de tolérance sont comparables: il n'y a pas de différence entre le nombre de réactions locales dans les trois groupes après chaque injection et quel que soit le nombre d'injections reçues.

Les réactions les plus fréquemment rapportées sont des réactions locales et plus particulièrement une douleur à l'endroit de l'injection. (figure 4)

Les réactions locales apparaissent en général durant les premières 24 heures après l'injection et durent 24 à 48 heures en général, rarement plus longtemps. Elles sont légères à plus de 60%.

Globalement, quel que soit le lot, la proportion des sujets présentant une

réaction locale était de 52,7% après la 1<sup>ère</sup> dose, 49,2% après la 2<sup>e</sup> dose, 33,4% après la 3<sup>e</sup> dose et 56,4% après la dose de rappel.

Sur l'ensemble de la primovaccination, cinq sujets ont rapporté une réaction locale sévère à savoir:

- lot S3235 une rougeur après J7, une rougeur après J28 et une rougeur avec induration après J28.
- lot S3290 une adénopathie après J0 et une rougeur après J7.

Quant à la vaccination de rappel, seulement cinq sujets rapportent au moins une réaction locale sévère après vaccination: une pour le lot S3234, trois pour le lot S3235 et une pour le lot S3290. Ces réactions sévères consistent en 2 cas de douleur, 2 cas de prurit, 1 cas d'adénopathie régionale et une rougeur avec induration. (tableau IV)

*Réactions systémiques:* on a également tenu compte du pourcentage d'étudiants ayant présenté au moins une réaction générale dans chaque groupe

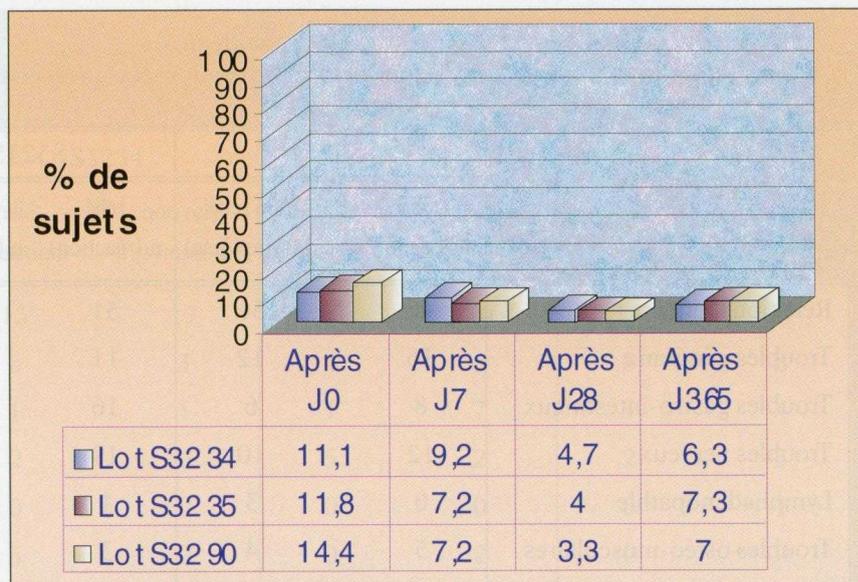


Figure 5  
Tolérance systémique après chaque dose de vaccin injectée aux jours 0, 7, 28 et 365.

vacciné en fonction du lot et aussi en fonction du nombre de doses reçues.

Le pourcentage de sujets rapportant au moins une réaction systémique décroît au cours des injections successives de vaccin en primovaccination, se situant à plus de 10% (11,1%

pour le lot 3234, 11,8% pour le lot 3235 et 14,4% pour le lot 3290) après la 1<sup>ère</sup> injection et à moins de 5% après la 3<sup>e</sup> injection au jour 28 (4,7% pour le lot S3234, 4% pour le lot S3235 et 3,9% pour le lot S3290). (figure 5)

Les réactions sont le plus souvent des symptômes généraux (fièvre, asthé-

Tableau IV

Nombre et pourcentage de sujets avec au moins une réaction locale en fonction de la sévérité

| Dose       | Sévérité | Lot S3234 |      | Lot S3235 |      | LotS3290 |      |
|------------|----------|-----------|------|-----------|------|----------|------|
|            |          | n=153     | %    | n=153     | %    | n=153    | %    |
| Après J0   | léger    | 53        | 34,6 | 53        | 34,6 | 46       | 30,1 |
|            | modéré   | 27        | 17,6 | 31        | 20,3 | 31       | 20,3 |
|            | sévère   | 0         | 0    | 0         | 0    | 1        | 0,7  |
| Après J7   | léger    | 37        | 24,3 | 54        | 24,3 | 47       | 30,7 |
|            | modéré   | 30        | 19,7 | 30        | 19,7 | 25       | 16,3 |
|            | sévère   | 0         | 0    | 1         | 0,7  | 1        | 0,7  |
| Après J28  | léger    | 35        | 23,3 | 33        | 21,9 | 36       | 23,5 |
|            | modéré   | 16        | 10,7 | 16        | 10,6 | 14       | 9,2  |
|            | sévère   | 0         | 0    | 2         | 1,3  | 0        | 0    |
| Après J365 | léger    | 35        | 27,3 | 37        | 27   | 38       | 29,5 |
|            | modéré   | 38        | 29,7 | 38        | 27,7 | 32       | 24,8 |
|            | sévère   | 1         | 0,8  | 3         | 2,2  | 1        | 0,8  |

**Tableau V**

Nombre d'événements indésirables apparus après primovaccination en relation ou non avec la vaccination

|                             | S3234               |                         | S3235               |                         | S3290               |                         |
|-----------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
|                             | lié<br>n (réaction) | non lié<br>n (symptôme) | lié<br>n (réaction) | non lié<br>n (symptôme) | lié<br>n (réaction) | non lié<br>n (symptôme) |
| Réactions totales           | 46                  | 56                      | 51                  | 55                      | 49                  |                         |
| Troubles généraux           | 16                  | 12                      | 11                  | 9                       | 17                  | 4                       |
| Troubles gastro-intestinaux | 8                   | 6                       | 16                  | 13                      | 9                   | 5                       |
| Troubles nerveux            | 12                  | 10                      | 19                  | 5                       | 17                  | 4                       |
| Lymphadénopathie            | 0                   | 3                       | 1                   | 1                       | 1                   | 0                       |
| Troubles ostéo-musculaires  | 5                   | 4                       | 3                   | 2                       | 3                   | 4                       |
| Troubles psychiatriques     | 2                   | 0                       | 0                   | 0                       | 0                   | 0                       |
| Purpura                     | 0                   | 0                       | 0                   | 0                       | 1                   | 0                       |
| Troubles respiratoires      | 2                   | 18                      | 0                   | 18                      | 0                   | 13                      |
| Troubles cutanés            | 1                   | 1                       | 1                   | 0                       | 1                   | 1                       |
| Autres                      | 0                   | 2                       | 0                   | 7                       | 0                   | 6                       |

nie), neurologiques (maux de tête), gastro-intestinaux (nausées) et ostéo-musculaires (myalgies).

A l'exception de trois sujets présentant respectivement de sévères maux de tête, des vomissements sévères et une douleur abdominale sévère, les réactions systémiques étaient légères. (tableau V)

Le pourcentage de sujets rapportant au moins une réaction systémique après le rappel va de 6,3% à 7,3% en fonction des lots. Ces réactions sont le plus souvent d'ordre général (asthénie, fièvre), neurologique (maux de tête) et gastro-intestinal (nausées). (tableau VI).

Si on analyse la relation possible des événements systémiques avec la vaccination, la fréquence des réactions secondaires systémiques est de 0,1% pour la primovaccination et de 0,09% pour le rappel.

A l'exception de deux sujets qui ont présenté au moins une réaction systémique sévère en relation possible avec le rappel (un cas de mal de tête et un cas de problèmes gastro-intestinaux), les réactions systémiques

sont d'intensité moyenne et de durée courte (3 jours).

La régression logistique n'a pas révélé d'effet lié aux lots ( $p=0,95$ ) ni au nombre de doses ( $p=0,90$ ) pour les 4 doses.

Il n'y a pas eu de réaction immédiate sévère même chez des sujets ayant des antécédents de réactions allergiques sévères.

Aucun événement indésirable grave n'a été relevé après les trois premières doses et un seul événement indésirable grave sans relation avec la vaccination a été signalé après l'injection de rappel (4<sup>e</sup> dose). Il s'agissait d'une hospitalisation pour mise au point d'une dépression.

## DISCUSSION

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les trois lots de vaccin différents tant au niveau de l'immunogénicité qu'au niveau tolérance. Par contre, la réponse immunitaire individuelle est très variable et les titres individuels présentent des écarts très importants à

tous les moments de la vaccination (de quelques UI/ml à des dizaines d'UI/ml). Dans tous les cas, les titres étaient considérés comme protecteurs ( $> 0,5\text{UI/ml}$ ) non seulement après les trois doses de primovaccination et après le rappel annuel mais également après deux doses seulement. Ces bons résultats sont néanmoins tempérés du fait de l'existence de rares titres relativement bas comme celui d'un étudiant belge présentant un titre de 2 UI/ml, deux semaines après l'injection de rappel.

Ceci met particulièrement en évidence la nécessité de contrôler la réponse immune des personnes vaccinées contre la rage, soit systématiquement si elles sont fort exposées ou si les rappels sont éloignés, soit au moment d'un rappel curatif. Ceci est d'ailleurs valable pour les vaccins classiques.

Au niveau de la tolérance, les réactions locales ont été en majorité des réactions bénignes. Si les chiffres de l'ordre de 50% de réactions ont été notifiés, c'est pour une part importante dû au problème d'une notification sans doute excessive. En effet, toute douleur au niveau de l'injection

**Tableau VI**

Nombre d'événements indésirables apparus après rappel en relation ou non avec la vaccination

|                                    | S3234               |                         | S3235               |                         | S3290               |                         |
|------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
|                                    | lié<br>n (réaction) | non lié<br>n (symptôme) | lié<br>n (réaction) | non lié<br>n (symptôme) | lié<br>n (réaction) | non lié<br>n (symptôme) |
| Réactions totales                  | 13                  | 17                      | 10                  | 30                      | 14                  | 21                      |
| Troubles généraux                  | 6                   | 3                       | 4                   | 6                       | 8                   | 8                       |
| Troubles gastro-intestinaux        | 1                   | 1                       | 1                   | 7                       | 3                   | 4                       |
| Troubles nerveux                   | 2                   | 0                       | 5                   | 2                       | 2                   | 3                       |
| Lymphadénopathie                   | 0                   | 0                       | 0                   | 0                       | 0                   | 1                       |
| Troubles ostéo-musculaires         | 3                   | 0                       | 0                   | 2                       | 0                   | 0                       |
| Troubles des mécanismes de défense | 0                   | 1                       | 0                   | 3                       | 0                   | 0                       |
| Troubles respiratoires             | 0                   | 11                      | 0                   | 10                      | 1                   | 4                       |
| Troubles cutanés                   | 1                   | 1                       | 0                   | 0                       | 0                   | 0                       |
| Autres                             | 0                   | 0                       | 0                   | 0                       | 0                   | 1                       |

a été notifiée y compris la douleur passagère liée à l'injection (et les douleurs représentent la majorité des réactions locales).

On a pu démontrer de façon claire que la fréquence d'apparition des réactions locales n'est pas liée au lot ni au nombre d'injections reçues.

Quant aux réactions générales, aucun événement indésirable grave en relation avec la vaccination n'a été observé et les autres réactions générales ont été dans l'ensemble légères.

La fréquence des réactions générales n'est pas non plus en relation avec le type de lot ni avec le nombre d'injections reçues.

Il est à remarquer particulièrement qu'un sujet a été vacciné sous surveillance hospitalière suite à des antécédents allergiques graves non vaccinaux (choc anaphylactique d'origine alimentaire) sans aucun problème.

Si on s'en réfère aux réactions secondaires observées avec le vaccin utilisé en Belgique, le vaccin HDCV (Fishbein *et al.*, 1989; Noah *et al.*, 1996), les réactions locales sont

reportées avec une fréquence de 30% à 74% (douleur, rougeur, prurit au site d'injection) et les réactions générales à une fréquence de 5 à 40% des vaccinés (maux de tête, nausées, douleurs musculaires et étourdissements).

On se situe donc, dans le cadre de cet essai clinique, dans le même ordre de grandeur de fréquence de réactions locales et dans une plus faible proportion de réactions systémiques avec notamment une diminution du nombre de réactions systémiques lors des injections successives indiquant l'absence probable de sensibilisation.

On peut donc conclure que la vaccination avec le vaccin CPRV s'est montrée efficace et bien tolérée dans cette première partie de l'essai clinique avec cependant des variations individuelles importantes qui nécessitent un suivi attentif des vaccinés comme dans toute autre vaccination antirabique.

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions tous les étudiants qui ont participé à cette étude ainsi

que le service du professeur Pastoret qui nous a accueillis dans ses locaux pour réaliser cet essai.

Nos remerciements vont également à Monsieur Raymond Beier pour son aide technique.

#### ABSTRACT

##### Clinical trials of safety and immunogenicity of inactivated and purified rabies vaccine in healthy subjects

At the beginning of the clinical trial, four hundred sixty students in Veterinary Medicine (220 in Belgium and 240 in France) were primovaccinated (0, 7 and 28 schedule) and received a booster one year later with three batches of chromatography purified rabies vaccine produced on Vero cells (CPRV). All immune responses induced by both primary and secondary vaccinations were higher than the threshold of protection (0,5 International Unit / ml of serum) and significant difference in the immune response was observed with

the three vaccine batches used. As far as the safety is concerned, local or systemic reactogenicity was generally mild. Neither severe immediate reaction nor serious adverse event was reported following the vaccine administration. Local reactions consisted of pain at the injection site, observed in 60% and 53% of the subjects following the priming and the booster respecti-

vely. Pain occurred most often within 24 hours following vaccine injection and generally lasted for 24-48 hours. The incidence of other local reactions never exceeded 9,8%. Systemic reactions were generally mild to moderate, consisting of gastro-intestinal troubles and dizziness. The percentage of individuals showing at least one systemic reactivity symptom va-

ried from 20% after primary vaccination to approximately 15 % after booster injection. No significant difference was observed in the frequency of local and systemic reactions related to the number of injections or to the vaccine batch. In conclusion, we attest both the immunogenicity and safety of rabies immunization with CPRV vaccine in this trial.

---

## BIBLIOGRAPHIE

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT. Human Rabies Prevention. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, 1999, **48**, 1-21.

FISHBEIN D.B., DREESEN D.W., HOLMES D.F., PACER R.E., LEY A.B., YAGER P.A., SUMNER J.W., REID-SANDEN F.L., SANDERLIN D.W., TONG T.C., KEMP D.T. Human diploid cell rabies vaccine purified by zonal centrifugation: a controlled study of antibody response and side effects following primary and booster pre-exposure immunizations. *Vaccine*, 1989, **7**; 437-42.

LOUPI E. Safety report Pasteur Mérieux Sérums & Vaccins Pharmacovigilance. *Département Pasteur Mérieux Sérums & Vaccins internal report*, 1995; 1-10.

NOAH D.L., SMITH M.G., GOTTHARDT J.C., KREBS J.W., GREEN D., CHILDS J.E. Mass human exposure to rabies in New Hampshire: exposures, treatment and cost. *Am. J. Public Health.*, 1996, **86**; 1149-51.

SMITH J.S., YAGER P.A., BAER G.M.. A rapid tissue culture test for determining rabies neutralizing antibodies. *Laboratory techniques in rabies*, M.M. KAPLAN and KOPROWSKI H. *World Health Organ.*, 1973, **23**, 354-357.

WIKTOR T.J., PLOTKIN S.A., KOPROWSKI H.. Development and clinical trials of the new human rabies vaccine of tissue culture (human diploid cell) origin. *Dev. Biol. Stand.*, 1978, **40**, 3-9.