

## la vaccination antirabique du renard par voie orale

P.-P. Pastoret, B. Brochier

Département de Virologie-Immunologie et Pathologie des Maladies virales, Faculté de Médecine vétérinaire, U.Lg., Rue des Vétérinaires 45, B-1070 Bruxelles

### Summary

Vaccination of foxes against rabies by the oral route

*Rabies, a viral disease affecting all warm-blooded animals propagates amongst wild animals, particularly the fox and, through domestic animals such as cattle, is transmitted to man.*

*Attempts to control the disease by vaccinating wild carnivores with attenuated virus seem promising and we have evaluated the potential of a recombinant vaccinia virus to protect foxes against the disease.*

*The administration of vaccinia virus (VV) or a recombinant harbouring the rabies surface antigen gene (VVT Gg RAB) is innocuous to foxes.*

*The recombinant virus can elicit the production of titres of rabies-neutralizing antibodies equal or superior to those obtained with conventional vaccines and, after oral administration, confers complete protection to severe challenge infection with wild rabies virus.*

*The same is true for young cubs taken from the earth.*

*The inoculation of the recombinant virus to adult foxes during the incubation period does not produce asymptomatic carriers of the wild rabies virus.*

*The recombinant vaccine is also safe when given orally to wild boars (*Sus scrofa*) and european badgers (*Meles meles*) which are the natural competitors of foxes during vaccination campaign with baits.*

*In september 1986, the first international vaccination campaign of foxes against rabies has been organized and coordinated by the Fo.Re.Ra. (Fonds pour la Recherche contre la Rage) between several european countries: Belgium, France, grand-duchy of Luxembourg, Western Germany. The vaccine used was the Tübingen SAD/B19 attenuated strain of rabies virus presented in baits, and the campaign was controlled according to the rules defined by the World Health Organization. The first results obtained are very satisfactory from the point of view of both safety and efficacy.*

### Introduction

En 1966, la rage est réapparue en Belgique sous une nouvelle forme épidémiologique : la rage sylvatique. L'espèce principalement touchée est le renard et, parmi les espèces domestiques, le bovin. Alors que l'homme était auparavant principalement contaminé par les chiens, c'est le bovin qui est actuellement le plus souvent à l'origine des contaminations humaines.

L'étude rétrospective des cas de rage du renard signalés au cours de l'histoire (1) donne à penser qu'il n'a pas existé de «pandémie» de rage vulpine authentique avant le vingtième siècle.

Comme actuellement, dans nos pays, la rage trouve son vecteur dans la faune sauvage, le contrôle de la

maladie est devenu beaucoup plus difficile et aucune des mesures prises jusqu'à présent n'ont permis son éradication.

La rage est donc devenue sylvatique et le renard roux (*Vulpes vulpes* L.) joue le rôle-clé dans son épidémiologie. La rage vulpine se joue en réalité entre deux seuls partenaires : le renard et le virus rabique.

Le virus de la rage appartient aux *rhabdoviridae* et comprend cinq polypeptides constitutifs dont un seul est transmembranaire : la glycoprotéine.

Cette glycoprotéine joue un rôle déterminant car, étant transmembranaire, elle est la seule capable de susciter chez l'animal la synthèse d'anticorps neutralisants (5) ; c'est dès lors elle qui induit la formation des anticorps protecteurs.

Son rôle est définitivement démontré grâce à l'obtention d'un virus vaccinal (Poxvirus) recombinant contenant le gène codant la glycoprotéine rabique, car l'inoculation aux animaux de ce virus qui ne contient que la seule glycoprotéine suffit à les protéger envers une épreuve virulente ultérieure (10).

Des observations épidémiologiques et des faits expérimentaux plaident en faveur d'une variabilité biologique du virus rabique. C'est ainsi qu'on a pu montrer (1) qu'il existait des différences dans le pouvoir pathogène de souches de virus adaptées au chien ou au renard. L'existence d'une variété «vulpine» impliquée dans l'épizootie de rage sylvatique que nous connaissons actuellement semble devoir être admise.

La vaccination antirabique des animaux sauvages a été envisagée depuis plus de vingt ans. Cette vaccination soulève des problèmes de plusieurs ordres que l'on peut résumer comme suit : efficacité, faisabilité, innocuité pour les espèces-cibles et non cibles.

On dispose actuellement pour vacciner les animaux soit de vaccins inactivés, soit de vaccins atténués qui selon le cas doivent être administrés par voie parentérale ou peuvent être administrés par voie orale.

Dans le but de vacciner le renard contre la rage, nous avons estimé expérimentalement la valeur du virus recombinant vaccine-rage (virus de la vaccine contenant le gène qui code la glycoprotéine du virus de la rage) (2).

En outre, en septembre 1986, une première campagne de vaccination antirabique du renard par voie orale a été organisée à un niveau international (Allemagne, Belgique, France, grand-duché de Luxembourg) et coordonné par le Fo.Re.Ra. (Fonds pour la Recherche contre la Rage); cette campagne a été pratiquée à l'aide d'appâts contenant une souche de virus rabique atténué SAD/B19.

#### **La vaccination antirabique du renard, par voie orale, à l'aide des méthodes classiques**

Le premier critère auquel doit répondre tout procédé de vaccination est celui de l'efficacité.

Selon les essais pratiqués en station expérimentale (3) (vaccination suivie d'une inoculation d'épreuve), l'administration par voie orale (seule voie praticable) au renard d'un vaccin antirabique s'avère efficace par distribution en appâts, aux conditions suivantes : que la souche soit atténuée ; que le virus vaccinal possède un titre suffisant, en général supérieur à  $10^7$  U.F.P., avant d'être incorporé dans l'appât ; que la souche utilisée soit très immunogène (la plus efficace étant la souche SAD standard ou modifiée (B19)) ; que le

renard soit adulte ou, s'il est subadulte, qu'il reçoive un rappel à l'âge d'un an. Les vaccins inactivés ne sont efficaces que s'ils sont administrés par voie parentérale (4, 6). La réponse immunitaire observée chez le renard après vaccination à l'aide du virus atténué administré par voie orale laisse présager une durée de protection peut-être supérieure à la durée moyenne de vie du renard qui est voisine de trois ans à l'état naturel dans nos pays.

Les résultats des campagnes de vaccination pratiquées sur le terrain à l'aide du vaccin atténué administré par voie orale, en Suisse et en Allemagne, semblent concluants si un pourcentage suffisant de la population vulpine est vacciné (7, 9). Deux tiers à trois quarts des renards d'une région déterminée peuvent être vaccinés par appâts et dès lors protégés. La souche atténuée utilisée reste stable dans les appâts, mais ceux-ci sont souvent consommés par d'autres animaux que le renard, comme le sanglier.

L'emploi de souches atténuées pour la vaccination antirabique du renard pose le problème de leur sécurité, tant pour les espèces cibles que pour les espèces non-cibles. Lors des essais réalisés en Allemagne, aucune souche de virus isolée chez les animaux sauvages dans les zones de vaccination ne correspondait à la souche vaccinale.

#### **La vaccination antirabique du renard par voie orale à l'aide d'un virus recombinant vaccine-rage**

La vaccination antirabique du renard par voie orale requiert l'emploi de souches atténuées du virus rabique. L'idéal serait cependant de disposer d'une forme inactivée ou sous-unitaire de vaccin. Le laboratoire Transgene (Strasbourg) ayant produit un recombinant du virus de la vaccine contenant le gène qui code la glycoprotéine du virus de la rage (VVT Gg RAB) (5), ce virus a été étudié expérimentalement comme vaccin administrable par voie orale chez le renard (2).

L'innocuité de la souche parentale du virus de la vaccine a tout d'abord été testée chez le renard de même que l'absence de transmission par contact entre renards. Le virus vaccine parental de même que le virus recombinant se sont révélés parfaitement inoffensifs même après administration par voie orale.

L'administration du virus recombinant au renard par voie orale aussi bien que par d'autres voies, provoque l'apparition de hauts titres en anticorps neutralisant le virus rabique chez l'animal vacciné. Vingt-huit jours après vaccination les animaux ont été soumis à une inoculation d'épreuve pratiquée à l'aide d'une forte dose de virus sauvage d'origine vulpine ( $5.700 LD_{50}$  souris).

Tous les animaux qui avaient reçu 18<sup>8</sup> U.F.P. du virus recombinant par voie orale résistèrent à l'épreuve. Alors que les animaux témoins, non vaccinés, succombaient rapidement, les animaux qui avaient reçu moins de 10<sup>8</sup> U.F.P. ont présenté une réponse dose-dépendante.

Le recombinant présenté en appâts conventionnels (têtes de poulet) a fourni une protection similaire. En outre, il peut être administré à plusieurs reprises.

Le virus recombinant est également efficace chez le renardeau capturé au terrier et la durée de protection conférée est actuellement à l'étude.

L'inoculation du virus recombinant à des renards pendant la période d'incubation de la rage raccourcit cette dernière ; ce phénomène de mort précoce est similaire à celui observé chez des animaux vaccinés à l'aide d'un virus inactivé (6).

Enfin, le virus recombinant s'est révélé parfaitement inoffensif tant pour le blaireau (*Meles meles*) que pour le sanglier (*Sus scrofa*) (BROCHIER *et al.*, manuscrit en préparation), principaux compétiteurs du renard pour la prise des appâts.

Du fait de son efficacité, de son innocuité et de sa stabilité, le virus recombinant est un excellent candidat au remplacement des souches atténuées du virus rabique actuellement utilisées sur le terrain.

#### La première campagne de vaccination antirabique du renard coordonnée entre plusieurs pays européens

Une première campagne de vaccination antirabique du renard a été organisée conjointement dans plusieurs pays européens (Belgique, France, grand-duché de Luxembourg) de manière coordonnée par le Fo.Re.Ra.

Cette campagne s'est déroulée en septembre 1986 sur l'ensemble du territoire grand-ducal et dans les régions limitrophes de Belgique et de France.

Les résultats actuellement disponibles attestent de l'innocuité et de l'efficacité du procédé (PASTORET *et al.*, manuscrit en préparation).

Des campagnes similaires seront vraisemblablement organisées en mai et en septembre 1987.

Il serait souhaitable qu'à cette occasion l'efficacité du virus recombinant vaccine-rage puisse être estimée sur le terrain.

#### Résumé

Les tentatives de contrôle de la rage sylvatique par la vaccination des renards à l'aide de souches atténuées du virus

rabique semblent très prometteuses ; les auteurs ont étudié la valeur d'un virus recombinant de la vaccine contenant le gène qui code la glycoprotéine du virus rabique en tant que substitut aux souches atténuées actuellement utilisées sur le terrain lors des campagnes de vaccination.

L'administration du virus recombinant (VVT Gg RAB) est parfaitement inoffensive chez le renard. Ce virus suscite la production de hauts titres en anticorps neutralisant le virus rabique chez les animaux vaccinés, titres égaux ou supérieurs à ceux obtenus après administration d'un vaccin conventionnel. Son administration par voie orale confère une protection complète à l'égard d'une inoculation d'épreuve pratiquée à l'aide d'une forte dose de virus rabique sauvage ; ceci est également vrai si ce recombinant est administré à de jeunes renardeaux capturés au terrier.

L'inoculation du recombinant à des animaux adultes pendant la période d'incubation de la maladie ne provoque pas l'apparition d'animaux porteurs asymptomatiques du virus rabique.

Enfin, ce virus s'est également révélé inoffensif pour le blaireau et le sanglier, principaux compétiteurs du renard pour la consommation des appâts distribués dans la nature.

En septembre 1986, la première campagne de vaccination antirabique du renard par voie orale a été organisée et coordonnée à l'échelle internationale par le Fo.Re.Ra. (Fonds pour la Recherche contre la Rage) en Belgique, France, grand-duché de Luxembourg et Allemagne de l'Ouest.

Le vaccin utilisé était la souche atténuée Tübingen SAD/B19 du virus rabique présenté en appâts manufacturés.

Cette campagne a été contrôlée selon les normes fixées par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les premiers résultats obtenus paraissent satisfaisants tant du point de vue de l'innocuité que de l'efficacité du procédé.

#### Références

1. AGUILAR-SETIEN A., THOMAS I., BROCHIER B., THIRIART CL., SCHWERS A., PASTORET P. P. La rage vulpine. *Cahiers d'Éthologie appliquée*, 5 : 51-70, 1985.
2. BLANCOU J., KIENY M. P., LATHE R., LECOCQ J. P., PASTORET P. P., SOULEBOT J. P., DESMETTRE P. Oral vaccination of the fox against rabies using a live recombinant vaccinia virus. *Nature*, 322 : 373-375, 1986.
3. BLANCOU J., SCHNEIDER L. G., WANDELER A. I., PASTORET P. P. Vaccination du renard roux (*Vulpes vulpes* L.) contre la rage par voie orale. Bilan d'essais en station expérimentale. *Rev. Ecol. (Terre Vie)*, 40 : 249-255, 1985.
4. BROCHIER B., GODFROID J., COSTY F., BLANCOU J., PASTORET P. P. Vaccination of young foxes (*Vulpes vulpes* L.) against rabies : trials with inactivated vaccine administered by oral and parenteral routes. *Ann. Rech. Vét.*, 16 : 327-333, 1985.
5. KIENY M. P., LATHE R., DRILLIEN R., SPEHNER D., SKORY S., SCHMITT D., WIKTOR T., KOPROWSKI H., LECOCQ J. P. Expression of rabies virus glycoprotein from a recombinant vaccinia virus. *Nature*, 312 : 163-166, 1984.
6. THIRIART CL., IOKEM A., COSTY F., SCHWERS A., BROCHIER B., DE MEURICHY A., PEHARPRE D., PASTORET P. P. Immunization of young foxes against rabies : interaction between vaccination and natural infection. *Ann. Rech. Vét.*, 16 : 289-292, 1985.
7. SCHNEIDER L. G., COX J. H., MULLER W. W. Field trials of oral immunization of wildlife animals against rabies in the federal republic of Germany : a mid course assessment. *Rev. Ecol. (Terre Vie)*, 40 : 265-266, 1985.

8. STECK F., WANDELER A. I. The epidemiology of fox rabies in Europe. *Epidem. Rev.*, 2 : 71-96, 1980.
9. STECK F., WANDELER A., BICHSEL P., CAPT S., HAFLIGER V., SCHNEIDER L. Oral immunization of foxes against rabies. Laboratory and field studies. *Comp. Immun. Microbiol. infect. Dis.*, 5 : 165-171, 1982.
10. WIKTOR T. J., MAC FARLAN R. I., REAGAN K. J., DIETZSCHOLD B., CURTIS P. J., WUNNER W. H., KIENY M. P., LATHE R., LECOCQ J. P., MACKETT M., MOSS B., KOPROWSKI H. Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing the rabies virus glycoprotein gene. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 81 : 7194-7198, 1984.