

UN PROGRAMME D'ÉRADICATION DE LA RAGE PAR LA VACCINATION DU RENARD

B. BROCHIER, P. COPPENS,
P.P. PASTORET

BROCHIER B., COPPENS P., PASTORET P.P. — Un programme d'éradication de la rage par la vaccination du renard. *Path Biol*, 1992, 40, n° 9, 899-909.

MOTS-CLÉS : Rage. — Renard. — Éradication. — Vaccin recombinant.

BROCHIER B., COPPENS P., PASTORET P.P. — Programme of rabies eradication by fox vaccination. (*In French*). *Path Biol*, 1992, 40, n° 9, 899-909.

KEY-WORDS : Rabies. — Fox. — Eradication. — Recombinant vaccine.

INTRODUCTION

La rage, mondialement répandue, peut se présenter sous deux formes épizootologiques différentes : la forme « urbaine » transmise par le chien et la forme « sylvatique » transmise par une espèce sauvage.

En Europe, la rage urbaine a pu être progressivement maîtrisée par l'application de mesures de prévention sanitaire et médicale (notamment grâce à la vaccination antirabique des chiens). Cependant la maladie est réapparue dans nos régions sous sa forme sylvatique beaucoup plus difficile à contrôler puisque le renard roux (*Vulpes vulpes*, L.) en est le vecteur. Deux épizooties de rage « vulpine » se sont développées après la Seconde Guerre mondiale : l'une a pris naissance au delta de la Volga, l'autre en Pologne. Cette dernière s'est propagée vers le sud-ouest et a atteint tous les pays d'Europe occidentale à l'exception de la péninsule ibérique, de la Grande-Bretagne et de l'Irlande.

L'évolution de l'épizootie a longtemps été caractérisée par une succession de pics pluriannuels entrecoupés de périodes d'accalmies. Cependant depuis le début des années 1980 la maladie s'est installée à l'état enzootique et se caractérise actuellement par l'écllosion fréquente de foyers d'étendue variable.

Dans les conditions épidémiologiques actuelles, l'homme est le plus souvent contaminé par les ruminants domestiques qui eux-mêmes sont contaminés par le renard. Le chat peut également jouer le rôle de vecteur intermédiaire entre le renard et l'homme. Plusieurs traits comportementaux de cet animal le rendent sujet à une contamination d'origine vulpine : vie autonome, longs déplacements, activité nocturne, etc. A cela s'ajoute l'accroissement de la population de chats semi-domestiqués ou haretts dont la vaccination généralisée est pratiquement irréalisable. A l'inverse du chat et pour différentes raisons, le chien n'est qu'occasionnellement responsable de contaminations humaines.

Service de Virologie, Immunologie et Pathologie des Maladies Virales, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, B43, Sart Tilman, B-4000 LIÈGE (Belgique).

LA LUTTE CONTRE LA RAGE SYLVATIQUE

Différentes méthodes de lutte préventive contre la rage ont été proposées. Pour protéger l'homme, la lutte contre la maladie chez les animaux domestiques peut-être menée de deux manières : soit en protégeant directement les animaux domestiques par la vaccination soit en essayant de réduire l'incidence de la rage chez l'espèce animale vectrice, autrement dit en s'attaquant à la racine.

Pour réduire l'incidence de la rage chez l'espèce vectrice, on a le choix entre deux attitudes : soit celle de la prévention sanitaire qui consiste à réduire la densité des populations, soit celle de la prévention médicale qui vise à réduire le nombre d'animaux réceptifs à la maladie (vaccination). Afin de juger de (ou de prévoir) l'efficacité de chacune d'elles, il est indispensable de considérer les caractéristiques épidémiologiques de la rage et les caractéristiques éco-éthologiques de l'espèce animale vectrice. Il convient aussi de tenir compte des relations mathématiques qui déterminent les variations de densité des animaux sains et des animaux enrégés. En Europe, Anderson (1982) [1] a appliqué aux populations de renards la courbe de croissance logistique (fig. 1). Cette courbe est la simple expression mathématique de la croissance potentielle d'une population vulpine (évolution de la densité de population dans le temps).

Ce modèle montre :

- que la croissance d'une population animale est limitée par la capacité d'accueil du milieu (constante K) ;
- que la vitesse de croissance de la population diminue (pente faible) lorsque la densité s'approche de la densité limite (augmentation de la mortalité et/ou diminution de la natalité) ;
- que lorsque la densité est faible l'éloignement des individus est tel que la croissance de la population est faible (pente faible) ;
- qu'entre ces deux densités extrêmes, la croissance de la population est rapide (pente forte).

Enfin, sur un point de cette courbe théorique de croissance, se situe le seuil enzootique. Celui-ci représente la densité de population au-dessus de laquelle les contacts entre renards sont suffisamment fréquents pour qu'un renard enrégé puisse transmettre la rage à au moins 1 renard réceptif (taux de contact infectieux > 1).

La prophylaxie sanitaire

Traditionnellement, les objectifs de la prophylaxie sanitaire ou hygiénique sont de limiter

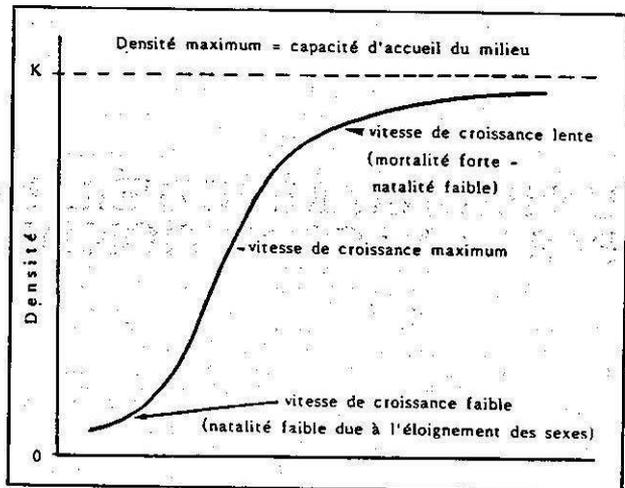


Fig. 1. — Courbe logistique = modèle de base de la croissance potentielle d'une population de renards. La pente de la courbe est l'image de la vitesse de croissance potentielle de la population.

Fig. 1. — Logistical curve = basic model of potential growth of a fox population.

artificiellement le nombre d'animaux qui pourraient être contaminés.

En Europe, l'expérience de plusieurs années de prophylaxie sanitaire et l'acquisition récente de certaines connaissances sur la biologie du renard ont montré que le seuil de densité de population vulpine à atteindre se situe très bas et les efforts de réduction des populations pour atteindre ce seuil devraient être intensifiés, également répartis dans l'espace et suffisamment soutenus dans le temps. Ce qui semble matériellement, éthiquement et économiquement impossible.

Les mesures de prophylaxie hygiénique appliquées dans les pays européens, n'ont pas permis à elles seules d'enrayer l'extension de la maladie. En s'appuyant sur la courbe logistique ou modèle de base de la croissance potentielle d'une population de renards [1] et certaines données éco-éthologiques de l'espèce, on peut expliquer l'échec de ces mesures de prophylaxie sanitaire :

- le seuil enzootique de la densité de population est très bas ; atteindre ce seuil nécessite un effort considérable de réduction des populations vulpines ;

- si ce seuil n'est pas atteint par les efforts de réduction (insuffisamment maintenus), la densité de population est amenée au contraire à un niveau où la vitesse de reconstitution de

la population est très rapide ; les renards reconstituent leurs effectifs en peu de temps et la rage subsiste ;

— si ce seuil est atteint localement par les efforts de réduction, il y a création d'un vide territorial rapidement compensé par les naissances ou le dédoublement des groupes voisins chez lesquels le seuil critique n'a pas été atteint ;

— enfin, si ce seuil est atteint globalement, la diminution de la densité de population sur un territoire donné ne fait pas varier la fréquence des contacts (nécessaires) entre renards. En effet, un taux élevé de mortalité dans une population vulpine (provoqué par la rage elle-même ou par les mesures de réduction) a pour effet de déstabiliser l'organisation spatiale de la société vulpine et d'accroître le taux de contacts sociaux (et donc infectieux).

Certaines techniques de réduction de population, comme le gazage des terriers, se sont également heurtées à des difficultés d'ordre épidémiologique, éthique et écologique.

La prophylaxie médicale : la vaccination antirabique de l'espèce animale vectrice

Fondements épidémiologiques et objectifs de la vaccination d'une espèce sauvage (ou errante).

En synthétisant les connaissances de la biologie du renard, la pathogénie et l'épizootologie de la rage vulpine, des modèles mathématiques ont tenté d'orienter les décisions en matière de technique de prévention de la rage [2].

Un premier modèle de simulation spatiale fut proposé par Preston [3]. Celui-ci a permis d'établir que la probabilité de transmission de la rage est décisive pour la propagation de la maladie. Les travaux de cet auteur aboutissent à la conclusion que diminuer l'efficacité de la transmission, en vaccinant une certaine fraction des renards d'une population, ferait disparaître la rage. Cette fraction p dépend de la densité de population de l'espèce ciblée et peut être estimée par la relation suivante : $P > 1 - K_T/K$, où K_T est la densité de renards nécessaire pour assurer la persistance de la maladie au sein de la population et où K est la densité réelle de la population en l'absence de rage. La valeur approximative de K_T est estimée à 0,4 renard par km^2 [1] ; celle de K est très variable puisqu'elle dépend de la capacité d'accueil du milieu. Si K a une valeur de 2 renards par km^2 , par exemple, la fraction p de la population à vacciner pour enrayer le cycle de l'infection s'élèvera à 80 %.

D'autres modèles de simulation plus élaborés ont tenu compte de la donnée éco-éthologique

suivante : le nombre de contacts interindividuels (territorialité) augmente à la suite d'une déstabilisation sociale et spatiale de la population, elle-même consécutive à une brusque augmentation de mortalité. A l'inverse des mesures de réduction de population, la vaccination présente donc l'avantage de ne pas déstabiliser l'organisation d'une population vulpine.

En appliquant la courbe de croissance logistique aux populations vulpines, la vaccination rétablit la densité de population à un niveau où la pression du milieu entretient par elle-même la mortalité. De plus, elle augmente le seuil enzootique et le place dans une zone de la courbe où la vitesse de croissance de la population est faible. Un effort de réduction artificiel des populations devient alors réalisable et joue même un rôle complémentaire à la vaccination s'il vise préférentiellement les individus non vaccinés (renardeaux de l'année).

Problèmes soulevés par la vaccination d'une espèce sauvage

Ce type particulier de vaccination, considéré d'abord comme utopique, soulève avant tout un problème pratique : la voie d'administration du vaccin. Il fut rapidement établi que la voie orale est la seule voie d'administration applicable à grande échelle et permettant l'« auto-vaccination » d'une fraction suffisante de la population animale cible. Dès lors, les recherches devaient être axées sur l'objectif suivant : obtenir un vaccin suffisamment thermostable, qui confère une immunité solide et durable (minimum 1 an) à l'espèce-cible donnée et ce, par la voie orale (auto-administration). De plus, ce vaccin devrait être inoffensif pour l'espèce cible et les espèces non-cibles.

Découverte en Amérique du Nord [4], la méthode de vaccination antirabique du renard par voie orale (distribution d'appâts vaccinaux) fut largement développée en Europe et appliquée pour la première fois sur le terrain au mois d'octobre 1978 en Suisse [5]. Reconnue comme efficace, elle fut étendue à d'autres régions de telle sorte qu'aujourd'hui tous les pays concernés d'Europe occidentale et certains d'Europe centrale ont mené une ou plusieurs campagnes de vaccination sur une partie ou la totalité de leur territoire. Cependant, les recherches visant à améliorer la nature du vaccin et de l'appât ont été poursuivies. De nombreux travaux ont permis d'une part de développer des appâts-vaccins plus efficaces et plus sûrs et, d'autre part, d'affiner les stratégies à suivre lors des campagnes de vaccination.

Choix d'un système appât-vaccin

Immunogénicité du virus vaccinal

L'efficacité par voie orale des candidats-vaccins a été testée chez différentes espèces-cibles en station expérimentale puis, dans certains cas, sur le terrain.

Au cours des essais menés en station expérimentale, l'immunité et la protection conférée par ces vaccins sont évaluées par deux méthodes fiables et concordantes : la détermination du taux d'anticorps neutralisants induits chez l'individu vacciné et sa résistance à une inoculation d'épreuve expérimentale.

Ces études en station permettent également de déterminer la dose efficace minimale d'un vaccin ainsi que la durée de protection qu'il confère. Enfin, elles jugent des effets liés à la présentation du vaccin (support, forme physique,...).

L'efficacité des essais réalisés sur le terrain est estimée par le pourcentage d'animaux récoltés présentant une séroconversion et possédant le marqueur biologique utilisé. A plus long terme, elle l'est également par l'établissement de bilans épidémiologiques (évolution du nombre de cas de rage).

Les expériences pratiquées en Europe et en Amérique du Nord ont essentiellement porté sur la vaccination orale des vecteurs sauvages (renard roux en Europe, renard roux, raton laveur et mouffette rayée en Amérique du Nord) à l'aide de souches atténuées du virus rabique déjà utilisées dans les espèces domestiques. Il s'agit notamment de la souche « SAD » standard (Street Alabama Dufferin) ainsi que ses dérivées SAD B19 (6) et ERA (E. Gaynor, Rokitniki, Abelseth). Depuis quelques années, la vaccination orale à l'aide de vaccins issus des techniques de l'ingénierie génétique a connu un développement spectaculaire. Des mutants apathogènes du virus rabique ont été obtenus par mutagenèse dirigée à l'aide d'anticorps monoclonaux (ex : souche SAG) [7]. Un virus recombinant vaccine-rage (VVTGgRAB) a également été produit [8]. Il s'agit du virus de la vaccine dans lequel a été inséré le gène codant pour la glycoprotéine d'une souche ERA du virus rabique. Ces deux vaccins de nouvelle génération offrent l'avantage d'être parfaitement apathogènes tant pour les espèces cibles que pour les espèces non-cibles. L'immunogénicité par voie orale de tous les vaccins précités a été démontrée chez le renard, qu'il soit adulte ou juvénile [9, 10, 11, 12]. Par contre, l'activité des vaccins atténués ou constitués de virus rabique (conventionnels ou non) est faible ou nulle chez la mouffette rayée et le raton laveur [13, 14]. En règle

générale, l'efficacité de ces vaccins, administrés par instillation directe dans la gueule, est unanimement reconnue. Par la suite, il est rapidement apparu que la nature de l'appât (support du liquide vaccinal + substance appétente) pouvait considérablement modifier l'efficacité de la souche vaccinale utilisée. Un bon système appât-vaccin doit en effet permettre un contact suffisant entre le liquide vaccinal et la voie d'entrée. L'efficacité du système d'appât contenant le vaccin VVTGgRAB a été testée sur renards maintenus en station expérimentale [15]. Au cours de cet essai, il a été démontré que l'ingestion volontaire de cet appât protège 90 % des animaux envers une inoculation d'épreuve.

Les taux de prise d'appâts par l'espèce cible ont pu être évalués par des contrôles réalisés sur le terrain et par la recherche d'un marqueur biologique dans certains tissus des animaux récoltés dans les zones traitées. Ces méthodes ont permis de démontrer l'appétence des appâts pour l'espèce cible mais aussi d'identifier les espèces non-cibles compétitrices et d'estimer la concurrence exercée par certaines espèces. En réalité, celle-ci est loin d'être négligeable et pourrait localement compromettre une prise suffisante par l'espèce-cible.

Actuellement, le contrôle sérologique s'avère insuffisant pour juger de l'efficacité d'une campagne de vaccination. Lorsque les tests sérologiques utilisés impliquent une neutralisation virale, la mauvaise qualité des sérums prélevés sur animaux morts est trop souvent responsable de l'apparition de réactions non spécifiques interdisant toute interprétation correcte.

Stabilité du système appât-vaccin

En laboratoire comme sur le terrain, la thermostabilité du VVTGgRAB est nettement supérieure à celle des souches atténuées du virus rabique [16]. Lors des essais pratiqués sur le terrain à l'aide du VVTGgRAB, le titre viral est resté parfaitement stable tant que l'appât n'était pas dégradé. La durée de stabilité du VVTGgRAB et du pouvoir appétent de l'appât correspondent en fait aux délais de consommation par les animaux et n'entraîne donc presque pas de gaspillage de vaccin [17]. L'activité durable du VVTGgRAB dans la nature lui procure un avantage de première importance.

En outre, la stabilité de l'association appât-VVTGgRAB offre les avantages suivants :

- conservation sans congélation ;
- manipulation aisée vu la résistance de l'appât à certains agents physiques (pas de fonte à la chaleur) et mécaniques (possibilité de distribution aérienne) ;

- distribution manuelle plus aisée (étalement du travail sans crainte d'une chute rapide du titre viral) ;

- choix de vacciner à n'importe qu'elle période de l'année quelles que soient les conditions climatiques (résistance aux cycles naturels de congélation-décongélation ainsi qu'aux températures élevées).

Innocuité du vaccin

L'innocuité d'une vaccination doit être envisagée tant sur le plan individuel que sur celui de la collectivité animale. Les essais menés en station expérimentale permettent tout d'abord de juger de la pathogénicité résiduelle d'une souche vaccinale pour l'espèce cible et pour les espèces non-cibles. Les risques épizootologiques encourus suite à la vaccination doivent également être évalués et, si possible, écartés. Ainsi, il faut interdire d'une part l'apparition de porteurs asymptomatiques du virus rabique sauvage et d'autre part l'apparition d'un nouveau cycle de multiplication virale chez une espèce cible ou non-cible. Il a été démontré que les souches atténuées conventionnelles du virus rabique, SAD et dérivées, administrées par voie orale, demeurent pathogènes pour certaines espèces, notamment des rongeurs sauvages [18, 19]. Bien que l'installation d'un cycle de rage vaccinale chez ces micromammifères est peu probable et que jusqu'à présent, jusqu'à aucun cas de rage vaccinale n'a été diagnostiqué à la suite des campagnes de vaccination menée en Europe, le problème de l'innocuité des souches vaccinales atténuées conventionnelles du virus rabique reste posé.

Ce problème peut actuellement être résolu par l'utilisation d'un vaccin de nouvelle génération (soit le mutant apathogène du virus rabique soit le VVTGgRAB). En station expérimentale, l'absence de pathogénicité du VVTGgRAB a pu être démontrée tant chez les espèces cibles que chez les espèces non-cibles. Durant 1, 6, 12 et 18 mois après inoculation, aucun signe clinique n'a été observé chez les renards adultes et juvéniles inoculés [11, 12, 24]. L'absence de pathogénicité dans cette espèce a pu être certifiée quelle que soit la dose (10^2 à 10^{10} DICT₅₀) et la voie d'inoculation (orale, intramusculaire, intraduodénale, sous-cutanée, intradermique (scarification), oculaire et intranasale) [24]. L'innocuité du VVTGgRAB administré par voie orale a également été démontrée chez la souris de laboratoire, le lapin, le furet (*Mustela furo*), les bovins, le chat, le chien, le porc et le mouton [20-25]. De plus, en Europe, l'absence de pathogénicité du VVTGgRAB a été testée chez 14 espèces animales sauvages susceptibles

ou non d'entrer en compétition avec le renard dans la consommation d'appâts vaccinaux [26]. Aucune excrétion accompagnée de transmission de titres immunisants de VVTGgRAB n'a pu être détectée chez le renard (en dehors d'un individu mordu par un animal fraîchement inoculé), le chien, le chat, les bovins, le sanglier (*Sus scrofa*), le blaireau (*Meles meles*) et le furet [11, 12, 23, 24, 26].

Enfin, la stabilité génétique du VVTGgRAB, vérifiée par passages en série *in vitro* (lignées cellulaires) et *in vivo* (renard, souris), constitue une garantie supplémentaire de sécurité [25, 27].

Les risques épidémiologiques liés à l'apparition de porteurs asymptomatiques du virus rabique semblent également être écartés. Le portage asymptomatique pourrait survenir dans la nature à la suite de la vaccination d'animaux se trouvant en phase d'incubation de la maladie. Une étude expérimentale a montré l'existence chez le renard de phénomènes de mort « précoce » ou « retardée », conséquences d'une interaction entre vaccination orale et infection naturelle [28].

Dans les conditions expérimentales décrites, ces deux « phénomènes de mort » empêchent l'apparition d'animaux survivant à une infection naturelle et donc de porteurs asymptomatiques du virus rabique.

Des essais de vaccination menés sur le terrain à l'aide du VVTGgRAB ont confirmé les résultats obtenus au cours des essais pratiqués en station expérimentale [17, 29, 30]. Du fait de son efficacité, de son excellente stabilité et de son innocuité, le virus recombinant vaccinateur constitue une excellente alternative à l'emploi d'une souche atténuée du virus rabique. De plus, la stabilité de l'appât contenant le VVTGgRAB offre des facilités d'ordre pratique et stratégique pour la réalisation des campagnes de vaccination.

Choix d'une stratégie de distribution

Après avoir choisi un système appât-vaccin, il convient d'adopter une stratégie de distribution d'appâts sur le terrain. En Europe, pour assurer une couverture vaccinale à une fraction suffisante de la population vulpine, cette stratégie de distribution doit être définie sur 3 plans [31] :

- le plan spatial imposé par l'étendue du territoire à couvrir, le nombre d'appâts à distribuer par unité de surface et l'emplacement des appâts sur le terrain :

- le plan temporel défini par la période de l'année requise pour mener les opérations de

TABLEAU I. — Facteurs à considérer pour établir une stratégie de distribution d'appâts vaccinaux.

TABLE I. — Factors to be considered for planning a strategy of bait distribution.

Plan spatial	Plan temporel	Plan méthodologique
Facteurs éco-éthologiques Espèce cible <ul style="list-style-type: none"> - organisations spatiale et sociale - démographie - régime alimentaire - densité de population Espèce non-cible : <ul style="list-style-type: none"> - densité de population - démographie - régime alimentaire - disponibilité alimentaire Facteurs épidémiologiques Rage <ul style="list-style-type: none"> - incidence - distribution géographique Facteurs géographiques Présence de limites ou frontières <ul style="list-style-type: none"> - politiques - administratives - naturelles - artificielles 	Facteurs climatiques Rayons U.V. Température Averses Facteurs biologiques Espèce cible <ul style="list-style-type: none"> - taux de renouvellement de la population - mouvements de dispersion Facteurs cytogénétiques Pression exercée sur la démographie et la densité de population <ul style="list-style-type: none"> - de certaines espèces non cibles - compétitrices (sanglier) - de l'espèce-cible Concurrence exercée par les chiens de chasse dans la prise d'appâts	Facteurs humains Acceptation Compétence Facteurs géographiques Nature des biotopes Facteurs climatiques Météorologie

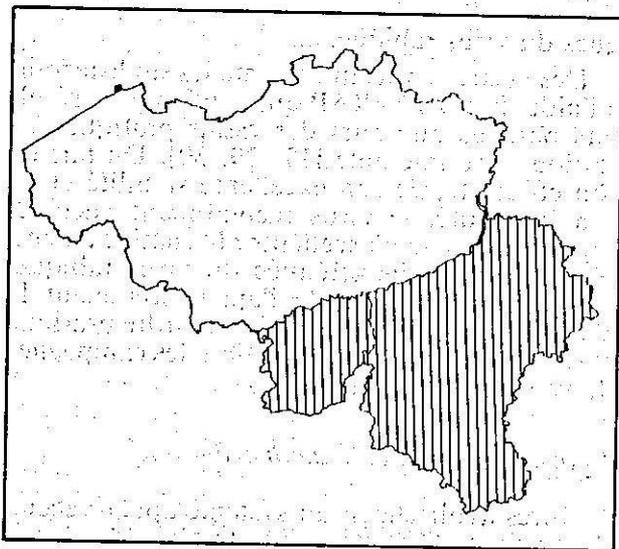


Fig. 2. — Zone de vaccination en 1989, 1990 et 1991 en Belgique (5 campagnes de distribution d'appâts vaccinaux).

Fig. 2. — Vaccination area in 1989, 1990 and 1991 in Belgium (5 campaigns of bait distribution).

vaccination et la fréquence annuelle et/ou pluriannuelle de celles-ci ;

— le plan méthodologique défini par la technique de distribution (manuelle ou aérienne).

La prise en considération d'une série de facteurs permet d'établir un protocole adapté aux conditions locales (tableau I).

PROGRAMME D'ÉRADICATION DE LA RAGE EN BELGIQUE

La prise en considération d'une série de facteurs (biologiques, épidémiologiques, cynégétiques, climatiques...) a permis d'établir un protocole adapté aux conditions locales de la Belgique.

Le programme national de contrôle de la rage a prévu la réalisation de cinq campagnes de vaccination qui ont couvert la totalité du territoire contaminé, soit 10 000 km² (fig. 2) [32, 33]. Lors de chaque opération, 150 000 appâts-vaccins ont été distribués par voie aérienne (avion ou hélicoptère) à raison d'une moyenne de 15 appâts par km². Au cours des deux premières campagnes (automne 1989, printemps 1990), deux types d'appât-vaccins ont été utilisés : le SAD B19 et le VVTGgRAB. Seul le VVTGgRAB a été utilisé pour réaliser les 3 campagnes suivantes (automne 1990, printemps et automne 1991).

TABLEAU II. — Résultats du test de détection de la tétracycline dans les os.
TABLE I. — Results of tetracycline detection test in bones.

Récoltes de renards	Renards tétracycline positifs	
Campagne d'automne 1989	108/193	soit 56 %
Campagne de printemps 1990	89/176	soit 50 %
Campagne d'automne 1990	122/165	soit 74 %
Campagne de printemps 1991	119/192	soit 62 %
Campagne d'automne 1991	49/71	soit 69 %

Le protocole de contrôle d'efficacité et d'innocuité de ces campagnes a été établi selon les recommandations de l'OMS et en accord avec la proposition de règlement du Conseil de la Communauté Européenne. Chaque vaccination a été suivie par une période de récolte d'animaux sur le terrain. La prise d'appâts par les renards et les espèces compétitrices non-cibles est évaluée par la détection de tétracycline (TC). Cette substance, utilisée comme biomarqueur, est ajoutée au mélange appétent de l'appât-vaccin. Les dépôts concentriques qu'elle forme dans les couches appositionnelles des os sont mis en évidence par microscopie à lumière ultraviolette.

Le tableau II donne les résultats de ce test pratiqué chez les renards récoltés après chaque campagne. A la lecture de ce tableau, il apparaît que les taux de prise d'appâts enregistrés à la suite des campagnes automnales donnent

pleine satisfaction. Par contre, une régression significative de ce taux est observée après chaque campagne de printemps. Cette diminution du pourcentage de renards TC+ est due au renouvellement de la population vulpine. En effet, les renardeaux ne sont que peu touchés par les vaccinations menées au printemps. Durant ces périodes, les renardeaux sont encore au terrier de mise bas (avril-mai) ou restent cantonnés aux alentours de ce dernier (juin). Leur chance de consommer un appât est donc faible. Les mois d'été constituent donc une période critique vu qu'une bonne part de la population juvénile en mouvement de dispersion (quête d'un territoire) est réceptive à la maladie.

Les renards récoltés sont également soumis au diagnostic de la rage ; il en est de même pour tout animal sauvage ou domestique suspect d'avoir contracté la maladie. L'examen d'un échantillon suffisant d'animaux a permis de dresser un bilan épidémiologique et de décrire l'évolution de l'incidence de la rage sur le territoire traité. Les résultats épidémiologiques obtenus à la suite de ces 5 campagnes de vaccination sont rapportés dans les figures 3 et 4. Celles-ci montrent qu'à la suite des deux premières campagnes, la rage animale a fortement régressé sinon disparu de la plus grande partie du territoire initialement contaminé.

Des petits foyers persistaient encore localement après la seconde campagne. Leur extension semble avoir été empêchée par la vaccination d'automne 1990 qui a pu toucher les individus réceptifs à la maladie (juvéniles de l'année). La plupart des cas de rage recensés depuis le dernier trimestre 1990 proviennent de régions situées à proximité d'une frontière politique. Ces renards enrégés étaient soit des individus « étrangers » en dispersion, soit des individus « indigènes » non vaccinés et contaminés par un congénère « étranger ».

On peut donc considérer que les 3 premières opérations ont permis d'atteindre l'objectif premier, c'est-à-dire l'éradication de la maladie dans le territoire traité ; ces 3 campagnes successives semblent en effet avoir permis d'obtenir la couverture vaccinale requise pour rompre la chaîne de transmission de l'infection. Les

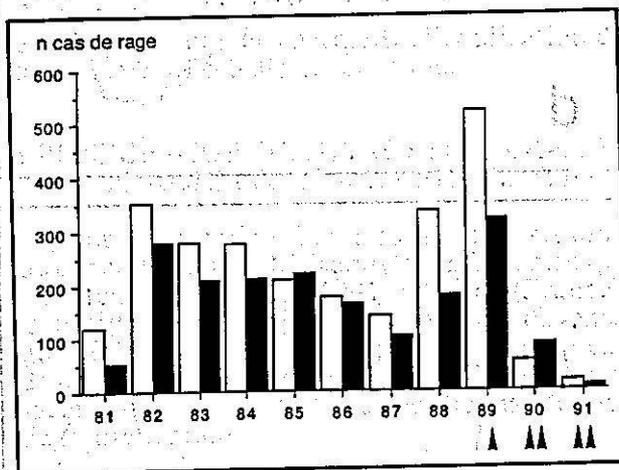
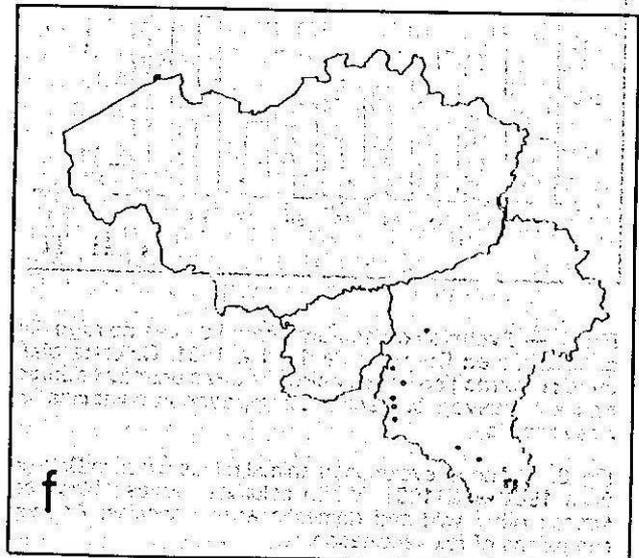
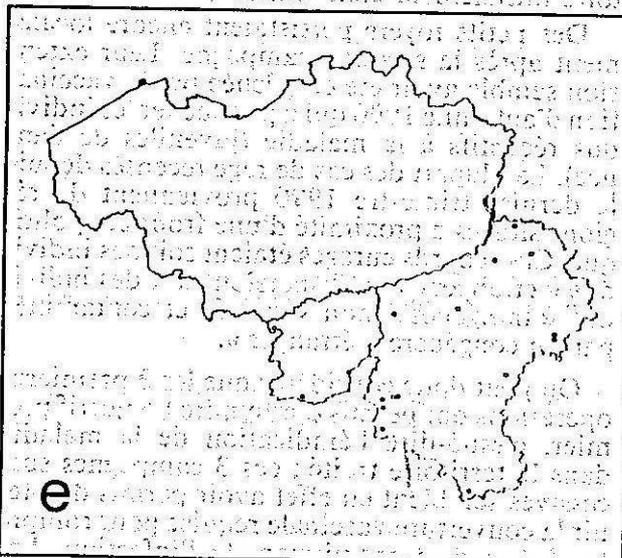
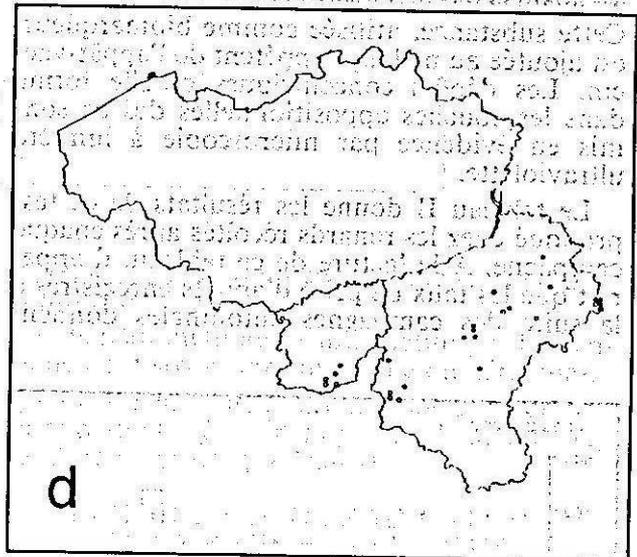
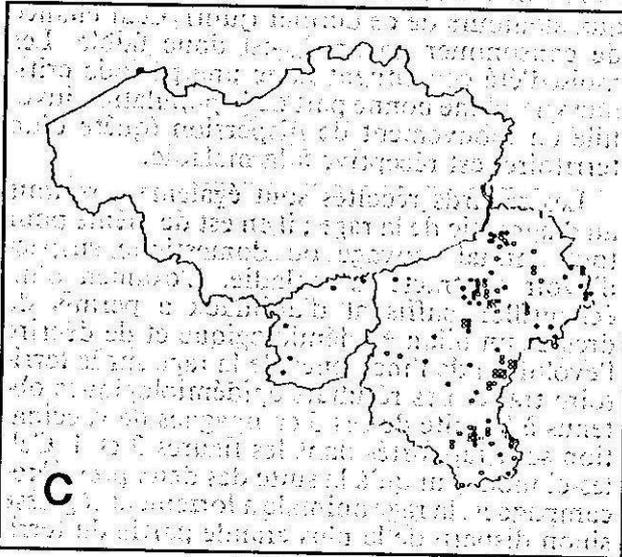
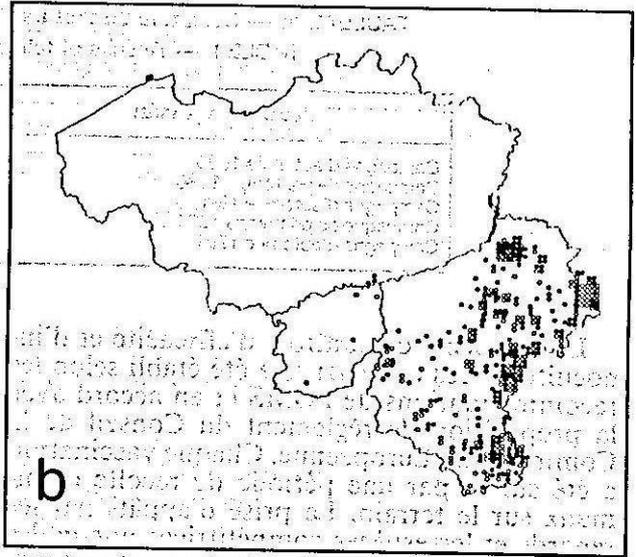


Fig. 3. — Evolution du nombre annuel de cas de rage diagnostiqués en Belgique de 1981 à 1991. Colonne blanches : renards ; colonnes noires : autres animaux domestiques et sauvages. Flèches : campagnes de vaccination des renards.

Fig. 3. — Annual evolution of animal rabies cases in Belgium from 1981 until 1991. White columns : foxes ; black columns : other wild and domestic animal species. Arrows : campaigns of fox vaccination.



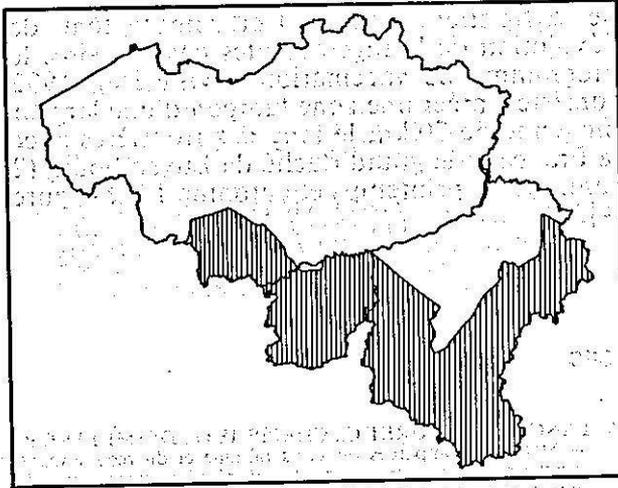


Fig. 5. — Zone de vaccination au printemps et en automne 1992.

Fig. 5. — Vaccination area in spring and autumn 1992.

campagnes menées en 1991 jouent plus un rôle de bouclier de protection puisqu'elles ont empêché l'extension en Belgique des foyers de rage situés dans les pays limitrophes. Vu la mobilité des renards (mouvement de dispersion automnale), les « éclaboussures » en provenance des régions contaminées sont inévitables ; ceci explique la persistance de cas de rage le long de notre frontière avec la France. Comme les renards et la rage ne connaissent pas les frontières politiques, il va de soi que seule une bonne coordination transfrontalière de décision et d'action entre pays concernés permettra l'éradication de la maladie à l'échelle européenne.

ÉPIDÉMIO-SURVEILLANCE DE LA RAGE : DE L'ÉRADICATION À LA PRÉVENTION

Pour la première fois, lors de la 3^e réunion de concertation sur la prophylaxie de la rage qui s'est tenue en octobre 1991 à Nancy (France), la notion d'éradication de la rage est devenue une réalité palpable. Notre pays est très proche de cette situation et nous devons, dès lors, envisager le passage du stade de l'éradication à celui de la prévention.

Fig. 4. — Distribution géographique des cas de rage animale en Belgique. a) 1^{er} semestre 1989 ; b) 2^e semestre 1989 ; c) 1^{er} semestre 1990 ; d) 2^e semestre 1990 ; e) 1^{er} semestre 1991 ; f) 2^e semestre 1991. Points noirs : renards ; points blancs : animaux domestiques.

Fig. 4. — Geographic distribution of rabid animals in Belgium. a) 1st semester 1989 ; b) 2nd semester 1989 ; c) 1st semester 1990 ; d) 2nd semester 1990 ; e) 1st semester 1991 ; f) 2nd semester 1991. Black dots : foxes ; white dots : domestic animals.

Recommandations officielles

Une stratégie d'épidémio-surveillance doit être mise sur pied afin de pouvoir adopter un plan adéquat d'éradication ou de prévention de la rage, basée sur les recommandations faites par les commissions spécialisées des 2^e et 3^e réunions de concertation sur la prophylaxie de la rage en Europe (Annecy 1988, Nancy 1991) et par l'OMS (Genève 1990). Les recommandations faites récemment à Nancy sont les suivantes :

Diffusion des bilans épidémiologiques

- les résultats négatifs pour les espèces vectrices devraient également être rapportés au « Rabies Bulletin Europe » (W.H.O. Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research) ;

- afin d'améliorer la coopération entre pays limitrophes, tout cas positif dans les 50 km d'une frontière devrait être communiqué rapidement au(x) pays voisin(s).

Interruption de la vaccination

- la vaccination devrait être poursuivie au moins 12 mois après le dernier cas de rage dans l'espèce vectrice ;

- un programme de vaccination devrait toujours se terminer par la campagne d'automne afin d'assurer une immunisation de la majorité des juvéniles de l'espèce vectrice.

Prévention

- la création d'une zone tampon en regard des régions où la rage existe est fortement recommandée ;

- un pays assurant un programme de vaccination devrait toujours disposer d'une réserve d'appâts vaccinaux (environ 10 % de la quantité requise pour une campagne de vaccination) en cas d'écllosion d'un foyer en dehors de la zone vaccinée.

Surveillance

- dans les régions à faible risque, les animaux suspects et les vecteurs potentiels, de même que les animaux en provenance de régions contaminées, devraient être examinés ;

- dans les régions à haut risque, une recherche active au sein de l'espèce vectrice devrait être entreprise, par exemple le long de la frontière d'un pays contaminé ;

- dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des campagnes de vaccination, le nombre de renards à examiner annuellement devrait être

de 8-10 par 100 km² pendant au moins un an après la dernière campagne.

Perspective dans le cadre de la situation belge

Comme la situation épidémiologique décrite ci-dessus s'est maintenue jusqu'au printemps 1992 (cas de rage observés uniquement le long

de la frontière française) et compte tenu de l'évolution de la rage dans les pays voisins, le programme de vaccination envisagé en 1992 consiste à créer une zone tampon d'une largeur moyenne de 30 km le long des frontières avec la France et le grand duché de Luxembourg (2 campagnes, printemps et automne 1992) figure 5 [33].

RÉFÉRENCES

- ANDERSON R.M. — Fox rabies. In : ANDERSON R.M. — *The population dynamics of infectious diseases: theory and applications*, pp. 241-261. London, Chapman and Hall, 1982.
- AUBERT M.F.A., ARTOIS M. — Etudes prospectives de l'influence de la vaccination sur l'épidémiologie de la rage et les populations vulpines. In : PASTORET P.P., BROCHIER B., THOMAS I., BLANCOU J. — *Vaccination to control rabies in foxes*, pp. 39-54. Brussels-Luxembourg, Office for official publications of the European Communities, 1988.
- PRESTON E.M. — Computer simulated dynamics of rabies-controlled fox population. *J Wildl Manag*, 1973, 37, 501-512.
- BAER G.M. — Wildlife vaccination. In : BAER G.M. — *The natural history of rabies (2)*, pp. 261-266. New York, Academic Press, 1975.
- STECK F., WANDELER A.I., BICHSEL P., CAPT S., SCHNEIDER L.G. — Oral immunization of foxes against rabies. Laboratory and field studies. *Comp Immun Microbiol Infect Dis*, 1982, 5, 165-171.
- SCHNEIDER L.G., COX J.H. — Ein Feldversuch zur oralen immunisierung von Füchsen gegen die Tollwut in der Bundesrepublik Deutschland I. Unschädlichkeit, Wirksamkeit und Stabilität der Vakzine SAD B19. *Tierärztl Umschau*, 1983, 38, 315-324.
- FLAMAND A., COULON P., PEPIN M., BLANCOU J., ROLLIN P., PORTNOI D. — Immunogenic and protective power of avirulent mutants of rabies virus selected with neutralizing monoclonal antibodies. In : CHANOCK R., LERNER R. — *Modern approaches to vaccines*, pp. 289-294. New York, Cold Spring Harbor, 1984.
- 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*, 1984, 312, 163-166.
- MAYR A., KRAFT H., JAEGER H., HAACKE H. — Orale immunisierung von Füchsen gegen Tollwut. *Zentralblt Vet Med*, 1972, B 19, 615-625.
- LEBLOIS H., TUFFEREAU C., BLANCOU J., ARTOIS M., AUBERT M.F.A., FLAMAND A. — Oral immunization of foxes with avirulent rabies virus mutants. *Vet Microbiol*, 1990, 23, 259-266.
- 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*, 1986, 322, 373-375.
- BROCHIER B., LANGUET B., BLANCOU J., KIENY M.P., LECOCQ J.P., COSTY F., DESMETTRE P., PASTORET P.P. — Use of a recombinant vaccinia-rabies virus for oral vaccination of fox cubs (*Vulpes vulpes*, L.) against rabies. *Vet Microbiol*, 1988, 18, 103-108.
- RUPPRECHT C.E., WIKTOR T.J., JOHNSTON D.H., HAMIR A.N., DIETZSCHOLD B., WUNNER W.H., GLYCKMAN L.T., KOPROWSKI H. — Oral immunization and protection of raccoons (*Procyon lotor*) with a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83, 7947-7950.
- RUPPRECHT C.E., CHARLTON K.M., ARTOIS M., CASEY G.A., WEBSTER W.A., CAMPBELL J.B., LAWSON K.F., SCHNEIDER L.G. — Ineffectiveness and comparative pathogenicity of attenuated rabies virus vaccines for the striped skunk (*Mephitis mephitis*). *J Wildl Dis*, 1990, 26, 99-102.
- BROCHIER B., LANGUET B., ARTOIS M., ZANKER S., GUITTRE C., BLANCOU J., CHAPPUIS G., DESMETTRE P., PASTORET P.P. — Efficacy of a baiting system for vaccinating foxes against rabies with vaccinia-rabies recombinant virus. *Vet Rec*, 1990, 127, 165-167.
- LANGUET B., DURET C., CHAPPUIS G., DESMETTRE P. — Stabilités comparées du virus rabique et du recombinant vaccine-rage sous forme liquide. 3^e réunion européenne de concertation sur la prophylaxie de la rage en Europe. Nancy, France. 14-17 octobre 1991.
- BROCHIER B., THOMAS I., BAUDUIN B., LEVEAU T., PASTORET P.P., LANGUET B., CHAPPUIS G., DESMETTRE P., BLANCOU J., ARTOIS M. — Use of a rabies-vaccinia recombinant virus for the oral vaccination of foxes against rabies. *Vaccine*, 1990, 8, 101-104.
- WANDELER A., BAUDER W., PROCHASKA S., STECK F. — Small mammals studies in a SAD baiting area. *Comp Immun Microbiol Infect Dis*, 1982, 5, 173-176.
- LEBLOIS H., FLAMAND A. — Studies on pathogenicity in mice of rabies virus strains used for oral vaccination of foxes in Europe. In : PASTORET P.P., BROCHIER B., THOMAS I., BLANCOU J. — *Vaccination to control rabies in foxes*, pp. 101-104. Brussels-Luxembourg, Office for official publications of the European Communities, 1988.
- WIKTOR T.J., MACFARLAN R.I., REAGAN K., DIETZSCHOLD B., CURTIS P., 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 Natl Acad Sci USA*, 1984, 81, 7194-7198.
- WIKTOR T.J., MACFARLAN B., DIETZSCHOLD B., RUPPRECHT C., WUNNER W.H. — Immunogenic properties of vaccinia recombinant virus expressing the rabies glycoprotein. *Ann Virol (Inst Pasteur)*, 1985, 136E, 405-411.
- SORIA BALTAZAR R., BLANCOU J., ARTOIS M. — Résultats de l'administration par voie orale au mouton de deux vaccins contenant un virus de la rage modifié (SAD B19) ou un recombinant du virus de la vaccine et de la rage (187 XP). *Ann Méd Vét*, 1987, 131, 481-486.
- BROCHIER B., LANGUET B., BLANCOU J., THOMAS I., KIENY M.P., LECOCQ J.P., DESMETTRE P., PASTORET P.P. — Innocuité du virus recombinant vaccine-rage chez quelques espèces non-cibles. In : PASTORET P.P., BROCHIER B., THOMAS I., BLANCOU J. — *Vaccination to control rabies in foxes*, pp. 118-123. Brussels-Luxembourg, Office for official publications of the European Communities, 1988.
- BLANCOU J., ARTOIS M., BROCHIER B., THOMAS I., PASTORET P.P., DESMETTRE P., LANGUET B. — Innocuité et efficacité d'un vaccin anti-rabique recombinant des virus de la vaccine et de la rage administré par voie orale au renard, au chien et au chat. *Ann Rech Vét*, 1989, 20, 195-204.
- DESMETTRE P., LANGUET B., CHAPPUIS G., BROCHIER B., THOMAS I., LECOCQ J.P., KIENY M.P., BLANCOU J., AUBERT M.F.A., ARTOIS M., PASTORET P.P. — Use of a vaccinia rabies recombinant for oral vaccination of rabies vectors. *Vet Microbiol*, 1990, 23, 227-236.
- BROCHIER B., LANGUET B., BLANCOU J., THOMAS I., KIENY M.P., COSTY F., DESMETTRE P., PASTORET P.P. — Use of recombinant vaccinia-rabies virus for oral vaccination of wildlife against rabies: innocuity to several non-target bait consuming species. *J Wildl Dis*, 1989b, 25, 540-547.
- THOMAS I., BROCHIER B., LANGUET B., BLANCOU J., PEHARPRE D., KIENY M.P., DESMETTRE P., CHAPPUIS G., PASTORET P.P. — Primary multiplication site of the vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus administered to foxes by the oral route. *J Gen Virol*, 1990, 71, 37-42.

28. BROCHIER B., BLANCOU J., AUBERT M.F.A., KIENY M.P., DESMETTRE P., PASTORET P.P. — Interaction between rabies infection and oral administration of vaccinia-rabies recombinant virus to foxes (*Vulpes vulpes*). *J Gen Virol*, 1989a, 70, 1601-1603.
29. PASTORET P.P., BROCHIER B., LANGUET B., THOMAS I., PAQUOT A., BAUDUIN B., KIENY M.P., LECOCOQ J.P., DE BRUYN J., COSTY F., ANTOINE H., DESMETTRE P. — First field trial of fox vaccination against rabies using a vaccinia-rabies recombinant virus. *Vet Rec*, 1988, 123, 481-484.
30. BROCHIER B., KIENY M.P., COSTY F., COPPENS P., BAUDUIN B., LECOCOQ J.P., LANGUET B., CHAPPUIS G., DESMETTRE P., AFIADEMANYO K., LIBOIS R., PASTORET P.P. — Large-scale eradication of rabies using recombinant vaccinia-rabies vaccine. *Nature*, 1991, 354, 520-521.
31. WANDELER A.I., CAPT S., KAPPELER A., HAUSER R. — Oral immunization of Wildlife against rabies : concept and first field experiments. *Rev Infect Dis*, 1988, 10 (4), S649-S653.
32. BROCHIER B., COSTY F., HALLET L., DUHAUT R., PEHARPRE D., AFIADEMANYO K., BAUDUIN B., PASTORET P.P. — Contrôle de la rage en Belgique. Résultats obtenus après trois campagnes de vaccination du renard roux. *Ann Méd Vét*, 1991, 135, 191-201.
33. COPPENS P., BROCHIER B., COSTY F., PEHARPRE D., MARCHAL A., HALLET L., DUHAUT R., BAUDUIN B., AFIADEMANYO K., LIBOIS R., PASTORET P.P. — Lutte contre la rage en Belgique : bilan épidémiologique 1991 et stratégie future. *Ann Méd Vét*, 1992, 136, 129-135.

INFORMATIONS

4^e COLLOQUE DE LA SPTC

Société de Pharmacotoxicologie Cellulaire

NOUVELLES VOIES D'ÉTUDES IN VITRO DE LA DERMOACTIVITÉ ET DE LA DERMOTOXICITÉ

14 mai 1993

Innopole de Labège, TOULOUSE

Renseignements :

Christiane Hecquet, SPTC, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 PARIS (France)
Tél. : (1) 43.29.28.70 - Télécopie : (1) 44.07.10.52.