



26584

RAPPORT DE LA CONSULTATION OMS SUR LES CRITERES DES ESSAIS PRATIQUES DE
VACCINATION ANTIRABIQUE ORALE DES CHIENS ET DES CARNIVORES SAUVAGES

Genève, 1 - 2 mars 1989

INTRODUCTION

La vaccination parentérale est depuis des années à la base de la lutte contre la rage chez les animaux domestiques, et surtout chez les chiens. Mais, bien que toujours utile dans les pays avancés, cette technique n'a pas donné de bons résultats pour les chiens dénués de propriétaire ou insuffisamment supervisés par eux et pour les animaux sauvages. Ces dernières années, on s'est efforcé en vain de réduire la population canine et le nombre des animaux sauvages pour essayer de briser la chaîne de la transmission naturelle de la rage. Les principales espèces se reproduisent à un rythme tel qu'il est impossible de réduire durablement la taille actuelle de leur population. Par ailleurs, l'abattage des animaux au niveau requis par la lutte antirabique n'est plus tolérable dans nos sociétés.

La seule technique qui permette aujourd'hui de lutter contre la rage chez les animaux inaccessibles à l'homme est la vaccination antirabique orale. Cette technique, qui a donné de bons résultats en laboratoire et est en train de faire ses preuves sur le terrain, est soumise à des exigences nouvelles en matière de sécurité et d'accueil par le public.

Du 1er au 2 mars 1989 s'est tenu à Genève une consultation de l'OMS qui avait pour mission d'élaborer des normes relatives à l'utilisation de cette technique en tenant spécialement compte des questions de sécurité et d'application sur le terrain. (Voir liste des participants à l'annexe 1). Le présent rapport est naturellement incomplet dans certains domaines encore en évolution mais ses directives devraient permettre de mieux structurer les efforts de recherche et de lutte et de les orienter dans la bonne direction pour les années à venir.

Il convient de noter que ces directives représentent un compromis nécessaire entre la volonté de s'assurer d'une sécurité absolue mais pratiquement inatteignable et celle d'éviter qu'une liberté totale dans la recherche et le développement ne tienne aucun compte des considérations de sécurité. Elles devraient également permettre la mise au point de nouvelles techniques en toute connaissance de cause.

Ces directives se classent sous quatre rubriques: la préparation et l'organisation d'un projet de vaccination antirabique orale, les vaccins à utiliser, la nature et la pose des appâts, et les recommandations pour la recherche.

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

1. RECOMMANDATIONS POUR LA PLANIFICATION ET L'ORGANISATION DU PROJET

1.1 Introduction

La planification du projet doit précéder la pose des appâts. L'organigramme et le détail des activités administratives à entreprendre dans ce cadre dépendront des structures administratives et politiques ainsi que d'autres facteurs. Le succès du programme repose entièrement sur sa bonne planification et son organisation.

1.2 Préparation des essais de terrain

Toute proposition de projet doit fournir des informations de base sur la zone à traiter, sur les coûts estimés du projet et les avantages qui en découleront, le calendrier prévu, les exigences en matière de sécurité, les méthodes d'évaluation après la pose des appâts, ainsi que toutes données pertinentes sur la population cible. Cette proposition devrait être communiquée pour examen aux institutions concernées en temps voulu. Un comité scientifique devrait évaluer le projet. L'OMS pourrait apporter une aide sur demande en mettant à disposition les experts nécessaires à cette évaluation.

Des données épidémiologiques fondées sur des données fiables provenant du système de surveillance et sur des études réalisées au laboratoire doivent être disponibles avant même le début des essais de terrain.

1.3 Essais de terrain

1.3.1 Sélection des zones d'essais de terrain

a) Situation géographique

Si l'on peut choisir entre plusieurs régions, on donnera la priorité à celle qui est délimitée par des frontières naturelles ou dans laquelle on peut compter sur la coopération de la communauté et sur un soutien logistique efficace. On devra également tenir compte de la situation des régions voisines en ce qui concerne la rage. Les régions sélectionnées devront être facilement accessibles aux services vétérinaires et médicaux centraux.

b) Considérations épidémiologiques

On choisira la zone de l'essai en fonction de l'incidence de la rage parmi les animaux sauvages ou la population canine et du nombre de contacts de personnes avec des animaux enrégés. Pour les chiens, la campagne de vaccination pourra commencer à tout moment, mais pour les renards les résultats obtenus seront meilleurs et les coûts moindres si elle est mise en oeuvre au cours de la phase décroissante de l'épizootie.

c) Superficie de la zone à traiter

S'agissant de la rage canine, l'importance de la zone dépendra de la population et de l'écologie canines et de la relation entre l'homme et le chien. Pour ce qui est des animaux carnivores sauvages, la surface de la zone à traiter ne devrait pas être inférieure à 2000 km².

1.3.2 Mise en oeuvre du projet

La vaccination antirabique orale sur le terrain devrait s'appuyer sur un plan détaillé précisant les objectifs, la justification, les détails techniques et organisationnels et les besoins budgétaires du projet, ainsi que les responsabilités des institutions collaboratrices.

a) Responsabilités

C'est aux institutions existantes, et de préférence aux commissions interministérielles ou à un comité consultatif, que devrait revenir la responsabilité de la mise en oeuvre du projet. Ces institutions devraient offrir des conseils et assurer la coordination des programmes de terrain dans un Etat ou un pays, assumer la responsabilité des activités du programme, assurer la liaison avec d'autres activités et communiquer avec les médias et le public sur toutes questions liées au projet.

b) Budget

Les fonds nécessaires devront être débloqués avant la mise en oeuvre du projet. Il faudra notamment prévoir des crédits pour l'évaluation et la surveillance après la pose des appâts pendant au moins trois ans.

c) Aspects juridiques

On devra se conformer aux normes et aux lois édictées par les juridictions locales, nationales et supranationales.

d) Calendrier des vaccinations orales

Voir annexe 2.

1.3.3 Stratégies d'administration du vaccin

Dans le cas de la rage canine, les stratégies de vaccination devront être fixées en fonction des conclusions d'une étude sur l'efficacité des méthodes utilisées. La situation épidémiologique actuelle de l'Europe occidentale en ce qui concerne la rage chez les renards exige deux vaccinations par an pendant deux ans. Dans certaines zones, pour parfaire le résultat, il sera parfois nécessaire de procéder encore à des opérations ponctuelles de vaccination. Il faudrait envisager la création d'"anneaux de vaccination" pour protéger les zones non touchées par la rage.

1.3.4 Besoins en infrastructure

a) Participation communautaire

La participation communautaire passe par une information sur et une promotion des activités de lutte et, dans certains cas, par une formation à la pose des appâts et à la surveillance de la maladie.

b) Services de terrain

Médecins et vétérinaires devraient être informés de la campagne de vaccination pour pouvoir prendre les mesures nécessaires en cas d'exposition accidentelle aux vaccins. Un groupe consultatif devrait être mis sur pied au niveau central.

c) Services de laboratoire

Il faudrait procéder au prélèvement d'échantillons dans des conditions appropriées. Les services de laboratoire devraient être facilement accessibles pour le contrôle de l'innocuité des vaccins. Les laboratoires doivent être en mesure de réaliser les épreuves d'évaluation du taux de prise des appâts, de déterminer les taux de séroconversion, et de diagnostiquer la rage.

d) Groupe de recherches épidémiologiques

Des spécialistes devraient être affectés à la campagne de vaccination et chargés de conduire des études épidémiologiques sur la rage chez l'homme et chez l'animal avant, pendant et après la mise en oeuvre du projet, et devraient faire rapport aux autorités compétentes à intervalles réguliers.

1.4 Coopération internationale

La rage ignorant les frontières, les Etats doivent coopérer à tous les niveaux pour mettre en oeuvre des programmes de vaccination efficaces. Les pays voisins devraient coordonner soigneusement leurs activités le long des frontières communes. Lorsque les essais de terrain se font près d'une frontière nationale, les autorités locales des deux pays devraient coordonner leurs efforts au niveau national. L'OMS peut être d'une grande utilité en aidant à coordonner les programmes de vaccination antirabique qui touchent des zones frontalières.

L'utilisation de la vaccination antirabique orale est à l'origine de préoccupations nouvelles au plan épidémiologique. C'est pourquoi il faudrait coordonner la recherche en associant au moins deux centres collaborateurs OMS indépendants à la phase de préparation et de réalisation des essais de terrain et à l'évaluation après dépose des appâts.

Il faudrait également envisager par la suite la création sous l'égide de l'OMS d'un groupe de consultants qui seraient chargés d'aider les pays à préparer leurs projets de vaccination antirabique orale et à les présenter aux organismes de financement. Ce groupe devrait aussi collaborer avec les pays pendant les phases ultérieures de mise en oeuvre et d'évaluation du projet.

1.5 Evaluation du projet

Après chaque campagne, il est extrêmement important d'évaluer les résultats pour définir la stratégie à suivre à l'avenir. Les méthodes d'évaluation à utiliser sont décrites à la section 3.4 du présent document.

2. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES VACCINS

2.1 Introduction

Deux types de vaccin antirabique oral ont été utilisés dans les études expérimentales et de terrain; à savoir les vaccins vivants modifiés et les vaccins recombinants. En Europe, on a déjà acquis une vaste expérience sur le terrain avec les vaccins vivants modifiés administrés aux renards. On envisage actuellement d'étendre la vaccination orale à d'autres espèces (chiens, mouffettes, rats laveurs, mangoustes, chacals, chiens viverrins, et autres carnivores sauvages). On travaille actuellement à la mise au point de divers vaccins antirabiques, atténués et recombinants, pour ces espèces. L'utilisation de ces vaccins sur le terrain sera déterminée par leur innocuité pour les espèces non visées et pour l'homme.

Les vaccins recombinants, dont l'innocuité (par exemple, à la suite d'une modification génétique) a été établie pour l'espèce cible, peuvent être considérés d'une moindre virulence pour les autres espèces; cela ne veut pas dire qu'il faille négliger les études sur d'autres espèces. Il serait bon, par ailleurs, de réaliser des études spéciales (dans le cas des vaccins recombinants) sur des espèces connues pour leur sensibilité particulière au virus vecteur.

Les essais de terrain devront être préparés soigneusement et ne devront être encouragés sérieusement que lorsque l'efficacité et l'innocuité des nouveaux vaccins auront été démontrées en laboratoire.

2.2 Vaccins vivants modifiés

2.2.1 Efficacité et innocuité des vaccins vivants modifiés administrés par voie orale

Plusieurs vaccins vivants modifiés ont été utilisés pour tenter de vacciner les renards par voie orale, dont deux vaccins qui ne sont pas efficaces à concentration élevée de virus: les vaccins CVS et Flury HEP.¹ Seuls la souche SAD ou les souches dérivées ont toujours été des immunogènes efficaces par voie orale chez le renard.^{2,3,4} Le premier essai de terrain fait avec le vaccin SAD a été effectué en Suisse au début de 1978 et, grâce à ce vaccin (incorporé dans des têtes de poulets servants d'appâts), la rage a pratiquement disparu du pays. En Suisse on a pu détecter, par une surveillance continue, trois cas de rage animale due au vaccin (chez un chat, une fouine et un renardeau).⁵ Aucun autre décès imputable au vaccin n'a été signalé sur plus de 900 animaux enragés examinés. Près d'un million d'appâts ont déjà été déposés dans ce pays.

En République fédérale d'Allemagne un dérivé du vaccin SAD, le SADB19, a été mis au point par sélection sur des clones de cellules BHK. Ce vaccin est efficace chez le renard à la dose de 1×10^6 DICT₅₀ par ml, et son utilisation depuis 1983 dans des appâts pour renards mis au point à Tübingen a permis de réduire de 60% le nombre des cas de rage vulpine dans ce pays. En Europe, plus de 8 millions d'appâts ont été déposés dans neuf pays. Aucun cas de rage due au vaccin n'a été constaté au sein des 10,000 animaux atteints de la rage qui y ont été examinés.

Une expérience de laboratoire réalisée sur des chiens viverrins a donné un taux de séroconversion et de protection de 100 % après administration orale, dans des appâts pour renards, du vaccin SADB19 à la dose de 10^8 DICT₅₀ par ml. Lors d'une expérience de vaccination sur le terrain, on a observé une séroconversion chez 80 % des 80 chiens viverrins vaccinés à la dose de 5×10^7 DICT₅₀ par ml. Lors d'expériences limitées, on a également obtenu avec ce vaccin un taux de protection de 75 % chez des rats laveurs ayant reçu une dose de $10^{8.8}$ DICT₅₀ par ml et un taux de protection d'environ 50 % à la dose de $10^{7.5}$ DICT₅₀ par ml. Il n'y a pas eu de production d'anticorps, donc pas de protection, chez des rats laveurs ayant reçu un vaccin de souche ERA par voie orale.

Seules des études limitées ont été réalisées sur l'efficacité de la souche SAD et des souches dérivées chez le chien. Le vaccin ERA (obtenu en cellule BHK) n'a qu'une efficacité limitée (environ 30 %) lorsqu'il est administré par voie orale à de jeunes chiens adultes à la dose de 10^8 DL₅₀/IC souris par ml. En revanche, le SADB19 administré par voie orale à 40 chiens au laboratoire de Tübingen (avec des appâts de ce laboratoire) s'est révélé efficace à la dose de $10^{7.5}$ DICT₅₀ par ml. Il y a eu production d'anticorps neutralisants chez tous ces chiens (intervalle: 2-20 UI/ml). Un chiot âgé de 4 à 5 semaines, qui avait avalé un appât qui ne lui était pas destiné, s'est retrouvé immunisé et n'a pas contracté la rage.

2.2.2 Innocuité des vaccins vivants modifiés

La souche vaccinale proposée devrait être caractérisée selon le protocole classique.

A. Epreuve d'innocuité

Chez le chien

- a) Le vaccin choisi devra pouvoir être administré par voie orale à 10 jeunes chiens (de 3 à 6 mois) à une dose dix fois plus forte que celle recommandée dans la pratique sans provoquer de maladie.
- b) Pour déceler une éventuelle excrétion du virus vaccin dans la salive des chiens vaccinés par voie orale, il faut faire pendant trois jours un écouvillonnage quotidien sur 10 chiens auxquels on aura administré une dose de vaccin dix fois plus forte que celle recommandée dans la pratique, et vérifier l'absence de tout virus au bout de cette période de trois jours. Tout virus détecté devra être caractérisé au moyen d'anticorps monoclonaux.
- c) Pour mettre en évidence une éventuelle latence, on devra sacrifier, 6 mois après l'administration, 10 chiens ayant reçu par voie orale une dose dix fois plus forte que celle recommandée dans la pratique, et en examiner le cerveau et les glandes salivaires. Toute souche vaccinale qui conduirait à un portage de virus à l'état latent est à rejeter.

Autres espèces cibles

Pour ces espèces, on utilisera des méthodes analogues à celles décrites dans la section consacrée au chien (voir ci-dessous).

Espèces non visées

- a) Rongeurs sauvages. Lorsque cela est faisable, on administrera par voie orale et par voie intramusculaire 0,05 ml de la dose recommandée dans la pratique à des lots constitués d'au moins 10 et si possible 50 rongeurs de chacune des espèces locales les plus communes. Le nombre des animaux ainsi vaccinés qui contractent la rage ou qui meurent des suites du vaccin ne doit pas dépasser 10 % (en Europe, on a ainsi éprouvé les espèces Rattus et Apodemus).
- b) Animaux sauvages ou domestiques (autres que les rongeurs). Il faudrait administrer par voie orale le volume de vaccin à la concentration recommandée pour la pratique (voir tableau 1) à cinq animaux des espèces sauvages ou domestiques les plus communes de la région et susceptibles de consommer des appâts. (En Europe, par exemple, les espèces communes sont le sanglier, la marte, le blaireau et le chat). Aucun des animaux auxquels cette dose aura été administrée ne devra présenter de signes de rage due au vaccin.

Tableau 1. Volume de vaccin par animal

<u>Poids</u>	<u>Volume</u>
< 500 g	0,05 ml
500 g - 1 kg	0,10 ml
1 - 4 kg	1,00 ml
4 - 20 kg	2,00 ml
< 20 kg	5,00 ml

Tous les résultats obtenus par le laboratoire producteur ou par un Centre collaborateur OMS pour la rage au sujet de la vaccination par voie orale des chiens ou d'autres animaux carnivores sauvages devront être confirmés par un autre Centre collaborateur OMS pour la rage.

B. Evaluation des risques

a) Pour l'homme

Il faudra mettre en place un système de surveillance intensive pour détecter toute exposition de l'homme au vaccin. Toute personne qui aura été accidentellement en contact avec le vaccin (par la bouche, le nez, les yeux ou par une blessure) doit recevoir un traitement prophylactique après exposition. De même, toute personne travaillant avec le vaccin et qui court un risque d'exposition doit recevoir une vaccination à titre prophylactique.

b) Pour les animaux domestiques ou sauvages

Tout virus de la rage qui aura été isolé sur des animaux qui vivent dans des zones de vaccination devra être caractérisé au moyen d'anticorps monoclonaux pour vérifier l'absence de cas de rage due au vaccin.

2.3 Vaccins vivants recombinants

2.3.1 Epreuves d'innocuité

Cette section porte sur l'innocuité intrinsèque des vaccins vivants recombinants pour les sujets à vacciner. Il faudra procéder à une première évaluation de la virulence résiduelle de la souche proposée au moyen de méthodes de laboratoire normalisées (telles que l'inoculation du vaccin par voie orale et parentérale à des animaux de laboratoire). On procédera ensuite à une vaccination par voie orale des espèces cibles (renard, raton laveur, chien, etc), en suivant les directives générales applicables aux vaccins vivants modifiés (section 2.2.2). Si sa base génétique a été définie, il peut être utile de contrôler périodiquement la virulence au moyen d'épreuves de laboratoire appropriées (épreuves de réduction des plages, épitopes reconnaissables au moyen d'anticorps monoclonaux, sondes géniques, etc.).

On peut être sûr de l'innocuité d'une souche vaccinale si les délétions ou insertions géniques ont inactivé le ou les gènes liés à la virulence. Il a été établi par exemple que l'inactivation du gène de la thymidine kinase donne des mutants du virus de la vaccine dont la virulence est atténuée. On adoptera la même approche pour les autres virus vecteurs potentiels.

2.3.2 Evaluation des risques pour les espèces non visées

On abordera ici d'autres questions de sécurité comme l'innocuité du vaccin pour les espèces non visées et pour l'homme. Il faudrait étudier, si possible, les risques de transmission à l'homme du virus vaccin.

Il convient de faire la distinction entre les risques réels et les risques hypothétiques. Le risque réel pour les espèces non visées peut être établi avec certitude par une épreuve d'innocuité réalisée en laboratoire sur les espèces en cause. La pathogénicité de la souche vaccinale proposée peut et doit être étudiée sous ses divers aspects chez les espèces non visées, chez les vertébrés sauvages les plus intéressants et si possible chez l'homme. Il est indispensable de suivre l'évolution de l'infection par le virus recombinant depuis son point d'entrée jusqu'à son excrétion, et d'établir son mode de transmission, sa contagiosité et la persistance du virus. Lorsqu'il existe pour l'homme des vaccins approuvés contre le virus vecteur, il faudrait envisager de les utiliser pour les personnes chargées de la production ou de la distribution des vaccins vivants recombinants.

Le vaccin recombinant vaccine exprimant le gène de la glycoprotéine rabique (tel qu'il est actuellement développé), dans lequel le gène de la glycoprotéine rabique est inséré dans l'ADN du virus de la vaccine en position thymidine kinase, pouvant être considéré comme non infectieux en ce qui concerne la rage, on ne recommande pas la vaccination antirabique avant ou après exposition pour les personnes exposées à ce vaccin. Le risque de contracter la rage à partir d'autres vaccins recombinants devra être évalué lors de l'élaboration de chacun d'eux.

Il existe un risque hypothétique de recombinaison du génome de virus vaccin avec celui d'un autre virus, pour donner un nouveau virus dont la virulence et le potentiel épidémique seraient plus grands. Pour les poxvirus, ce risque n'a été confirmé ni en laboratoire, ni dans la pratique. On ne devra pas oublier, toutefois, que les autres virus obtenus par génie génétique peuvent théoriquement se recombiner, provoquer une infection persistante ou devenir oncogènes, et cette possibilité devra être étudiée, tout particulièrement pour les virus vecteurs potentiels dont la réplication de l'ADN se produit dans le noyau.

2.3.3 Considérations générales sur les risques

En résumé, pour être un candidat potentiel sûr, un vaccin recombinant vivant

ne doit pas :

- a) devenir virulent au cours de sa réplication chez le sujet vacciné;
- b) être oncogène chez le sujet vacciné;
- c) être pathogène pour les espèces non visées (y compris l'homme) et provoquer une infection persistante;
- d) se recombiner avec des virus présents dans la nature pour donner des virus viables;
- e) présenter un quelconque danger en cas d'excrétion;

et doit :

- f) porter au moins un marqueur génétique permettant son identification (par exemple, le gène de la B-galactosidase).

3. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA NATURE ET LA DEPOSE DES APPATS

3.1 Recommandations générales concernant les systèmes de pose d'appâts

Parmi les principaux carnivores auxquels on souhaite appliquer des techniques de vaccination par voie orale figurent le chien, le renard roux, le renard polaire, la mouffette, le raton laveur, le chien viverrin, la mangouste et le chacal.

La vaccination orale du chien est bien sûr la plus importante. Les directives pour les systèmes de pose d'appâts varient sensiblement en fonction du climat, de l'éthologie de l'espèce cible, des caractéristiques des espèces cibles et autres, et du milieu (urbain ou rural).

Pour une même espèce animale comme le chien, on constate que le système de dépose des appâts recommandé est fonction de plusieurs variables (existence d'un programme de vaccination par voie parentérale efficace, accessibilité de la population canine, etc.).

Lorsqu'il existe dans une zone un programme de vaccination antirabique par voie parentérale efficace, il n'est pas toujours nécessaire de procéder à une vaccination antirabique par voie orale, celle-ci pouvant même compromettre les opérations de vaccination systématique de la population canine. S'il est possible de formuler des recommandations spécifiques pour la vaccination antirabique des chiens, il en va tout autrement pour les animaux sauvages, qui comprennent de nombreuses espèces différentes.

3.2 Recommandations concernant la nature de l'appât (chiens et animaux sauvages)

3.2.1 Considérations générales:

L'appât idéal est celui qui :

- ne nuit pas à l'efficacité du vaccin;
- attire immédiatement l'espèce visée;
- n'attire pas les autres espèces, notamment l'homme;
- permet de délivrer le vaccin dans la cavité buccale;
- ne contient pas d'agents contaminants;
- protège le vaccin dans les conditions d'application sur le terrain;
- peut être produit sous forme normalisée dans les conditions locales;
- contient un marqueur biologique;
- supporte les conditions du milieu et les conditions de stockage;
- ne présente aucun danger pour les espèces cibles et les autres en cas d'ingestion de plusieurs appâts;
- n'est pas endommagé en cas de largage à partir d'un aéronef;
- est d'un faible coût de production.

3.2.2 Attractifs

L'attractif ajouté à l'appât doit :

- offrir des stimuli visuels, tactiles, olfactifs et gustatifs optimaux aux espèces cibles tout en attirant aussi peu que possible les autres espèces;
- n'altérer ni l'appât ni le vaccin et adhérer à l'appât;
- demeurer agréable au goût pendant une période déterminée;
- supporter des températures extrêmes;
- être peu coûteux et pouvoir être produit sur place.

3.2.3 Marqueurs biologiques

On utilise actuellement trois grands types de marqueurs :

- a) marqueurs de surface (rhodamine B et autres colorants);
- b) marqueurs sériques (acide iophénoïque, par exemple);
- c) marqueurs ayant une affinité pour le calcium (tétracycline).

Les marqueurs biologiques devront être :

- compatibles avec les autres éléments de l'appât;
- sans danger pour les espèces cibles et les autres;
- détectables dans les espèces cibles pendant une période définie, au moyen de méthodes d'épreuve simples, économiques et disponibles sur place;
- absents ou présents en quantités minimales seulement dans la population cible;
- d'un coût de production faible.

3.3 Techniques de pose des appâts

Il existe plusieurs techniques de dépose des appâts, chacune avec ses caractéristiques quant à l'efficacité et l'innocuité. On est parfois obligé d'utiliser plus d'une technique pour parvenir à un rapport coût-efficacité optimal. Le nombre d'appâts déposés dans une zone donnée dépend de plusieurs facteurs tels que:

- la densité estimée de l'espèce cible;
- la fréquence d'observation des caractéristiques de l'habitat de l'espèce visée; et
- l'intensité de la concurrence pour les appâts entre les espèces cibles et les autres, etc.

3.3.1 Appâts destinés aux chiens

a) Application par aéronef

Ce type de technique à grande échelle n'est généralement recommandé que pour les chiens qui ne sont pas accessibles autrement.

b) Autres techniques

- pose non spécifique (par exemple à partir d'un véhicule en mouvement, comme une bicyclette, une automobile);
- pose manuelle spécifique à certains endroits, sans récupération des appâts, pour maximiser l'ingestion par les espèces cibles et minimiser l'exposition des espèces non visées (dont l'homme);
- pose manuelle spécifique à certains endroits, avec récupération des appâts; cette technique exige beaucoup de main-d'oeuvre mais améliore encore l'exposition de l'espèce visée et réduit au minimum l'exposition humaine;
- l'administration directe, à la main, facilite l'identification des animaux vaccinés mais accroît les risques pour le manipulateur.

3.3.2 Appâts destinés aux animaux sauvages

Les techniques de base sont les mêmes que pour les chiens, mais on pourra privilégier l'application par aéronef et la distribution non spécifique des appâts; l'administration directe à la main n'est pas réalisable.

3.4 Evaluation de la dépose des appâts

3.4.1 Etude préalable

Avant de poser les appâts vaccinaux, il faudrait obtenir les données suivantes sur les espèces cibles et les autres :

- a) taux de base des marqueurs biologiques;
- b) résultats de plusieurs essais de pose d'appâts placebos;
- c) prévalence des anticorps dirigés contre les antigènes qui seront recherchés (par exemple, virus rabique et virus vecteur).

3.4.2 Evaluation après la pose des appâts

Après la dépose des appâts, il faudrait déterminer :

- a) au moyen des marqueurs biologiques, parmi tous les animaux qui ingèrent les appâts, la proportion des individus de l'espèce cible et celle des individus des autres espèces;
- b) la proportion des individus de l'espèce cible vaccinés;
- c) la prévalence des anticorps dirigés contre les antigènes vaccinaux dans les espèces non cibles;

- d) la disparition ou le déplacement des appâts, surtout si cela peut être attribué à une espèce précise;
- e) l'identification, chaque fois que possible, du type de virus (y compris de la souche vaccinale) chez un animal enragé;
- f) la morbidité ou la mortalité chez les espèces cibles et autres qui peuvent être imputées à l'agent vecteur ou à d'éventuels virus recombinants naturels;
- g) l'impact de la vaccination orale sur la rage.

4. RECOMMANDATIONS POUR LA RECHERCHE

Des progrès importants ont été faits dans la mise au point de la technique de vaccination antirabique orale, ce qui a permis d'éliminer la rage dans un nombre de plus en plus grand d'endroits. Mais, il reste encore beaucoup à faire, notamment avec les nouveaux types de vaccins qui permettent d'envisager une immunisation plus efficace. Les secteurs de recherche suivants ont été jugés importants.

4.1 Recherche programmatique

Il faudrait entreprendre des projets de recherche sur :

- a) l'amélioration des techniques de surveillance épidémiologique, notamment en faisant appel à des systèmes de données informatisées;
- b) les techniques pour la diffusion des informations appropriées auprès du public.

4.2 Recherche sur les vaccins

Il faudrait entreprendre de nouvelles études pour :

- a) identifier de nouveaux vaccins vivants modifiés qui immunisent efficacement d'autres espèces cibles que le renard et qui soient aussi inoffensifs que ceux actuellement utilisés pour le renard;
- b) mettre au point des vaccins inactivés destinés à être administrés par voie orale;
- c) obtenir davantage d'informations sur la répartition des orthopoxvirus ou d'autres virus vecteurs parmi les animaux sauvages et sur la pathogénie de l'infection orale et parentérale chez ces espèces;
- d) atténuer davantage la virulence des virus vecteurs sans affecter leur immunogénicité, et insérer des gènes étrangers (par exemple pour des lymphokines) pour les rendre moins pathogènes chez les sujets immunodéprimés;
- e) évaluer le niveau d'immunité préexistant contre le virus vecteur et l'impact éventuel de cette immunité sur l'efficacité de la vaccination ou de la revaccination par le vaccin vivant recombinant utilisant ce vecteur.;
- f) étudier la recombinaison entre les poxvirus (ou d'autres virus vecteurs potentiels);
- g) sélectionner d'autres vecteurs potentiels pour les vaccins recombinants, en particulier pour l'immunisation des chiens par voie orale;

4.3 Recherche sur les appâts et sur leur application sur le terrain

- a) Améliorer les marqueurs biologiques et les épreuves pour leur recherche utilisables à faible coût sur les animaux vivants ou morts des espèces cibles et autres.
- b) Mettre au point et évaluer de meilleurs attractifs et appâts pour toutes les espèces cibles.
- c) Mettre au point et appliquer ces techniques améliorées pour définir les paramètres démographiques des différentes espèces cibles.
- d) Définir le meilleur rapport espèce-cible/appât, surtout pour les chiens, et ce dans différents environnements.
- e) Évaluer les risques pour l'homme que présente la vaccination orale des chiens dans différents contextes culturels.
- f) Évaluer l'influence de la vaccination antirabique orale sur la couverture vaccinale par des méthodes parentérales classiques.
- g) Évaluer le rapport coût/efficacité de différentes techniques de vaccination et méthodes de distribution.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baer, G.M., Abelseth, M.K., Debbie, J.G. (1971) Oral vaccination of foxes against rabies, Am.J.Epidemiol., 93, 487-490
2. Debbie, J.G., Abelseth, M.K., Baer, G.M. (1972) The use of commercially available vaccines for the oral vaccination of foxes against rabies, Am.J.Epidemiol., 96, 231-235
3. Debbie, J.G. (1974) Use of inoculated eggs as a vehicle for the oral rabies vaccination of red foxes (Vulpes fulva), Infection and Immunity, 9, 681-683
4. Steck, F., Wandeler, A., Bichsel, P., Capt. S, Hafliger, U., Schneider, L.G. (1982) Oral immunization of foxes against rabies: Laboratory and field studies, Comparative immunology, Microbiol. and Infectious Diseases, 5, 165-171
5. Rupprecht, C.E., Pietzschold, B., Cox, J.H., Schneider, L.G. (1989) Oral efficacy of a SAD-B19 vaccine for raccoons (Procyon lotor), J. Wildl. Dis. (présenté pour publication)

ANNEXE 1

LISTE DES PARTICIPANTS

- Dr G. Baer, Centre collaborateur OMS de Référence et de Recherche pour la Rage, Rabies Laboratory, Centers for Disease Control, Mailstop G-33, Bldg 15 - SSB611, 1600 Clifton Road, Atlanta, GA 30333, Etats-Unis d'Amérique
- Dr J. Blancou, Centre collaborateur OMS de Recherche et de Gestion pour la Lutte contre les Zoonoses, Laboratoire d'Etudes sur la Rage et la Pathologie des Animaux sauvages, CNEVA, B.P. No 9, F-54220 Malzéville, France
- Dr C. Foggin, Veterinary Research Laboratory, P.O. Box 8101, Causeway/Harare, Zimbabwe
- Dr Nadia Haddad, Directeur, Institut de Recherche vétérinaire de Tunisie, La Rabta, Tunis 1006, Tunisie
- Dr M.C. Horzinek, Department of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Rijksuniversiteit, P.O. Box 80 175, 3508 TD Utrecht, Pays-Bas
- Dr E. Istanbuluoglu, Director General, Direction for Protection and Control, Ministry of Agriculture, Forestry and Rural Affairs, Ankara, Turquie
- Dr D.O. Johnsen, Attaché pour les Affaires sanitaires et scientifiques, Mission des Etats-Unis auprès des Organisations internationales, Genève, Suisse
- Dr Florence Lafay, Laboratoire de Génétique des Virus, Centre National de la Recherche scientifique (CNRS), F-91190 Gif-sur-Yvette, France
- Dr D. Luchsinger, Animal Health Adviser, Science and Technology Bureau, US Agency for International Development, Washington D.C. 20523, Etats-Unis d'Amérique
- Dr P.-P. Pastoret, Département de Virologie et d'Immunologie, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, 45 rue des Vétérinaires, 1070 Bruxelles, Belgique
- Dr B. Perry, Laboratoire international de Recherche sur les Maladies des Animaux (LIRMA), P.O. Box 30709, Nairobi, Kenya
- Dr C.E. Rupprecht, Centre collaborateur OMS de Référence et de Recherche pour la Rage, The Wistar Institute, 36th Street at Spruce, Philadelphia, PA 19104, Etats-Unis d'Amérique
- Dr L.G. Schneider, Centre collaborateur OMS de Surveillance et de Recherche pour la Rage, Federal Research Institute for Animal Virus Diseases, Postfach 1149, D-74 Tübingen, République fédérale d'Allemagne
- Dr G. Tang, Vice-Director, National Institute for Control of Biological and Pharmaceutical Products for Veterinary Use, Beijing, République populaire de Chine

Dr A. Wandeler, Centre collaborateur OMS de Référence et de Recherche pour les Zoonoses virales, Département de Virologie, Institut de Virologie Vétérinaire, 122 Langgass strasse, 3012 Berne, Suisse

Dr T.D. Yilma, Department of Veterinary Microbiology and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, CA 95616, Etats-Unis d'Amérique

Autres Organisations

Office international des Epizooties (OIE) - Dr Y. Ozawa

Secrétariat

Dr K. Bögel, Chef, Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève

Dr F.-X. Meslin, Spécialiste scientifique, Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève

Dr D.D. Joshi, Director General, Dairy Development Board, P.O.Box 838, Lainchaur, Kathmandu, Népal (Consultant)

Dr M. Kaplan, PUGWASH Conferences on Science and World Affairs, 11A Avenue de la Paix, 1202 Genève (Consultant)

Dr V. Houba, Services d'appui en Microbiologie et Immunologie, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève

Dr P. Sizaret, Produits biologiques, Division de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques, OMS, Genève

Dr W.G. Winkler, 5472 Hugh Howell Road, Stone Mountain, GA 30087, Etats-Unis d'Amérique (Consultant)

ANNEXE 2

CALENDRIER DES VACCINATIONS ORALES
(Programme-type de vaccination des renards)

<u>Nombre de jours avant et après la vaccination</u>	<u>Activités</u>
Immédiatement	- Planification générale; responsabilités - Budget
-12 à - 6 (mois)	- Information auprès des autorités gouvernementales (santé, agriculture, chasse et foresterie, police)
-60 à -14 (jours)	- Information auprès des chasseurs et des agents chargés de la police de la chasse: répartition des tâches (par exemple pour la distribution des appâts par aéronef)
-30 à -10	- Transport des appâts jusqu'au lieu de stockage (-20°C)
- 7	- Information auprès des écoles
- 4	- Information auprès des médias
- 1	- Préparation des appâts en vue de leur distribution (stockage à + 4°C)
0/00	- Répartition des appâts et des cartes entre les équipes de distribution - Distribution des appâts
+4, +8, +14	- Contrôle des appâts posés dans des zones spéciales de contrôle (pose manuelle des appâts)
+1 à +200	- Epreuve virologique et sérologique et recherche de la tétracycline (voir documentation) - Evaluation de l'information - Prise en compte de l'expérience acquise pour les essais ultérieurs
