RAPPORT DE LA CINQUIÈME CONSULTATION SUR LA VACCINATION ANTIRABIQUE ORALE DES CHIENS

Organisée par l'OMS, avec la participation de l'Office international des Epizooties (OIE)

Genève, 20-22 Juin 1994

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
SERVICE DE SANTE PUBLIQUE VÉTÉRINAIRE

Table des matières

1. INTRODUCTION

La consultation a été ouverte par le Dr F.-X. Meslin, Chef du service de Santé publique vétérinaire, qui a souhaité la bienvenue aux participants au nom du Dr H. Nakajima, Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé. Le Dr Meslin a rappelé que la dernière consultation sur la vaccination orale des chiens avait eu lieu en juin 1993 et avait débouché sur l'adoption d'un ensemble très complet de recommandations concernant les essais de vaccins oraux candidats pour les chiens, ainsi que la distribution de ces produits dans l'environnement. Au cours de l'année écoulée, de nouveaux produits (vaccins et appâts) ou des vaccins mis au point à l'origine pour d'autres espèces ont été expérimentés chez le chien et d'autres espèces non cibles au laboratoire et sur le terrain. D'autre part, les systèmes de distribution d'appâts ont été évalués dans le cadre du programme de recherche sur la vaccination orale des chiens en Tunisie. Enfin, les résultats d'études sur la biologie/l'écologie canines effectuées dans plusieurs pays en développement ont permis d'évaluer de façon plus approfondie le rôle que la vaccination orale pourrait jouer dans le cadre des stratégies de lutte antirabique et d'élimination de cette maladie.

Les objectifs de la cinquième consultation, à laquelle ont participé pour la première fois un certain nombre d'utilisateurs potentiels en provenance d'Asie, d'Afrique et du Moyen-Orient, étaient donc les suivants :

a) analyser les résultats obtenus en matière de mise au point et d'essai de vaccins et d'appâts;

b) évaluer de façon plus poussée l'innocuité et la faisabilité de la vaccination orale (VO) dans les pays en développement pour éliminer la rage canine; et

c) examiner les conditions préalables et évaluer les possibilités du lancement de projets limités et bien contrôlés de VO dans des régions déterminées.

Le Dr A. Wandeler a été élu Président, le Dr G. Thomson, Vice-Président, et le Dr L. E. Robinson a été nommée Rapporteur de la consultation.

2. PROGRES REALISES DANS L'EVALUATION DE L'EFFICACITE DES VACCINS ORAUX CHEZ LE CHIEN (ET D'AUTRES CARNIVORES)

2.1 SAG_2

2.1.1 Chez le chien

Une étude d'efficacité et d'immunogénicité de le souche SAG_2 a été effectuée dans cinq groupes de dix beagles de laboratoire. Des doses de 10^8 $DICT_{50}$ ou de 10^9 $DICT_{50}$ se sont avérées aussi immunogènes administrées avec ou sans appât. La réponse immunitaire dans les groupes à qui le vaccin avait été administré directement sur la langue était plus élevée que dans ceux qui avaient été vaccinés au moyen d'appâts, mais la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative. Aucune trace de virus infectieux résiduel n'a été décelée dans les prélèvements recueillis 1, 7 et 24 heures après l'administration orale. Cent quatre-vingt jours après la vaccination, tous les chiens ont survécu à une inoculation d'épreuve du virus rabique des rues, alors que huit des dix chiens témoins sont morts de la rage.

2.1.2 Chez d'autres carnivores

Le vaccin antirabique oral SAG_2 a été mis à l'épreuve au Zimbabwe pour lutter contre la rage chez le chacal rayé et le chacal à chabraque (*Canis adustus* et *Canis mesomelas*, respectivement). Des épreuves d'efficacité ont été réalisées chez les deux espèces.

Trois chacals rayés sur trois et trois chacals à chabraque sur trois ont résisté à une ino-

culation d'épreuve six mois après l'administration d'une dose orale de $10^{6,5}DICT_{50}$ du virus vaccinal. Deux chacals rayés sur trois et trois chacals à chabraque sur trois ont résisté à une inoculation d'épreuve après avoir reçu une dose orale de $10^{7,5}DICT_{50}$ de virus vaccinal. Le chacal rayé vacciné qui est mort de la rage était un animal très âgé. Un virus a été isolé dans un mélange de suspensions de salive prélevée trois jours après l'administration au chacal de la plus forte dose ($10^{7,5}DICT_{50}$) de vaccin. Ce virus n'a pas encore été typé pour confirmer qu'il s'agissait bien du virus vaccinal.

Des anticorps ont été décelés en Afrique du Sud chez des mangoustes àqui l'on avait administré de fortes concentrations de virus. Une protection a été mise en évidence chez 13 mangoustes sur 15 qui avaient reçu une dose d'épreuve virulente d'au moins $10^{6,8}DICT_{50}$ par instillation orale. Chez certains animaux protégés, on n'a pas pu déceler d'anticorps circulants au moment de l'inoculation d'épreuve.

2.2 HAV5RG

Les vaccins obtenus par recombinaison avec l'adénovirus humain de type 5 ont été évalués au Canada depuis 1988. Les différentes formules présentent une efficacité, une innocuité et un potentiel de commercialisation différents. Administré par voie orale, le HAV5RG permet d'immuniser le renard, la mouffette et le raton laveur (on n'a pas encore pratiqué d'essais fiables sur d'autres carnivores).

L'adénovirus canin permet d'immuniser le chien par voie orale mais il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccins recombinés pour la rage aux fins d'expérimentation.

2.3 SAD B19

Des chiens de laboratoire ont été vaccinés au moyen de la souche SAD B19 titrant au moins 1×10^8 UFF/ml. Lors de deux expériences portant sur 17 chiens ramassés dans les rues en Turquie, une séroconversion a été observée dans tous les cas après instillation orale d'un vaccin titrant 1×10^8 UFF/ml.

Plusieurs chiens ayant un propriétaire ont été vaccinés oralement dans des «conditions de terrain simulées». Les chiens utilisés pour cette étude étaient confinés en permanence mais n'avaient que peu de contacts avec leur maître. On leur a d'abord proposé un appât vaccinal consistant en une tête de poulet. S'ils refusaient cet appât, on leur proposait un appât sous forme de boulette de viande (Köfte) (voir 4.2.4). Les appâts contenaient 1,6 à 1,8 ml de vaccin titrant 1×10^8 UFF/ml. Lorsque les chiens acceptaient un appât _ sous l'une ou l'autre forme _ on leur faisait une prise de sang au moment où ils consommaient l'appât, et si possible trois à six semaines plus tard. La prise de sang était effectuée indépendamment de la façon dont l'appât était absorbé (que le chien avale l'appât ou la capsule ou qu'il perfore la capsule contenant le vaccin). On a dénombré 41 chiens pour qui deux échantillons successifs, dont un négatif le jour de la consommation de l'appât, avaient été prélevés. Sur ceux-ci, 25 (61 %) présentaient une séroconversion (titre égal ou supérieur à 1:60). Vingt-trois des 25 chiens (92 %) qui avaient perforé la capsule vaccinale et deux des 16 chiens (12,5 %) qui avaient avalé l'appât, ont présenté une séroconversion.

2.4 SAD P5/88

Le SAD P5/88 n'étant pas destiné à la vaccination orale des chiens, aucun essai d'efficacité du vaccin sur cette espèce n'a été effectué.

3. EPREUVES D'INNOCUITE CHEZ DES ESPECES NON VISEES ET DES MODELES ANIMAUX IMMUNODEPRIMES

3.1 Espèces non visées

3.1.1 SAG_2

Le vaccin SAG_2 a été administré à plusieurs espèces d'Europe occidentale non visées : des espèces domestiques ou sauvages carnivores, et herbivores, des rapaces diurnes et nocturnes. L'administration orale ou intramusculaire du vaccin SAG_2 n'a induit ni pathologie ni transmission entre individus. L'antigène du virus de la rage n'a été mis en évidence ni dans le cerveau ni dans les glandes salivaires des animaux d'épreuve après euthanasie. Plusieurs espèces (chat domestique, rat, chèvre, sanglier et rapaces, par exemple) qui ont été soumises jusqu'ici à des épreuves, sont répandues dans les pays d'Afrique du Nord, où des projets de vaccination orale des chiens pourraient être entrepris sous peu.

Des essais d'innocuité ont été effectués au Zimbabwe sur un grand nombre d'espèces non visées, mais consommatrices d'appâts, importantes localement : la mangouste rouge à queue noire (*Galerella sanguinea*) et le rat polymaste (*Mastomys natalensis*). On a administré aux rats une dose de 0,1 ml x $10^{9,0}$ $DICT_{50}$ et aux mangoustes $10^{9,0}DICT_{50}$ de virus vaccinal par voie orale. Tous ces animaux sont restés en bonne santé pendant la période d'observation de trois mois. On n'a pas isolé de virus dans les écouvillonnages de salive effectués 1, 3 et 7 jours après la vaccination, ni dans les suspensions de cerveau, de glandes salivaires ou d'amygdales à la suite de la période d'essai.

En Afrique du Sud, aucun effet secondaire nocif n'a été observé dans les groupes de mangoustes jaunes (*Cynictis penicillata*) ou de chacals à chabraque (*Canis mesomelas*) après une instillation orale de $10^{8,8}$ et $10^{9,3}DICT_{50}$, respectivement, de vaccin SAG_2. Tous les animaux ont présenté une séroconversion. Les écouvillonnages buccaux effectués à 2, 4 et 9 ou 14 jours après exposition au vaccin SAG_2 ne comptaient pas de virus décelable, alors qu'un grand nombre de souris de 3 à 5 jours à qui l'on avait inoculé des suspensions préparées à partir de ces échantillons sont mortes avant la fin de la période d'observation de 21 jours.

3.1.2 SAD P5/88

La pathogénicité résiduelle du SAD P5/88 chez le babouin (Papio hamadryas) a été examinée. On a administré par voie orale 2,0 x 10^8 UFF de souche SAD P5/88.

Le poids corporel des babouins est resté dans une fourchette normale et tous ont survécu à l'épreuve sans montrer de signe pathologique. A la fin de l'épreuve, tous les babouins ont été nécropsiés et des altérations histologiques ont été recherchées dans les hémisphères cérébraux, le thalamus, le cervelet, la moelle épinière et les glandes salivaires. On n'a décelé aucune altération histologique, ni la présence (par IF) du virus de la rage dans le cerveau et dans les glandes salivaires. Tous les animaux, sauf un, possédaient des niveaux décelables d'anticorps antirabique neutralisants.

3.1.3 HAV5RG

Des doses très élevées (>$10^{10}DICT_{50}$) de HAV5 et de HAV5RG recombiné administrées par voie intranasale à des souris de laboratoire ont provoqué une pneumonie interstitielle avec accumulations péribronchiolaires et périvasculaires de mononucléaires, nécrose des cellules épithéliales et des macrophages, et des accumulations massives de macrophages dans les alvéoles.

3.2 Epreuves d'innocuité chez des animaux immunodéprimés

3.2.1 SAG_2

Des isolements de virus (suspensions de cerveau de souris) obtenus lors d'une expérience dont il a été rendu compte antérieurement, sur des souris SCID qui avaient succombé à une inoculation intramusculaire ou intracérébrale de SAG_2, ont été inoculés par voie intracérébrale à des souris ICR. Environ 15 % (14 sur 95) des souris à qui le virus avait été inoculé sont mortes de la rage. Les concentrations de virus recueillies par la suite étaient relativement faibles; toutes conservaient le profil en acides aminés du SAG_2 (glutamate en position 333 dans la glycoprotéine). On n'a pas examiné d'autres parties du gène. On n'a pas décelé de virus SAG_2 dans les écouvillonnages salivaires.

3.2.2 V-RG

Une innocuité constante a été observée à la suite de l'administration orale de fortes concentrations de vaccin V-RG à la souris SCID. Toutefois, une infection par la virus de la vaccine à évolution lente s'est déclarée après inoculation parentérale par diverses voies (intramusculaire, intrapéritonéale, intracrânienne et scarification intradermique). Le décès et la progression de la surface cumulée des lésions étaient significativement retardés avec le virus V-RG par rapport au virus de la vaccine.

Le seul produit pharmacologique approuvé pour lutter contre l'infection humaine par le virus de la vaccine est l'immunoglobuline dirigée contre la vaccine (IGV). Le traitement des souris SCID par l'IGV au moyen d'une dose égale à deux fois la dose recommandée pour l'homme ralentit sensiblement, mais ne stoppe pas la progression de la maladie. De même, le traitement des souris SCID par un nouveau dérivé de la cytosine, l'hydroxyphosphonyl-méthoxypropylcytosine (HPMPC 60 mg/kg), ralentit la progression de la maladie. Associées, l'HPMPC et l'IGV empêchent la progression des lésions, en particulier lorsque l'on porte le traitement de trois fois par semaine à un jour sur deux, et lorsque le dosage de l'HPMPC est doublé (120 mg/kg).

Parmi les autres modèles hôtes immunodéprimés figure le chat domestique infecté par le virus de l'immunodéficience féline (FIV) ou de la leucose féline (FeLV). Les paramètres cliniques chez ces modèles animaux (température corporelle, poids, numération leucocytaire, numération des CD4, etc.) n'ont pas été sensiblement modifiés après l'administration orale ou intradermique du vaccin V-RG. L'isolement du virus a été limité aux écouvillonnages oraux effectués une heure et 24 heures après l'administration orale du vaccin. Les points d'inoculation intradermique du V-RG n'étaient pas sensiblement différents pour les chats indemnes et pour les chats infectés par le FIV ou le FeLV.

3.2.3 SAD P5/88 et SAD B19

Les virus rabiques vivants modifiés SAD P5/88 et SAD B19 ont été éprouvés chez deux souches différentes de souris immunodéficientes, la souris nude (CD1-nu/nu) et la souris SCID (CB17-SCID). La même dose de 0,02 ml, correspondant à $2,5 \times 10^7$ UFF, a été administrée à toutes les souris par voie orale et intramusculaire. Dans tous les cas de mortalité sauf un (dû au SAD B19), la rage a été confirmée par IF comme cause du décès. Le virus SAD (P5/88 ou B19) a été décelé dans le cerveau, mais pas dans les glandes salivaires ni dans la rate, l'oesophage, les poumons ou les muqueuses de la cavité buccale de ces animaux.

TABLE 1 : **Nombre de décès dus à la rage chez les souris après inoculation, par voie orale ou intramusculaire (i.m.), de deux souches du virus SAD**

Type de vaccin	SAD P5/88		SAD B19	
Voie	orale	i.m.	orale	i.m.
Souris nude	0/6	3/6	2/6	6/6
Souris SCID	1/6	4/6	0/6	5/6

3.2.4 HAV5RG

L'adénovirus sérotype 5 n'est pas normalement associé à une maladie humaine, mais a été mis en cause dans la morbidité et la mortalité de sujets immunodéprimés. Ces cas peuvent être caractérisés d'une manière générale comme étant soit primaires (par exemple SCID), soit secondaires, c'est-à-dire associés à une greffe de moelle osseuse ou d'organes (foie, rein, etc.), à des maladies néoplasiques et au SIDA. Dans ces cas là, la mortalité liée aux complications virales se situe généralement entre 33 et 67 %.

4. MISE AU POINT D'APPATS ET ESSAIS SUR LE TERRAIN

4.1 Mise au point d'un appât qui convienne pour la vaccination antirabique orale des chiens

Le système d'appâts pour l'administration du SAG_2 aux chiens consiste en un noyau solide contenant le vaccin sous forme lyophilisée. Ce noyau a des propriétés hydrophiles et est recouvert d'une enveloppe protectrice hydrophobe constituée de substances qui doivent stimuler la prise de l'appât par le chien. Cette présentation a considérablement accru la stabilité du SAG_2 à 20°C par rapport à la formule liquide.

Le fait d'incorporer le vaccin directement dans le noyau de l'appât évite que le chien ne les sépare en le consommant. Cela évite également l'accumulation dans l'environnement de conditionnements vaccinaux contaminés non biodégradables.

Trois chiens de laboratoire (beagles) sur quatre ont accepté l'appât vaccinal (DBL-1) immédiatement après sa présentation ou dans les heures qui ont suivi. Deux chiens sur quatre ont présenté une séroconversion dans les 14 jours. Les résultats ont toutefois indiqué une corrélation négative entre la dureté de l'appât et la façon dont il est accepté, ainsi qu'entre la densité du centre, le temps de dissolution et le succès vaccinal.

Sur la base de ces résultats, un noyau plus poreux et plus mou pour le vaccin lyophilisé a été mis au point et introduit dans un nouveau prototype d'appât (DBL-2). Cet appât est actuellement mis à l'épreuve sur des beagles en laboratoire et chez des chiens tunisiens dans les conditions de terrain (voir 4.2.1).

4.2 Essais sur le terrain

4.2.1 Tunisie

a) Etudes sur les préférences des chiens ayant un propriétaire en matière d'appâts

Trois appâts artificiels expérimentaux pour chiens (DBC-1, DBC-2, DBL-1) ont été testés sur des chiens ayant un propriétaire et comparés aux têtes de poulet. Ces appâts artificiels ont tous été moins bien acceptés (DBC-1 = 36 %; DBC-2 = 37 %; DBL-1 = 52 %) que les têtes de poulet.

Après la distribution de 50 appâts de chaque sorte aux chiens, une coloration de la muqueuse oropharyngée par un biomarqueur topique (Rhodamine) était

décelable chez 28 % des chiens pour le DBC-1, 24 % pour le DBC-2, 52 % pour le DBL-1 et 56 % pour les têtes de poulet.

Un deuxième essai chez des chiens ayant un propriétaire a porté sur un quatrième appât artificiel contenant comme biomarqueur sérique de la sulphadiméthoxine (SDM) (DBL-2 SDM) ou n'en contenant pas (DBL-2), que l'on a comparé aux têtes de poulet. Le taux d'acceptation du DBL-2 SDM était de 60 % contre 49 % pour le DBL-2 (sans SDM) et 59 % pour les têtes de poulets.

b) Acceptation des appâts par les chiens dont on ignore s'ils ont un propriétaire

En Tunisie, l'appât artificiel DBL-2 a été testé sur une décharge à Beja et comparé à des appâts sous forme de têtes de poulet. Aucun des appâts ne contenait de vaccin.

Afin d'identifier les animaux qui consommaient les appâts, on a utilisé la méthode des stations de dépistage du passage des animaux (tracking stations). Trente et une stations ont été construites, chacune constituée de quatre cercles de sable (d'un diamètre de 80 cm). Deux appâts sous forme de têtes de poulet et deux appâts artificiels (DBL-2) ont été placés au centre de chacune des 31 stations.

Toutes les trois heures, les stations ont été inspectées et les appâts qui avaient été consommés ont été remplacés. Toutes les six heures, tous les appâts étaient remplacés. Les animaux présents dans la zone étudiée ont été comptés toutes les trois heures. Un total de 200 observations de chiens et trois observations de renards ont été faites.

Sur un nombre total de 740 têtes de poulet, 163 ont été prises (22,03 %). Des traces visibles de chiens n'ont été observées dans les cercles de sable que pour 17,43 % des cas où des têtes de poulets avaient été prises.

Sur un total de 733 appâts artificiels, 64 ont été consommés (8,73 %). On n'a observé des traces de chiens dans les cercles de sable que dans environ 6 % (5,59 %) des cas où des appâts artificiels (DBL-2) avaient été pris.

Lors d'une étude précédente effectuée en 1989 dans la même région et en utilisant la même méthode, 3,43 % des appâts artificiels à base de farine de poisson et 34,29 % des têtes de poulet avaient été pris avec dans autant de cas, des traces de chiens visibles dans les cercles de sable.

c) Distribution systématique d'appâts aux chiens par leurs propriétaires

En juin 1994, un appât sans vaccin (DBL-2) a été testé dans deux zones semi-rurales du nord de la Tunisie afin d'évaluer le niveau de «succès vaccinal» dans une population canine après distribution d'appâts par les propriétaires de chiens.

On a utilisé de la SDM comme marqueur sérique et comme indicateur du succès vaccinal. Les appâts ont été distribués aux propriétaires de chiens aux points de distribution. Les jours suivants, tous les ménages compris dans la zone d'étude ont été enquêtés et des échantillons de sang ont été prélevés sur tous les chiens accessibles.

Un total de 314 appâts ont été distribués à 178 propriétaires de chiens. A l'intérieur de la zone étudiée, 215 ménages et 318 chiens ont été dénombrés au cours de l'enquête. Selon les propriétaires de chiens, 301 chiens ont consommé au moins un appât : 91,7 % de ces chiens l'ont consommé au moins en partie et 84,7 % l'ont consommé intégralement.

Des échantillons de sang ont été prélevés sur 281 chiens. Les résultats de la recherche de la SDM ne sont pas encore disponibles.

4.2.2 Egypte

Les fabricants d'aliments pour chiens et leurs fournisseurs ont été contactés afin de sélectionner d'éventuels ingrédients et renforçateurs de goût entrant dans la composition d'appâts prototypes pour chiens. Des tests sur les préférences en matière d'appâts ont été effectués sur des beagles de laboratoire et des bâtards aussi que sur des chiens ayant un propriétaire mais pouvant aller et venir librement dans trois villes de la région du delta du Nil. Les trois groupes de chiens ont manifesté une préférence pour certains appâts ou certains revêtements d'appâts. Ils ont préféré le suif, l'oeuf, le fromage, la volaille et certains produits du commerce. Les appâts à base de farine de poisson ou d'huile de poisson ont été moins appréciés que la plupart des autres préparations testées dans les trois groupes. En Egypte, l'acceptation d'un appât composé d'un aliment pour chien du commerce revêtu de 3 % de suif de boeuf et d'un produit à base de fromage sec a été pratiquement identique à celle des têtes de poulet.

4.2.3 Népal

Un étude des préférences en matière d'appâts a été effectuée en 1992; elle a consisté à comparer quatre appâts distribués à la main à des chiens ayant un propriétaire et à des chiens dont on ne savait pas s'ils avaient un propriétaire, à Banepa. On a eu recours à un essai consistant à présenter deux appâts pour évaluer les préférences en matière d'appâts des chiens. Deux appâts à base de paraffine, un appât parfumé au boeuf et un autre au poulet, un biscuit pour chien cylindrique et des têtes de poulet d'origine locale ont été ainsi comparés.

Les têtes de poulet ont été préférées à tous les types d'appâts à base de cire. Bien que les chiens aient été plus nombreux à préférer les têtes de poulet aux biscuits pour chiens, la différence n'était pas statistiquement significative. Le temps de mastication des quatre appâts était en moyenne de deux à trois minutes, ce qui devait normalement permettre l'absorption orale d'un vaccin.

On n'a pas utilisé de marqueur biologique dans cette étude. Un taux de vaccination potentiel de 64 % chez les chiens ayant ou non un propriétaire a été obtenu, au moyen des têtes de poulet.

4.2.4 Turquie

Les premiers essais placebo au moyen de «l'appât Tübingen» pour renards pour l'administration de vaccins aux chiens n'ont pas donné de résultats satisfaisants. On utilise aujourd'hui une combinaison des deux types d'appâts (c'est-à-dire des têtes de poulet - pour des raisons d'économie - et des «appâts köfte» fabriqués à base de viande hachée produite localement dont on recouvre le compartiment contenant le vaccin). Les appâts ne sont distribués qu'aux chiens trouvés dans la rue. Tous les chiens ayant un propriétaire et qui ne circulent pas librement sont vaccinés par voie parentérale.

Depuis mars 1994, une étude de terrain sur la vaccination antirabique orale des chiens comme méthode complémentaire à la vaccination parentérale se déroule à Istanbul. Sur 1089 chiens ayant consommé l'appât, le tiers a choisi la tête de poulet (proposée en premier choix) et les deux tiers les appâts köfte. Selon les observations, dans 306 cas (28 %), l'appât a été avalé (avec la capsule vaccinale) et dans 783 cas (72 %), la capsule été perforée.

Les résultats préliminaires des essais concernant les appâts pour chiens menés à Istanbul ont montré que les chances de rencontrer des chiens étaient plus élevées la nuit. La proportion de chiens qui refusent l'appât ou qui s'enfuient (dans la plupart des cas) est alors sensiblement plus élevée que pendant la journée. Le temps et la distance moyens entre deux tentatives de présentation d'ap-

pâts se sont avérés bien inférieurs la nuit que pendant la journée. Outre les recherches effectuées la nuit en voiture, les enquêteurs ont interrogé les gens dans la rue pour savoir où trouver des chiens. En utilisant la méthode associée (à pied et en voiture), on a pu réduire considérablement la distance moyenne entre deux tentatives successives de présentation des appâts. Toutefois, entre cette méthode combinée et un essai réalisé uniquement en voiture la nuit, on n'a pas observé de différence significative dans l'intervalle moyen séparant deux tentatives successives, car l'on perd beaucoup de temps à informer les personnes interrogées dans la rue sur la rage et sur la vaccination orale.

Différents types de conditionnements pour le vaccin ont été utilisés pour déterminer l'influence de la taille de la capsule sur la proportion de chiens qui l'avalent. Comme on pouvait s'y attendre, plus les capsules sont grosses, moins les chiens les avalent. Certains chiens mâchent l'appât avant de l'avaler et perforent la capsule. On a pu l'observer en incorporant un colorant dans la capsule.

5. BIOLOGIE ET ECOLOGIE CANINES ET RAGE

5.1 Philippines

Une journée de vaccination en masse des chiens (cible 35 000 chiens) a été organisée par la municipalité de Manille. Les données démographiques concernant les populations urbaines de chiens et la couverture vaccinale ont été obtenues grâce à l'exécution d'enquêtes par grappes avant et après la vaccination. Parmi les données obtenues figuraient: le rapport hommes-chiens, les taux d'introduction/acquisition des chiens, les taux de mortalité et de natalité, ainsi que des données relatives à l'alimentation des chiens et aux cas de morsures.

Le coût du programme (main-d'oeuvre non comprise) a été estimé à US $20 400.

La vaccination d'un chien revenait à US $1. La ventilation des coûts associées aux principales activités du programme était la suivante : planification et organisation 6,8 %, éducation sanitaire et information 17,65 %, enregistrement et vaccination de masse 75,52 %.

Le nombre de minutes passées par personne, par chien et par activité se décomposaient ainsi : organisation/préparation = 8,43 minutes, information/éducation = 7,39 minutes, formation = 8,14 minutes, vaccination = 13,96 minutes, soit au total 37,92 minutes par chien.

L'évaluation d'une campagne de vaccination de masse par voie parentérale des chiens dans la province de Sorsogon, au moyen de la technique d'enquête par grappe OMS/PEV a indiqué qu'une couverture vaccinale de 72,5 % avait été atteinte. D'autres informations ont été recueillies grâce à des enquêtes dans les ménages : le rapport hommes/chiens dans cette région, était de 3,8 pour 1, 69 % des ménages possédaient au moins un chien, l'âge médian des chiens de cette population était de 12 mois, la plupart des chiens avaient soit été offerts à la famille soit y étaient nés, la majorité des chiens étaient considérés comme des chiens de garde et la plupart étaient en liberté le jour comme la nuit. Une enquête capture-marquage réobservation effectuée simultanément dans les mêmes barangays a permis d'estimer la couverture vaccinale à 47,4 %. Cette estimation plus faible était vraisemblablement due à un mauvais marquage des chiens vaccinés et donc à la disparition rapide des marques avant évaluation. D'autres informations provenant de l'enquête capture-marquage-réobservation concernaient les activités et les habitats canins, ainsi que l'interaction chiens-hommes. La densité de chiens calculée par la technique d'échantillonnage à distance dans le cadre de l'enquête capture-marquage-réobservation a été estimée à environ 476 chiens par km^2.

5.2 Népal

Des études préliminaires portant sur l'écologie canine ont été effectuées dans la vallée de Katmandou.

Les enquêtes porte-à-porte ont indiqué que 16 % des ménages possédaient des chiens et qu'il y avait 118 chiens dans deux quartiers et dans la zone du marché central de Banepa, une ville de plus de 13 000 habitants. Soixante-treize chiens (62 %) avaient un propriétaire. La majorité (72 %) des chiens qui avaient un propriétaire étaient en liberté et se promenaient librement dans la ville. Quarante-cinq autres chiens (38 %) ont été trouvés en liberté et n'ont pu être identifiés comme appartenant à quelqu'un. Toutefois, 31 % de ces chiens ont pu être associés à des groupes d'habitants qui leur donnaient à manger, alors que des vendeurs du marché prenaient soin de 11% d'entre eux. Tous les chiens ont été jugés abordables aux fins d'une vaccination orale. Certains des chiens sans propriétaire devraient être capturés et maintenus pour pouvoir être vaccinés par voie parentérale.

Les deux tiers des chiens ayant un propriétaire ou dont on ignorait s'ils avaient un propriétaire étaient des mâles. Les deux tiers des chiens dont on ignorait s'ils avaient un propriétaire étaient considérés comme de grande taille (>25 kg), alors que c'était le cas d'un tiers seulement des chiens ayant un propriétaire. Les aliments donnés le plus couramment aux chiens étaient le riz (97 %) et le dhall (61 %). Par ailleurs, les chiens peuvent trouver de la nourriture sur les tas d'ordures dans le village et au marché où on leur donne souvent des déchets de viande ou d'autres déchets. De plus, la plupart des ménages donnent à manger les restes soit à leurs propres chiens soit aux chiens dans la rue.

Seulement 12 % des propriétaires de chiens ont indiqué que leur animal était convenablement vacciné et 17 % que leur chien avait été vacciné contre la rage. Ils ignoraient généralement l'existence ou l'utilité du vaccin antirabique pour les chiens, alors que la plupart connaissaient l'existence de la rage. Parmi les autres raisons invoquées pour ne pas avoir fait vacciner leurs chiens figurait le fait que les services de vaccination étaient trop éloignés (26 %).

Des agents responsables du bétail ont suggéré qu'il pourrait exister un réservoir sauvage de la rage, mais aucune personne interrogée n'a indiqué avoir jamais rencontré d'espèces sauvages présentant des signes évocateurs de la rage.

5.3 Inde

On estime que la population canine est comprise entre 25 et 30 millions de chiens. Le nombre de chiens sans propriétaire est plus élevé que le nombre de chiens ayant un propriétaire. Les «chiens errants» (dont on ne sait pas s'ils ont ou non un propriétaire) se multiplient dans une communauté et sont souvent nourris par les habitants. Ces chiens errants prolifèrent. Généralement, chacun a son quartier, mais peut se déplacer pendant les périodes de rut. La lutte contre les chiens errants relève directement des pouvoirs publics. Une décision de justice récente interdit cependant l'abattage systématique des chiens, et il a été suggéré que les pouvoirs publics s'efforcent de réduire les populations canines par des mesures scientifiques de contrôle des naissances. Récemment, l'Association indienne pour la Protection des Animaux a lancé un projet concernant le contrôle de la natalité animale par la stérilisation de masse et la vaccination préventive comme alternative à l'abattage des chiens dans les grandes villes du pays.

5.4 Israël

Entre 1979 et 1990, on enregistrait en moyenne 20 cas de rage par an. Depuis 1991, le nombre moyen est passé à 45 par an pour atteindre 70 en 1993.

A la fin des années 50, une campagne massive d'empoisonnement des chacals a ramené le nombre annuel de cas de rage dans cette espèce à 0,1 par an, et ce n'est que pendant la période 1992-1993 que ce nombre est remonté

à 4 à 6 par an. Grâce à la vaccination obligatoire des chiens et à l'élimination des chiens errants, le nombre moyen de cas de rage canine est tombé à 6,8 par an pendant les années 1979-1990. Pendant la même période, le nombre moyen de cas de rage chez le renard est passé à 11,8 par an.

Le dernier cas de rage humaine en Israël a été enregistré en 1960.

En 1993, sur 70 cas, 53 % survenaient chez le renard, alors que 20 % survenaient chez le chien. Seuls quelques cas ont été signalés chez le chacal. Plusieurs cas ont été signalés chez des animaux de compagnie non vaccinés et chez le bétail (14,2 %) dans l'ensemble de la région.

Les premières vaccinations orales d'animaux sauvages au moyen du vaccin VRG chez le renard et le chacal en captivité et chez quelques espèces de rongeurs locaux sont en cours. Des essais de terrain pourraient avoir lieu prochainement dans une région couvrant une surface de 500 km^2, dans le centre du pays.

5.5 Maroc

Plusieurs enquêtes et études ont été effectuées dans le cadre du plan national de lutte contre la rage mis sur pied au Maroc en 1986. Les résultats de ces études sont les suivants :

■ Ecologie canine :

- on dénombre en moyenne environ deux chiens par ménage dans les régions;
- la majorité des habitants (95 %) possèdent au moins un chien;
- 45 % des chiens ont plus de trois ans, 35 % ont entre un et trois ans;
- le rapport moyen entre les sexes est de trois mâles pour une femelle;
- 60 % des chiens sont en liberté à tout moment et 20 % sont en liberté soit le jour soit la nuit;
- la condition physique générale des chiens est moyenne;
- 66 % des chiens gardent des maisons et 31,4 %, des troupeaux;
- 10 % des chiots sont conservés par la famille où ils sont nés.

Les opérations de réduction de la population canine et de vaccination se poursuivent depuis 1986. Le nombre de chiens vaccinés était toutefois très faible en 1990-1992; selon des études épidémiologiques, la rage a sévi de manière cyclique entre 1978 et 1993. Les chiens sont l'espèce animale la plus touchée.

■ Surveillance sérologique des vaccinations :

- en 1990, la plupart des chiens ne présentaient pas d'anticorps antirabiques 30 jours après la vaccination et chez la plupart des animaux qui présentaient des anticorps les taux baissaient généralement après le 60ème jour;
- en 1993-1994, le niveau d'anticorps diminuait avec le temps;

le niveau de sensibilisation du public au problème de la rage a considérablement augmenté.

5.6 Région de Serengeti (Tanzanie)

Une étude portant sur l'écologie canine a été entreprise car en dehors des problèmes de santé publique, la rage canine est une menace pour la préservation de certaines populations de carnivores sauvages dans la région.

Des enquêtes par questionnaire ont été effectuées dans trois zones d'étude adjacentes au Parc national de Serengeti. Des études longitudinales d'une cohorte de chiens ont fourni des estimations de la mortalité par âge, de l'espérance de vie et du taux de croissance de la population.

Des échantillons de sang ont été prélevés sur des chiens non vaccinés afin de pratiquer des

analyses sérologiques et de déterminer l'existence d'une séropositivité pour la rage et d'identifier les facteurs de risque pour l'infection rabique à travers des études séro-épidémiologiques.

La distribution des fréquences des résultats des RFFIT et des ELISA bloquants suggèrent l'existence d'une population séropositive pour la rage parmi les chiens non vaccinés bien qu'il n'y ait qu'une corrélation faible entre les résultats obtenus dans les deux types d'analyse. Les résultats d'un essai limité sur la réponse anamnestique chez deux chiens non vaccinés porteurs d'anticorps décelables (mis en évidence par ELISA bloquant) correspondait à une exposition antérieure à l'antigène du virus rabique. Les données de l'ELISA bloquant ont révélé que le nombre de chiens séropositifs était beaucoup plus important aux âges de 1 et 2 ans que dans les autres classes d'âge.

La densité de la population canine était la plus élevée dans le district de Serengeti (5,17 chiens/km^2). Des données préliminaires ont montré que c'est dans ce district que la proportion de jeunes chiens était la plus forte (41,2 % avaient moins d'un an), le taux de mortalité le plus élevé pour les chiens de plus de trois mois (47 %) et l'espérance de vie la plus faible (1,6 an). La population de la réserve du Ngorongoro avait le taux de natalité par tête le plus faible (41,8 %), le taux de mortalité le plus faible (23,5 %) et l'espérance de vie la plus élevée (2,5 ans).

Dans deux essais de vaccination effectués dans des villages agro-pastoraux, 68 % et 76 % des chiens dans un rayon de 1 kilomètre du point de vaccination central ont été vaccinés par voie parentérale.

5.7 Afrique du Sud

Environ 85 % des cas de rage canine enregistrés en Afrique du Sud sont survenus dans l'Etat du KwaZulu Natal. L'épidémiologie de la maladie a été influencée par des facteurs socio-politiques, environnementaux, démographiques et humains.

La rage canine a été confirmée pour la première fois dans l'Etat du Natal en 1961, éliminée en 1968 pour réapparaître en 1976. Depuis 1976, le nombre de cas de rage canine et de décès humains confirmés ont augmenté à un rythme alarmant, survenant de façon cyclique pour atteindre un pic de 311 cas de rage canine confirmés et 29 cas humains confirmés en 1992.

Certaines enquêtes récentes sur les populations canines, une population humaine en explosion, les migrations urbaines massives et les troubles socio-politiques ont souligné l'insuffisance de la vaccination parentérale seule.

5.8 Yémen

Le village de Wadi Dhar situé près de Sana'a compte environ 180 ménages. La surface totale de la zone étudiée était d'environ 36 hectares.

Une enquête restreinte par questionnaire, associée au marquage des chiens ayant un propriétaire, et une estimation du nombre de chiens en liberté par capture/réobservation photographique ont été effectuées.

Au total 30 chiens ayant un propriétaire ont été identifiés (19 mâles, 11 femelles; âge moyen: 2,6 ans, écart-type : 1,85 an). Neuf chiens étaient tenus en laisse ou enfermés, 21 étaient en liberté au moment du marquage. Le nombre total moyen de chiens en liberté (potentiellement visibles) a été estimé à 87,5 par échantillonnage direct. En y ajoutant les chiens «non visibles» identifiés pendant le marquage, la taille de la population a été estimée à 92 chiens. Au moyen de méthodes différentes (Beck, Jolly-Seber), on a estimé que le nombre total de chiens en liberté à Wadi Dhar se situait entre 84 et 122 animaux. Cela correspond à 230-340 chiens par km^2, 0,5-0,7 chiens par ménage ou 1 chien pour 10,7-15,5 habitants.

On a ainsi montré que:

- la densité de chiens par km^2 dans une zone rurale proche de Sana'a est comparable à celle observée dans d'autres pays;

– au moins 20 à 40 % des chiens de Wadi Dhar avaient un maître.

5.9 Zimbabwe

Des enquêtes ont été entreprises afin d'étudier l'attitude des propriétaires de chiens en matière de gestion et de santé des animaux, d'étudier également la structure des populations canines rurales et les facteurs démographiques qui l'influencent, ainsi que les interactions sociales des populations canines.

L'enquête a porté sur 270 ménages dans trois régions du Zimbabwe. Cinquante-sept pour cent des ménages possédaient des chiens. Le nombre de chiens par habitant et par ménage était de 0,2 et 1,3 respectivement. L'âge moyen des chiens était de 2,5 ans. Chaque chienne avait en moyenne 0,7 portée par an et 1,7 chiot survivant par an. Les principales causes de décès d'adultes étaient des maladies non identifiées (38,9 % des décès) et les décès liés à l'homme (accidents de la circulation, empoisonnements, etc.) représentaient 25,2 % des décès.

Les chiens servaient principalement de chiens de garde (habitations, récoltes et troupeaux). Quarante-trois pour cent des ménages auraient souhaité avoir davantage de chiens.

Les chiens étaient en liberté sauf dans un cas. La plupart des ménages ont signalé que les chiens du voisinage venaient rôder autour de la maison.

Au cours des 12 mois précédents, 56,9 % des chiens avaient été vaccinés contre la rage. Sur les chiens non vaccinés, 83,9 % étaient nés après la dernière campagne de vaccination. Environ 65 % (64,8 %) des ménages interrogés savaient ce qu'était la rage et toutes les personnes interrogées approuvaient les campagnes de vaccination. La presque totalité des ménages n'avaient pas d'objection à la vaccination orale.

6. RECOMMANDATIONS

6.1 Innocuité

6.1.1 Mise à jour des recommandations précédentes :

Les recommandations ci-après remplacent les recommandations précédentes concernant les deux premières épreuves d'innocuité portant sur le vaccin à virus vivant modifié (MLV) et le vaccin à virus vivant recombiné (RNV) qui figuraient dans le document WHO/Rab.Res./93.42 à la section 6.3.1, a) :

– Innocuité chez le chiot

Considérant que les chiots peuvent constituer une partie importante de la population canine dans les pays en développement et compte tenu de la forte probabilité de contact entre les jeunes enfants et les chiots, il est recommandé que les vaccins choisis pour la vaccination orale n'entraînent aucun cas de maladie chez le chien de moins de dix semaines lorsqu'ils sont administrés par voie orale et par voie intramusculaire à raison de dix fois la dose utilisée sur le terrain.

L'idéal serait que les chiens utilisés pour les essais reflètent les populations exposées.

– Excrétion du virus vaccin chez le chiot

Il conviendrait également d'examiner la possibilité d'une excrétion du virus vaccin dans la salive des animaux précédemment décrits. Après la vaccination, on procédera à des écouvillonnages quotidiens. La récupération du virus par écouvillonnage doit correspondre, sur le plan temporel et quantitatif, à ce qu'on attendrait d'une réplication virale limitée. Tout virus retrouvé devrait être caractérisé à l'aide d'anticorps monoclonaux ou d'autres méthodes appropriées. A la fin de l'expérience, des nécropsies seront pratiquées, et les principaux organes seront examinés pour rechercher la présence de virus d'origine vaccinale.

Ces essais devraient être achevés avant que toute campagne de vaccination orale des

chiens sur le terrain ne soit débutée. Toute autre considération relative à l'innocuité devrait être évaluée au moyen d'études placebo mettant en évidence l'étendue et les conditions d'une possible exposition humaine aux vaccins.

6.1.2 Techniques étudiées pour estimer l'excrétion du virus vaccin

Ainsi que l'a recommandé la quatrième consultation OMS (WHO/Rab.Res./93.42 _ chapitre 6.3.4), tous les laboratoires régionaux ou de référence effectuant des essais sur l'excrétion du virus vaccinal devraient déterminer à l'avance le niveau de sensibilité de la détection du virus dans les échantillons de salive ou de selles pour chaque test.

Il a été démontré que des échantillons de salive prélevés par écouvillonnage évalués soit par inoculation à l'animale soit par culture cellulaire sous-estiment de 10 à 100 »unités» virales ($CMIDL_{50}$, $DICT_{50}$, UFP, etc.) la quantité connue de virus de référence.

Il faudra veiller à éviter autant que possible de neutraliser ou de diluer le virus éventuellement présent dans la salive. On veillera également à des détails tels que le type d'écouvillon (en fibres naturelles ou de synthèse), la technique (laisser l'écouvillon dans le milieu ou bien le retirer), les milieux de transport, les conditions de stockage (congélation, protection contre la lumière, séchage, congélation/décongélation répétées, utilisation immédiate, etc.) et autres considérations. On pourra utiliser des systèmes de mesure spéciaux tels que le système du double tube pour recueillir la salive (voir annexe 2).

6.2 Efficacité

A ce jour, deux vaccins candidats au moins, la souche atténuée SAG_2 et le vaccin recombiné V-RG, remplissent les recommandations minimales de l'OMS en ce qui concerne leur efficacité lorsqu'ils sont administrés au moyen d'un appât contre une inoculation d'épreuve par le virus de la rage des rues qui tue 80 % des animaux témoins (voir section 3.1.5 concernant l'épreuve virulente dans le document WHO/Rab.Res./91.37). Les vaccins oraux expérimentaux doivent satisfaire les normes nationales relatives à l'efficacité de la vaccination parentérale. Il pourra s'avérer nécessaire de réévaluer l'efficacité de ces vaccin pour chaque modification significative des appâts et des modalités de distribution de ces appâts (appâts mélangés à des aliments, etc.).

6.3 Distribution des appâts dans l'environnement

6.3.1 Objectifs opérationnels

A partir du moment où l'on disposera d'un vaccin oral sûr et efficace, les autorités nationales devront fixer des objectifs opérationnels qui pourront par exemple être les suivants :

- se fixer comme but la maîtrise de la rage ou bien l'élimination de la maladie;
- mettre en oeuvre un programme au niveau national ou à un niveau plus restreint, au niveau d'une province ou d'une collectivité;
- associer vaccinations orale et parentérale (pratiquées simultanément ou successivement), ou lancer un programme de vaccination uniquement fondé sur la vaccination orale.

La disponibilité de vaccins oraux et leur coût, qu'ils soient fournis en vrac ou sous forme de capsules, de sachets, sous blister ou déjà placés àl'intérieur d'appâts manufacturés/industriels, influencent dans une certaine mesure le choix des autorités.

6.3.2 Types d'appâts et systèmes d'appâts

Des épreuves normalisées pour la détermination des préférences des chiens en matière d'appâts et pour l'évaluation des systèmes de distribution des appâts ont été mises au point par l'OMS (voir section 6.1.1

du rapport de la quatrième consultation sur la vaccination orale des chiens – document WHO/Rab.Res/93.42, ainsi que les propositions relatives à l'élaboration d'un projet de recherche destiné à l'évaluation sur le terrain de plusieurs techniques de distribution d'appâts pour la vaccination antirabique orale des chiens, de H. Matter (document WHO/Rab.Res./93.40). Il conviendra de s'y référer.

Les différentes méthodes de distribution d'appâts sont les suivantes :

- la vaccination orale porte-à-porte des chiens qui ont un propriétaire;
- la présentation d'appâts directement aux chiens dans la rue, qu'ils aient ou non un propriétaire (modèle de distribution «à la main»);
- la distribution d'appâts aux propriétaires de chiens ou ceux qui s'en occupent dans des points centraux, ceux-ci étant ensuite distribués aux chiens à domicile par ces personnes;
- la pose d'appâts dans des endroits dont on sait qu'ils sont fréquentés par des chiens en liberté (méthode de vaccination des animaux sauvages).

L'ensemble des méthodes de distribution d'appâts susmentionnées peuvent être utilisées en association ou non avec la vaccination parentérale.

6.3.3 Ecologie des populations visées

Les informations sur l'écologie canine et la dynamique des populations canines sont nécessaires pour mettre au point des moyens efficaces de distribution d'appâts. On se reportera pour cela au rapport de la consultation OMS sur les études d'écologie canine relatives à la lutte antirabique (document WHO/Rab.Res/88.25) et en particulier à la section 3 consacrée à l'amélioration des techniques de collecte d'informations de base sur les populations canines.

Parmi les données à recueillir dans les zones où l'on projette de mettre en place des activités de lutte antirabique figurent les données suivantes :

- La proportion de chiens ayant un propriétaire dans l'ensemble de la population canine et leur degré de liberté (allant d'une totale liberté àun confinement permanent).
- La proportion de chiens sans propriétaire et les endroits où ils vivent.
- Le renouvellement annuel de la population canine afin de pouvoir déterminer, outre les taux de vaccination, la fréquence des campagnes de vaccination parentérale et/ou de vaccination au moyen d'appâts. Il est important de pouvoir disposer de données fiables afin de déterminer le nombre de nouveaux chiens vulnérables qui viennent chaque année grossir la population.
- Le pourcentage de la population canine accessible et disponible pour une vaccination parentérale ou orale;
- La taille des populations canines et la logistique nécessaire (moyens de transport, déplacements et nombre d'équipes de vaccination disponibles, appâts et autres fournitures) qui détermineront également l'efficacité de la vaccination, par voie parentérale ou orale, ou les deux à la fois.

6.3.4 Autres besoins en matière de recherche

La mise au point d'appâts et leur évaluation devront être poursuivies aussi bien en ce qui concerne les appâts artisanaux que les appâts manufacturés jusqu'à ce que les don-

nées permettent d'élaborer des directives plus spécifiques pour l'exécution des programmes de lutte : en outre, des approches novatrices des problèmes devront être encouragées.

Il faudrait effectuer des essais de terrain limités afin d'évaluer les facteurs qui détermineront si certains systèmes de distribution d'appâts et certains appâts seront efficaces ou pas. Ces facteurs sont les suivants :

- biologie canine :
  - concurrence entre les espèces ou à l'intérieur d'une même espèce pour la consommation des appâts;
  - disponibilité et attrait d'autres sources d'aliments;
  - distribution, densité et démographie de la population canine;
  - distribution des appâts :
  - formation nécessaire et disponibilité du personnel pour la distribution des appâts;
  - densité des appâts, lieu et méthodes de pose;
  - coût des appâts et de leur distribution;
  - acceptation socioculturelle par les populations humaines locales;
  - probabilité de l'exposition d'espèces non visées aux appâts;
- efficacité de la vaccination orale au moyen d'appâts :
  - proportion de chiens vaccinés avec succès au moyen d'appâts;
  - étendue des systèmes actuels de surveillance de la rage et organisation de systèmes capables d'évaluer efficacement le succès ou l'échec des programmes de vaccination orale et orale/parentérale dans le cadre de la lutte antirabique/élimination de la maladie;
  - moyens d'intégrer au mieux la vaccination orale et parentérale et d'évaluer l'efficacité relative des programmes mixtes de vaccination parentérale/orale et celle des méthodes de vaccination exclusivement orales ou exclusivement parentérales;
  - probabilité de l'exposition d'espèces non visées au vaccin.

6.4 Recommandations concernant la mise en oeuvre de projets de vaccination orale

6.4.1 Considérations générales

Il incombe à chaque pays d'étudier la possibilité d'introduire des activités de vaccination orale dans leurs stratégies de lutte antirabique.

Le rôle potentiel de la vaccination orale des chiens devrait être étudié et envisagé, surtout dans les pays et les régions où une application scrupuleuse des méthodes de lutte classiques n'a pas donné de résultats satisfaisants d'un point de vue économique et épidémiologique. Dans les pays où sévit la rage canine et où aucun programme intensif reposant sur des méthodes de lutte classiques n'a encore été entrepris, la mise en place de campagnes de vaccination parentérale des chiens devrait permettre la collecte de données relatives à l'accessibilité des chiens à ces mesures de lutte et permettre par là même de mieux évaluer le rôle potentiel de la technique de vaccination orale.

Les programmes de vaccination orale devraient être planifiés et exécutés par les autorités nationales, régionales ou locales, mais une adaptation à la situation propre à chaque niveau à l'intérieur d'un pays est nécessaire. Il ne faut pas oublier que la solution adaptée à un pays ou à une région n'est pas nécessairement celle qui convient le mieux à un autre.

6.4.2 Plan de travail suggéré

L'équipe nationale responsable de la lutte antirabique devrait établir le cas échéant un plan de travail concernant les projets de vaccination orale. Cette équipe devrait comprendre des spécialistes de l'écologie canine ou bien acquérir des compétences dans ce domaine avant d'entreprendre la planification d'un essai de terrain. La ou les population(s) ou sous-population(s) canines visées par la vaccination orale devront être identifiées et une stratégie élaborée pour atteindre ces animaux.

Les premières étapes de la mise en oeuvre d'un projet de vaccination orale sont les suivantes :

- sélectionner un ou plusieurs vaccins expérimentaux. Ces vaccins devront répondre aux normes d'innocuité et d'efficacité établies par la quatrième et la cinquième consultations OMS sur la vaccination orale antirabique des chiens;
- tester l'innocuité pour les principales espèces locales non visées qui se partageront les appâts. Si des essais d'innocuité ont déjà été effectués sur des individus d'une même espèce ou d'une espèce apparentée au moyen du ou des vaccins retenus mais dans un contexte différent, la validité de ces résultats dans la situation considérée devrait être soigneusement évaluée;
- choisir un appât existant ou en mettre au point un nouveau en fonction des conditions locales et de la méthode de distribution d'appâts et en fonction de la population ou des sous-populations canines visées;
- évaluer les taux de consommation du ou des appâts choisis dans la population visée;

■ avant d'entreprendre tout essai de terrain :

- évaluer l'acceptation de la méthode par la population locale;
- fournir suffisamment d'informations au public pour s'assurer son soutien et sa coopération;
- et étudier à travers des essais placebo l'étendue et les conditions d'une exposition humaine possible au vaccin;

■ évaluer dans une zone pilote :

- la couverture vaccinale dans la population visée obtenue au moyen du ou des système(s) de distribution retenu(s), associé(s) ou non à une campagne de vaccination parentérale;
- la logistique et le coût de la distribution de vaccin au moyen d'appâts et les facteurs risquant d'en compromettre l'efficacité pour les comparer à ceux des systèmes de vaccination parentérale;
- l'aptitude des services locaux à surveiller les contacts de l'homme avec les appâts et le vaccin pendant les campagnes et à prendre immédiatement les mesures qui s'imposent.

6.5 Evaluation des risques

L'évaluation des risques consiste à estimer la probabilité de survenue de situations dangereuses. Cela suppose en premier lieu que l'on recense les situations (ou scénarios) qui peuvent se présenter et deuxièmement l'enchaînement de circonstances qui peuvent favoriser leur apparition. Les risques (probabilités) sont calculés selon les règles de multiplication des probabilités indépendantes.[1]

Dans certaines situations, il n'est pas possible de calculer ou même d'estimer le risque d'un événement déterminé car on ne dispose pas des données nécessaires ou que l'on ne dispose que de données fragmentaires. Dans ces cas-là, la probabilité des certains événements et le risque d'un concours de circonstance débouchant sur une situation dangereuse ne peuvent être exprimés que comme faibles, moyens ou élevés.

[1] Paustenbach, D. J. (1989): The risk assessment of environmental and human health hazards: a textbook of case studies. J. Wiley and Sons, New York.

Le scénario le plus évident est l'exposition directe d'une personne appelée à manipuler l'appât vaccinal. Une exposition peut également survenir indirectement par contact avec un chien récemment vacciné ou avec une espèce non visée mais qui aura consommé l'appât destiné au chien (par exemple un chat). D'autres cas plus compliqués peuvent être évalués : les cas de transmission à travers une espèce animale immunodéprimée d'une souche qui peut être différente de la souche vaccinale parentale administrée.

L'innocuité pour les espèces non visées, et en particulier pour l'homme, étant l'une des principales préoccupations du groupe, des estimations devraient être effectuées concernant la probabilité pour les espèces non visées et en particulier pour l'homme d'être exposées au vaccin, avec les conséquences préjudiciables possibles que cela comporte. Une évaluation de ces risques devrait prendre en considération les éléments suivants :

a) probabilité de contact avec les appâts :

- système de distribution du vaccin (le modèle «vaccination des animaux sauvages» peut comporter un risque accru de contact par rapport au modèle de distribution «à la main»);
- type d'appât et attrait pour les espèces non visées;
- densité des appâts et densité des espèces non visées (y compris l'homme).

b) probabilité d'exposition au vaccin :

- exposition directe : le conditionnement du vaccin et sa formulation (liquide/lyophilisé) peuvent jouer un rôle (vaccin renversé, conditionnements contenant le vaccin ou fragments d'appâts abandonnés ... etc.);
- exposition indirecte (à travers un animal qui a consommé l'appât) : l'espèce concernée, son âge et son état immunologique peuvent être importants.

  Plusieurs facteurs peuvent avoir une incidence sur les risques susmentionnés; par exemple, le niveau de sensibilisation du public au moment où sont posés les appâts, des facteurs culturels qui influencent le nombre et la nature des contacts entre l'homme, l'espèce visée et d'autres animaux de compagnie; la prévalence de syndromes d'immunodéficience dans la population animale, etc.;

c) probabilité de survenue de la maladie :

- type de vaccin et type de maladie;
- niveau et durée de l'excrétion du virus chez les espèces animales visées et non visées;
- exposition non décelée/non signalée;
- existence ou non d'un traitement spécifique;
- prévalence de syndromes d'immunodéficience dans les populations humaine et animale.

Les probabilités devront enfin être comparées à la probabilité d'une survenue naturelle de la rage dans la région où l'on envisage d'utiliser la technique. Les risques associés à l'introduction de la technique devraient rester largement inférieurs au risque de contracter la maladie si la technique n'était pas utilisée.

Le groupe a recommandé que chaque pays rassemble les informations/données nécessaires au calcul/évaluation de ces risques en effectuant des essais placebo afin de tester les systèmes de distribution et l'étendue/la nature des contacts entre les appâts, les conditionnements du vaccin, les vaccins et les espèces non visées, en particulier l'homme.

Il est également recommandé qu'à sa prochaine réunion le groupe élabore des directives concernant l'évaluation de certain risques liés à la vaccination orale des chiens, sur la base d'un projet qui devra être préparé au préalable par le service VPH.

ANNEXE 1 - LISTE DES PARTICIPANTS

Dr A. Aubert, Directeur, Division Biologie, Recherche & Développement, Laboratoires VIRBAC, 13e Rue L.I.D, B.P. 27, F-06511 Carros Cédex, France

Dr M. Aubert, Directeur, Centre collaborateur OMS pour la lutte contre les zoonoses (Recherche et traitement), Laboratoire d'Etudes sur la Rage et Pathologie des Animaux sauvages-LERPAS, Centre national d'Etudes vétérinaires et alimentaires (CNEVA), B.P. No 9, F-54220 Malzéville, France

Dr M. Aydin, Chef, Département des Maladies contagieuses et des catastrophes naturelles, Direction générale pour la Protection et la lutte, Akay Cad N°3, Bakanliklar, TR-06100 Ankara, Turquie

Dr R. Azlaf, Chef, Laboratoire national d'épidémiologie et Zoonoses, Direction de l'Elevage, Ministère de l'Agriculture et de la Réforme Agraire, B.P. 6472, Rabat - Instituts, Maroc

Dr J. Bingham, Veterinary Research Laboratory, P.O. Box 8101, Causeway, Harare, Zimbabwe

Dr A. Böge, Site Manager, European Vaccine Unit Burgwedel (EVU), Pitman-Moore GmbH, Im Langen Felde 3, Postfach 1153, D-30938 Burgwedel, Allemagne

Dr G. Chappuis, Recherche et développement en virologie, Rhône-Mérieux, 29, avenue Tony Garnier, F-69007 Lyon, France

M. P. Coleman, London School of Hygiene and Tropical Medicine, c/o Dr S. Gascoyne, The Zoological Society of London, Institute of Zoology, Regent's Park, GB-Londres NW1 4RY, Royaume-Uni

Dr M. Davidson, Directeur, Services vétérinaire de terrain, Services vétérinaires et Santé animale, Ministère de l'Agriculture, B.P. 12, Beit-Dagan 50250, Israël

Dr K. El Hicheri, Directeur Général, Institut de la Recherche vétérinaire, Ministère de l'Agriculture, 20, rue Jebel Lakhdar, La Rabta, 1006 Tunis, Tunisie

Dr M. Fekadu, Centre collaborateur OMS de Référence et de recherche sur la rage, Division of Viral & Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Mailstop G-33, 1600 Clifton Road, N.E. Atlanta, GA 30333, Etats-Unis d'Amérique

Dr S. Gascoyne, The Zoological Society of London, Institute of Zoology
Regent's Park, GB-Londres NW1 4RY, Royaume-Uni

Dr C. Hanlon, New York State Department of Health, Bureau of Communicable Disease Control, Empire State Plaza, Corning Tower, Rm 651, Albany, New York 12237-0627, Etats-Unis d'Amérique

Dr R. Jayakumar, Associate Professor, Department of Animal Biotechnology, Madras Veterinary College, Madras 600 007, Inde

Dr H. Kharmachi, Institut de la Recherche vétérinaire, Ministère de l'Agriculture, 20, rue Djebel Lakhdar, La Rabta, 1006 Tunis, Tunisie

Dr P. Kloeck, Regional Director, Animal Health (Natal), Department of Agriculture, Private Bag X2, Cascades 3202, Afrique du Sud

Dr S.B. Linhart, Southeastern Cooperative Wildlife Diseases Study, Department of Parasitology, College of Veterinary Medicine, University of Georgia, Athens, GA 30602, Etats-Unis d'Amérique

Dr H. Matter, Division de l'Epidemiologie et des Maladies infectieuses, Office fédéral de la Santé publique, Hess Strasse 27 E, Postfach, CH-3097 Berne-Liebefeld, Suisse

Dr N.L.J. Miranda, Head, Animal Research Department, Research Institute for Tropical Medicine, Department of Health, Alabang, Muntinlupa, Metro Manila, Philippines

Dr W.W. Müller, Centre collaborateur OMS pour la rage - Surveillance et recherche, Institut de Recherche fédéral sur les zoonoses virales, 28, Paul Ehrlich Str., Postfach 1149, D-72001 Tübingen, Allemagne

Dr A. Neubert, Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH, Department Virus Vaccine Production, Streetzer Weg 19, D-06862 Rodleben, Allemagne

Dr L.E. Robinson, Viral and Rickettsial Zoonoses Branch, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road NE, Mailstop G13, Atlanta, GA 30333, Etats-Unis d'Amérique (*Rapporteur*)

Dr C.E. Rupprecht, Chief, Rabies Section, VRZB, Division of Viral & Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control Prevention, 1600 Clifton Road, N.E., Atlanta, GA 30333, Etats-Unis d'Amérique

Dr C.L. Schumacher, Directrice du projet de recherche sur la rage, Division Biologie, Recherche et Développement, Laboratoires VIRBAC, 13e Rue L.I.D., B.P. 27, F-06511 Carros Cedex, France

Dr C. Stem, Assistant Professor, Section of International Veterinary Medicine, School of Veterinary Medicine, Tufts University, 200 Westboro Road, North Grafton, Massachusetts 01536, Etats-Unis d'Amérique

Dr G.R. Thomson, Onderstepoort Vaccine Factory, Veterinary Research Institute, FMD Laboratory, Department of Agricultural Development, Private Bag X5, Onderstepoort, Afrique du Sud 0100 (*Vice-président*)

Dr A.C. Voß, Centre collaborateur OMS pour la rage - Surveillance et recherche, Institut de Recherche fédéral sur les zoonoses virales, 28, Paul Ehrlich Str., Postfach 1149, D-72001 Tübingen, Allemagne

Dr A. Wandeler, Chef de l'Unité de la Rage, Centre collaborateur OMS pour la lutte antirabique, la pathogenèse et l'épidémiologie de la rage chez les Carnivores, Institut de Recherches vétérinaires, (ADRI), Agriculture Canada, 801 Fallowfield Rd, Food Production and Inspection Branch, P.O. Box 11300, Station H, Nepean, Ontario, Canada K2H 8P9 (*Président*)

Autres organisations

Dr R. Reichard, Chef, Département scientifique et technique, Office international des Epizooties, 12, Rue de Prony, F-75017 Paris Cédex

Secrétariat

Dr F.-X. Meslin, Chef, Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse
(*Sécretaire*)

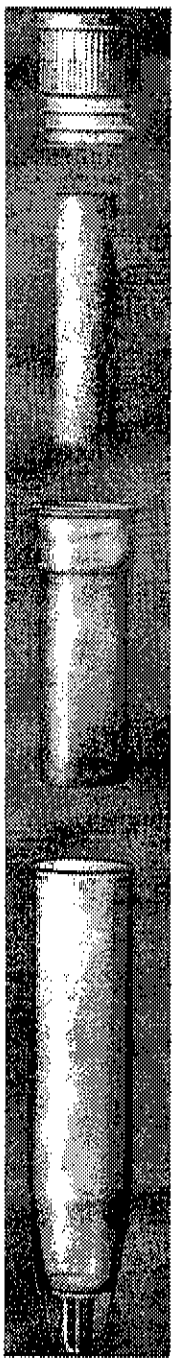
Dr K. Stöhr, Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse

ANNEXE 2

SYSTEME DE MESURE DE LA QUANTITE DE SALIVE

La salive est recueillie en faisant mâcher à l'animal un cylindre de coton hydrophile tenu au moyen de pinces, ou bien par écouvillonnage de la cavité buccale. Le cylindre imbibé est placé dans le tube intérieur (sans fond et fermé par un bouchon à vis) qui est ensuite glissé dans le tube extérieur (photo 1). La salive est extraite par centrifugation (photo 2) et coule dans la partie inférieure du tube extérieur (photo 3). Le système est pratique, hygiénique et facilite le transport et le conditionnement.

Photo 1



Bouchon à vis

Cylindre de coton

Tube intérieur sans fond

Tube extérieur avec réservoir à salive dans sa partie inférieure

Photo 2

Photo 3