



RAPPORT DE LA CONSULTATION INFORMELLE
SUR LA RECHERCHE EN MATIERE DE VACCINATION
DES CHIENS PAR VOIE ORALE EN TUNISIE

Genève, le 15 avril 1993

1. INTRODUCTION

Le service de Santé publique vétérinaire de l'Organisation mondiale de la Santé s'associa en 1982 aux autorités tunisiennes pour conduire des activités de recherche sur et de lutte contre la rage humaine et canine en Tunisie. Dans le cadre du programme national tunisien lancé en 1982 et avec le soutien technique et financier fourni par le projet AGFUND/OMS pour la lutte contre la rage dans les pays en voie de développement (Equateur, Sri-Lanka et Tunisie) la rage canine fut jugulée durant la période 1985-1987 et le nombre de décès humains considérablement réduit. Malheureusement des difficultés au niveau national ont conduit à un relâchement des efforts de vaccination des chiens par voie parentérale durant la période 1988-1991 qui fut à l'origine d'une recrudescence de la maladie humaine et animale en 1992. Les autorités nationales ont lancé, dès mai 1992, des activités visant à combattre la maladie par des méthodes conventionnelles, mais se sont intéressées également à la faisabilité de la vaccination par voie orale comme complément de la vaccination parentérale permettant d'établir et de maintenir un taux de couverture vaccinale compatible avec l'objectif qui est l'élimination de la maladie.

Le but de la réunion était de discuter avec les représentants des institutions nationales tunisiennes les plus concernées et certains des producteurs de vaccins et d'appâts les différentes recommandations émises par l'OMS et d'autres organisations internationales concernant l'innocuité et l'efficacité des vaccins, les protocoles de recherche nécessaires et les modalités et les exigences pour la mise en place de futurs projets de terrain.

2. RESULTATS DU PROGRAMME NATIONAL TUNISIEN DE LUTTE CONTRE LA RAGE

Avant 1982 la moyenne annuelle de cas de rage était de:

- 16 cas de rage humaine
- 265 cas de rage animale.

Face à cette situation et avec l'assistance des services de l'OMS, la Tunisie a mis à exécution en 1982 un programme national de lutte contre la rage.

Le résultat fut une réduction considérable des cas de rage humaine et animale (3 cas de rage humaine et 40 cas de rage animale en moyenne annuelle) (voir tableau n° 1); mais après une accalmie, on assista à une véritable flambée de rage qui atteignit son sommet en 1992 avec 25 cas de rage humaine et 581 de rage animale.

TABLEAU N° 1

ANNEE	NOMBRE DE CAS DE RAGE			% DE RAGE CANINE
	RAGE HUMAINE	RAGE ANIMALE		
		TOTAL	CANINE	
1960 à 1982	16 cas / an	265 cas / an	234 cas / an	88,3 %
1983	5	103	72	69,9 %
1984	5	59	35	59,3 %
1985	0	60	39	65 %
1986	8	51	36	70,5 %
1987	1	45	33	73,3 %
1988	0	48	35	72,9 %
1989	3	70	70	67,9 %
1990	5	166	124	74,7 %
1991	15	496	354	69,5 %
1992	25	581	356	61,3 %
TOTAL	67	1 676	1 154	68,85%

Devant cette situation critique un nouveau programme national de lutte contre la rage axé toujours sur les trois composantes - vaccination, élimination, éducation - fut élaboré et mis à exécution à partir de 1992.

Les résultats de ce nouveau programme commencent à être enregistrés et durant le premier trimestre 1993 le nombre de cas de rage humaine et animale a nettement diminué par rapport à la même période de l'année précédente.

Durant le premier trimestre 1993 le nombre de mortalités dues à la rage fut de:

- 1 cas humain contre 10 durant la même période en 1992
- 71 cas animaux contre 113 durant la même période en 1992.

La moyenne annuelle des personnes soumises à la vaccination post-exposition durant la période qui s'étend de 1960 à 1982 était de 7178. Il convient de souligner que durant ces dernières années et avec l'extension du nombre de centres de traitements, le nombre de personnes traitées atteignait 25 000 par an en moyenne et 35 011 pour la seule année 1992.

A l'issue du Programme national de lutte contre la rage (PNLR) couvrant la période 1982-1987 on observa une réduction spectaculaire de l'incidence rabique sur les populations humaines et animales.

De 5 cas de rage humaine et 103 cas de rage animale en 1983, cette incidence régressa à 1 cas et 45 cas respectivement, et pour la première fois dans l'histoire de la rage en Tunisie, aucun cas de rage humaine ne fut enregistré en 1985; cette performance devait d'ailleurs se répéter en 1988 - une année après la fin du PNLR.

Ces résultats laissaient espérer une diminution rapide des cas de rage et une éradication possible à court terme de ce terrible fléau.

Au cours de la période 1983-1987 plus de 900 000 chiens ont pu être vaccinés dans le cadre du PNLR:

- 1983 : 129 317 chiens vaccinés
- 1984 : 259 048 chiens vaccinés
- 1985 : 169 445 chiens vaccinés
- 1986 : 182 835 chiens vaccinés
- 1987 : 165 479 chiens vaccinés.

En 1988, première année de la phase de maintenance, l'incidence de l'enzootie rabique se maintint au niveau des années précédentes et, comme en 1985, aucun cas de rage humain ne fut enregistré.

Durant trois années successives - 1988, 1989 et 1990, la vaccination ne toucha que les effectifs canins suivants:

- 1988 : 59 387 chiens vaccinés
- 1989 : 77 724 chiens vaccinés
- 1990 : 57 261 chiens vaccinés.

Cette vaccination se révéla nettement insuffisante relativement aux chiens vaccinés durant la phase d'extension du PNLR.

En 1991, devant l'ampleur des pertes humaines notamment, les services vétérinaires, sans plus attendre, réactivèrent les campagnes de prophylaxie contre la rage et vaccinèrent 144 591 chiens, soit près de trois fois plus qu'au cours de l'année précédente.

En 1992, les services vétérinaires élaborèrent un nouveau programme national de vaccination contre la rage qui démarra en mai 1992 et permit de vacciner 344 215 chiens au 31 décembre 1992.

Durant la même année une réactivation et un renforcement de la campagne d'abattage des chiens "errants" par les services du Ministère de l'Intérieur permit d'abattre 95 316 chiens (chiffre jamais atteint jusque là).

Le PNLR pour l'année 1993 et pour les trois années à venir a pour objectif de:

- vacciner 75% de la population canine estimée; cette population fut estimée sur la base de:
 - * 1 chien pour 40 habitants en milieu urbain
 - * 1 chien pour 4 habitants en milieu rural.

La campagne de vaccination programmée pour l'année 1993 a démarré en avril et se poursuivra jusqu'à fin juin 1993.

- * Eliminer les chiens "errants" par abattage et/ou empoisonnement
- * Intensifier l'éducation sanitaire du public
- * Mettre au point des techniques de vaccination des chiens par voie orale.

3. ACCESSIBILITE DES CHIENS À LA VACCINATION PAR VOIE PARENTERALE ET SES LIMITES

D'après les résultats des études sur les populations canines effectuées dans le cadre du Programme national de lutte contre la rage en Tunisie, la vaccination par voie parentérale semble être une stratégie utile pour éliminer la rage canine du territoire tunisien. En effet, 75% à 85% des chiens en Tunisie sont théoriquement accessibles par cette méthode. Un problème d'accessibilité se pose en fait au niveau des chiens sans propriétaire et des chiens à propriétaire qui ne peuvent pas être attrapés ou maîtrisés au moment de la vaccination. Les chiots âgés de 0 à 3 mois qui représentent de 7% à 20% des chiens à propriétaire sont eux, généralement, faciles à vacciner mais beaucoup d'entre eux ne feront qu'une réponse immunitaire insuffisante à la primo-vaccination.

Dans la vie de chaque chien à propriétaire non accessible à la vaccination par voie parentérale, ainsi que dans celle des chiens sans propriétaire, l'état de non-accessibilité est souvent précédé par une période où la vaccination parentérale aurait été possible à une ou même à plusieurs reprises. En effet, les chiens à propriétaire non accessibles sont, dans la plupart des cas, des chiens ayant atteint l'âge adulte.

En Tunisie la vaccination par voie parentérale comme stratégie unique de lutte contre la rage canine a une forte probabilité de réussite dans les conditions suivantes:

- Vaccination de tous les chiens à propriétaire accessibles par cette méthode (étant exclus uniquement les chiens à propriétaire non maîtrisable et les chiens sans propriétaire).
- Maintien pendant plusieurs années de la couverture vaccinale atteinte lors de la campagne de vaccination initiale des chiens à propriétaire.
- Utilisation de vaccins antirabiques provoquant une réponse immunitaire suffisante dès le plus jeune âge et garantissant une durée d'immunité protectrice de plusieurs années (4 à 5 ans).

En fait, l'expérience a montré que deux méthodes d'application de vaccin permettent d'atteindre une couverture vaccinale satisfaisante, à savoir

- la vaccination effectuée dans des centres mobiles;
- la vaccination type porte-à-porte.

La couverture vaccinale établie doit être maintenue par la répétition périodique des campagnes de vaccination. Etant donné que le taux de renouvellement des populations étudiées est très élevé, le délai entre deux campagnes de vaccination ne devrait pas dépasser une année.

Bien qu'une diminution marquée des cas de rage canine et humaine ait été constatée après le déclenchement du PNLR, l'objectif déclaré, qui était l'élimination de la rage en Tunisie, ne fut pas atteint.

On constata dans les conditions de terrain que le nombre de chiens vaccinés était souvent inférieur, et parfois même largement inférieur, au nombre de chiens théoriquement accessibles.

Un point qui jusqu'à présent n'a probablement pas suffisamment été mentionné est la valeur d'une vaccination en fonction du mode de vie du chien vacciné. Bien qu'il existe de grandes lacunes dans la connaissance de l'épidémiologie de la rage canine, il semble évident que la contribution à la progression de la rage canine varie entre les différentes catégories de chiens. Il est ainsi fort probable que la contribution d'un chien à la progression de cette maladie est inversement corrélée à son degré de confinement. Un chien errant librement semble avoir une plus grande probabilité de s'infecter et de transmettre la rage à d'autres animaux qu'un chien dont les mouvements sont bien surveillés. Il existe également une forte corrélation entre l'accessibilité des chiens à la vaccination par voie parentérale et le degré de confinement. Il faut tenir compte de ces différences lorsqu'on évalue les couvertures vaccinales atteintes. Ainsi, même si l'on vaccine 70% à 80% des chiens à propriétaire dans une zone à haute densité canine (telle qu'agglomérations et villages où on trouve souvent plusieurs centaines de chiens par km²) on ne peut garantir une interruption de la transmission de la maladie si parmi les chiens non-vaccinés figurent surtout des chiens qui ne sont jamais ni attachés ni enfermés (chiens dits à "haut risque").

Il est clair que les efforts pour atteindre un maximum de chiens à "haut risque" doivent être multipliés. Ceci est tout-à-fait possible par une adaptation de la vaccination par voie parentérale. Néanmoins la vaccination par voie orale est une voie prometteuse qui pourrait, dans une première étape, permettre d'inclure tous les chiens à propriétaire dans une campagne de vaccination antirabique. Il serait faux de chercher à vacciner par voie orale uniquement ou principalement les chiens sans propriétaire; ceux-ci seront toujours plus difficiles à vacciner même en utilisant cette nouvelle méthode.

4. LES VACCINS CANDIDATS

4.1 Exigences OMS d'innocuité et d'efficacité

Dans la plupart des pays et des cultures, les chiens sont étroitement associés à la population humaine et plus particulièrement aux enfants. On estime que les risques d'une exposition directe au vaccin ou d'un transfert passif du virus par un animal fraîchement vacciné sont considérablement plus élevés dans le cas de la vaccination par voie orale des chiens que dans celui de la vaccination des espèces sauvages. C'est pourquoi l'innocuité des vaccins utilisables dans le cadre de telles campagnes pour les espèces non-ciblés et les êtres humains en particulier revêt une importance toute particulière.

Dans le rapport de la Quatrième consultation sur la vaccination par voie orale des chiens (document numéro WHO/Rab.Res./93.42) il est ainsi recommandé que tout vaccin vivant candidat, que ce soit un vaccin vivant modifié (VVM) ou un vaccin recombinant, remplisse les exigences proposées par

la Consultation ci-dessus mentionnée. Ces recommandations remplacent celles données dans le rapport de la troisième consultation sur la vaccination par voie orale des chiens et dans le Huitième rapport du Comité d'experts sur la rage (voir annexe 2).

4.2 Résultats récents obtenus avec le vaccin VRG

4.2.1 Essai de vaccination avec le VRG en Tunisie (par dépôt direct dans la cavité buccale)

Après l'essai des souches vaccinales SAD Berne et SAG1 réalisés en station expérimentale à l'École nationale de Médecine Vétérinaire (ENMV) de Sidi Thabet, le recombinant vaccine-rage (VRG) fut testé chez des chiens de Tunisie, avec contrôle de son innocuité et évaluation de son efficacité (titrage des anticorps neutralisants, résistance à une épreuve virulente).

a) Matériel et Méthodes

- Virus utilisés

virus vaccinal : il s'agit du recombinant vaccine-rage (VRG),

virus d'épreuve : une souche sauvage tunisienne d'origine canine a été sélectionnée sur souris parmi 9 souches issues de glandes salivaires de chiens enrégés, fournies par l'Institut Pasteur de Tunis (Dr Arouji). La DL_{50} chien de cette souche a été déterminée sur chiens Beagles à l'Institut Mérieux, puis vérifiée sur chiens "tout venants" de Tunisie. La dilution d'épreuve à utiliser a été ainsi fixée au 1/50.

- Protocole

Le même que celui utilisé pour l'essai des souches SAD Berne et SAG 1 en Tunisie, avec constitution de trois groupes de chiens:

groupe A : dépôt direct à Jour 0 dans la cavité buccale de 3 ml de suspensions correspondant à une dose totale de $10^{9.5}$ DECP₅₀ de VRG;

groupe B : idem, mais dose totale de VRG correspondant à $10^{8.5}$ DECP₅₀;

groupe C: chiens témoins non vaccinés contre la rage.

b) Evaluation

L'innocuité spécifique: observation clinique à partir de Jour 0
l'efficacité vaccinale par

- titrage des anticorps neutralisants (RFFIT au LERPAS de Nancy) à J0, J21, J49 et J123
- épreuve virulente à J123.

c) Résultats

- Innocuité spécifique

Aucune manifestation clinique ne fut observée après administration orale de la souche vaccinale.

- Efficacité vaccinale

Les titres en anticorps neutralisants et les résultats de l'épreuve virulente figurent sur le tableau numéro 2.

Sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité, le recombinant VRG a donné des résultats satisfaisants sur des chiens de Tunisie en station expérimentale, à la dose de $10^{9.5}$ DECP₅₀ de VRG/chien, comme en témoignent tant les titres en anticorps neutralisants que la résistance de 6 chiens sur 6 à l'épreuve virulente, utilisant une souche canine tunisienne qui a tué 100% des témoins.

TABLEAU N° 2.

	J21	J49	J123	Résistance à l'épreuve
Lot A	1.1	0.98	0.72	6 / 6
Lot B	0.15	0.14	<0.025	5 / 6
Lot C	0	0	0	0 / 5

4.2.2 Vaccination orale des chiens à l'aide d'appâts contenant le vaccin VRG

Un essai préliminaire réalisé en 1987 avait permis de démontrer la possibilité d'utiliser le VRG pour immuniser les chiens par voie orale (protection de 100% 69 jours après la vaccination à l'aide du VRG titrant $10^{9.6}$ DECP₅₀ pour 1 ml).

Un second essai utilisant des appâts titrant $10^{9.5}/3$ ml a permis de confirmer l'efficacité de la vaccination des trois groupes de chiens recevant 1, 2 ou 3 appâts. Dix-huit mois après cette vaccination tous les chiens ayant reçu 1, 2 ou 3 appâts (9 / 9) ont été protégés contre une épreuve virulente (virus d'épreuve New York) qui a entraîné la mort des 4 chiens témoins. La cinétique des anticorps permet d'observer une séroconversion de tous les chiens dans les 14 jours suivant l'ingestion des appâts mais aussi de montrer la disparition rapide de ces anticorps (en 2 à 3 mois). Au moment de l'épreuve et malgré l'absence d'anticorps séroneutralisants (par RFFIT) tous les chiens vaccinés furent protégés. La cinétique des anticorps post-vaccinaux est donc différente de celle observée avec les vaccins classiques (inactivés, adjuvés et utilisés par voie parentérale).

Un produit, le RABORAL VRG, composé d'un appât à base de poudre de poisson et contenant le vaccin VRG au titre de $10^{8.5}$ DECP₅₀ dans 3 ml, utilisé sur le terrain pour la vaccination des renards, fut utilisé sur des chiens en station.

Trois groupes de chiens ont reçu 1, 2 ou 3 appâts (à 24 heures d'intervalle). Tous les chiens éprouvés 13 mois après vaccination ont survécu. La cinétique des anticorps et l'intensité de la réponse humorale étaient fonction du nombre d'appâts ingérés.

Au départ des essais le VRG fut multiplié sur cellules VERO. A ce jour, la cellule BHK en suspension permet d'obtenir un virus-vaccin aussi efficace. La bioéquivalence fut démontrée pour le renard comme pour le chien.

4.3 Résultats récents obtenus avec le vaccin SAG2

4.3.1 Protection des espèces cibles

Des épreuves de protection furent conduites sur des chiens:

Deux groupes de 5 chiens reçurent 10^7 PFU ou 10^8 PFU per os. Les dix chiens furent protégés contre une épreuve virulente qui tua 4 des 5 chiens du groupe contrôle non vacciné. De la même manière, 16 renards furent protégés, avec 10^7 PFU (ou plus) du vaccin administré per os, contre une épreuve virulente qui tua tous les "contrôles" (5/5). Une séroconversion fut démontrée chez tous les chiens vaccinés (10) et tous les renards (28).

4.3.2 Innocuité chez les espèces non-cibles et les animaux de laboratoire avec un déficit immunitaire

a) pour les espèces non-cibles

La souche SAG2 a été éprouvée, en ce qui concernait son innocuité chez différentes espèces conformément au protocole recommandé par l'OMS. Aucune lésion ni mortalité due à la rage ne fut observée chez les animaux ayant reçu le vaccin. Aucun virus rabique ne fut ré-isolé du cerveau de ces animaux. Le tableau numéro 3 à la page 9 résume ces données et précise pour chaque espèce la ou les voies utilisées, ainsi que la dose et la durée d'observation.

b) chez les souris immunodéprimées (SCID)

On évalua la virulence de la souche SAG2 pour les souris SCID. A cette fin SAG2 fut administré à deux concentrations ($10^{7.5}$ et 10^9 TCID₅₀/ml) par les voies orale (dans 0.02 ml), intramusculaire (0.05 ml) et intracérébrale (0.03 ml). Quatre-vingt-quinze pour cent des animaux inoculés par les voies intramusculaire et intracérébrale moururent de rage. La sévérité et la durée des signes cliniques furent corrélées à la dose de vaccin administrée et plus prononcées après l'administration par voie intracérébrale que par la voie intramusculaire.

Quelle que fut la dose administrée ($10^{7.5}$ et 10^9 TCID₅₀) aucune des souris SCID inoculées per os et aucune des souris adultes hétérozygotes et immunocompétentes ICR ("White Swiss") du groupe contrôle, vaccinées par voie parentérale et orale, ne présenta de signes cliniques durant la période d'observation.

Ces résultats confirment que la souche SAG2 n'induit pas la rage à moins d'être administrée par voie parentérale à des souris ayant un système immunitaire affaibli ou immature.

TABLEAU N° 3. - INNOCUITE DU VACCIN SAG2 CHEZ LES ESPECES NON-CIBLES

Espèce		Voie	Dose	Durée d'observation (jours)
Chat domestique	5	orale	10 ⁹ PFU	33
<u>Rongeurs européens</u>				
<i>Apodemus flavicolis</i> or	15	orale	10 ^{7.7}	78
<i>A. sylvaticus</i>	15	intramusc.	10 ^{7.5}	78
	10	intracerebr.	10 ^{7.5}	78
<i>Microtus arvalis</i>	9	orale	10 ^{7.7}	78
	9	intramusc.	10 ^{7.5}	78
<i>Clethrionomys glareolus</i>	11	orale	10 ^{7.7}	78
	11	intramusc.	10 ^{7.5}	78
<i>Arvicola terrestris</i>	2	orale	10 ^{7.7}	78
<i>Rattus norvegicus</i>	15	orale	10 ^{7.4}	42
	15	intramusc.	10 ^{7.4}	42
<u>Oiseaux sauvages européens</u>				
<i>Corvus frugilegus</i>	9	orale	10 ^{8.5}	33
<i>Corvus corone</i>	7	orale	10 ^{8.5}	33
<u>Espèces africaines</u>				
Civet (<i>Civettictis civetta</i>)	6	orale	10 ⁹	93
Babouin (<i>Papio ursinus</i>)	5	orale	10 ⁹	93

5. EVALUATION DE PLUSIEURS TECHNIQUES DE DEPOSE D'APPATS

Le document mentionnée ci-dessous¹ fournit des directives pour la mise en place d'un projet de recherche visant à tester divers systèmes de dépose d'appâts sur le terrain. Il a été rédigé à l'intention des chercheurs qui souhaitent étudier la faisabilité de la vaccination orale des chiens en comparant divers systèmes d'administration du vaccin et en choisissant le système ou la combinaison de systèmes les mieux adaptés aux conditions locales.

¹ "Propositions de mise au point d'un projet de recherche destiné à l'évaluation sur le terrain de plusieurs techniques de dépose d'appâts pour la vaccination antirabique orale des chiens" - Document OMS non publié: n° WHO/Rab.Res./93.40

La condition préalable à la mise en route de ces essais de terrain est le fait de pouvoir disposer d'un appât efficace bien accepté par l'espèce cible sur le terrain. Les divers protocoles de vaccination par voie orale proposés dans ce document¹ peuvent être testés isolément ou en association (par exemple, distribution au porte-à-porte associée à une dépose d'appâts conformément au modèle de vaccination des animaux sauvages) et peuvent également être évalués en association avec des stratégies conventionnelles de vaccination parentérale (par exemple, campagnes de vaccination parentérale de porte-à-porte ou à partir de points mobiles associées à la distribution d'appâts conformément au modèle de vaccination des animaux sauvages).

Les propositions présentées dans le document visent également à fournir aux chercheurs un cadre d'étude fondamental dont l'utilisation devrait rendre plus aisée la comparaison des différents modèles d'administration du vaccin.

6. LES PRINCIPES GÉNÉRAUX POUR LA MISE EN PLACE D'ESSAIS D'INTRODUCTION D'ORGANISMES DANS L'ENVIRONNEMENT

Un Code de conduite volontaire pour l'introduction d'organismes dans l'environnement (document: V.92-55578 2799H) a été publié en juillet 1991 par le secrétariat de l'Organisation des Nations Unies pour le Développement industriel (ONUDI) à l'attention du groupe de travail ONUDI/OMS/PNU/FAO sur la sécurité en matière de biotechnologie.

Le but de l'introduction de cette technologie nouvelle est d'éliminer la rage de la population canine; il convient donc de s'assurer des éventuelles conséquences négatives pour l'environnement et l'homme attachées à cette introduction. Ce code définit les conditions qui doivent exister et les activités qui doivent être conduites par chacun des partenaires avant, pendant et après l'introduction d'organismes dans l'environnement.

Le Code vise à:

- a) énoncer les principes généraux que doivent respecter les différents partenaires (producteurs, chercheurs et auteurs de protocole, autorités nationales désignées et comité scientifique national, experts internationaux et organisations internationales);
- b) encourager la création de mécanismes nationaux appropriés au plan réglementaire et scientifique afin de s'assurer de l'innocuité du produit;
- c) s'assurer que les autorités et les institutions nationales, les distributeurs et les utilisateurs disposent des informations nécessaires permettant d'utiliser le produit en toute sécurité;
- d) encourager les institutions internationales à exiger des fabricants et des chercheurs qu'ils se conforment à ces principes.

¹ "Propositions de mise au point d'un projet de recherche destiné à l'évaluation sur le terrain de plusieurs techniques de dépose d'appâts pour la vaccination antirabique orale des chiens" - Document OMS non publié:
n° WHO/Rab.Res./93.40

Des exigences particulières relatives à la mise en place d'essais de terrain de vaccination par voie orale des chiens sont précisées dans le rapport d'une consultation OMS². Elles définissent le contenu de la proposition de projet de terrain (caractéristiques de la zone, de la population cible, calendrier des activités, budget, suivi et évaluation) et fournissent recommandations particulières relatives aux vaccins, aux appâts et aux systèmes de distribution de ces appâts-vaccins.

7. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

7.1 Mécanismes nationaux

Pour l'instant, le pays ne dispose pas des mécanismes suggérés par le Code ONUDI/OMS/PNUE/FAO. La mise en place d'un comité scientifique indépendant et la désignation des autorités compétentes chargés d'évaluer de telles éventualités sont souhaitables. Cependant, à titre intérimaire la commission interdépartementale sur la rage (départements concernés des Ministères de la Santé publique, de l'Agriculture, de l'Intérieur et de l'Education), élargie au Ministère de l'Environnement, pourrait être chargée des différents aspects liés à l'introduction de vaccins antirabiques oraux jusqu'à l'établissement d'un cadre institutionnel plus formel

La commission interdépartementale sur la rage pourrait appuyer ses décisions sur les avis scientifiques et techniques émis par les organisations internationales et en particulier par l'OMS. Le Comité national d'éthique pourrait être également associé à la prise de décision.

7.2 Plan de travail

7.2.1 Choix de la future zone d'expérimentation

Elle pourrait être située dans le gouvernorat de Nabeul (extrémité du Cap Bon) et intéresser une partie d'une délégation (approximativement 100 km² et 2 à 3000 personnes). Les caractéristiques exactes des zones d'essai resteront à définir sur la base des résultats de l'évaluation des systèmes de distribution. Les deux systèmes d'appât-vaccins (VRG, SAG2) pourraient être testés dans des zones similaires, non adjacentes.

7.2.2 Recherches complémentaires devant précéder la distribution de l'appât dans le milieu extérieur

- a) test d'acceptabilité des appâts industriels (avec comme référence l'appât "tête de poulet").
- b) test de thermostabilité des systèmes "appât-vaccin" dans les conditions de terrain.

[Les expériences a) & b) concernent tout particulièrement les appâts nouveaux.]

² Rapport de la consultation OMS sur les critères des essais pratiques de vaccination antirabique orale des chiens et des carnivores sauvages, Genève, 1-2 mars 1989 (document n° WHO/Rab.Res./89.32)

c) évaluer les différents systèmes de distribution des appâts (en utilisant des appâts "blancs" (non chargés de vaccin) - voir document WHO/Rab.Res./93.40);

- L'évaluation de la méthode de distribution aux propriétaires de chiens en un point central et de porte à porte sera conduite en priorité (voir section 3 de ce rapport);

- La méthode de distribution conforme au modèle "faune sauvage" ne sera évaluée que secondairement;

- On appréciera au cours de ces expérimentations la fréquence et la nature des contacts entre les personnes et "l'appât-blanc". L'utilisation d'un marqueur topique remplissant la chambre vaccinale serait tout particulièrement utile pour mieux évaluer la nature et l'intensité des contacts entre les personnes, les chiens et le vaccin.

d) tester l'innocuité des vaccins candidats chez les espèces non-cibles les plus communes et susceptibles d'entrer en contact avec l'appât-vaccin conformément aux recommandations de l'OMS, chez les espèces suivantes: chacal, gerbille, chèvre et rat (*rattus norvegicus*).

7.2.3 Surveillance de la rage dans la zone d'expérimentation

Il est nécessaire de mettre en place dès que possible dans la zone d'expérimentation un système de surveillance de la rage et d'autres affections de l'espèce cible et des espèces non-cibles les plus communes. Le système doit être suffisamment actif pour permettre de détecter les variations liées à l'introduction de la technologie de vaccination contre la rage par voie orale. Une diminution du niveau de l'incidence de la rage (ou même son élimination) dans la zone choisie qui pourrait faire suite à la conduite prévisible d'opérations de vaccination par voie parentérale au cours des années 1993 et 1994, pourrait gêner ou empêcher l'évaluation si l'indicateur principal du "succès" est la décroissance du nombre de cas de rage animale et humaine.

ANNEXE 1: LISTE DES PARTICIPANTS

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

Docteur M. Aubert, Directeur, Centre collaborateur OMS pour la Recherche et
Gestion en matière de Lutte contre les Zoonoses, 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

Docteur G. Chappuis, Rhône-Mérieux, 29, avenue Tony Garnier, F-69007 Lyon, France

Docteur N. Haddad, Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Necker Enfants Malades,
156, rue de Vaugirard, F-75730 Paris Cédex 15

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

Docteur M. Kouni Chahed, Sous Directeur des Programmes, Direction des Soins de
Santé de Base, Ministère de la Santé publique, 28, rue Cyrus le Grand, Tunis,
Tunisie

Docteur M. Lombard, Rhône-Mérieux, 29, avenue Tony Garnier, F-69007 Lyon, France

Docteur H.C. Matter, Division Epidémiologie et Maladies Infectieuses, Office
Fédéral de la Santé publique, Hess Strasse 27 E, Postfach, CH-3097 Liebefeld -
Berne, Suisse

Docteur C.L. Schumacher, Responsable, Projet Rage, Laboratoires VIRBAC,
13e Rue L.I.D., B.P. 27, F-06511 Carros Cédex, France

Secrétariat

Docteur F.-X. Meslin, Chef, Service de Santé publique vétérinaire, Division des
Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

Docteur K. Stöhr, Cadre Associé, Service de Santé publique vétérinaire,
Division des Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé,
Genève, Suisse

ANNEXE 2

I. EVALUATION DE L'INNOCUITE POUR LES ESPECES CIBLES ET NON-CIBLES

a) Vaccins à virus vivant modifié

La souche vaccinale potentielle doit être caractérisée conformément aux méthodes recommandées pour les vaccins antirabiques à usage vétérinaire.

Epreuves d'innocuité au laboratoire

Considérant que les chiots âgés de moins de trois mois représentent une part importante des populations canines des pays en voie de développement ainsi que la probabilité élevée de contacts entre les jeunes enfants et ces chiots, il doit être montré que les vaccins destinés à la vaccination orale n'induisent pas la maladie chez de jeunes chiens lorsque administré per os, à raison de 10 fois la dose de terrain.

La possibilité d'excrétion du virus vaccinal dans la salive des animaux mentionnées ci-dessus doit être évaluée. Des écouvillonnages de la cavité oropharyngée doivent être pratiqués journallement après l'administration du vaccin. Aucun virus ne doit pouvoir être isolé après trois à quatre jours. Tout isolement doit être caractérisé par les techniques modernes (anticorps monoclonaux, PCR, etc.).

Si possible, on administrera aussi la dose de vaccin utilisé sur le terrain (la dose contenue dans un appât) à au moins 10 animaux, et si possible, à 50 animaux, appartenant à chacune des espèces locales les plus courantes de rongeurs. L'administration se fera par voie orale et par voie intramusculaire (utiliser le cas échéant des concentrations virales et des volumes différents suivant le poids et la taille des différentes espèces). L'apparition de signes cliniques et des décès dus à la rage doivent conduire à reconsidérer l'utilisation de ce vaccin.

Les espèces locales concernées, sauvages ou domestiques, susceptibles de consommer ces appâts, doivent également recevoir par voie orale 10 fois la dose de vaccin utilisée sur le terrain, sous un volume adapté à leur masse corporelle.

Tout virus rabique isolé chez un animal dans un secteur de vaccination doit être examiné (anticorps monoclonaux ou tout autre épreuve appropriée, par exemple, PCR) pour s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un cas de rage postvaccinale.

Suivi des contacts entre les personnes et le vaccin

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 en court un risque d'exposition doit recevoir une vaccination à titre prophylactique.

b) Vaccins vivants recombinants

Epreuves d'innocuité au laboratoire

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. 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 vecteur potentiels.

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 (par exemple, par l'intermédiaire d'une espèce animale non-visée ou un chien ré-excrétant la souche vaccinale).

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.

Suivi des contacts entre les personnes et le vaccin

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. Cependant, il convient d'assurer un suivi de ces personnes. Le risque de contracter la rage à partir d'autres vaccins recombinants devra être évalué lors de l'élaboration de chacun d'eux.

II. CONSIDERATIONS PARTICULIERES CONCERNANT L'INNOCUITE

Les vaccins candidat doivent être testés chez des primates tels que les chimpanzés, les babouins ou les singes rhésus. Au moins dix sujets de l'espèce choisie doivent recevoir 1 ml (ou plus) de vaccin contenant dix fois la dose de terrain par instillation directe dans la cavité buccale. Si un nombre suffisant de primates est disponible, le vaccin doit également être testé chez un nombre équivalent de sujets immunodéprimés. Aucune mortalité imputable à la rage ne doit apparaître durant une période d'observation de 90 jours au moins. Des tests visant à détecter les anticorps contre le vecteur et l'antigène rabique doivent être pratiqués avant l'administration du vaccin et à la fin de l'expérimentation.

Considérant que la durée de l'incubation de la rage, à la suite de l'administration d'un vaccin vivant modifié pourrait dépasser 90 jours, il est suggéré, lorsque possible, d'administrer aux animaux éprouvés une dose d'un vaccin inactivé moderne et d'activité reconnue et de suivre les animaux en vue de détecter une réponse sérologique anamnétique ou l'apparition du phénomène de "mort précoce".

Les vaccins candidat doivent aussi être administrés par voie orale, intracérébrale et intramusculaire, et par toutes autres voies appropriées à des souris immunodéprimées (SCID) ou tout autre modèle animal immunodéprimé. Les résultats doivent être comparés à ceux observés chez des animaux de laboratoire immunocompétents.

Les niveaux d'excrétion virale durant les jours qui font suite à l'administration du vaccin doivent être déterminés. Une épreuve quantitative doit être établie pour ce faire. Des tests seront réalisés ensuite afin d'évaluer les conséquences de l'administration de ces titres infectieux aux modèles animaux immunodéprimés les plus appropriés.

III. PRECAUTIONS SUPPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRISES AVANT LA MISE EN PLACE D'ESSAIS DE TERRAIN AVEC LES APPATS-VACCINS

Des études utilisant des appâts contenant un marqueur topique au lieu du vaccin doivent être conduites avant la libération dans le milieu extérieur d'un vaccin vivant quel qu'il soit, afin d'évaluer l'importance, la fréquence et la nature des contacts entre les chiens, le vaccin et les personnes.

Toutes les parties impliquées dans les essais de terrain d'un vaccin pour la vaccination orale des chiens (c-à-d les producteurs, les chercheurs, les promoteurs de l'essai, les autorités nationales etc.) doivent se conformer aux principes énoncés dans le rapport de la Quatrième Consultation OMS sur la vaccination par voie orale des chiens, document numéro WHO/Rab.Res./93.42, section 6.

Le personnel de l'OMS et celui des centres collaborateurs appropriés doivent collaborer étroitement avec les autorités nationales responsables et/ou le comité scientifique national indépendant lorsque des essais de ce type sont envisagés.