

# LA RAGE EN FRANCE ET EN EUROPE EN 1993

M. Aubert<sup>[1]</sup>, J. Barrat<sup>[1]</sup> et E. Masson<sup>[1]</sup>

## Résumé

La situation de la rage en France et en Europe en 1993 est présentée à l'aide de cartes, tableaux et graphiques. Quelques acquisitions scientifiques ou techniques faites au cours de l'année, en relation avec l'épidémiologie ou la prophylaxie de cette maladie, sont ensuite développées.

## Summary

The epidemiological situation of rabies in France and in Europe during 1993 is presented from tables, maps and graphs. Some new scientific and technical informations, in the field of epidemiology or control of rabies, are documented.



Comme les années précédentes, cet article a pour objet de faire le point sur la situation épidémiologique de la rage dans l'espace et dans le temps, en France et en Europe, au cours de l'année 1993. Il rapportera ensuite brièvement quelques points d'actualité concernant les résultats chiffrés des campagnes de vaccination orale des renards.

## I - SITUATION DE LA RAGE EN FRANCE

La situation épidémiologique de la rage est toujours établie régulièrement par le Laboratoire d'études sur la rage et la pathologie des animaux sauvages (C.N.E.V.A. Nancy) qui rassemble les résultats des diagnostics effectués dans les quatre laboratoires agréés :

- Pour les prélèvements à visée épidémiologique ou strictement vétérinaire : le Laboratoire d'études sur la rage et la pathologie des animaux sauvages (C.N.E.V.A. - relevant du Ministère de l'Agriculture),

[1] CNEVA, Laboratoire d'études sur la rage et la pathologie des animaux sauvages, B.P. 9, 54220 Malzeville, France

- Pour les prélèvements d'animaux suspectés d'avoir contaminé l'Homme : l'Institut Pasteur de Paris, l'Institut Pasteur de Lyon et le Laboratoire d'Hygiène de Strasbourg (relevant du Ministère de la Santé).

Publiées mensuellement (Bulletin épidémiologique mensuel de la rage animale en France), ces données sont récapitulées trimestriellement au niveau européen (Rabies bulletin Europe de Tübingen) et annuellement en ce qui concerne les résultats de Nancy (Revue de médecine vétérinaire).

Les données concernant l'année 1993 ont été replacées dans le contexte des années précédentes pour permettre de mieux apprécier leur évolution.

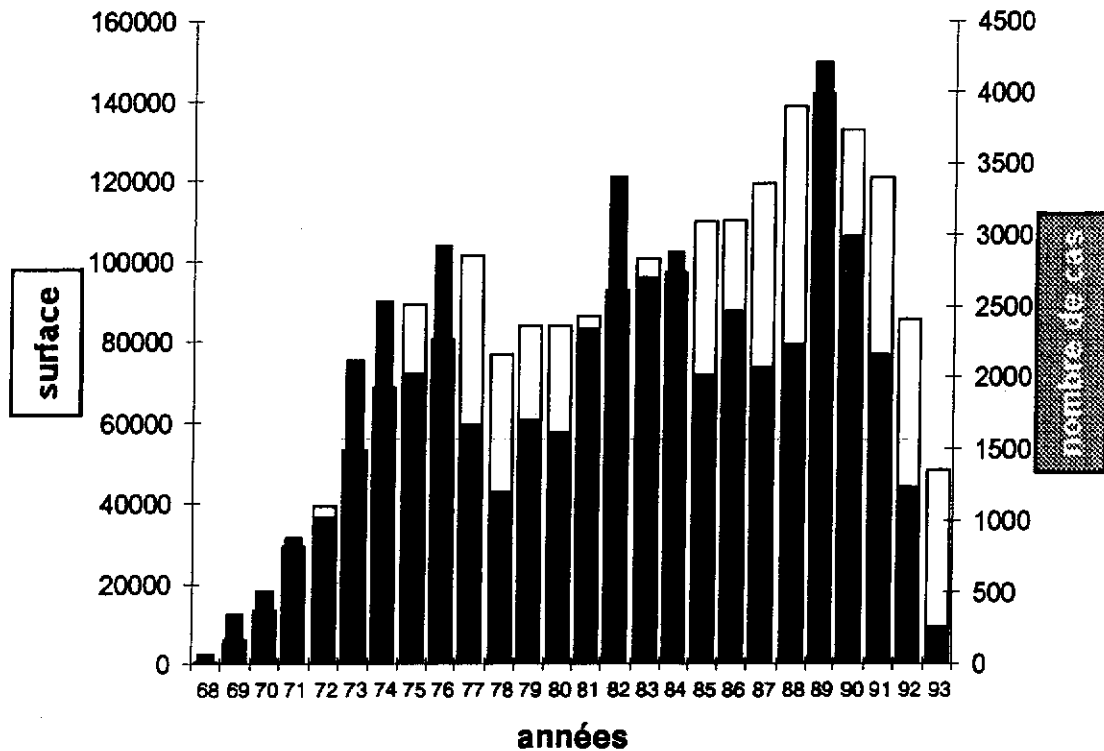
**A - EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS**

L'année 1993 aura été marquée par une nouvelle diminution des cas de rage animale. Le nombre de cas, toutes espèces réunies est de 261, en diminution de 80 % par rapport à l'année précédente. Depuis quatre ans, donc, notre bilan annuel peut être répété dans les mêmes termes (aux chiffres près) : *cette année est la quatrième année où nous enregistrons une diminution très sensible de l'incidence de rage, de plus cette diminution est la plus forte enregistrée depuis quatre ans.* En 1990 nous enregistrons déjà une diminution de 29 % par rapport à 1989 où l'incidence avait atteint son maximum depuis le début de l'enzootie, avec le chiffre record de 4212 cas. En 1991, cette diminution se poursuivait (27 %) ainsi qu'en 1992 (41 %). Depuis quatre ans donc, le nombre annuel de cas a été quasiment divisé par plus de seize. (Cf. figure 1).

Figure 1 : Evolution de la rage animale en France de 1968 à 1993.

Statistiques annuelles :

- Surface contaminée (échelle verticale de gauche - rectangles blancs)
- Nombre de cas de rage toutes espèces réunies (échelle verticale de droite - rectangles grisés).



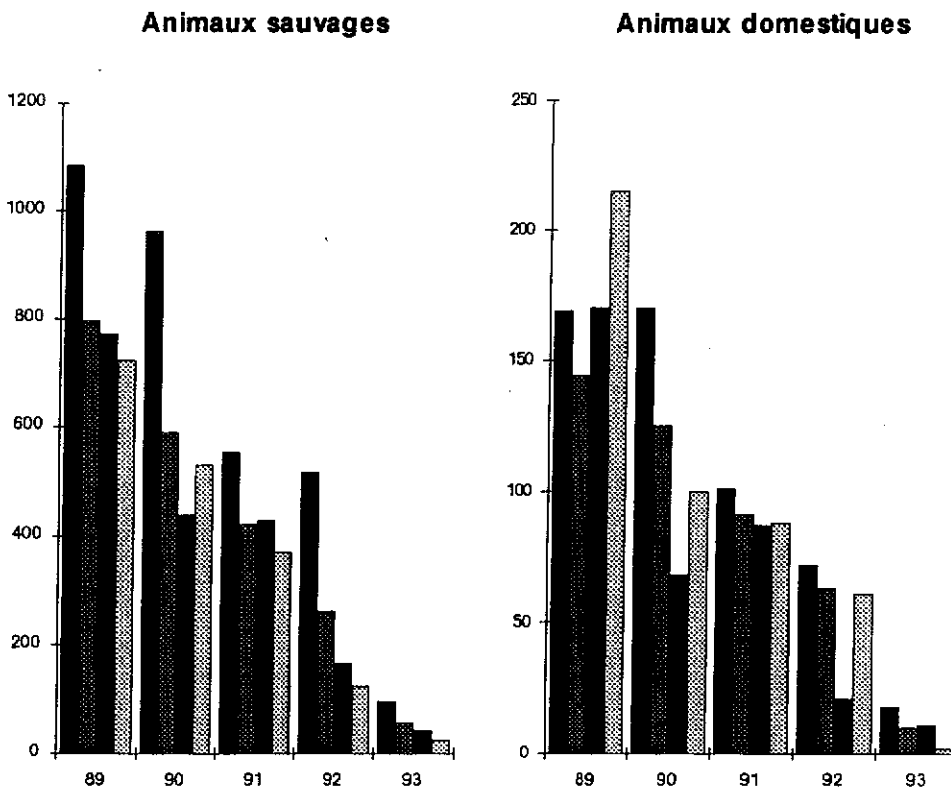
Nous avons porté simultanément sur la même figure la mesure de la surface contaminée. Celle-ci est évaluée en joignant les foyers les plus extrêmes. Un examen de la figure 1 révèle que la surface considérée comme contaminée reste encore importante : elle aura à peine été divisée par trois en quatre ans. En d'autres termes, la densité de l'incidence de rage a fortement diminué, marquant une dynamique rétrograde de la maladie. La surface contaminée ayant rétréci au cours de l'année, le nombre de cas rapportés à la mesure maximale de la surface nous fournit une mesure annuelle de la densité sous-évaluée par rapport à une mesure instantanée de celle-ci, si elle était possible. Mais ceci n'est pas suffisant pour expliquer la baisse de la densité des cas. Nous assistons bien à une

diminution de la densité de renards enragés qui elle-même est significative de la diminution de la densité des renards sensibles (car non vaccinés). Cette densité des renards sensibles finit par être insuffisante à garantir le maintien du virus sur le terrain.

L'accélération de la décroissance d'incidence de la rage est encore illustrée par l'évolution trimestrielle de la rage, comme cela apparaît à l'examen de l'histogramme des données trimestrielles. Compte tenu de la réduction du nombre de cas nous ne décrivons que les cinq dernières années pour que les derniers trimestres restent lisibles. Pour les espèces domestiques, le quatrième trimestre se distingue à peine de l'axe des abscisses.

Figure 2 : Evolution de la rage animale en France. Statistiques trimestrielles de 1989 à 1993

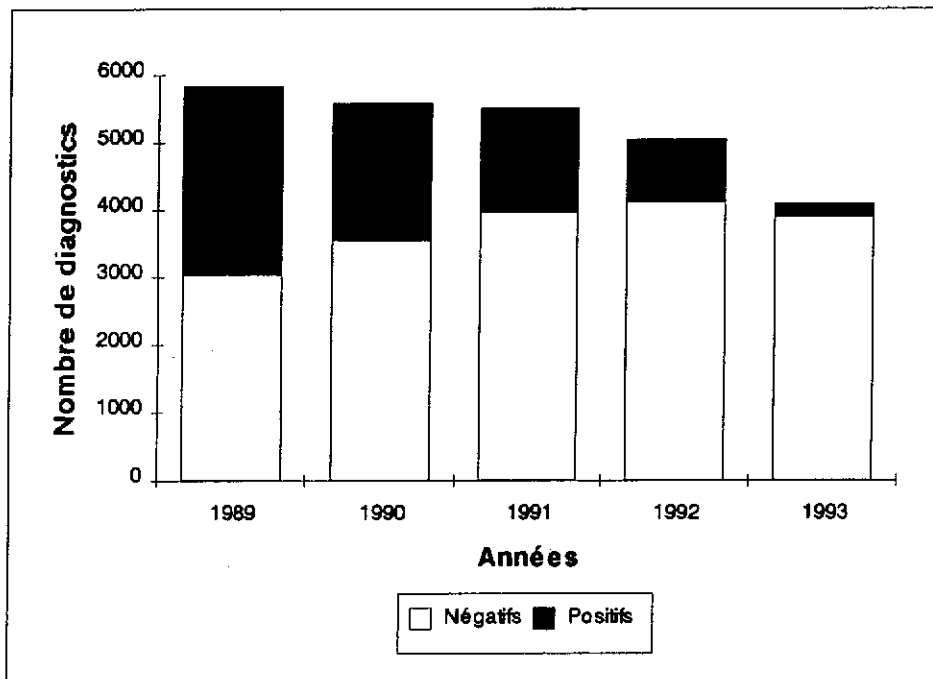
Remarque : l'échelle du nombre de cas (axes verticaux) est différente pour les animaux sauvages et pour les animaux domestiques.



Parallèlement, le nombre de prélèvements analysés reste très important au regard de l'incidence réelle de la rage. D'année en année le pourcentage de diagnostics négatifs n'a cessé d'augmenter - alors qu'il n'était que de 51 % en

1989, il a atteint 95 % en 1993. Si l'enzootie de rage avait pu être suivie avec la même acuité lorsqu'elle était à son acmé, la décroissance de l'incidence apparaîtrait encore plus spectaculaire (cf. figure 3).

Figure 3 : Evolution du nombre d'examens de laboratoire pratiqués au CNEVA Nancy dans le cadre du diagnostic de la rage. Examens négatifs et examens positifs de 1989 à 1993



Comme les précédentes années, l'atteinte des différentes espèces varie peu en pourcentages relatifs. Nous pouvons craindre que l'abandon progressif de la vaccination antirabique des bovins (qui a suivi l'interdiction de la vaccination antiaphteuse qui était subventionnée), provoque un accroissement du nombre de cas de rage chez cette espèce. En réalité, l'immunité acquise restant forte, la diminution de l'incidence chez l'espèce réservoir s'accompagne d'une diminution identique chez les bovins (- 79 % en un an).

Afin de mieux illustrer la réalité quotidienne de la rage, on peut retenir les chiffres suivants : en 1993, chaque mois, on a confirmé la rage par examen de laboratoire de quelques 17 renards, 1 blaireau, 8 fouines ou autres animaux sauvages, 1 chat, 1 bovin et 1 mouton. Pour l'ensemble de l'année nous comptons parmi les espèces maintenant "rarement" enrégées : 1 chevreuil et 4 chiens.

Comme au cours des années précédentes, les statistiques départementales placent toujours les départements de l'est parmi les plus touchés. Il

existe 5 départements où l'on comptabilise plus de 20 diagnostics de rage (par ordre décroissant de 87 à 27) : les Vosges, la Haute-Saône, la Meuse, le Haut-Rhin, et la Meurthe-et-Moselle.

Les deux premiers diagnostics de rage enregistrés sur chauve-souris sérotine en France avaient constitué un événement majeur en 1989. Mais comme en 1990, 1991 et 1992, aucun diagnostic positif n'a été porté sur les chauves-souris examinées au laboratoire, au nombre de 3. Ce nombre pourrait apparaître bien insuffisant pour déceler une faible incidence de rage parmi les Chiroptères. En réalité, le réseau de surveillance de la rage des Chiroptères coordonné par le C.N.E.V.A. Nancy a permis en 1993 l'observation directe de 229 895 individus en France. Chez aucun d'eux n'ont été observés de comportements qui pourraient être considérés comme anormaux. [Artois, 1994].

Aucun cas de rage n'a été enregistré chez l'Homme.

## B. EVOLUTION DE LA SURFACE CONTAMINEE

Par comparaison avec la carte que nous avons publiée il y a un an, la surface actuellement

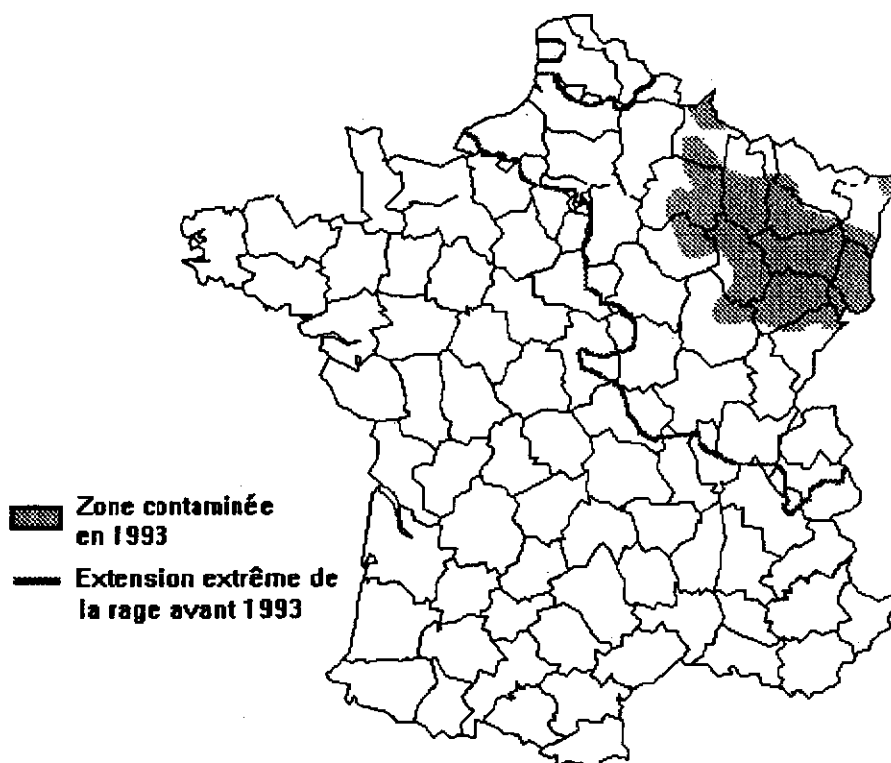
contaminée (Figure 4) est considérablement réduite. Les foyers de Seine-Maritime, de la Somme, de l'Aisne sont éteints. Dès le premier traitement effectué dans les plaines céréalières de Champagne, la rage a pratiquement disparu de ce secteur.

Figure 4 : Rage animale en France en 1993

Départements français officiellement atteints par la rage au 1<sup>er</sup> janvier 94 : Aisne (1972), Ardennes (1968), Aube (1973), Cher (1990), Côte-d'Or (1973), Doubs (1974), Essonne (1986), Eure (1990), Haute-Marne (1972), Haut-Rhin (1971), Bas-Rhin (1969), Haute-Saône (1972), Jura (1975), Marne (1970), Meuse (1969), Meurthe-et-Moselle (1968), Moselle (1968), Nièvre (1977), Nord (à partir du 08/02/91), Oise (1974), Saône-et-Loire (1975), Seine-Maritime (1980), Seine-et-Marne (1976), Seine-St-Denis (1984), Somme (1976), Territoire-de-Belfort (1974), Val-de-Marne (1986), Val-d'Oise (1977), Vosges (1971), Yonne (1974), Yvelines (1989).

N.B. : l'Isère, la Savoie et la Haute-Savoie ont été retirés de la liste en 1991.

L'Ain, l'Allier, le Loiret et le Pas-de-Calais ont été retirés de cette liste le 29 décembre 1993.



Il n'existe désormais plus de foyer à l'ouest du méridien passant par Châlons-sur-Marne. Au sud de la zone contaminée, en Franche-Comté le front de rage s'est retiré de plus de 20 km le long de la frontière Suisse. Si l'on excepte les cas observables dans le nord des Ardennes à proximité de la frontière avec la Belgique et un cas isolé à l'extrême nord-est du Bas-Rhin, le foyer lorrain correspond aux dernières surfaces incluses dans le plan de vaccination.

L'isolement de ce foyer confirme le bien-fondé de la stratégie d'ensemble que nous avons adoptée pour la France : s'appuyer sur la zone non encore contaminée, pour la protéger de l'infection, puis déplacer et étendre progressivement cette vaccination vers l'est.

Compte tenu de ces données la Direction générale de l'alimentation a pu lever l'arrêté d'infection de quatre départements : l'Ain, l'Allier, le Loiret et le Pas-de-Calais. (Journal Officiel du 29 décembre 1993).

D'ores et déjà, le plan de vaccination prévu pour 1994 marque une nette diminution de la surface traitée, tout en préservant des marges de sécurité qui se sont révélées suffisantes jusqu'à ce jour. Faut-il alors croire que le défi que nous lançons il y a trois ans "Plus de rage en France en l'an 2000 !" pêchait par excès de prudence ? Cela risque fort de dépendre du sort de la rage chez nos voisins immédiats.

- En Belgique après un silence de plusieurs mois dans l'arrière pays, si ce n'est quelques cas sporadiques à proximité de la frontière française, un cas de rage vient d'être diagnostiqué à Bastogne - loin de la France, sur un chaton de ferme (il s'agit donc bien d'un cas autochtone). Dans les Ardennes, l'apparition périodique de cas (le dernier date d'octobre) peut faire craindre la persistance d'un foyer local qui se joue des divisions administratives.
- Au Luxembourg, le dernier cas date du mois de juin,
- En Sarre, le nombre de cas ne cesse de progresser,
- Dans le Bade-Wurtemberg (Canton de Fribourg), la rage subsiste et s'étend,
- En Suisse, dans le canton de Bâle et les cantons voisins, la situation est encore plus grave : le nombre de cas est multiplié par deux à chaque nouveau trimestre.

Ces contraintes nous imposent de maintenir la vaccination dans le nord des départements de la Moselle et du Bas-Rhin alors que notre situation intérieure ne le justifiait plus.

### C. IMPACT DE LA VACCINATION ORALE DES RENARDS

Comme en 1992, les opérations de vaccination orale ont utilisé deux types d'appâts : l'appât Raboral de Rhône-Mérieux vecteur du virus

Vaccin recombinant rage et l'appât Virbac vecteur du virus rabique souche SAG1, ou de la souche SAG2.

Le mutant SAG1 (G pour Gif-sur-Yvette), dans lequel une arginine est remplacée par une sérine, a perdu toute virulence pour les souris adultes. Cependant, il peut redonner la souche SAD-Berne par une seule mutation réverse (sérine → arginine). Un double mutant (SAG2) a été obtenu en deux temps : sélection de virus possédant la mutation arginine → lysine, puis de ceux où la lysine est à son tour remplacée, par un acide glutamique en l'occurrence [Flamand et al. 1993]. Cette double mutation accroît considérablement la stabilité génétique du nouveau vaccin, qui a été testé avec succès en 1993 au laboratoire sur de nombreuses espèces cibles (renard, chien) et non cibles (carnivores sauvages, carnivores domestiques, rongeurs, oiseaux...) [Masson et al., en préparation].

Pour la première fois, à l'automne 1992, toute la surface encore contaminée en France avait été couverte par les opérations de vaccination orale des renards. Les bons résultats obtenus en fin d'année nous avaient alors permis de revoir à la baisse le plan de vaccination. Alors que nous avions prévu initialement d'assurer en 1993, une couverture vaccinale sensiblement comparable à celle de l'année précédente, 35 000 km<sup>2</sup> de traitement ont ainsi pu être économisés. En Normandie, en Ile-de-France, et en Picardie quelques secteurs très limités ont à nouveau été vaccinés au printemps seulement. En grande majorité donc, la surface vaccinée en 1993 était composée de zones vaccinées seulement depuis l'année précédente.

La vaccination orale des renards contre la rage donne de bons résultats. On peut même constater une accélération dans la diminution de l'incidence obtenue après chaque traitement. Cette accélération est probablement due à une compartimentation croissante des foyers de rage. Elle est aussi expliquée par une meilleure qualité de l'un des appâts distribués : l'appât contenant le virus rabique SAG1 offre aujourd'hui un titre viral plus élevé et un enrobage thermiquement plus stable.

## II - SITUATION DE LA RAGE EN EUROPE

L'incidence annuelle de la rage animale dans les différents pays d'Europe en 1993 (quel que soit le réservoir animal : renard roux, renard polaire, chien ou chauve-souris) est indiquée par le tableau I.

Tableau I : Incidence de la rage animale en Europe en 1993.

Nombre de cas et variation de ce nombre de 1992 à 1993.

Source : Rabies Bulletin Europe, 1993, 4.

PAYS	NOMBRE DE CAS	VARIATION	REMARQUES
Allemagne	845	- 41 %	Dont 6 cas chez des chauves-souris
Autriche	675	- 40 %	
Belgique	2	- 95 %	
Belarusse	108	Pas de données en 92	
Bulgarie	3	Données incomplètes	
Croatie	357	+ 94 %	
Danemark	1	Pas de cas en 92	Chauve-souris
Espagne (Ter. afr.)	5		Rage canine
Estonie	160	+ 94 %	
France	261	- 80 %	
Hongrie	1.123	+ 25 %	
Italie	82	+ 256 %	
Lituanie	100	+ 13 %	
Luxembourg	1	2 cas en 92	
Lettonie	194	+ 55 %	Dont 10 cas chez des chauves-souris
Moldavie	3	Données incomplètes	
Pays-Bas	10		Chauves-souris
Pologne	2.645	- 15 %	
République Tchèque	422	Nouveau pays	
Roumanie	77	+ 48 %	
Russie (Féd. de)	769	- 15 %	
Slovaquie	489	Nouveau pays	
Slovénie	506	+ 116 %	
Suisse et Lichtenstein	175	+ 37 %	Dont 1 cas chez une chauve-souris
Turquie	287	- 11 %	Rage canine
Yougoslavie	83		

Comme en 1992, on enregistre une baisse générale du nombre de cas, mais elle n'atteint que 17 % cette année. Cependant, pour de nombreuses raisons, le tableau I mérite d'être interprété avec prudence. Tout d'abord parce qu'il existe des disparités nationales certaines dans l'organisation de la surveillance épidémiologique de la rage : l'Ukraine n'a pas envoyé ses statistiques au centre collaborateur de Tübingen, les statistiques adressées par l'Albanie, la Bulgarie et la Moldavie sont incomplètes. Pour d'autres pays, il peut exister des disparités difficiles à apprécier dans le suivi épidémiologique au cours des ans ; de même, les

remaniements de frontières ne permettent pas l'évaluation correcte d'une variation inter-annuelle de l'incidence de la rage.

Il existe tout de même un fait évident, c'est la diminution significative de l'incidence de la rage dans les pays qui conduisent des campagnes de vaccination orale des renards. De ce point de vue, la Belgique et la France enregistrent les meilleurs résultats. La poursuite de cette vaccination se traduit également par la préservation du statut indemne de régions importantes (Finlande).

En Turquie, où sévit la rage canine, celle-ci diminue graduellement d'année en année, peut être grâce à l'application des mesures sanitaires et aux changements socio-culturels qui s'opèrent graduellement dans ce pays.

L'incidence de la rage a cependant augmenté en Croatie, Estonie, Hongrie, Italie, Lituanie, Lettonie, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, et Suisse.

La répartition géographique est représentée par la carte de la figure 5 où ont été cumulés les cas rassemblés par le Centre collaborateur de l'O.M.S. de Tübingen au cours des quatre trimestres de l'année 1993.

Des cas de rage des chauves-souris continuent d'être rapportés : 18 au total qui se répartissent

ainsi : 10 aux Pays-Bas, 6 en Allemagne, 1 au Danemark, et 1 en Suisse. La plupart sont rapportés dans des régions où ne sévit pas la rage du renard. Ce nombre a peu varié comparé à celui qui avait été enregistré l'année précédente (14) et reste très inférieur au maximum de 142 enregistré en 1987.

Le bulletin du Centre collaborateur de l'O.M.S. de Tübingen a rapporté 8 cas de rage humaine : 1 en Belgique; 1 en Lettonie et 5 en Russie.

Les pays libres de rage sont : l'Espagne (territoire européen), la Finlande, la Grèce, l'Islande, l'Irlande, la Norvège, le Portugal, la Suède et le Royaume-Uni. Le Danemark et les Pays-Bas ne comptent que des cas de rage chez des chauves-souris.

### III - QUELQUES POINTS D'ACTUALITE SUR LES ACQUIS SCIENTIFIQUES RECENTS

Arbitrairement, sans doute, nous ne retiendrons que quelques-uns des faits scientifiques ou techniques apparus en 1993 qui ont un rapport direct avec l'épidémiologie de la rage.

#### A - PROPHYLAXIE DE LA RAGE : VACCINATION DU RESERVOIR SAUVAGE

La vaccination orale des renards s'étend en Europe et le nombre d'équipes qui s'y impliquent augmente. Toutes n'ont pas encore publié leurs manières de procéder ni leurs résultats. C'est cependant le cas de nos collègues de l'ancienne Allemagne de l'est qui décrivent en détail leur méthode de distribution aérienne et ont vérifié que celle-ci offrait un taux de prise par les renards et des pourcentages de séroconversion équivalents à ceux obtenus par une distribution à pied [Müller et al., 1993 a et b]. Nous avons effectué une enquête sur l'utilisation de la vaccination orale en Europe et obtenu de nombreuses réponses que nous résumons par le tableau II. Il apparaît que les vaccins constitués par des virus atténués directement dérivés de la souche SAD, par simple clonage sur cultures cellulaires, telles que les souches SAD-Bern, SAD-B19 et SAD-P5/88, restent les plus

employés. Ainsi pour l'année 1991, qui est pour le moment la dernière année pour laquelle nous avons obtenu l'ensemble des réponses nécessaires, ces souches représentent 79 % des quelque 10 millions d'appâts utilisés. Deux pays seulement utilisent la souche SAG1 : la France et la Suisse, et deux pays seulement utilisent la souche VRG : la Belgique et la France. Ces deux souches représentent chacune approximativement 10 % des appâts utilisés en Europe.

Les campagnes de vaccination sont généralement pratiquées deux fois par an ; au printemps et à l'automne. Le suivi du taux de prise d'appât nous a révélé que seulement 30 à 50 % des renardeaux de l'année consomment des appâts distribués au printemps. Ce n'est qu'après la campagne d'automne que 80 % des renardeaux auront pu avoir accès aux appâts. Chaque année, de mai à novembre quelque 70 à 50 % des renardeaux échappent à la vaccination. Les renardeaux de l'année représentent au moins les deux-tiers de la population vulpine à ce moment. Leur mobilité constitue aussi un paramètre favorable à la diffusion du virus. En organisant une campagne de distribution de vaccin en été - à un moment donc où les jeunes renardeaux sont émancipés - nous pensons mettre hors d'atteinte plus tôt une proportion plus importante des renardeaux.



Figure 5 : La rage en Europe en 1993.

Chaque point représente la localisation d'un cas de rage animale sur renard ou sur d'autres espèces contaminées par des renards.  
L'origine des 18 cas de rage chez des chauves-souris est indiquée par des carrés.  
(d'après les cartes trimestrielles publiées par le Centre Collaborateur de l'O.M.S. de Tübingen).

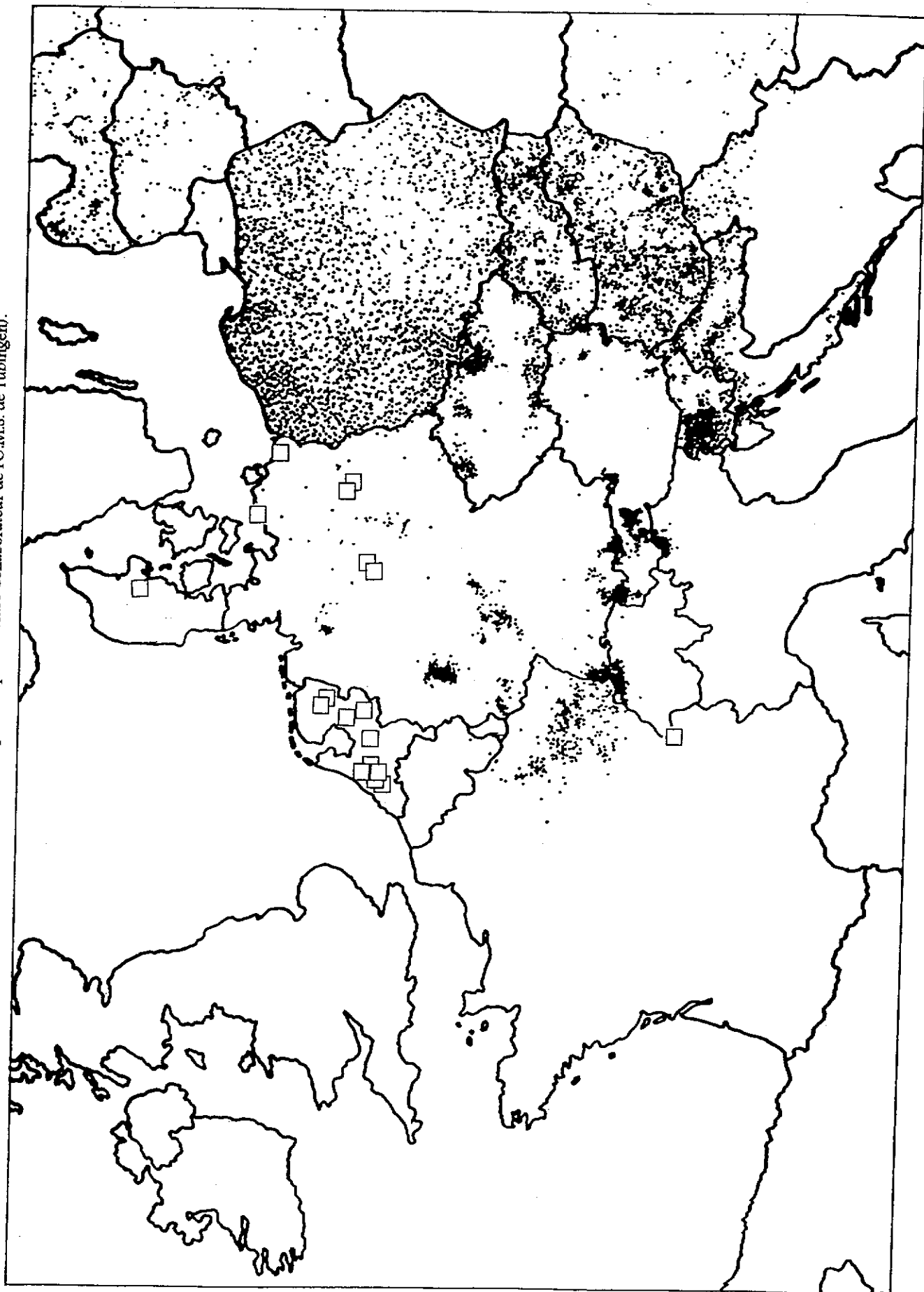


Tableau II : Utilisation des appâts vaccinaux antirabiques en Europe  
? : données non disponibles - \* : données issues de communications personnelles

Pays	Type de vaccin	Années														Sources*	
		1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991		1992
Allemagne (Est)	SAD-B19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	269140	2678234	-	K. Stöhr et al 1992
	SAD-PS/88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	41000	970090	676352	4000600	-
Allemagne (Ouest)	SAD-B19	-	-	-	-	190000	286000	400000	1321600	2603200	2398400	?	?	?	2050000	?	Fabies Bulletin Europe 1977-1992
Autriche	SAD-B19	-	-	-	-	-	-	64000	63200	156800	264000	399700	1146800	1460800	-	-	G. Gram 1992
Belgique	SAD-B19	-	-	-	-	-	-	-	23212	46424	150000	125000	125000	-	-	-	B. Brochier 1992
	VRG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6000	25000	175000	300000	266800	-	B. Brochier 1992
Finlande	SAD-B19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40500	149600	41400	80000	80000	-	Nyberg et al. 1992
France	SAD-B19	-	-	-	-	-	-	-	9200	33600	61594	306506	653457	427429	25195	-	Données originales
	VRG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8386	546720	768562	1275590	1155515	-	Données originales
Hollande	SAD-B19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5600	8000	8000	4000	-	-	H. Nieuwenhuis 1992
	SAD-B19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80000	-	A. Nagy 1992
Italie	SAD-B19	-	-	-	-	7500	7500	7500	35392	9955	39000	-	-	-	25000	-	F. Mutthell 1992
	vaccin expérimental 333	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lituanie	vaccin EVHTI VUMKI 71	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14210	-	-	-
	SAD-B19	-	-	-	-	-	-	39000	79000	41000	46000	100000	100000	100000	100000	100000	J. Schon 1992
Slovaquie	SAD 32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11000	100000	-	-
	SAD-B19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8800	40000	205000	234330	179000	-	A. Tomasić 1992
Suisse	SAD-Berne	5805	15158	16758	24848	71769	112305	242999	280057	163450	84690	94870	127370	-	-	-	U. Breitenmoser 1992
	SAG1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	139000	-	-	A. Kappeler 1992
Tchécoslovaquie	SAD-B19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	567300	350400	-	O. Matbuch 1992
	SAD-Berne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	895400	895400	-	O. Matbuch 1992

En fait, malgré l'utilisation du VRG et de son appât, très thermostables tous deux comme nous avons pu le vérifier sur le terrain au moment même et dans les conditions de l'essai, la vaccination pratiquée en été ne nous a apporté qu'une diminution de 20 % de l'incidence de la rage - alors que des campagnes pratiquées au printemps ou à l'automne avec le même vaccin ont en moyenne permis de diminuer l'incidence de la maladie de 84 à 45 % respectivement. Les raisons réelles de ces différences et de cet échec relatif restent pour le moment obscures. La vaccination orale des renards n'est pas encore une technique totalement maîtrisée.

L'épizootie de rage chez les rats-laveurs qui sévit dans les Etats du sud-est et du centre-est des Etats-Unis continue sa progression vers le nord [OMS - relevé épidémiologique hebdomadaire, n° 6 - 1993]. Bien que cette épizootie n'ait encore été à l'origine d'aucun cas de rage humaine, le risque de transmission existe car cette espèce s'accommode fort bien et profite des habitats humains en zone rurale et urbaine. Les recherches se poursuivent pour trouver un vaccin efficace pour cette espèce. Devant la difficulté de vacciner celle-ci, et dans l'espoir d'éviter les problèmes théoriquement posés par l'utilisation de vaccins vivants, y compris de vaccins issus du génie génétique - ces derniers étant en particulier souvent l'objet de réticences du public - l'usage de vaccins sous-unitaires serait bien entendu préférable. Jusqu'à présent, il avait été démontré que pour obtenir par administration orale de protéine virale purifiée, une immunité comparable à celle conférée par des vaccins vivants, il fallait utiliser des doses considérables de protéine - au moins 1 mg. [Rupprecht et al., 1993]. Une étude récente [Zen Fang Fu, 1993] a montré que 300 µg de protéine non purifiée obtenue sur cellules d'insectes (infectées par un baculovirus recombiné) exprimant la protéine G du virus de la rage, étaient suffisants pour conférer une immunité au raton-laveur. La production de protéine G par un tel système cellulaire infecté par un baculovirus est très élevée : elle atteint 30 à 50 mg par litre de culture. Ce type de vaccin pourrait être produit en quantité à un prix de revient compatible avec les besoins de l'immunisation de la faune sauvage.

Une méfiance soutenue vis-à-vis du vaccin recombinant vaccine rage, (méfiance d'ailleurs non justifiée par les expériences de laboratoire, en station expérimentale et sur le terrain) a servi de motivation première à des recherches sur un autre poxvirus du raton laveur recombinant exprimant la glycoprotéine du virus de la rage : le poxvirus du raton laveur. Des résultats

antérieurs avaient montré que ce virus recombiné administré par voie orale confère une immunité et une protection antirabique à de nombreuses espèces : renards, lynx, mangouste, moufette,... mais le mouton ne réagit pratiquement pas à une administration orale de ce candidat vaccin, capable cependant de conférer à cette espèce une bonne immunité par inoculation parentérale. Les auteurs en déduisent que cette incapacité à provoquer une réaction immunitaire chez le mouton par voie orale est un gage de sécurité si un tel recombinaut devait être utilisé sur le terrain [De Martini et al., 1993].

La mangouste, originaire du sub-continent Indien, introduite au siècle dernier dans de nombreuses Iles caraïbes (*Herpestes auropunctatus*), est un réservoir de rage à Cuba, Haïti et Saint-Domingue, Grenade, et constituerait un réservoir de rage dans les autres îles si la maladie y était introduite. Plusieurs types d'appâts (non chargés en vaccin) ont été essayés sur cette espèce. Il apparaît que les mangoustes sont susceptibles de récupérer des appâts même peu visibles (mimétiques) jetés sur le sol, ce qui permettrait la conduite de campagnes de vaccination calquées sur celles qui sont organisées ailleurs pour le renard [Linhart et al., 1993].

## B - ...ET VACCINATION DES CHIENS , EN PAYS DE RAGE CANINE .

La vaccination orale des chiens apporte toujours l'espoir d'être au moins une bonne mesure complémentaire de la vaccination parentérale des chiens : elle pourrait permettre de ne pas avoir à approcher et manipuler les chiens - procédure souvent dangereuse même pour des chiens appartenant à un propriétaire, et procédure impossible lorsque l'on s'adresse à la frange des chiens sans propriétaire. Bien que ne constituant qu'un très faible pourcentage de la population canine, les chiens sans propriétaire tiennent probablement un rôle primordial dans la pérennité de l'enzootie.

La condition préalable à des essais de terrain est de déterminer l'acceptabilité des appâts. Plusieurs types ont été testés en Tunisie : l'appât constitué d'une tête de poule (déchets d'abattoir) et d'une capsule de vaccin glissée sous la peau reste toujours le mieux accepté (96 %) et le plus efficace. Cette efficacité a été mesurée sur des appâts factices : 94 % de ceux-ci colorent la bouche des chiens [Karmachi et al., 1993].

L'usage d'un vaccin industriel reste cependant préférable pour des raisons pratiques. Plusieurs types de distributions doivent être étudiés isolément ou combinés : une distribution des appâts avec propriétaire (les propriétaires devant alors donner les appâts à leurs chiens), distributions directes aux chiens par des équipes vétérinaires faisant du porte-à-porte, une distribution selon le modèle faune sauvage. Ces différents modes de distributions doivent être essayés afin de déterminer le pourcentage de chiens qu'elles peuvent atteindre, leur coût en temps et en personnel, leur degré de sécurité, etc... [Matter H. 1993, communication personnelle].

### C - VACCINATION DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Une équipe brésilienne a comparé la protection conférée à des bovins par deux vaccins produits localement sur cellules BHK. Ces vaccins sont adjuvés à l'hydroxyde d'alumine, avec ou sans avridine (une amine lipophile synthétique). Ces deux vaccins se révèlent très immunogènes et plus de 90 % des bovins résistent à une infection expérimentale pratiquée un an après ce rappel. L'avridine provoque une montée en anticorps plus précoce et plus durable, mais cet avantage n'apparaît pas après le premier rappel annuel. De manière pratique, les auteurs peuvent alors confirmer l'efficacité du protocole vaccinal classique (primo-vaccination à 6 mois et rappels annuels) mais ils démontrent incidemment, que le titre en anticorps séroneutralisants constitue aussi chez les bovins une bonne mesure permettant de prédire leur chance de survie à une épreuve virulente [De Angelis Cortes et al, 1993].

La réponse immunitaire des chats infectés par le virus de l'immunodéficience féline (FIV) a été étudiée chez 21 chats errants : après vaccination antirabique, ceux-ci développent des anticorps aussi rapidement et à des titres aussi élevés que d'autres chats errants non infectés par le virus FIV [Lacheretz et al, 1993].

### D - ÉPIDÉMIOLOGIE

Le laboratoire vétérinaire du Sultanat d'Oman a publié les résultats détaillés des diagnostics de rage effectués sur les animaux suspects, à

l'occasion de l'épizootie de rage qui a sévi sur le renard roux et avait été signalée à la suite de la mort d'un enfant mordu par un renard en avril 1990. De septembre 1990 à octobre 1991, les diagnostics positifs se répartissent ainsi : 99 renards, 1 chacal, 1 mangouste, 1 chat sauvage, 7 bovins, 7 chèvres ou moutons, 6 chats domestiques, 2 chiens, 2 dromadaires et 1 cheval. Malgré l'originalité de ce milieu géographique et des espèces présentes, la similitude de ce tableau avec celui de la rage vulpine en Europe est frappante [Ata et al, 1993]. A l'échelle mondiale, les enzooties de rage apparaissent liées à une co-adaptation du virus et des hôtes. L'enzootie qui sévit dans la province canadienne de l'Ontario affecte le renard roux et la mouffette. Les études conduites à l'aide d'anticorps monoclonaux n'ont pas permis de révéler une différence entre les virus isolés chez ces deux hôtes, alors que certaines observations suggéraient l'existence de plusieurs souches virales dans la région. L'application des techniques PCR et de séquençage du gène N de plusieurs isolats a confirmé que dans cette portion du génome il n'existe pas de variation spécifique d'hôtes mais qu'il existe en revanche des différences liées à l'origine géographique. [Nadin - Davis et al, 1993]. Les auteurs parlent de "topotypes", reprenant le concept introduit par Gould en 1987 pour le virus de la blue-tongue et d'autres orbivirus. K. Kulonen et coll. [1993] proposent l'emploi de technique PCR pour différencier de tels topotypes ou biotypes circulant dans les pays nordiques, de même que pour distinguer la souche vaccinale SAD-B19 des souches sauvages.

### E - ÉCHANGES INTERNATIONAUX D'ANIMAUX

La suppression progressive des entraves à la libre circulation des biens et des personnes à l'intérieur de l'espace européen avait en 1992 stimulé une réflexion sur le remplacement de la quarantaine par des normes moins contraignantes, mais d'efficacité comparable. Une étude très documentée a été publiée sur cette question [Aubert, 1993]. En résumé, les chats et chiens préalablement vaccinés peuvent être très efficacement protégés contre l'infection par le virus rabique : le degré de protection obtenu peut être évalué par le titre en anticorps obtenu après vaccination. De nombreux résultats expérimentaux confirment ce point, et confirment aussi que la prévision d'une protection efficace apportée par l'analyse

sérologique est aussi fiable chez le chien que chez le chat.

De plus, les résultats de l'épidémiosurveillance en Europe en général, et en France en particulier, montrent que les échecs de vaccination sont rarissimes (et les cas de rupture d'immunité pourraient être décelés par le titrage préalable des anticorps induits par la vaccination). Le titrage des anticorps des chats et chiens vaccinés peut donc constituer une alternative valable aux mesures de quarantaine, à condition toutefois que les animaux soient correctement identifiés et qu'ils proviennent d'une région où le virus rabique qui circule appartient à des souches hétérologues (c'est le cas en Europe continentale où les souches virales sont spécifiques des renards). Il reste à standardiser la technique de titrage au niveau européen. Le laboratoire de référence de l'O.I.E. pour la rage (C.N.E.V.A. Nancy) est chargé de coordonner les essais au niveau européen et donne aux autorités vétérinaires des pays concernés un avis technique sur les résultats obtenus par les laboratoires candidats pour effectuer ces titrages de contrôle.

## F - REUNIONS

A l'initiative du Centre collaborateur O.M.S. (C.N.E.V.A. Nancy) et de la Fondation Mérieux, s'est tenue la 4<sup>ème</sup> réunion de concertation sur la prophylaxie de la rage en Europe, organisée à Piestany les 6 et 7 octobre 1993 - République Slovaque.

Le choix de ce lieu n'était pas fortuit : il marquait le désenclavement des pays d'Europe centrale et de l'est et leur part plus réelle dans la concertation pour une lutte contre la rage qu'il est nécessaire d'entreprendre à l'échelle du continent. Ce fut en particulier l'occasion d'obtenir des données nouvelles sur l'épidémiologie de la rage dans de nombreux pays, mais aussi de souligner la nécessité de conduire sur les vaccins candidats issus d'Europe de l'est, les mêmes tests d'innocuité que ceux qui ont été conduits sur les souches utilisées en Europe occidentale. Dans ce contexte, une

nouvelle recommandation a été formulée : celle d'étendre à la vaccination orale des carnivores sauvages les recommandations les plus strictes jusque là imposées à la vaccination orale du chien, en particulier l'obligation de tester les vaccins candidats sur des primates non humains et sur animaux immunocompromis. Les comptes rendus de cette réunion ont été publiés par la Fondation Mérieux.

L'O.M.S. a réuni à Genève les 14 et 15 juin 1993 la 4<sup>ème</sup> consultation sur l'immunisation des chiens contre la rage. Cette réunion a fait le point des études actuelles. Les recommandations émises à ce sujet rappellent la nécessité de procéder dans les pays de rage canine à des tests préliminaires ne mettant en jeu que des appâts placebo (non chargés en vaccin). Les tests conduits en Tunisie suivent cette procédure : des appâts placebo destinés à contenir le virus SAG2 ont fait l'objet d'essais de distribution sur des tas d'ordures d'une part et d'essais de distribution en porte-à-porte et en points fixes d'autre part. Les résultats ne sont pas encore totalement dépouillés. En chenil expérimental, le vaccin SAG2 est apparu très efficace pour protéger les chiens contre une épreuve virulente. Le virus SAD B19 a été utilisé en Turquie dans la rue puis sur des chiens en chenil, mais les résultats obtenus ne permettent pas d'études comparées.

Le 16 juin, l'O.M.S. a réuni à Genève un groupe d'experts qui ont réfléchi aux implications des recherches conduites sur le contrôle de la reproduction des carnivores. Dans les zones infectées par la rage ou d'autres zoonoses, la limitation de la reproduction peut être une mesure supplémentaire de contrôle efficace. Cependant, les experts ont recommandé que l'immunocontraception suive des règles de sécurité analogues à celles qui ont prévalu pour la mise au point et l'utilisation des vaccins antirabiques utilisés dans l'environnement. En particulier, toutes les méthodes employées devraient être réversibles, et, prenant en compte les transports internationaux volontaires ou non des agents transmissibles, il a été fortement recommandé que les vecteurs utilisés pour transmettre une immunité spécifique limitant les capacités reproductrices soient non transmissibles.

## BIBLIOGRAPHIE

- Artois M.- Enquête nationale sur la surveillance de la rage des chiroptères en France. BEMRAF, 1994, 24 (8), 4.
- Ata F.A., Tageldin M.H., Am Sumry H.S. and Al-Ismaïly S.I.- Rabies in the Sultanate of Oman. Vet. Rec., 1993 (january 16), 68-69.
- Aubert M.- Can vaccination validated by the titration of rabies antibodies in serum of cats and dogs be an alternative to quarantine measures ? Abstr. Hyg. Comm. Dis., 1993, 68, n°6, pp 1-22.
- De Angelis Cortes J., Rweyemamu M.M., Ito F.H., Umehara O., Medeiros Neto R.R., De Lucca-Neto D., Baltazar M.C., Vasconcellos S.A. and Vasconcellos M.E.P.- Immune response in cattle induced by inactivated rabies vaccine adjuvanted with aluminium hydroxide either alone or in combination with avridine. Rev. Sci. Tech. O.I.E., 1993, 12 (3), 941-955.
- De Martini J.C., Bickle H.M., Brodie S.J., HE B.X. and Esposito J. J.- Raccoon poxvirus rabies virus glycoprotein recombinant vaccine in sheep. Arch. Virol., 1993, 133, pp 211-222.
- Flamand A., Coulon P., Lafay F. and Tuffereau C.- Avirulent mutants of rabies virus and their use as live vaccine. Trends Microbiol., 1993, 1 (8), 317-320.
- Fu Z.F., Rupprecht C.E., Dietzschold B., Saikumar P., Niu H.S., Babka I., Wunner W.H. and Koprowski H.- Oral vaccination of raccoons (*Procyon lotor*) with baculovirus-expressed rabies virus glycoprotein. Vaccine, 1993, 11 (9), 925-928.
- Karmachi H., Haddad N. et Matter H.C.- Vaccination antirabique du chien par voie orale : II. Etude de l'acceptabilité de quatre types d'appâts chez des chiens à propriétaire en Tunisie. Maghreb Vét., 1993, 7, n°28, pp 29-31.
- Kulonen K. and Boldina I.- Differentiation of two rabies strains in Estonia with reference to recent finnish isolates. J. Wildl. Dis., 1993, 29, n°2, pp 209-213.
- Lacheretz A., Trilloux C., Dubourget Ph., Vialard J., Saint-Gerand A.L. et Prave M.- Immunité à médiation humorale chez des chats infectés par le virus de l'immunodéficience féline : réponses aux antigènes rage, parvovirus, herpesvirus et calicivirus. Rev. Méd. Vét., 1993, 144, 323-330.
- Linhart S.B., Creekmore T.E., Corn J.L., Whitney M.D., Snyder B.D. and Nettles V.F.- Evaluation of baits for oral rabies vaccination of mongooses : pilot field trials in Antigua, West Indies. J. Wildl. Dis., 1993, 29 (2), 290-294.
- Müller Th., Stöhr K., Loepelmann, Neubert A., Schuster P. und Karge E. (a) - Testung eines neuen Köders für die orale Immunisierung des Rotfuchses (*Vulpes vulpes*) gegen Tollwut. Berl. Münch. Tierärztl., 1993, 106, 41-46.
- Müller Th., Stöhr K., Teuffert J. und Stöhr P. (b) - Erfahrungen mit der Flugzeugausbringung von Ködern zur oralen Immunisierung der Füchse gegen Tollwut in Ostdeutschland. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr., 1993, 100 (5), 203-207.
- Nadin-Davis S.A., Casey G.A. and Wandeler A.- Identification of regional variants of the rabies virus within the Canadian province of Ontario. J. Gen. Virol., 1993, 94, 829-837.
- Organisation Mondiale de la Santé.- Extension de l'épizootie de rage chez les rats laveurs, 1992. Rel. Epidémiol. Hebd., 1993 (6), 36-37.
- Rabies cases Europe. Rabies Bull. Europe, 1993, n°4, p 19.
- Rupprecht C.E., Hanlon C.A., Niezgoda M., Buchanan J.R., Diehl D. and Koprowski H. 1993.- Recombinant rabies vaccines : efficacy assessment in free-ranging animals. Onderstepoort J. Vet. Res., 1993, 60, n°4, pp 463-468.

