

EPIDEMIOLOGIE ET LUTTE CONTRE LA RAGE EN FRANCE ET EN EUROPE

M. AUBERT [1]

RESUME : Les données récentes de l'épidémiologie de la rage en France et en Europe sont présentées et replacées dans leur contexte historique. La mise au point de la vaccination orale du renard contre la rage a permis d'obtenir une diminution très significative de son incidence, ou son élimination de grands territoires. Celle-ci n'empêche cependant pas les réinfections et son efficacité est remise en cause localement par l'augmentation des populations de renard.

ABSTRACT : The red fox (*Vulpes vulpes*) is the reservoir and vector of rabies in Western Europe. Field trials to vaccinate it with vaccine-baits dispatched in the fields were carried out in Switzerland since 1985. When repeated twice a year in Spring and Autumn, for at least two years successively, this method was proven to be more efficacious to eliminate rabies than the destruction of fox population by shooting or gassing.

Since 1986, the same technique was used and adapted in France with baits carrying various vaccines. By establishing an immunological barrier from the English channel to the national border with Switzerland more than 630 km long and 35 to 80 km wide, the advance of the disease towards south was stopped. During the following years, the vaccination plan has been extended to cover the whole contaminated area in France (at most : 141 700 km²). From 1989 to the 1995, the rabies incidence has been decreased by 99 p. cent. Elimination of rabies in France is now depending on the treatment of the disease in the neighbouring countries.

At least, 13 other European countries are vaccinating foxes against rabies. Currently over 14 million vaccine baits are dropped annually from aeroplanes or distributed by hunters. As a result of oral immunisation there has been a sharp decrease in the number of rabies cases in animals in Western Europe. A complete elimination of rabies has been achieved over large areas, where vaccination is no longer needed.

Summing up the results of oral vaccination programs carried out in Europe, it appears that reinfections have occurred due to various causes : budgetary restrictions limiting either the number of campaigns or the size of the possible vaccination zones and also cross-border contamination. Today the clearing of the western European peninsula from east appears technically possible but the increase of fox population, and the cost of these operations are new challenge to tackled.



I - INTRODUCTION

Au mois de mars 1968, la rage du renard a pénétré en France par la frontière nord-est après s'être développée pendant les années précédentes dans les autres pays d'Europe. Celle-ci a progressé en France de proche en proche au rythme de 30 à 40 km par an. Les obstacles ou au contraire les fils conducteurs de l'enzootie étaient ceux qui limitent ou favorisent physiquement les déplacements des

renards : fleuves ou canaux. De nombreux cours d'eau perpendiculaires à la direction générale de progression de l'enzootie ont successivement joué le rôle d'obstacles : le Rhin, la Moselle, la Meuse, l'Yonne etc. L'incidence annuelle n'a cessé d'augmenter, en même temps qu'augmentait la surface contaminée.

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

Dès le début, cette rage a révélé son caractère original par rapport à la rage "des rues" des temps Pastoriens ou rage citadine toujours présente dans les pays pauvres où le chien est le principal vecteur de la maladie. Cette fois c'était le renard qui apparaissait comme le principal vecteur. Les premiers cas diagnostiqués dans une région nouvellement envahie appartenaient à cette espèce, les autres espèces sauvages et domestiques n'étant touchées qu'ensuite. Inversement, le reflux (temporaire) de la maladie était toujours précédé localement d'une mortalité considérable des renards. La proportion des diverses espèces atteintes est donnée par le tableau I. Parmi les espèces domestiques,

ce n'est pas le chien qui est le plus fréquemment touché, mais les herbivores domestiques qui sont mis au parc pendant une grande partie de l'année (bovins, ovins) et les chats qui divaguent. Plus que les chiens, ces espèces domestiques ont davantage d'occasions de rencontrer des renards [1]. Mais l'incidence de la rage chez les différentes espèces dépend aussi de leur sensibilité propre à la souche virale véhiculée par le renard, ainsi que de leur comportement vis-à-vis des animaux vecteurs : ainsi les chevaux généralement plus curieux et agressifs vis-à-vis des canidés que les bovins sont en proportion beaucoup plus fréquemment atteints [2].

TABLEAU I

Nombre de cas de rage diagnostiqués en France de mars 1968 à décembre 1995 inclus

Proportion des différentes espèces atteintes sur le total des cas.

(Source : Bulletin épidémiologique mensuel de la rage animale en France, 1995, 25, n°12).

		NOMBRE DE DIAGNOSTICS POSITIFS	POURCENTAGE DE L'ESPECE SUR LE TOTAL DES CAS
Espèces sauvages	renards	38 498	77,4
	blaireaux	552	1,1
	chevreuils	329	0,7
	autres sauvages	908	1,8
Espèces domestiques	chiens	1 069	2,1
	chats	1 807	3,6
	bovins	3 676	7,4
	ovins, caprins	2 434	4,9
	chevaux	443	0,9
	autres domestiques	31	0,1
Total toutes espèces		49 747	100

II - LA RAGE VULPINE EN FRANCE

A. RAPPEL DE LA CHRONOLOGIE

La figure 1 décrit l'incidence trimestrielle de la rage de 1968 à 1995, et les figures 2 et 3 indiquent les limites atteintes par le front chaque année.

De 1968 à 1974, la progression du front a été continue alors que le nombre de cas de rage augmentait de manière exponentielle. Par une action concertée des pouvoirs publics, une limitation des populations de renard était organisée en même temps que la prévention au niveau des animaux domestiques et de l'Homme. Les premiers acteurs de ces actions de prévention furent les Services vétérinaires chargés de collecter les animaux suspects et de les adresser aux laboratoires de diagnostic. L'administration vétérinaire a organisé et encouragé la destruction des renards par empoisonnement, gazage des terriers à la chloropicrine, tir

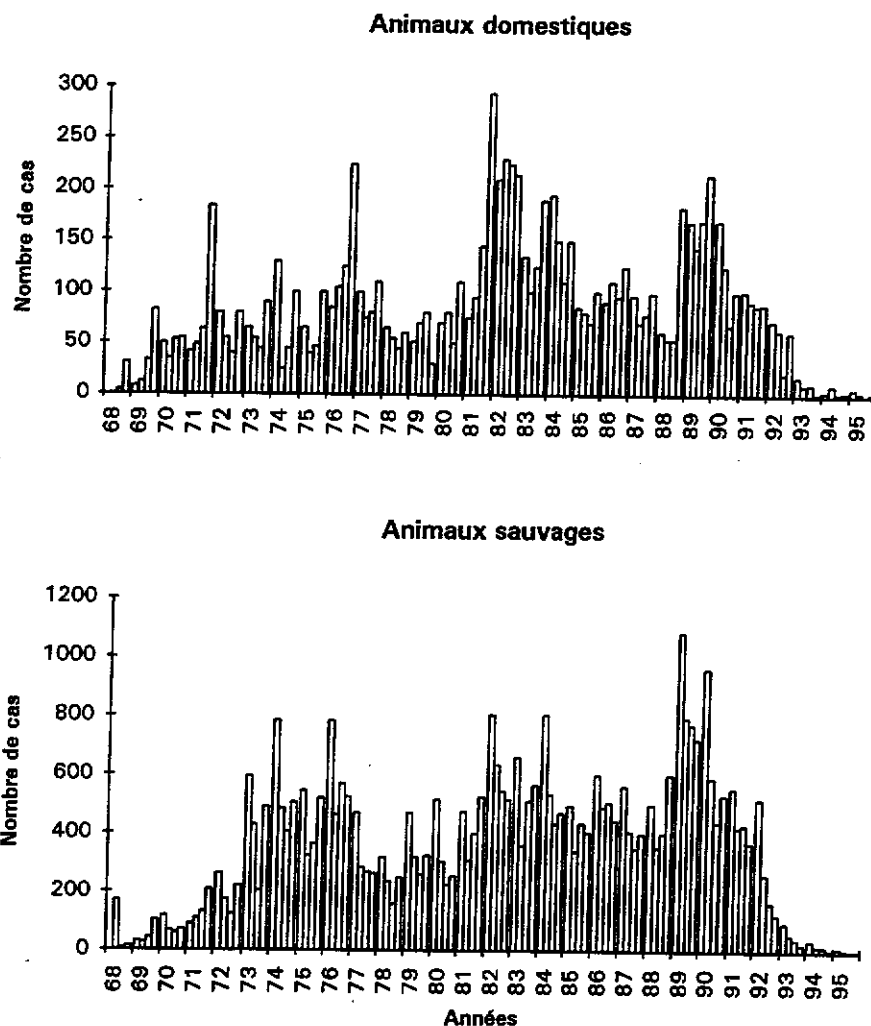
au fusil. Globalement cette stratégie ne réussit pas à arrêter la progression de la maladie. La prévention de la rage chez les animaux domestiques par la vaccination préventive fut plus efficace. Le nombre de cas de rage bovine qui suivait depuis 1968 le même accroissement que celui des cas de rage des renards, se mit à diminuer de manière très significative en 1972 grâce à la vaccination (figure 4).

En 1975, l'épidémiologie de la rage amorça deux changements importants. Le premier fut que dans les zones envahies depuis quelques années, on assistait à l'installation d'un cycle enzootique pluriannuel, avec alternance de périodes de forte puis de faible incidence succédant à de fortes diminutions démographiques des renards. Le second changement, plus spectaculaire, fut que le front dont l'avancée paraissait inexorable, marquait le pas ou même reculait en certains points.

FIGURE 1

Evolution de la rage animale en France. Statistiques trimestrielles de 1968
(date de l'arrivée en France de la rage vulpine) à 1995

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



Ce ralentissement pouvait être interprété de nombreuses manières : la rage était-elle arrivée dans des zones où les densités de renards étaient moindres ? Les populations de renards avaient-elles diminué pour des causes extérieures à la rage (variations climatiques entraînant une diminution de la densité des proies) ? La lutte préventive contre la rage par la destruction des renards en avant du front portait-elle ses fruits ? Le virus de la rage avait-il changé ? Ou encore les renards avaient-ils appris efficacement à se méfier de leurs congénères malades ? Aucune de ces hypothèses n'était vérifiable. Certaines étaient même infirmées puisque certaines zones où la rage tardait à pénétrer étaient densément peuplées en renards. Quoiqu'il en soit, aucune de ces hypothèses ne semblait expliquer partout et à elle-seule le ralentissement de l'avancée du front de rage. Ces questions furent à l'origine de nombreuses recherches sur la

démographie [3] et l'éthologie du renard en zone de rage [4] [5] et sur l'évolution du virus de la rage lui-même, qui se révélait plus changeant qu'on ne l'avait cru jusqu'alors [6].

En 1977, pour des raisons d'économie, les prélèvements d'animaux sauvages adressés au laboratoire furent moins nombreux. A partir de cette année l'évolution de la rage chez les animaux sauvages fut connue avec moins de précision. Mais les prélèvements d'animaux domestiques ont continué à nous fournir une image assez fidèle de cette évolution, au moins pour ce qui concerne la contamination de zones non encore infectées. En effet, là où la rage était installée de longue date, le public ne ressentait pas le besoin de nous adresser pour analyse des animaux suspects : le fait que la rage fut présente n'était pas à redémontrer.

FIGURE 2

Rage animale en France de 1968 à 1990.

Pour plus de clarté les intervalles de temps retenus sont inégaux : ce qui rend plus apparent le fait que la vitesse de progression de la maladie fut très rapide au cours des premières années.

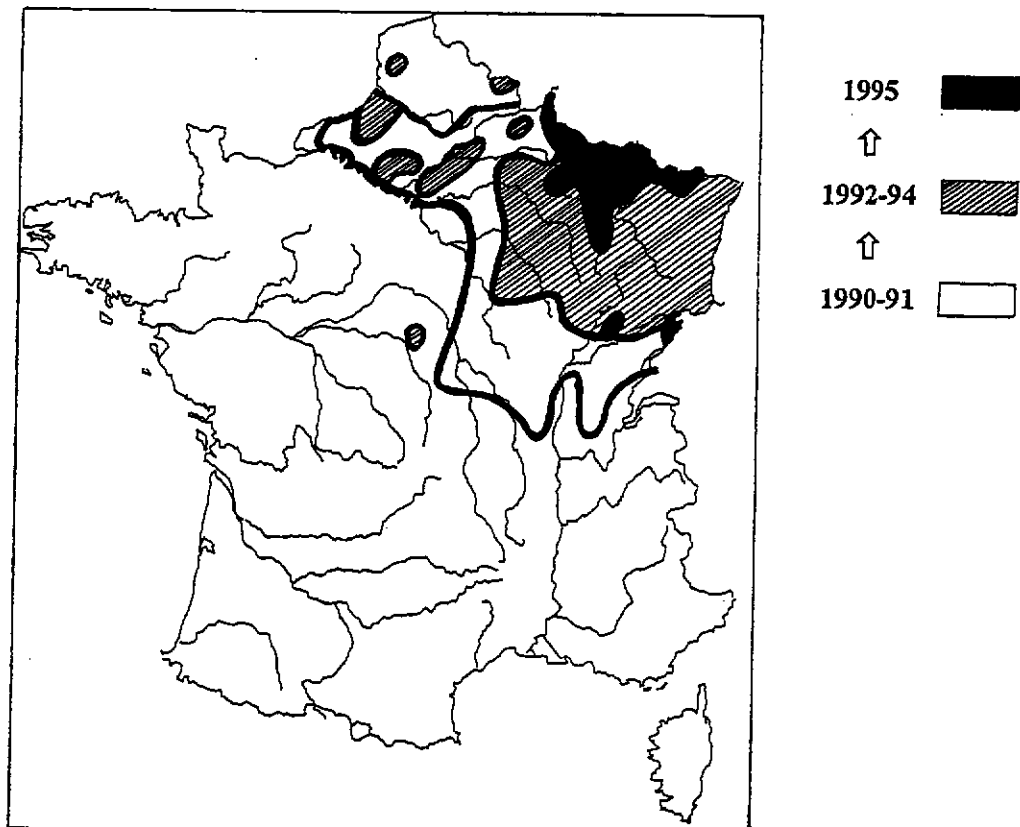
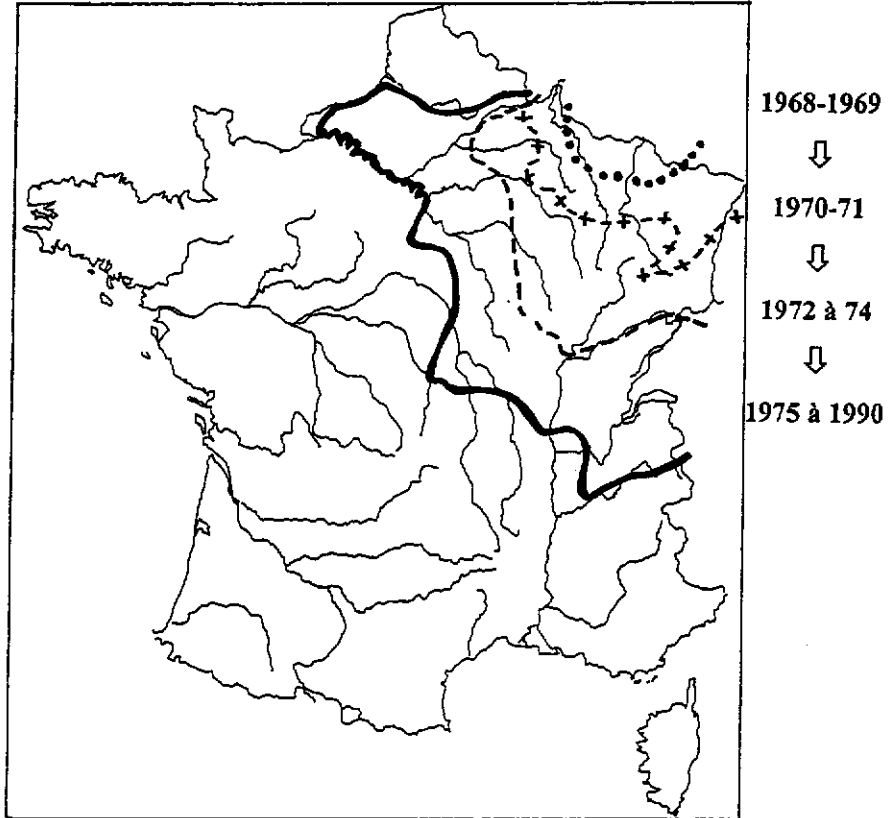


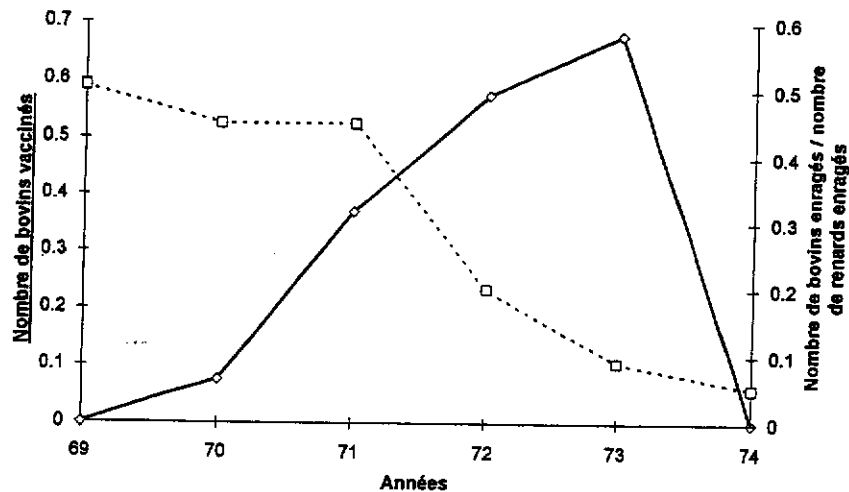
FIGURE 3

Rage animale en France de 1990 à 1995.

Le recul de la maladie est le résultat des opérations de vaccination orale des renards.

FIGURE 4

Evolution annuelle comparée de l'incidence de la rage bovine relative à l'incidence de la rage vulpine et du nombre des bovins vaccinés en France au début de l'enzootie de rage



Après une période de récession de 4 ans, une nouvelle flambée est apparue en 1981 qui ne s'est pas traduite par une avancée spectaculaire de la rage sur le terrain mais par une reviviscence de foyers anciens. Jusqu'en 1986, le front de rage a subi des pulsations : avançant de quelques kilomètres en certains endroits (la région parisienne a été atteinte en 1984) et reculant ailleurs, sans que le total des surfaces contaminées ne s'en trouve grandement changé. Dans les régions contaminées, les efforts de prophylaxie engagés continuaient à produire des résultats encourageants et décevants à la fois. Encourageants car aucune mort humaine due à la contamination par un animal enrégé n'était à déplorer en France [7] [8] [9] [10] [11] [12] [14] (figure 5). Ce succès ne doit pas être sous-estimé car ce ne fut pas le cas dans d'autres pays d'Europe occidentale (Allemagne, Suisse entre autres). Mais résultats décevants aussi, car les pratiques de limitation des populations de renards ne parvenaient pas à libérer les territoires contaminés.

En Suisse, un procédé de vaccination par appâts vaccinaux fut utilisé pour la première fois sur le terrain par STECK et son équipe en 1978 [14]. En France, bien que nous ayons développé des recherches sur ce procédé dès 1972 sur renards en station expérimentale [15], nous pensions qu'il était prématuré de démarrer son application en pleine nature : - pour des raisons de sécurité d'abord : les souches vaccinales utilisées alors étaient encore pathogènes pour les rongeurs sauvages, - pour des raisons de coût ensuite : le prix d'un tel procédé était très élevé et son efficacité n'avait pas encore été démontrée sur les renards en liberté. Il nous apparaissait donc nécessaire de poursuivre des recherches pour la sélection de souches moins virulentes : mutants

thermosensibles (les résultats furent décevants) [16], mutants apathogènes, [17] puis vaccins issus du génie génétique [18] [19] [20].

B. LA VACCINATION ORALE DES RENARDS

A l'époque où seules les souches virales rabiques atténuées par des moyens classiques étaient disponibles, ce fut l'avènement de la technique des anticorps monoclonaux qui constitua enfin un moyen de distinguer celles-ci des souches naturelles de rage. Il était dès lors théoriquement possible d'identifier une enzootie d'origine vaccinale. Ceci leva les réticences de l'OMS pour une application large de la vaccination sur le terrain. Les premières opérations de vaccination des renards sur le terrain en France débutèrent en 1986. Elles furent entreprises le long des frontières Belge et Luxembourgeoise afin d'appuyer les opérations conduites par nos voisins. Ces opérations furent poursuivies dans cette région jusqu'en 1989. Mais les résultats en furent décevants, en partie par suite de réenvahissement des zones vaccinées à partir de la Belgique recontaminée, mais aussi parce que les surfaces étaient trop réduites. En revanche, la vaccination entreprise en Haute-Savoie, appuyée sur la Suisse libéra ce département de la rage dès 1989. Il apparaissait donc tout indiqué d'organiser les plans de vaccination plus ambitieux en respectant scrupuleusement quelques règles dictées par l'expérience acquise et nos connaissances sur la biologie du renard.

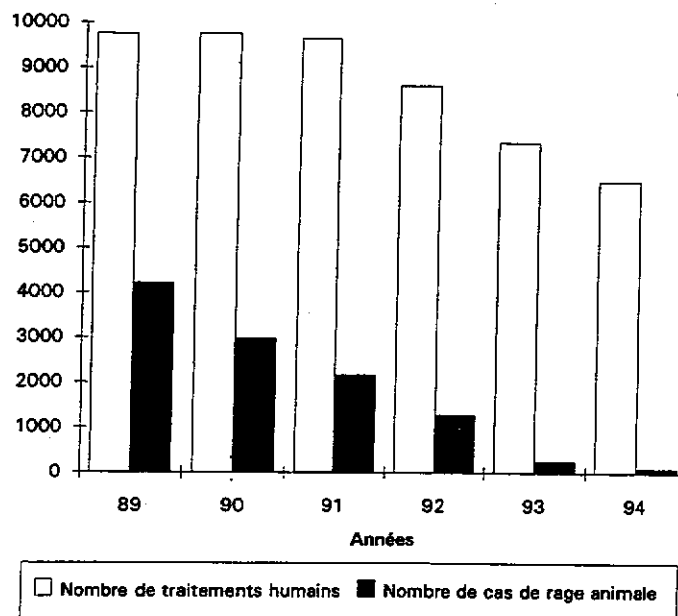
FIGURE 5

Evolution annuelle des traitements humains contre la rage en France.

Ce nombre diminue beaucoup moins vite que celui des cas de rage animale. De 1989 à 1993 les cas de rage animale ont été divisés par 16, alors que les traitements humains n'ont été divisés que par 1,3. Il existe au moins trois raisons à cela.

- La première raison tient au fait que les traitements humains sont initiés avant que ne soit connu le résultat du diagnostic pratiqué sur l'animal mordeur. Ce traitement n'est d'ailleurs pas toujours interrompu lorsque ce diagnostic est négatif.
- D'autre part plus de 60 p. cent des traitements ont été prescrits parce que les chiens et les chats ont été considérés comme "disparus"... ce qui signifie souvent que les propriétaires ont refusé de se soumettre à la réglementation.
- La troisième raison est le doute que peuvent avoir certains médecins vaccinateurs sur la localisation géographique de l'enzootie : seulement deux traitements sur trois sont prescrits dans des départements officiellement déclarés infectés. Assez paradoxalement, certains départements libres de rage depuis cinq ans et très éloignés du front de rage comptent plus de patients traités que la moyenne des départements contaminés.

(Graphiques et commentaires interprétés à partir de [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13]).



Les méthodes de vaccination mises en œuvre pour la première fois par STECK et ses collaborateurs en Suisse, consistaient à répartir des appâts vaccinaux sur le terrain à raison de 15 à 20/km², au printemps et à l'automne pendant au moins deux ans, en s'appuyant sur les barrières naturelles (cours d'eau, falaises) ou artificielles (canaux, routes à grande circulation, autoroute, voie de chemin de fer) afin de limiter la pénétration de renards à partir des zones voisines non vaccinées [14]. Les zones vaccinées et libérées de la rage après plusieurs campagnes (trois au minimum) doivent être protégées contre une nouvelle pénétration de renards enrégés par la vaccination d'un cordon sanitaire d'au moins 30 km de large. En effet, le renouvellement des populations de renards est très rapide (le taux annuel de mortalité est de l'ordre de 50 p. cent). Après l'arrêt de la vaccination, le pourcentage des renards vaccinés décroît donc très vite. A ces règles adoptées ensuite par les autres équipes européennes nous avons ajouté trois règles supplémentaires : - couvrir d'emblée des surfaces très étendues d'un seul tenant, - limiter l'interface entre zone contaminée et zones traitées, en privilégiant pour ces dernières un tracé massif - s'appuyer sur des territoires

non contaminés, en l'occurrence la moitié sud-ouest de la France.

Le système d'encouragement à la destruction des renards (prime à la queue de renard) a été totalement supprimé en 1990. La totalité des moyens financiers engagés pour la lutte contre la rage a alors été employée à la vaccination des renards afin d'augmenter la surface vaccinée (figure 8).

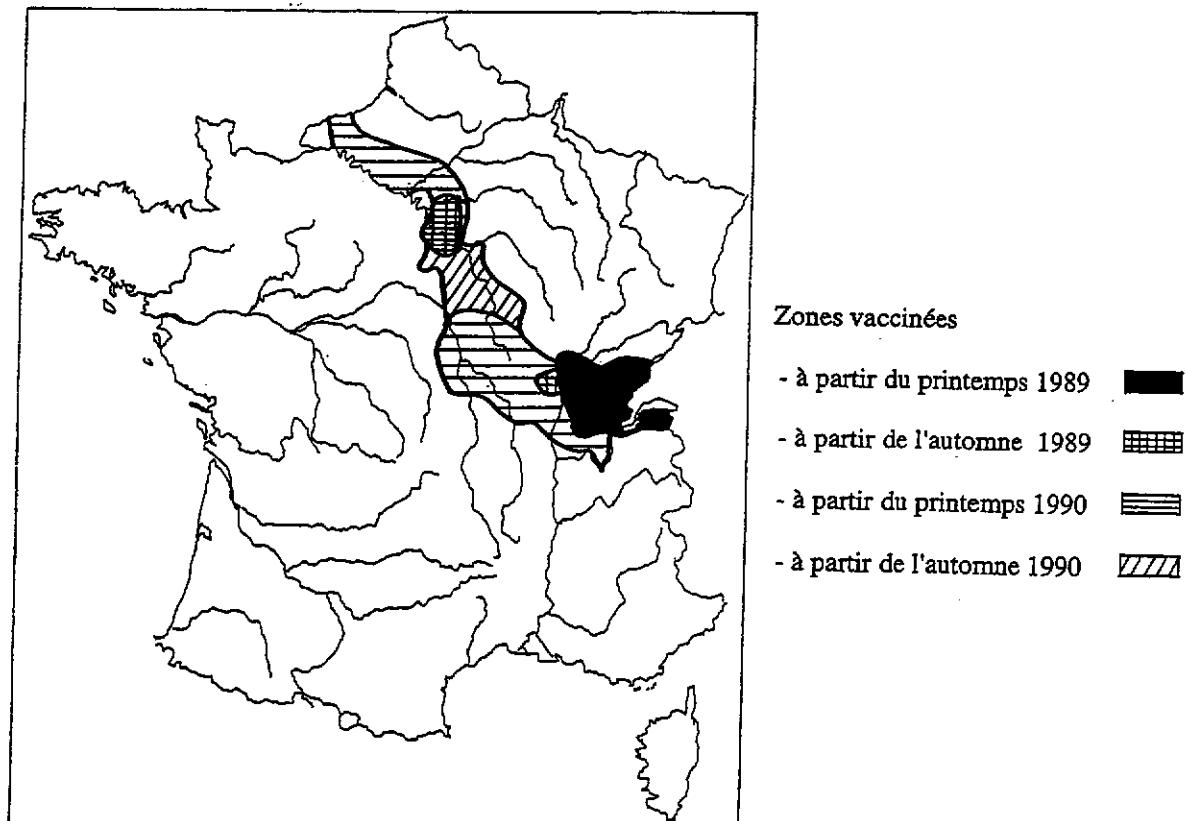
Mais cet effet était encore insuffisant puisqu'en 1989 et 1990 le nombre des cas de rage enregistrés chez les animaux sauvages atteignit des records sans précédent. Ces maximums correspondaient au cycle pluriannuel de 7 ans déjà observé. Il apparaissait aussi que la clémence des hivers 1988-89 et 1989-90 avait permis simultanément une survie importante des renards qui non seulement n'avaient pas eu à subir les atteintes directes du froid, mais avaient aussi bénéficié de l'abondance de rongeurs même au printemps, période habituellement déficitaire en proies. Ces concours de circonstances se sont traduits par une avancée importante du front au nord de Paris jusqu'à la Manche, et dans le Centre par le franchissement de fleuves qui avaient jusqu'alors constitué des barrières naturelles : la Seine, la Loire et l'Allier. Le long de notre frontière avec la Belgique,

les efforts de vaccination entrepris depuis 1986 étaient annihilés par un redémarrage de l'enzootie en Belgique (par manque de crédit, la vaccination n'avait pu y être organisée au printemps 1988). Ces événements graves ont motivé en 1990 un changement de stratégie. Toute opération de vaccination fut stoppée en Lorraine et les moyens dégagés étaient redéployés de manière à commencer à constituer

une barrière immunitaire continue de la Manche à la frontière Suisse et au Rhin, afin de protéger le sud-ouest de la France. Cette barrière fut terminée à l'automne 1990 et couvrait 54 792 km², soit près de 41 p. cent de la zone contaminée (figure 6). La figure 7 illustre l'évolution de la rage dans la zone couverte par cette barrière immunitaire : la vague de rage vint s'y briser au printemps 1990.

FIGURE 6

Barrière immunitaire : zones vaccinées successivement à partir du printemps 1989



Bien entendu, après la flambée épizootique de 1989 entraînant une mortalité massive des renards, il était normal d'attendre une diminution spontanée du nombre des cas de rage mais la diminution enregistrée dans la zone vaccinée fut beaucoup plus prononcée que là où aucune vaccination n'était encore entreprise. Avec le recul, à en juger par l'avancée très rapide de la rage dans le nord du pays où aucun plan de vaccination n'avait pu être organisé, on est en droit de conclure que le tableau de la rage en France aurait été bien sombre si cette barrière immunitaire n'avait pas été établie.

Il s'agissait ensuite d'étendre progressivement vers le nord-est les zones vaccinées jusqu'à atteindre les frontières de l'est. Mais pour répondre à l'exigence d'une étroite collaboration avec les pays voisins, nous fûmes conduits à nous départir quelque peu de nos règles de conduite et avons étiré la bande vaccinée de manière à couvrir les frontières belge et luxembourgeoise. La totalité de la zone

contaminée a été couverte à l'automne 1992. Cette année-là, les traitements conduits à l'automne et au printemps ont totalisé 192 418 km². Au fur et à mesure de l'élimination de la rage des zones traitées, cette surface a diminué en conséquence (figure 8).

L'effet bénéfique de la vaccination était indubitable : le nombre de cas était en diminution de 80 p. cent dès la première année partout où l'on vaccinait. Mais jusqu'en 1989, les surfaces vaccinées restant réduites par rapport à l'ensemble de la zone atteinte, le bilan global ne rendait pas encore compte des progrès enregistrés. 1989 fut "l'année terrible" - le nombre de cas (4 213) fut le plus élevé jamais enregistré. L'année suivante, le nombre de cas fut en diminution de 29 p. cent, et depuis, d'année en année se sont succédées des diminutions aussi spectaculaires : 27 p. cent en 91, 41 p. cent en 92, 80 p. cent en 93, 65 p. cent en 94 et 60 p. cent en 95 (figure 9) [21], [22], [23], [24], [25].

FIGURE 7

Evolution de la rage dans la zone où a été progressivement installée la barrière immunitaire
 La barrière immunitaire commencée au printemps 1989 a été achevée à l'automne 1990. La vague de rage qui avait déjà commencé à pénétrer dans cette zone a été brisée après la vaccination de l'automne 1989 et s'y est progressivement éteinte.

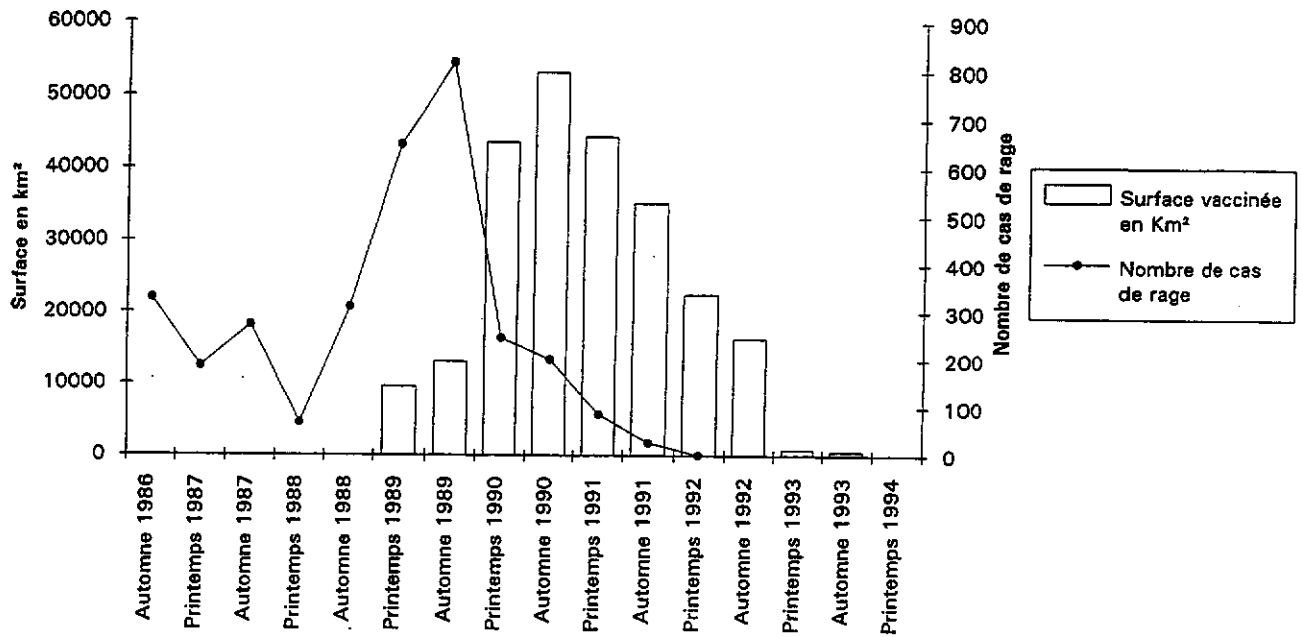


FIGURE 8

Surface des traitements vaccinaux de 1986 à 1995. Données saisonnières (printemps et automne)

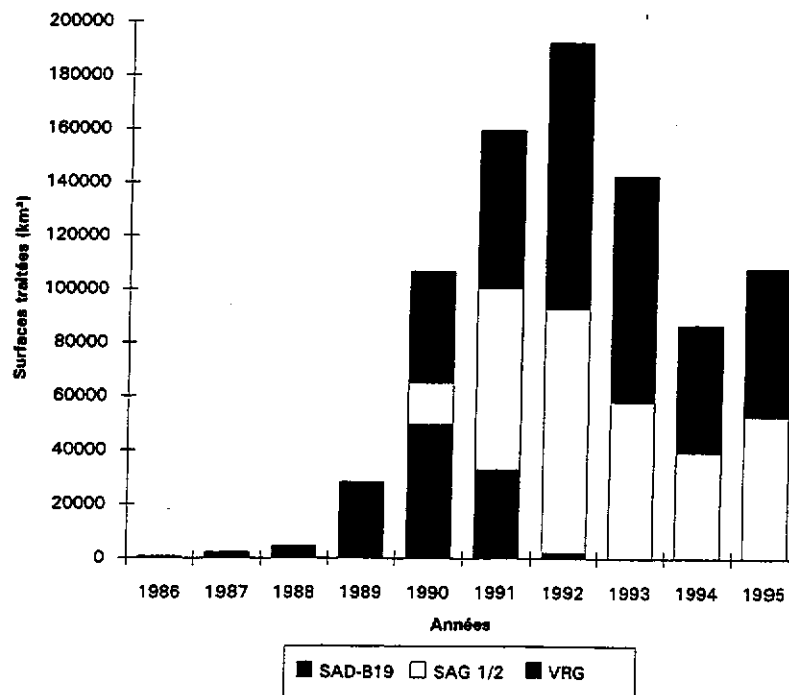
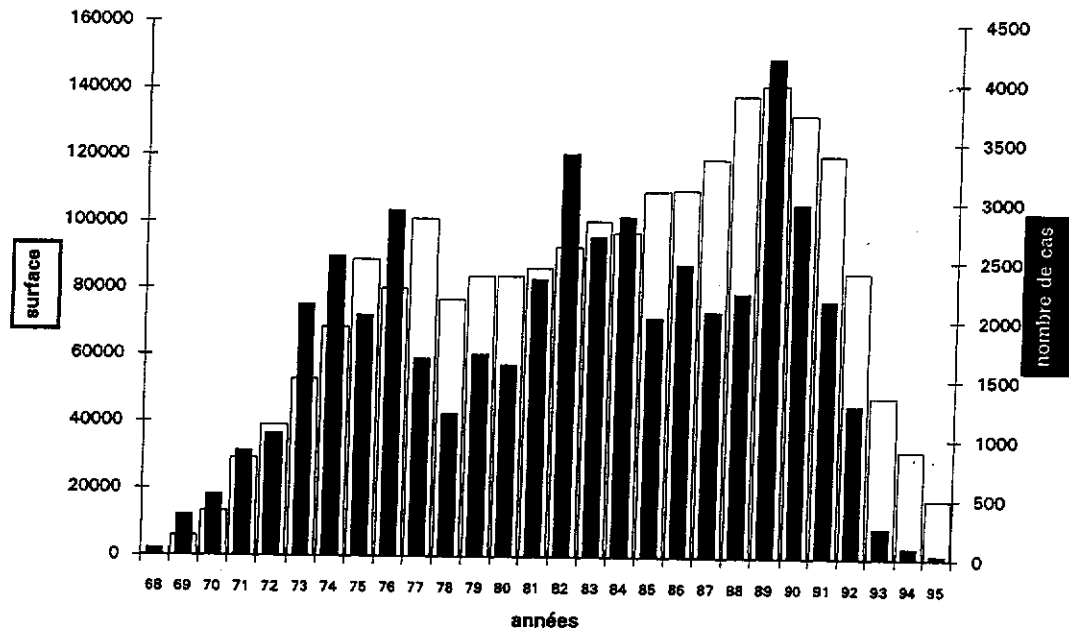


FIGURE 9

Evolution de la rage animale en France de 1968 à 1995. Statistiques annuelles

- surface contaminée (échelle verticale de gauche rectangles blancs),
- nombre de cas de rage toutes espèces réunies (échelle verticale de droite, rectangles noirs).



C. LA SITUATION ACTUELLE

Depuis six ans donc, notre bilan annuel peut être répété à peu près dans les mêmes termes aussi satisfaisants. Dans cet intervalle, l'incidence de la rage a diminué de 98 p. cent. Mais depuis l'année 1995, il existe une nuance qui tempère notre optimisme : la diminution d'incidence est moins forte que celle que nous enregistrions l'année précédente et surtout, la situation chez nos voisins immédiats est peu rassurante. De la Suisse à la Belgique, la rage subsiste à toutes nos frontières (figure 10). Si l'évolution de l'incidence est décroissante en Suisse, et sur la rive droite du Rhin, en revanche en Sarre et en Belgique le nombre de cas augmente chaque année. Deux cas seulement étaient enregistrés en 1993 en Belgique, contre 61 en 1994 et 213 en 1995 ; en Sarre, ces chiffres sont respectivement de 22, 282 et 178. Il n'est donc pas étonnant qu'après avoir obtenu l'assainissement du nord de la Lorraine en juillet 1993, nous ayons vu celle-ci de nouveau infectée par le nord en 1994. De 1994 à 1995, le nombre de cas de rage enregistrés en Moselle est passé de 3 à 15. Comme en 1968, la rage a remonté la vallée de la Moselle. C'est un peu comme si le

scénario des années 1968-1970 se déroulait une nouvelle fois.

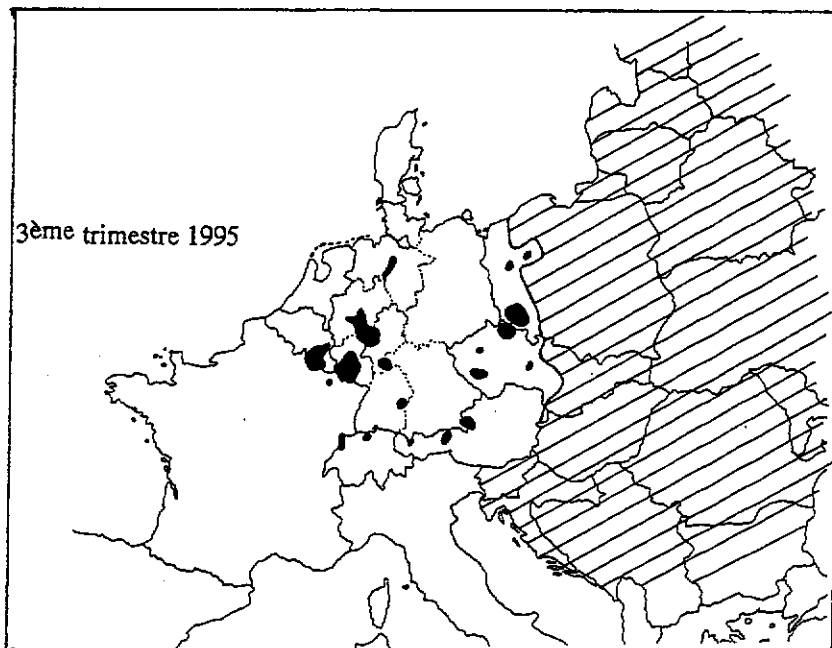
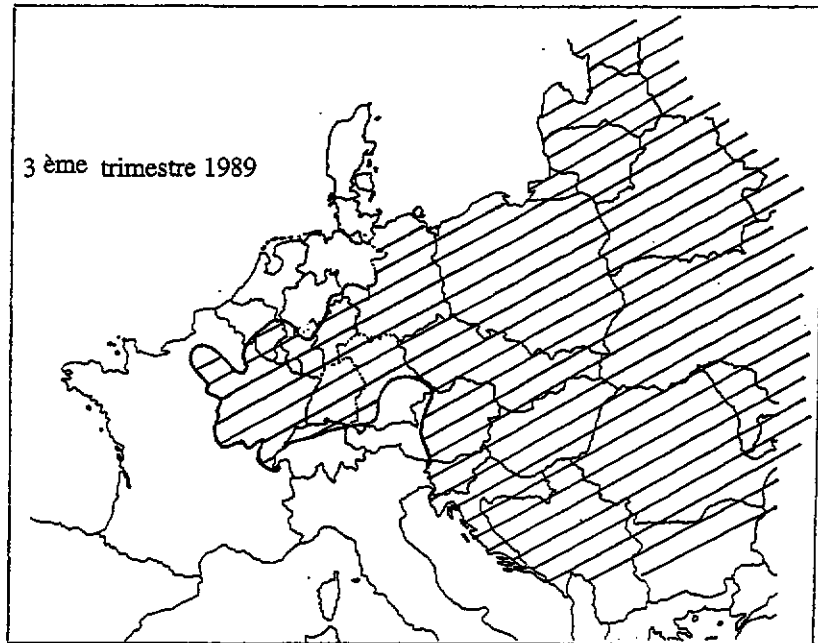
En revanche, rien n'indique que la rage ait réellement disparu un jour du département des Ardennes : nous partageons avec nos collègues belges un foyer à cheval sur la frontière. L'extension de ce foyer vers le nord en Belgique a provoqué la réinfection de la région de Givet en janvier 1995.

Les départements des Vosges, de Meurthe-et-Moselle et de la Meuse restent infectés mais le nombre des cas enregistrés y est en diminution. La persistance de ce foyer intérieur démontre, s'il en était besoin, qu'il serait faux de croire que l'évolution de la rage dans notre pays ne dépend aujourd'hui que de son évolution chez ses voisins immédiats. La situation observée dans le massif du Jura (département du Doubs, Territoire de Belfort) et au sud du Haut-Rhin évolue favorablement, mais la rage y est toujours présente. L'amélioration la plus sensible a été obtenue à l'ouest de la zone infectée en 1994 et 1995 : aucun cas de rage n'a été enregistré dans la Mame et aucun en Haute-Mame en 1995.

FIGURE 10

**Carte de répartition des cas cumulés de rage enregistrés au cours du 3^{ème} trimestre de l'année 1989
et de l'année 1995**

Seuls les cas de rage terrestres à l'exclusion des cas de rage des chauves-souris sont répertoriés
(d'après Rabies Bulletin Europe - Tübingen) [34].



D. SAVOIR OU EST LA RAGE : PREMIERE CONDITION DU SUCCES

Partout la vigilance s'impose. Ainsi le 10 novembre 1994 des particuliers trouvaient un renard mort sur la commune de Méru située à 25 km au sud de Beauvais. Ce renard était mort de rage à plus de 200 km des zones infectées les plus proches. Le dernier cas précédemment enregistré remontait à deux ans et cinq mois. Des résurgences presque aussi tardives ont déjà été observées en Allemagne. Elles soulignent le fait qu'il faut se garder de conclure trop vite à la disparition de la rage de territoires apparemment libérés. Dans de telles circonstances, il faut intervenir très vite afin de ne pas laisser la maladie gagner des populations de renards particulièrement réceptives puisqu'elles ne sont plus vaccinées. Quinze jours après la survenue de ce cas, la commune contaminée et les communes avoisinantes (2 445 km² au total) étaient vaccinées. Jusqu'à présent (25 avril 1996) aucun autre cas n'y a été signalé.

La vaccination orale des renards se révèle particulièrement efficace, mais elle est trop coûteuse pour être employée

sans discernement : c'est le suivi de la rage sur le terrain qui permet de définir le choix des zones à vacciner. Tant que la rage subsiste, la vaccination doit être poursuivie. Après le signalement du dernier cas, elle doit être maintenue pendant 3 campagnes (1 an et demi). Mais par la suite, il faut maintenir une surveillance attentive. En priorité, tout animal qui présente un comportement anormal doit être apporté à la Direction départementale des Services vétérinaires. Les renards tués sur route sont aussi des renards suspects, ils ne sont pas à négliger.

Pour que la levée d'arrêté d'infection d'un département puisse être proposée, il ne suffit pas qu'aucun cas de rage n'y ait été enregistré pendant 3 ans, et que ce département ne soit pas menacé à ses frontières, il faut aussi qu'un nombre suffisant de prélèvements ait été envoyé au laboratoire pendant cette période. L'OMS conseille un minimum de 8 renards/100 km² et par an. En France, nous avons atteint seulement 5,5 animaux/100 km² en 1995. Nous ne pouvons donc prétendre bien connaître la situation réelle du terrain. Sans cette connaissance nous ne pourrions vaincre la maladie.

III - LA VACCINATION EN EUROPE

Les premiers essais de distribution d'appâts vaccinaux sur le terrain furent réalisés sur une île du Rhône de 10 ha près de la ville de Soleure en Suisse. Après une dépose d'appâts à forte densité, 760 rongeurs sauvages furent piégés et soumis à des examens virologiques : aucun d'entre eux ne fut trouvé porteur du virus de la rage ou d'un virus apparenté [26]. A la suite de cet essai, Steck et ses collaborateurs [14] tentèrent de barrer l'avancée de la rage dans la haute vallée du Rhône en amont du lac de Genève et qui constitue le canton du Valais. Tablant sur le fait qu'au-dessus de 1 500 m les renards deviennent rares, ils ont établi une barrière immunitaire reliant les 2 chaînes enserrant la vallée : cette barrière avait à l'origine 60 km de long sur 8 km de large. Les appâts étaient constitués de têtes de poules, portant agrafée sous la peau une ampoule de plastique contenant 1,8 ml de solution de virus atténué (souche SAD) et de la tétracycline utilisée comme marqueur de prise. La vaccination fut répétée au cours du printemps et de l'automne les années suivantes et cette barrière ne fut pas traversée, mais contournée par le haut de la vallée. Une vaccination locale nettoya la zone. Il était démontré pour la première fois sur le terrain qu'il était possible de prévenir, mais aussi d'éliminer la rage dans des régions où elle s'était introduite. Forts de ce premier succès, les Suisses utilisèrent les avantages apportés par le relief alpin, les lacs et les torrents qui constituent autant de barrières isolant de manière assez efficace des compartiments qu'ils vaccinèrent successivement. En 1985, la majeure partie du pays fut indemne à l'exception des régions frontalières de l'Allemagne et de la France.

En Allemagne, les "länder" de Bavière, de Bade-Wurtemberg et de Hesse débutèrent leurs premières campagnes de

vaccination au printemps 1983. En 1987, tous les autres "länder" de l'Allemagne Fédérale d'alors vaccinaient. L'Italie commença en 1984 des campagnes au nord de la province de Brescia, puis l'année suivante dans les provinces de Trente et de Bolzano, où la rage fut éliminée après une à trois campagnes. Comme la France, l'Autriche démarra ses premières campagnes en 1986, de même que la Belgique et le Luxembourg.

En 1988, la rage réapparut en Finlande à partir de la Russie : son vecteur principal n'était pas le renard mais le chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*). L'automne suivant, les foyers furent traités avec l'appât SAD-B19. Cette campagne unique fut suffisante pour éliminer cette forme de rage (bien que l'appât développé l'avait été initialement pour le renard). Jusqu'en 1993 cependant, plusieurs autres campagnes ont été organisées en Finlande le long de la frontière russe à titre de protection.

La République Tchèque ne pouvait se permettre financièrement d'importer des vaccins industriels d'Europe occidentale. Les Docteurs Matouch et Dedek ont alors développé une production locale utilisant le virus SAD-Bem, et un appât national, utilisé sur le terrain avec de bons résultats depuis l'automne 1992.

Depuis l'automne 1989, la Communauté Européenne subventionne les plans de vaccination à hauteur de 50 p. cent à condition que ces plans s'intègrent dans un programme de collaboration transfrontalière. Pour protéger la Communauté elle-même, ces aides financières ont été étendues à une bande de 100 km à l'extérieur des Etats membres situés les plus à l'est. Ces aides ont permis à la Hongrie et la Slovaquie en 1992, à la Pologne en 1993 de

démarrer leurs premières campagnes. La Hongrie et la Slovaquie ont depuis étendu cette vaccination plus à l'est de leur territoire.

L'examen des résultats des programmes de vaccination conduits en Europe révèle qu'après une phase de succès rapides, des réinfections de zones apparemment libérées se sont produites pour des causes variées : la surface couverte par les traitements a pu être trop réduite, ou par souci d'économie les traitements n'ont pas été poursuivis pendant suffisamment longtemps. Plus généralement, c'est l'impossibilité de synchroniser les opérations qui est responsable des réinfections transfrontalières. L'exemple le plus frappant est le contraste entre la situation épidémiologique qui prévaut aujourd'hui dans les nouveaux "länder" allemands (territoires de l'ancienne République Démocratique Allemande) et celle de l'ancienne République Fédérale. Après la réunification de l'Allemagne (en octobre 1990) tous les nouveaux "länder" ont été vaccinés d'un seul bloc : ils sont aujourd'hui pratiquement libres de rage, alors que des anciens "länder", qui avaient entrepris des campagnes beaucoup plus tôt (dès 1983 pour certains), mais sans stratégie d'ensemble, sont toujours infectés.

La vaccination des renards a pour premier résultat de diminuer l'incidence de la maladie, et s'ajoutant à d'autres causes, la densité des renards augmente. Si la maladie n'est pas localement éliminée, ou si elle est réintroduite à partir d'un pays voisin, l'épizootie retrouve une nouvelle dynamique. Le schéma idéal qui consistait à imaginer que la rage puisse être éliminée progressivement d'ouest en est au fur et à mesure que les pays participeraient au plan européen de vaccination souffre donc de quelques exceptions notables. Cependant, les progrès enregistrés sont indéniables. Si l'on se réfère aux dernières statistiques européennes publiées (3^{ème} trimestre 1995), 5473 cas de rage ont été enregistrés pendant les trois premiers trimestres 1995 - soit environ 2,5 fois moins que le nombre enregistré pendant la même période 5 années auparavant (figure 10). Ce rapport est très certainement sous-estimé puisque dans l'intervalle le suivi épidémiologique a été amélioré dans de nombreux pays. A terme, il est raisonnable d'espérer que le mouvement amorcé sera poursuivi : les connaissances scientifiques et l'état des techniques le permettent, la réussite tient davantage à des questions de financement et d'organisation.

IV - LES VACCINS

A l'exception de la Suisse, jusqu'en 1988 tous les pays qui vaccinaient, utilisaient l'appât préparé industriellement en Allemagne Fédérale et constitué d'un enrobage de graisse animale et de farine de poisson entourant une capsule remplie d'une solution de virus atténué SAD-B19 cloné à partir de la souche SAD-Berne utilisée par les suisses. Malheureusement, les souches SAD-Berne et la souche SAD-B19 possèdent encore une pathogénicité non négligeable pour les rongeurs, confirmée encore par une expérience récente en laboratoire où 4 rongeurs sur un total de 45 campagnols et mulots sont morts de rage après ingestion de l'une de ces souches [27].

S'il est plus facile de mettre en évidence cette pathogénicité résiduelle au laboratoire, il est plus difficile de le faire sur des rongeurs libres. En revanche, sur des espèces de plus grande taille, la chose est possible puisque un chat, une fouine et un renardeau furent trouvés infectés par le virus SAD-Berne en Suisse quelques semaines après les campagnes [28]. Même si aucun accident grave n'est à déplorer, il était plus prudent de poursuivre la recherche de vaccins d'innocuité plus poussée. Deux stratégies furent développées en parallèle. Des travaux préliminaires avaient montré que des "mutants de virulence" (dits "mutants apathogènes") pouvaient être distingués des virus parentaux par l'utilisation d'anticorps monoclonaux appropriés. Sur la suggestion du Docteur Blancou, l'équipe CNRS Flamand et collaborateurs sélectionna tout d'abord un mutant de la souche SAD-Berne baptisé SAG-1 portant une mutation en position 333 toujours pathogène pour le souriceau mais non pathogène pour la souris adulte quelle que soit la voie d'inoculation [29], ni pour les nombreuses espèces cibles et

non-cibles (rongeurs sauvages et autres) à qui le virus fut administré par voie orale ou muqueuse [27] [30]. Pour rendre la réversion de ce mutant plus improbable, un double mutant a été produit : deux bases ont été remplacées successivement sur le codon 333. La seconde approche tentée aux Etats-Unis d'abord, mais réussie par la société Transgène à Strasbourg fut de construire un virus de la vaccine recombiné portant un insert du gène codant la glycoprotéine du virus de la rage, le VRG [31]. Il n'existe pas actuellement de vaccin antirabique dont l'innocuité ait été vérifiée sur autant d'espèces non-cibles, quelle que soit la voie d'administration : plus de 80 à ce jour, y compris primates, et souris sévèrement immunocompromises [32].

Ces vaccins ont progressivement remplacé le vaccin SAD-B19 en France, en Belgique, en Suisse et au Luxembourg. Le VRG a été utilisé en France depuis 1989 ; il est le seul vaccin utilisé en Belgique depuis cette même année, et au Luxembourg depuis 1993. Le SAG1, puis le SAG2 sont utilisés en France depuis 1990, ce sont les seuls vaccins utilisés en Suisse depuis 1991.

Mais le choix d'un vaccin n'est malheureusement pas seulement dicté par des critères expérimentaux ; ce sont des critères économiques qui expliquent qu'en 1993 près de 84 p. cent des 13 millions d'appâts-vaccins utilisés en Europe contenaient des virus rabiques atténués (SAD-Berne, SAD-B19 ou SAD-P5/88), alors que le SAG2 et le VRG ne représentaient respectivement que 7 p. cent et 9 p. cent [33]. A ce jour, peu de résultats ont été publiés sur les tests d'innocuité auxquels aurait été soumise la souche Vnukovo utilisée en Bélarus, en Lituanie, en Slovaquie.

V - QUELLES PERSPECTIVES ?

Peut-on se hasarder à quelques prévisions ? L'importance des surfaces assainies en France et chez nos voisins démontre que l'élimination de la rage du renard est possible. Mais il reste encore beaucoup d'efforts à consentir. L'impossibilité de synchroniser les opérations de vaccination simultanément dans tous les pays a compliqué les choses : beaucoup de pays voisins se sont tour à tour contaminés mutuellement. Il ne servirait donc à rien de critiquer ses voisins ; l'important est aujourd'hui de maintenir de part et d'autre des mêmes frontières une stratégie de vaccination qui à la longue s'est toujours montrée efficace lorsqu'elle a été pratiquée rationnellement. Tant que la rage est là, il ne faut pas arrêter de vacciner.

Une autre difficulté majeure est sans conteste l'augmentation significative des populations de renards : ce n'est plus le pourcentage de renards vaccinés qui devient déterminant, mais le nombre absolu de renards non vaccinés, même si en pourcentage ces renards peuvent ne représenter que 20 p. cent de l'effectif total ou même moins. On voit mal comment il serait possible à court terme d'inverser cette tendance.

Entre optimisme et pessimisme, il faut être persuadé que la lutte contre la rage permettra d'atteindre l'élimination de celle-ci de notre pays. Mais il faut admettre aussi le fait que les succès que nous atteindrons seront désormais plus lents et exigeront un effort accru de surveillance sur le terrain.

VI - CONCLUSION

Pour lutter contre la rage en France, comme dans le reste de l'Europe, nous disposons de la vaccination orale des renards, outil coûteux, mais qui apparaît efficace et prometteur en regard des économies que la disparition de la rage du renard permet d'escompter. Ces économies seront réalisées à terme non pas tant au niveau de la faune sauvage et domestique, mais surtout au niveau des dépenses engagées pour la protection humaine.

Cependant tout n'est pas résolu. L'augmentation très significative des densités de renard explique certains redémarrages spectaculaires de l'épizootie. De même, le maintien de la rage dans les pays voisins rend toujours possible l'immigration naturelle ou l'introduction volontaire de renards contaminés au sein de populations indemnes mais qui seront devenues hautement réceptives lorsqu'elle ne seront plus vaccinées.

D'autres causes d'échecs, causes pour le moment hypothétiques, doivent aussi faire l'objet de notre vigilance. Certaines espèces sauvages ont fait preuve de capacités

d'adaptation rapide à des sources de nourritures nouvelles créées par l'Homme : étourmeaux, corvidés, rapaces charognards, fouines. Il n'est pas impossible que ces espèces puissent apprendre à consommer les appâts vaccinaux et concurrencent des renards plus qu'elles ne le font aujourd'hui. Plusieurs études expérimentales ont montré que le virus de la rage lui-même est adaptable [6]. Pourrait-il adapter son infectiosité à une incidence très faible chez l'espèce cible, comme cela est le cas des souches responsables des enzooties de rage canine ?

Les succès spectaculaires obtenus avec la vaccination orale des renards ne doivent donc pas faire illusion : ces succès ont d'abord exigé un réel professionnalisme, mais pour atteindre l'éradication de la maladie et maintenir un statut indemne, il sera indispensable de maintenir la compétence que notre pays a atteinte en matière de rage, ainsi que le renforcement et le maintien du réseau national de surveillance sanitaire de la faune sauvage.

VII - BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRAL L., TOMA B. ~ Etude de l'épidémiologie de la rage vulpine en France. *Cah. Méd. Vét.*, 1973, 42 (5), 203-214.
2. AUBERT M. ~ Rage des équidés. *Sem. Vét.*, 1991 (603), 18.
3. ARTOIS M., AUBERT M.F.A. ~ Structure des populations (âge et sexe) de renards en zones indemnes ou atteintes de rage. *Comp. Immun. Microb. Infect. Dis.*, 1982, 5 (1-3), 237-245.
4. ARTOIS M., AUBERT M.F.A., BARRAT J. et coll. ~ Ecologie des comportements de transmission de la rage. *Ann. Rech. Vét.*, 1990, 21 (4), 324-325.
5. ARTOIS M., AUBERT M., STAHL P. ~ Organisation spatiale du renard roux (*Vulpes vulpes* L., 1758) en zone d'enzootie de rage en Lorraine. *Rev. Ecol. (Terre et Vie)*, 1990, 45, 113-134.
6. AUBERT M.F.A., BLANCOU J., BARRAT J. et coll. ~ Transmission et pathogénie chez le renard roux de deux isolats à dix ans d'intervalle du virus de la rage vulpine. *Ann. Rech. Vét.*, 1990, 21 (4), 315-316.

7. AUBERT M., ROLLIN P. ~ Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France. *Bull. Epidém. Mens. Rage anim. France*, 1991, 21 (6), 7.
8. ROLLIN P. ~ Ed. *Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France*, 1989, 8.
9. ROLLIN P. ~ Ed. *Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France*, 1990, 9.
10. ROLLIN P. ~ Ed. *Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France*, 1991, 10.
11. ROTIVEL Y. ~ Eds. *Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France*, 1992, 11.
12. ROTIVEL Y., FRITZELL C. ~ Eds. *Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France*, 1993, 12.
13. ROTIVEL Y., FRITZELL C. ~ Eds. *Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France*, 1994, 13.
14. STECK F., WANDELER A., BICHSEL P et coll. ~ Oral immunization of foxes against rabies. Laboratory and field studies. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, 1982, 5, 165-171.
15. DUBREUIL M., ANDRAL L., AUBERT M.F.A. et coll. ~ The oral vaccination of foxes against rabies. An experimental study. *Ann. Rech. Vét.*, 1979, 10 (1), 9-21.
16. AUBERT M.F.A., BUSSEREAU F., BLANCOU J. ~ Pathogenic, immunogenic and protective powers of ten temperature-sensitive mutant of rabies virus in mice. *Ann. Virol.*, 1980, 131^E, 217-228.
17. COULIN P., ROLLIN P., AUBERT M.F.A. et coll. ~ Molecular basis of rabies virus virulence. I. Selection of avirulent mutants of the C.V.S. strain with anti-G monoclonal antibodies. *J. Gen. Virol.*, 1982, 6, 97-100.
18. ARTOIS M., CHARLTON K.M., TOLSON N.D. et coll. ~ Vaccinia recombinant virus expressing the rabies virus glycoprotein. Safety and efficacy trials in Canadian wildlife. *Can. J. Vet. Res.*, 1990, 54 (4), 504-507.
19. BLANCOU J., SCHNEIDER L.G., WANDELER A.I. et coll. ~ Vaccination du renard roux (*Vulpes vulpes*) contre la rage par voie orale. Bilan d'essais en station expérimentale. *Rev. Ecol. (Terre et Vie)*, 1985, 40 (2), 250-255.
20. BLANCOU J., KIENY M.P., LATHE R. et coll. ~ Oral vaccination of the fox against rabies using a live recombinant vaccinia virus. *Nature*, 1986, 322, 373-375.
21. AUBERT M., MASSON E. ~ Résultats encourageants... mais il faut persévérer. *Bull. Epidém. Mens. Rage anim. France*, 1991, 21 (12), 1-8.
22. AUBERT M. ~ Le bilan 1992 de la rage en France : optimisme et vigilance. *Bull. Epidém. Mens. Rage anim. France*, 1992, 22 (12), 1-2.
23. AUBERT M. ~ Le bilan 1993 de la rage en France. *Bull. Epidém. Mens. Rage anim. France*, 1993, 23 (12), 1-2.
24. AUBERT M. ~ Le bilan 1994 de la rage en France. *Bull. Epidém. Mens. Rage anim. France*, 1994, 24 (12), 1-3.
25. AUBERT M. ~ Le bilan 1995 de la rage en France. *Bull. Epidém. Mens. Rage anim. France*, 1995, 25 (12), 1-4.
26. WANDELER A.I., BAUDER W., PROCHASKA S. et coll. ~ Small mammal studies in a SAD baiting area. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1982, 5, 173-176.
27. ARTOIS M., GUITTRE C., THOMAS I. et coll. ~ Potential pathogenicity for rodents of vaccines intended for oral vaccination against rabies : a comparison. *Vaccine*, 1992, 10, 524-528.
28. WANDELER A.I., CAPT S., KAPPELER A. et coll. ~ Oral immunization of wildlife against rabies : concept and first field experiments. *Rev. Infect. Dis.*, 1988, 10, S649-S653.
29. LEBLOIS H., FLAMAND A. ~ Studies on pathogenicity in mice of rabies virus strains used for oral vaccination of foxes in Europe. in "Vaccination to control rabies in foxes" PP Pastoret, B Brochier, I Thomas, J Blancou Eds. *Commission of the European Communities*, Luxembourg, 1988, 101-104.
30. GUITTRE C., ARTOIS M., FLAMAND A. ~ Utilisation d'un mutant avirulent du virus rabique pour la vaccination orale des espèces sauvages : innocuité chez plusieurs espèces non cibles. *Ann. Méd. Vét.*, 1992, 136, 329-332.
31. KIENY M.P., LATHE R., DRILLIEN R. et coll. ~ Expression of rabies virus glycoprotein from a recombinant vaccinia virus. *Nature*, 1984, 312, 163-166.
32. RUPPRECHT C.E., HANLON C.A., CUMMINS L.B. and KOPROWSKI H. ~ Primate responses to a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine. *Vaccine*, 1992 ; 10 (6) : 368-374.
33. AUBERT M.F.A., MASSON E., ARTOIS M. et coll. ~ Oral wildlife rabies vaccination field trials in Europe, with recent emphasis on France. in "Lyssaviruses" CE Rupprecht, B Dietzschold, H Koprowski Eds, *Springer Verlag*, Berlin, 1994, 219-243.
34. *Rabies Bulletin Europe*, 1992 (1-4); 1993 (1-4); 1994 (1-3); 1995 (1-3).