

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة – الجزائر
ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE – ALGER

*Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de magister
en sciences vétérinaires*

Option : « Zoonoses infectieuses : Diagnostic et thérapeutique »

THEME

Evaluation sérologique de l'efficacité de vaccins antirabiques utilisés en Algérie

Présenté par : M^{elle} YAHIAOUI Fatima

Jury :

Président :	Dr LAMARA. A	Maitre de conférences classe B, ENSV
Promoteur :	Pr BEN-MAHDI M.H.	Professeur, ENSV
Examineur :	Pr BOUYOUCHEF. A	Professeur, Faculté des sciences Agro-Vétérinaires, Université Saad DAHLEB Blida
Examinatrice :	Dr HAFSI. F	Maître assistante classe A, ENSV
Examineur :	Dr MOHAMMEDI. D	Maître assistant classe A, ENSV

Année universitaire : 2010-2011



REMERCIEMENTS

J'exprime mes remerciements sincères et respectueux

A ma promotrice

Madame le Professeur BEN-MAHDI, pour m'avoir permis de réaliser mon étude dans les meilleures conditions, pour m'avoir conseillée, encouragée et soutenue tout au long de la thèse avec patience et disponibilité, je lui exprime ma profonde gratitude et reconnaissance.

Aux membres du jury

Monsieur le Docteur LAMARA, pour m'avoir honorée en acceptant la présidence de ce jury.

Monsieur le Professeur BOUYOUCEF,

Madame le docteur HAFSI,

Monsieur le Docteur MOHAMMEDI,

Pour avoir accepté d'examiner ce travail et pour toute l'attention qu'ils y auront portée

Je remercie également

Monsieur le Docteur BRAHIMI, de l'institut Pasteur d'Alger, pour ses conseils avisés et sa disponibilité

Madame le Docteur AIT-AOUDHIA de l'ENSV, Monsieur le Docteur LADJOUZE pour leur sollicitude et leur aide.

Madame le docteur TENIOU et le Docteur MADANI de l'INMV, pour leur accueil dans le laboratoire de sérologie.

Monsieur le Professeur CHÉREFF, pour sa sollicitude, sa disponibilité et ses conseils.

Madame le Docteur BENCHABYLES de l'INSP.

Monsieur le docteur BOUGHLANEM et Madame le Docteur FOUTIA de la DSV.

Tous les membres de la bibliothèque de l'ENSV, pour leur aide précieuse, leur gentillesse et leur disponibilité

Mesdemoiselles ASSOUL ET DERGUINI, pour l'aide qu'elles m'ont apportée.

J'exprime ma vive gratitude et reconnaissance infinie à mes parents pour leur aide, leur soutien et leur stimulante fierté.

Je remercie

Ma sœur et mon frère, pour leur amour et présence à mes côtés

*Mon amie, **Mademoiselle BENMAAROUF Daouia Kelthoum**, mon modèle de volonté et de courage, pour son soutien permanent sa présence, merci d'être mon amie*

Toute ma famille ainsi que tous ceux que j'aime.

LISTE DES ABREVIATIONS

°C : Degré Celsius

µm: Micromètre

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADNc: Acide Désoxyribonucléique complémentaire

APC: Cellules Présentatrices d'Antigènes

ARN : Acide Ribonucléique

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BHK: Baby Hamster Kidney

CO₂: Dioxide de Carbone

CVS : Challenge Virus Strain

DSV : Direction des Services Vétérinaires

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

ERA: E. Gaynor, Roktiniki, Abelseth

FAVN: Fluorescent Antibody Virus Neutralisation

GT : Génotype

HEP: High Egg Passage

ICT V : International Committee on Taxonomy of viruses

IgG: Immunoglobuline G

INF α : Interféron α

INF β : Interféron β

INSP : Institut National de Santé Publique

IPA: institut Pasteur d'Algérie

ISCOM: complexes immunostimulants

KDA : Kilo- Dalton

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien

LEP: Low Egg Passage

MI: Millilitre

NASBA : Nucleic Acid Sequence-Based Amplification

NCAM: Neural Cell Adhesion Molecule

NK: Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PV: Pasteur Virus

RFFIT: Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test

RT-PCR : Reverse Transcriptase –Polymerase Chain Reaction

SAD: Street Alabama Dufferin

SAG : Street Alabama Gif

ST : Sérotype

UI: Unité Internationale

UV : Ultra-violet

TABLE DES ILLUSTRATIONS (1)

Partie Bibliographique

Liste des tableaux

Tableau I :	Les différents génotypes du virus rabique, leur répartition géographique et les espèces vectrices.....	11
Tableau II :	Conduite de la vaccination avant exposition.....	24
Tableau III :	Prophylaxie post-exposition recommandée en cas d'infection par le virus rabique	25
Tableau IV :	Evolution des vaccins antirabiques.....	29
Tableau V :	Analyse comparative des différent vaccins.....	33
Tableau VI :	Principales différences entre RFFIT et FAVN.....	55

Liste des figures

Figure 1 :	Structure du virus rabique en microscopie électronique	7
Figure 2 :	Structure des lyssavirus.....	9
Figure 3 :	Organisation du génome rabique.....	9
Figure 4 :	Les différents génotypes des Lyssavirus.....	10
Figure 5 :	Cheminement du virus rabique dans l'organisme	14

TABLE DES ILLUSTRATIONS (2)

Partie Expérimentale

Liste des tableaux

Tableau I :	Période et lieu de recrutement des chiens participant à l'étude.....	58
Tableau II :	Composants du kit Platelia Rabies II ad Usum Veterinarium.....	63
Tableau III :	Modalité de dilution des contrôles pour la préparation de la gamme de quantification	66
Tableau IV :	Interprétation des densités optiques.....	73
Tableau V :	Taux de réussite global et taux d'échec global.....	74
Tableau VI :	Taux de réussite obtenus avec le vaccin vivant et le vaccin inactivé	75
Tableau VII :	Répartition des taux de réussite de vaccination par sexe	76
Tableau VIII :	Répartition des taux de réussite de vaccination par race.....	78
Tableau IX :	Répartition des taux de réussite de vaccination par âge	80

TABLE DES ILLUSTRATIONS (3)

Partie Expérimentale

Liste des figures

Figure 1 :	Schéma du protocole de vaccination et de prélèvements appliqué aux deux vaccins étudiés.....	60
Figure 2 :	Composants du Kit Platelia Rabies II ad usum Veterinarium.....	62
Figure 3 :	Plan de distribution des sérums sur la microplaque.....	65
Figure 4 :	Préparation de la gamme de quantification.....	67
Figure 5 :	Aspect de la plaque après distribution des contrôles et des échantillons dilués	68
Figure 6 :	Rinçage et distribution du conjugué.....	69
Figure 7 :	Aspect de la plaque après distribution de la solution de conjugué.....	69
Figure 8 :	Rinçage et distribution de la solution reconstituée de révélation enzymatique.....	70
Figure 9 :	Aspect de la plaque après distribution de la solution de révélation enzymatique.....	70
Figure 10 :	Aspect de la plaque après addition de la solution d'arrêt.....	71
Figure 11 :	Lecteur BDSL immunoskan.....	71
Figure 12 :	Courbe d'étalonnage obtenue après analyse des contrôles.....	73
Figure 13 :	Représentation des taux globaux de réussite et d'échec des chiens vaccinés à J21 et J60.....	74
Figure 14 :	Comparaison des taux de réussite obtenus avec le vaccin vivant versus vaccin inactivé.....	75
Figure 15 :	Répartition des taux de réussite par sexe.....	77
Figure 16 :	Répartition des taux de réussite par race.....	79
Figure 17 :	Répartition des taux de réussite par âge.....	81

SOMMAIRE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : LA RAGE

I.1. Historique de la rage.....	3
I.2. Définition et importance de la rage	4
I.3. Etiologie de la rage	6
I.3.1. Structure du virus	7
I.3.2. Organisation du génome.....	8
I.3.3. Réceptivité	12
I.4. Transmission de la rage	12
I.5. Pathogénie	13
I.6. Expressions cliniques	15
I.7. Diagnostic	16
I.7.1. Diagnostic clinique	16
I.7.2. Diagnostic de laboratoire	17
a- Diagnostic direct.....	17
b- Diagnostic indirect.....	20
I.8. Prophylaxie	20
I.8.1. Prophylaxie sanitaire	21
a- Pays indemnes	21
b- Pays infectés	22
I.8.2. Prophylaxie médicale	23
I.9. Législation de la rage en Algérie	26

Chapitre II : VACCINS ET VACCINATION

II.1. Définition de la vaccination	27
II.2. Historique	27
II.3. Le vaccin.....	30

II.3.1. Rappels immunologiques	30
a- Immunité innée	30
b- Immunité adaptative	31
II.3.2. Mécanismes d'action des vaccins	32
II.3.3 Composants d'un vaccin	33
a- Les antigènes d'un vaccin.....	33
b- Adjuvants	33
c- Résidus du processus de fabrication	34
d- Les conservateurs	35
e- Contaminants	35
II.3.4. voies d'administration des vaccins	35
a- La voie sous-cutanée.....	35
b- La voie intramusculaire.....	36
c- La voie intradermique.....	36
d- La voie orale.....	36
II.3.5. Classification des vaccins	37
a- Les vaccins vivants.....	37
b- Les vaccins utilisant des micro-organismes inactivés ou tués	38
c- Les vaccins utilisant les fractions antigéniques.....	39
d- Les vaccins à ADN.....	40
e- Les vaccins recombinants.....	41
II.4. Les vaccins antirabiques	43
II.4.1. Les vaccins vivants atténués	43
II.4.2. Les vaccins inactivés	45
II.4.3. Les vaccins vectorisés	46
II.4.4. Les vaccins à ADN.....	46
II.4.5. Les vaccins antirabiques à administration orale dérivés des plantes	46
II.5. Facteurs influençant l'efficacité de la vaccination	47
II.5.1. Facteurs liés aux vaccins.....	47
a- Nature, dose et fréquence d'administration du vaccin.....	47
b- Voie d'administration	47
c- Présence d'adjuvants.....	47
II.5.2. Facteurs extrinsèques	48

a- Alimentation	48
b- Le stress.....	48
c- L'âge	48
d- Influence hormonale	50
e- Médicaments	50
f- Immunodépression	50

Chapitre III : METHODES SEROLOGIQUES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE VACCINALE ANTIRABIQUE

III.1. Les tests sérologiques utilisés pour le contrôle de l'immunité	51
III.1.1. Techniques détectant des anticorps possédant des propriétés antivirales	51
III.1.2. Techniques détectant des anticorps sans propriétés antivirales définies	52
III.2. Tests sérologiques employés dans le contrôle de l'efficacité de la vaccination antirabique	53
III.2.1 Contrôle direct.....	53
III.2.2. Contrôle indirect	53
III.2.2.1. Techniques de séroneutralisation	54
a- Séroneutralisation sur souris.....	54
b- Epreuve d'inhibition des foyers fluorescents	54
c- Epreuve de neutralisation virale par des anticorps fluorescents.....	55
III.2.2.2. Technique Immuno-enzymatique.....	56

ETUDE EXPERIMENTALE

I. Objectifs.....	57
II. Matériel & méthodes.....	58
II.1. Population étudiée & recrutement des animaux	58
II.2. Vaccins utilisés.....	59
II.3. Vaccination et protocole de prélèvement	59
II.3.1. Protocole vaccinal.....	59
II.3.2. Protocole et conditions de prélèvement.....	60
II.3.3. Recueil et conservation des échantillons sériques.....	61
II.3.4. Mode d'enregistrement des prélèvements	61
II.4. Analyse sérologique	61

II.4.1. Principe	62
II.4.2. Composition du kit	62
II.4.3. Appareillages et matériels	64
II.4.4. Protocole opératoire.....	65
a- Décongélation des sérums.....	65
b- Préparation des réactifs et des échantillons	65
c- Mode opératoire et réalisation de l'essai	68
d- Lecture des résultats	71
II.5. Analyse statistique	74
III. Résultats	75
III.1. Résultats de la vaccination par les vaccins vivant et inactivé.....	75
III.2. Etude comparative des taux de réussite de la vaccination obtenus avec les vaccins vivant et inactivé.....	76
III.3. Influence du sexe des chiens vaccinés sur les taux de réussite obtenus	77
III.4. Influence de la race des chiens vaccinés sur les taux de réussite obtenus.....	79
III.5. Influence de l'âge des chiens vaccinés sur les taux de réussite obtenus.....	81
Discussion	83
Conclusion & Perspectives	90
Références Bibliographiques	
Annexes	

Introduction

Introduction

La rage est une zoonose virale à laquelle sont sensibles tous les Mammifères, elle est due à plusieurs virus du Genre *Lyssavirus* qui présentent un tropisme important pour les cellules nerveuses (*Bourhy, 2003*). Maladie cosmopolite qui sévit dans plus de 150 pays, la rage sévit encore en Algérie, sous forme enzootique chez l'animal, une moyenne de 886 cas a ainsi été rapportée entre 2005 et 2010. Le chien étant l'animal le plus atteint, il représente 50% des cas enregistré et est souvent à l'origine de la rage chez l'Homme, plus 240 décès ont été enregistrés chez ce dernier durant la dernière décennie (*OMS, 2010 ; DSV, 2005-2010 ; INSP, 2009*).

Zoonose mortelle, l'importance de la rage est avant tout médicale. Son impact est aussi économique; de part les pertes d'animaux de rente qu'elle occasionne et les coûts élevés générés par la prophylaxie de cette maladie (*Bourhy.2003*).

La rage est une maladie à déclaration obligatoire chez toutes les espèces. Dans le cadre du programme de lutte contre les zoonoses en Algérie, un comité national et des comités de wilayas ont été institués dans un cadre intersectoriel par l'arrêté interministériel du 1 septembre 1984, pour une prise en charge effective et une maîtrise cohérente des maladies transmissibles à l'homme par l'animal (*JORA, 1984*).

Un programme pluriannuel de lutte contre cette zoonose a été mis en place depuis 1996. Ce dernier est axé principalement sur la réduction de la population animale errante et la vaccination obligatoire des carnivores domestiques. Depuis 2003, cette vaccination a été étendue à l'espèce bovine (*JORA, 1996, 2003*).

En 2010, 55 332 chiens ont fait objet de vaccination antirabique dans le cadre des campagnes nationales entreprises par les services vétérinaires (*DSV.2010*).

Deux types de vaccins sont utilisés en Algérie, un vaccin vivant produit par l'institut Pasteur d'Algérie, et des vaccins inactivés produits en Europe et importés dans notre pays.

La vaccination constitue le pilier de la prophylaxie antirabique, c'est de l'efficacité de cet acte que dépend le succès de la lutte. Par conséquent, un contrôle régulier de l'efficacité de cette vaccination devient une nécessité impérieuse.

Notre étude a donc porté sur le contrôle de l'immunité humorale induite par les vaccins disponibles à la date de notre travail expérimental en Algérie : un vaccin vivant atténué produit par l'Institut Pasteur d'Algérie et un vaccin inactivé produit par un laboratoire Européen. Nous avons ainsi étudié la réponse sérique des chiens à chacun des vaccins utilisés. L'influence notamment de la race, du sexe des chiens étudiés a également été analysée.

Le présent manuscrit a été scindé en deux parties :

Une première partie, correspondant à une synthèse bibliographique comportant trois chapitres principaux. Le premier reprend en revue la rage et son importance, le second traite de la vaccination et plus particulièrement des vaccins antirabiques et enfin, dans le dernier chapitre sont présentées les méthodes permettant l'évaluation de la vaccination antirabique.

La seconde partie consacrée à l'étude expérimentale, a porté sur l'évaluation sérologique de l'efficacité de deux vaccins vivant atténué et inactivé présents sur le terrain. Les matériels utilisés et les méthodes adoptées lors de notre étude expérimentale y seront détaillés et les résultats obtenus présentés et discutés.

Partie bibliographique

CHAPITRE I : LA RAGE

I.1. HISTORIQUE DE LA RAGE

La rage (du sanskrit *rabhas*, faire violence) est une maladie très ancienne, son caractère fatal faisant suite à une morsure de chien était déjà décrit au XXIII^e siècle avant J-C.

En 1886, en Angleterre, le *Contagious Disease Animal Act* rend la notification de la rage animale obligatoire, et instaure des mesures de contrôle des chiens errants (*Baer, 1991*).

En 1879, Pierre-Victor Galtier de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, convaincu de la difficulté de trouver un traitement curatif, se lança dans la recherche d'un traitement post-exposition. Il s'inspira des travaux d'Edward Jenner sur la vaccine et immunisa avec succès des moutons contre la rage en leur injectant par voie veineuse de la salive rabique (*Aubry & Rotivel, 2001*).

Louis Pasteur, reprenant les travaux de Galtier, injecta à des lapins une solution distillée du mucus buccal d'un enfant mort de la rage à Lyon en décembre 1880. Son collaborateur, Émile Roux mis au point la technique d'inoculation intracérébrale de la rage qui permis d'obtenir un modèle animal avec une courte durée d'incubation (*Ribadeau et al, 2010*).

En 1883, le succès de l'immunisation rabique de chiens ainsi que les résultats de plus de 200 expériences menées sur des chiens, des lapins et des moutons sont décrits par Pasteur et son équipe. En août 1884, lors d'un congrès à Copenhague, Pasteur rapportait son dernier succès : après avoir été mordus par des chiens enragés ou inoculés avec le virus, les 23 chiens vaccinés par une souche de virulence atténuée par de multiples passages inter-espèces avaient survécu alors que 14 des 19 chiens témoins étaient morts.

Le 6 juillet 1885, Joseph Meister, âgé alors de 9 ans et qui avait été mordu deux jours auparavant par un chien se présenta au laboratoire de Pasteur à l'Ecole Normale en compagnie de sa mère et de Théodore Vone (propriétaire du chien mordeur dont l'autopsie révélait la présence de « foin, paille et fragments de bois dans l'estomac », ce qui était considéré à l'époque comme un signe de rage). Le jeune Meister présentait 14 profondes morsures dont certaines aux extrémités. Le soir même, il recevait du docteur Grancher en

présence de Pasteur la première injection d'une série de 15 injections vaccinales quotidiennes à base de broyat de moelle de lapin de virulence croissante.

A la fin de l'année 1885, Loir et Viala, deux collaborateurs de Pasteur qui travaillaient sur la rage, sont les premiers à recevoir une vaccination préventive avant exposition.

Un an après le succès de Meister, sur 1726 inoculations de Pasteur contre la rage, seulement 10 échecs ont été rapportés (*Aubry & Rotivel, 2001.*)

À l'Académie des Sciences, le 1^{er} mars 1886, Pasteur concluait: « La prophylaxie de la rage après morsure est fondée. Il y a lieu de créer un établissement vaccinal contre la rage. » Pasteur entérina ainsi, en hommage à Jenner, le terme de vaccination et lança une souscription qui permet d'inaugurer, en octobre 1888, l'Institut Pasteur (*Ribadeau et al, 2010.*)

En 1927 a eu lieu la première conférence mondiale sur la rage, il a été recommandé d'utiliser des vaccins complètement inactivés de façon à être le plus inoffensif et éviter ainsi le risque d'apparition de la rage chez les animaux vaccinés (*Dreesen ,2007.*)

I.2. DEFINITION ET IMPORTANCE DE LA RAGE

La rage est une zoonose virale à laquelle sont sensibles tous les mammifères. Elle est due à plusieurs virus du genre *Lyssavirus* qui présentent un tropisme important pour les cellules nerveuses. Elle est transmissible accidentellement à l'homme, généralement à la suite d'une morsure par un animal enragé et entraîne presque toujours une mort rapide (*Bourhy, 2003.*)

Elle se caractérise cliniquement, après une longue période d'incubation, par une encéphalomyélite fatale et histologiquement, par la présence d'inclusions cytoplasmiques éosinophiles dans certaines cellules nerveuses « *les corps de Negri* » (*Rossister & Jackson, 2007.*)

La rage largement présente sur toute la planète, sévit tout particulièrement dans les pays en voie de développement d'Asie et d'Afrique, où 95% des cas sont signalés : cette partie du monde est confrontée à la rage urbaine dite également « rage des rues » ; dans ce cas, le chien représente le réservoir et le vecteur principal du virus (*OMS, 2010.*)

En Europe et en Amérique du nord, la rage sauvage est plus prépondérante. Cette dernière est perpétuée par deux cycles naturels: soit par les carnassiers et rongeurs sauvages (renards,

raton-laveur, moufette, chacal, loup et mangouste..) soit par les chiroptères qui excrètent le virus dans la salive et les urines pendant de longue période, ce qui en fait des distributeurs primaires potentiellement redoutables (*Cliquet & Picard-Meyer, 2004*).

L'importance de la rage est à la fois médicale et économique. L'aspect médical est le plus important dans la mesure où la rage est une zoonose, et que tous les cas de rage humaine sont d'origine animale. De plus, si le traitement de post-exposition préventif (vaccinothérapie post-exposition) est mal observé, l'issue est toujours fatale, le malade mourant dans de dramatiques et atroces circonstances.

Actuellement, plus de 3,3 milliards de personnes vivent en zone d'enzootie rabique, quelques 55 000 décès sont recensés annuellement dans le monde dont 51% des cas sont rapportés en Asie et 44% en Afrique. Quatre vingt dix neuf pour cent (99%) des décès enregistrés chez l'homme font suite à une morsure d'un chien infecté (*OMS, 2010*).

En Algérie, la rage animale évolue de manière enzootique, c'est une maladie présente sur le tout le territoire national et plus particulièrement au nord du pays où la population canine est la plus importante. Une moyenne de 900 cas est signalée chaque année (toutes espèces confondues) (*DSV, 2008*). Le chien est l'espèce la plus atteinte par cette maladie, il représente 49% des cas enregistrés pour la période s'étalant entre 1996 et 2008. Les bovins arrivent en seconde position (27% des cas enregistrés) (*DSV bulletin sanitaire 2008*).

La rage humaine quant à elle, sévit toujours et le principal facteur de contamination est le chien. Selon l'Institut National de Santé Publique (*INSP, 2009*), une moyenne de 20 cas de rage humaine est rapportée annuellement, 70% des cas font suite à des morsures de chien (*INSP, 2009*).

Son importance économique n'est pas des moindres, en effet, la rage peut être à l'origine de pertes considérables en animaux de rente, comme c'est le cas dans certains pays d'Amérique Latine où les bovins sont exposés à la rage des chauves souris hématophages (*Bourhy, 2003*).

En outre, les moyens de lutte mis en place s'avèrent assez onéreux, en effet, plus de dix millions de personnes reçoivent annuellement un traitement antirabique de post-exposition après contact avec un animal suspect et que le coût de ce traitement varie entre 40 et 49 dollars US par personne (*Rabies blueprint, 2010*).

En Algérie, quatre vingt mille consultations pour morsures et griffures ont été recensées par le Ministère de la Santé, de la population et de la Réforme Hospitalière, en 2005. L'Institut Pasteur d'Algérie, reçoit quant à lui près de 2000 consultants par an, dans le cadre de la prévention antirabique (*IPA, 2009*).

Compte tenu de l'importance majeure de cette maladie, les organismes nationaux de santé animale, les professionnels de santé publique, les organismes non gouvernementaux, les centres de collaboration de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les universités et les partenaires du secteur privé se mobilisent le 28 septembre de chaque année afin de stimuler la conscience collective et d'intensifier les mesures de prévention et de contrôle de la rage (*Rabies blueprint, 2010*)

I.3. ETIOLOGIE DE LA RAGE

Le virus rabique appartient à la famille des *Rhabdoviridae* qui fait partie de l'ordre des *Mononégavirales*. Les *Lyssavirus* sont des virus à acide ribonucléique (ARN) négatif monocaténaire non segmenté.

Leur aspect au microscope électronique est classiquement comparé à celui d'une « balle de fusil ». Leur longueur moyenne est de 100 à 300 nm et leur diamètre de 75 nm. Les variations de taille sont dues aux différentes souches et à la présence de particules défectives interférentes (*Rotivel & Goudal, 2007*).

Ce sont des virus enveloppés et par conséquent des virus fragiles qui sont détruits par des agents physiques (chaleur, lumière, UV...), mais aussi par des agents chimiques (les solutions savonneuses, solvants organiques, l'eau de Javel, les pH extrêmes...) ; ils peuvent toutefois se conserver par le froid (- 80°C) et la lyophilisation. Ils résistent en outre à la putréfaction (*Fleury, 2009*).

I.3.1. Structure du virus rabique

Le virion comporte une partie centrale constituée de la ribonucléocapside de forme hélicoïdale et une enveloppe périphérique de 8 nm d'épaisseur, sur laquelle se greffent des spicules formés de trimères de glycoprotéine. Ces spicules ont une longueur de 10 nm et sont espacés de 5 nm.

Chaque virion est constitué de :

1 molécule d'ARN de 12 kb (4600 kDa)

70 molécules de protéine L (200 kDa) ;

1325 protéines N phosphorylées (57 kDa) ;

1150 protéines M (ou M2) palmitoylées (25 kDa) ;

690 protéines P (ou M1) phosphorylées (38,5 kDa) ;

1335 glycoprotéines G, glycosylées et palmitoylées (70 kDa).



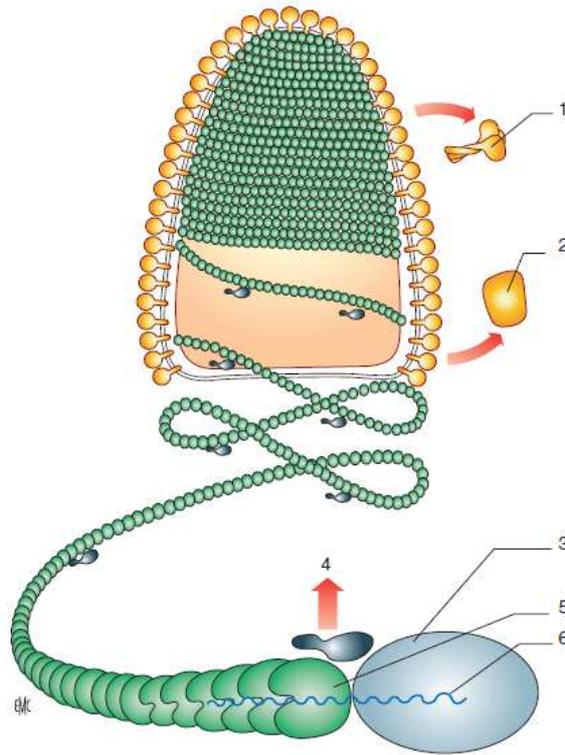
Figure 1 : Structure du virus rabique en microscopie électronique

(Rotivel & Goudal, 2007)

L'ARN nu n'est pas infectieux. La protéine N est très solidement liée à la molécule d'ARN. La liaison est insensible aux ribonucléases. Ce complexe associé à la phosphoprotéine ou protéine P, et à l'ARN-polymérase ou protéine L, constitue la ribonucléocapside. La protéine matricielle M est située au centre du virion sous l'enveloppe. Enfin, les molécules de glycoprotéine G, associées sous forme de trimères, sont ancrées dans l'enveloppe lipidique (**Figure 2**). La structure de la protéine G est capitale dans la pathogénicité de la souche virale. En particulier, une simple ou double mutation au niveau du codon 333 substitue à l'arginine une sérine ou une glutamine et rend la souche apathogène. Une telle souche dérivée de la souche SAD-Bern est utilisée, comme vaccin modifié vivant, dans les campagnes de vaccination orale de la faune sauvage (*Rotivel & Goudal, 2007*).

I.3.2. Organisation du génome viral

De l'extrémité 3' vers l'extrémité 5', on trouve une séquence leader de 55 bases environ, puis les gènes codant pour successivement les ARN messagers (ARNm) des protéines N, P, M, G et L, enfin une séquence *trailer* non codante d'environ 65 kb. Les gènes des ARNm sont bordés de courtes séquences conservées de dix bases servant de signal de début et de fin de transcription. Entre les gènes codant pour les ARNm de la G et de la L, les lyssavirus conservent une région non codante appelée pseudogène Ψ très conservée au cours de l'évolution (figure 3) (*Rotivel & Goudal, 2007*).



- (1) Glycoprotéine transmembranaire ; (2) Protéine matricielle M ; (3) Polymérase L ;
 (4) Phosphoprotéine P ; (5) Nucléoprotéine N ; (6) ARN viral ;
 (7) **Ribonucléocapside**

Figure 2 : Structure des *Lyssavirus* (*Rotivel & Goudal , 2007*).

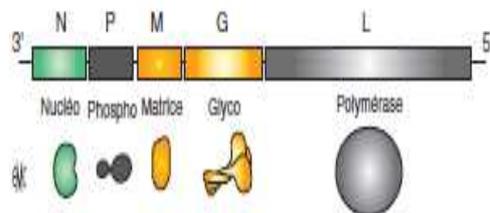


Figure 3 : Organisation du génome Rabique (*Rotivel & Goudal , 2007*)

L'analyse phylogénétique des séquences nucléotidiques du gène de la protéine N a permis de définir 11 génotypes. En effet, depuis 2003, le nombre des génotypes est passé de 7 à 11 après la découverte de quatre nouveaux génotypes de *Lyssavirus*; ces derniers ont été isolés à partir de chauves-souris originaires de l'Eurasie (*Childs & Real, 2007*).

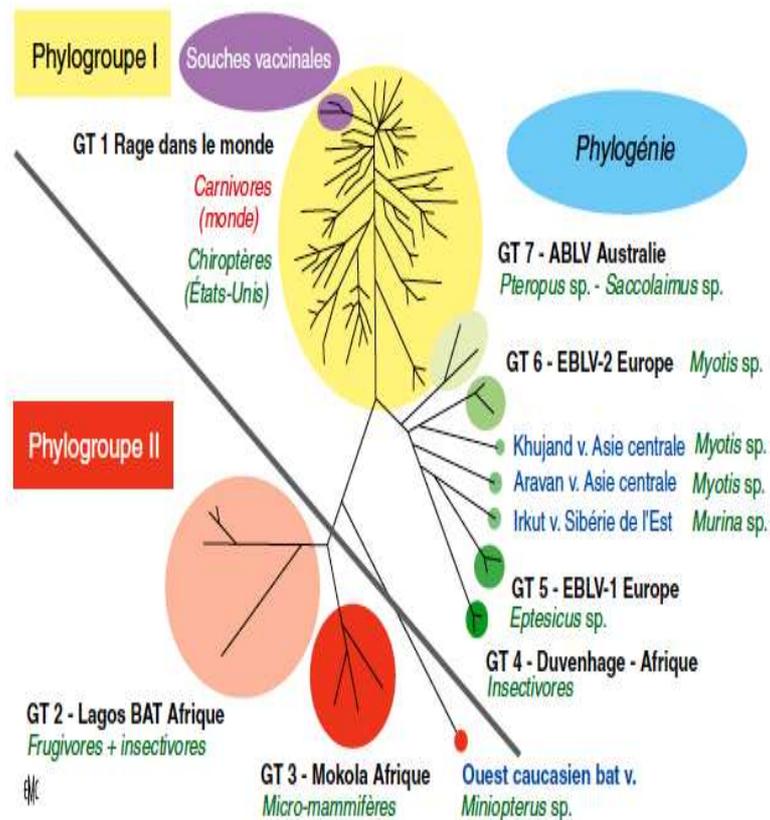


Figure 4 : Les différents génotypes des *Lyssavirus*

(*Rotivel & Goudal, 2007*).

Le tableau ci-dessous reprend les différents génotypes selon leur répartition géographique et les espèces vectrices :

Tableau I : Les différents génotypes du virus rabique, leur répartition géographique et les espèces vectrices

Sérotype/Génotype Abréviation ICTV	Espèces concernées	Distribution géographique	Cas humains/an
RABV ST1/GT1	Chiens, carnivores sauvages, chauves-souris	Distribution cosmopolite à l'exception de certains territoires insulaires	≈55 000
Lagos bat ST2/GT2 LBV	Chauves-souris Megachiroptera	Afrique : République d'Afrique central, Nigéria, Sénégal- Afrique du Sud	Néant
Mokola (ST3/GT3) MOKV	Rongeurs,	Afrique : République d'Afrique central, Ethiopie, Nigéria, Zimbabwe	Infection occasionnelle
Duvenhage (ST4/GT4)	Chauves-souris Microchiroptera	Afrique du Sud, Zimbabwe	Infection occasionnelle
European Lyssavirus EBL-1 (ST5/GT5)	Bat Chauves-souris Microchiroptera	Europe	Infection occasionnelle
EBL-2 (ST6 /GT6)	Chauves-souris Microchiroptera	Europe	Infection occasionnelle
Australien Lyssavirus ABL-3 (ST7/GT7)	Bat Chauves-souris Mégachiroptera	Australie Asia Mainland	Infection occasionnelle
Aravan virus ARAV	Bats- Microchiroptera	Kyrgyzstan	Non reporté
Khujand virus KHUV	Bats- Microchiroptera	Tadjikistan	Non reporté
Irkut virus IRKV	Bats- Microchiroptera	Est de la Sibérie	Non reporté
Wet caucasian bat virus WCBV	Bats- Microchiroptera	Montagnes du Caucase	Non reporté

(Childs & Real, 2007)

I.3.3. Réceptivité

La sensibilité des animaux au virus rabique dépend de l'espèce animale réceptrice, de la souche ou le variant viral en cause et dans une moindre mesure de facteurs individuels c'est-à-dire, le statut immunitaire, l'âge de l'individu... (*Childs & Real, 2007*).

Chaque souche virale possède un tropisme pour une espèce particulière et un pouvoir pathogène spécifique ; ainsi les souches vulpines sont étroitement liées aux renards, elles sont par conséquent très virulentes pour cette espèce, elles le sont cependant moins pour les chats et les chiens.

Le virus rabique est doué d'une très grande malléabilité génétique ce qui lui permet de s'adapter, par passages successifs, à une espèce donnée et de devenir très virulent et très pathogène pour celle-ci (*Thevenot, 2003*).

I.4. TRANSMISSION DE LA RAGE

La rage est une zoonose d'inoculation, le virus est généralement transmis par la salive lors de morsure, griffure, léchage sur une peau excoriée ou sur une muqueuse.

La transmission par inhalation d'un aérosol de virus a été décrite dans deux situations, lors d'un accident de centrifugation de virus dans un laboratoire de production de vaccins et dans des caves confinées, infestées de millions de chauves-souris excréant le virus dans le sud des Etats Unis (*Childs & Real, 2007*).

L'homme étant un cul-de-sac épidémiologique, la transmission d'homme à homme d'une façon naturelle ne peut se faire, toutefois, deux cas de transmission par morsure et par exposition des muqueuses à de la salive humaine infectée ont été suspectés en Ethiopie (*Fekadu et al, 1996*).

La transmission de la rage lors de greffes de cornée ou de transplantation d'organes ou de tissus a été décrite :

Huit cas de rage humaine ont été rapportés entre 1978 et 1994 suite à une greffe de cornée. Dans tous les cas le diagnostic de la rage n'a pas été effectué chez le donneur.

En 2004 aux Etats Unis et en 2005 en Allemagne, sept cas de rage ont été décrits à la suite de greffe d'organes (rein, foie, pancréas, poumon, tissu artériel) provenant de deux donneurs. Le donneur Américain avait été contaminé par une chauve souris, et la donneuse Allemande avait été mordue par un chien lors d'un voyage en Inde (*Childs & Real, 2007*).

Aucun des deux n'avait signalé l'exposition et n'avait reçu de traitement.

I.5. PATHOGENIE

Une fois introduit dans l'organisme, le virus se multiplie localement au site d'inoculation dans les myocytes, puis il se lie aux récepteurs cellulaires.

Trois types de récepteurs ont été identifiés :

Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine est le premier décrit, il jouerait un rôle au niveau des jonctions neuromusculaires.

Le récepteur de la molécule d'adhésion des cellules neuronales (NCAM) est une glycoprotéine appartenant à la grande famille des immunoglobulines, des expériences ont montré une internalisation du complexe virus-NCAM par endocytose pendant la phase d'entrée du virus.

Le récepteur neurotrope de faible affinité p75 a été identifié comme intervenant dans la susceptibilité des cellules aux virus des rues (*Ribadeau et al, 2010*).

Par la suite, le virus est transporté selon un mode rétrograde dans les axones des motoneurones périphériques (par les molécules de dynéine) tout en continuant à se répliquer dans les corps cellulaires (*Jackson, 2007*). Une fois dans le cerveau, le virus continue sa multiplication et sa propagation, les neurones pyramidaux de l'hippocampe semblent être les plus sensibles à l'infection.

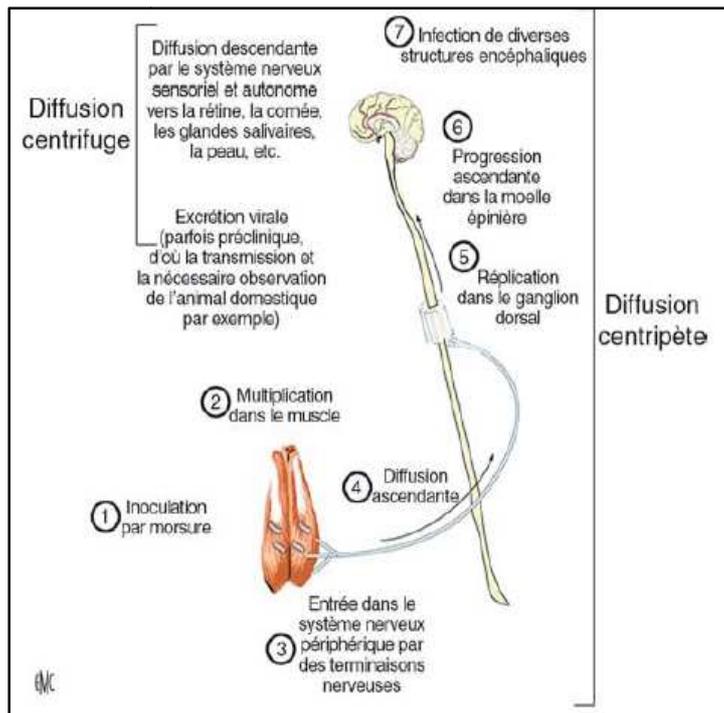


Figure 5 : Cheminement du virus rabique dans l'organisme

(Ribadeau et al, 2010)

Le virus regagne enfin la périphérie et les terminaisons nerveuses par le système nerveux périphérique, certains organes peuvent être atteints : le cœur où des lésions de myocardites sont observées, le foie, les reins, la rétine, la cornée, la peau au niveau de laquelle, le virus rabique se concentre surtout au niveau des follicules pileux. Les glandes salivaires restent les plus atteintes, une multiplication virale intense s'y produit ; le virus est ainsi transmis par morsure (Jackson, 2007).

L'atteinte du cerveau se caractérise parfois par des lésions minimales ou inapparentes, parfois par des lésions inflammatoires.

La majorité des neurones atteints ne semblent pas lysés par la multiplication virale; l'altération des fonctions nerveuses pourrait être expliquée par des altérations du métabolisme des neurotransmetteurs (dopamine et sérotonine) impliqués dans la régulation de ces fonctions (Jackson, 2007).

I.6. EXPRESSIONS CLINIQUES

La symptomatologie de la rage n'est pas pathognomonique, les signes cliniques varient en fonction du pouvoir pathogène de la souche en cause, de l'espèce réceptrice ainsi que de la zone du cerveau atteinte.

La période d'incubation est aussi variable, elle peut aller de 15 à 60 jours chez le chien et le chat, de 1 à 3 mois chez les bovins, de six semaines chez l'homme.

Ces variations sont liées à la quantité de l'inoculum, la souche en cause, mais aussi au lieu anatomique de la contamination, ainsi, plus le point d'inoculation est proche de la tête plus la période d'incubation est courte (*Woldehiwet, 2005*).

L'incubation varie également en fonction de la voie d'inoculation, une étude menée en Côte-d'Ivoire a montré que l'incubation été plus courte quand l'inoculation se faisait dans le derme, elle est légèrement augmentée en sous-cutané et plus longue en intramusculaire (*Selly-Essis et al, 2000*).

Le virus étant neurotrophe, il déclenche un ensemble de troubles dominé par des troubles nerveux psychiques, moteurs et organo-végétatifs aboutissant presque inexorablement à la mort (*Thevenot, 2003*).

On distingue classiquement une rage furieuse et une rage paralytique. Toutefois, cette distinction n'a qu'une valeur relative; les deux types de rage se succèdent chez un même animal et la paralysie est la finalité constante dans toutes les formes.

Les troubles psychiques consistent généralement en un changement de comportement chez l'animal, certains peuvent manifester de l'affection ou au contraire une agressivité exacerbée.

Des troubles de l'appétit avec perversion du goût, régurgitations ou anorexie du fait de la paralysie du carrefour laryngé.

Des troubles neuro-musculaires se caractérisant par des difficultés de motricité pouvant aller jusqu'à : la paralysie totale, un ptialisme permanent et exagéré provoqué par des difficultés de déglutition, un changement de voix (paralysie laryngée), une hyperesthésie et des convulsions (*Thevenot, 2003*).

Chez l'homme, le début de la maladie est marqué par des signes prodromiques discrets : fièvre à 38°C, frissons, céphalées, insomnie. En suite s'installe la phase d'état, avec des symptômes plus évocateurs tels que : fièvre atteignant 39-40°C, céphalées intenses, une

angoisse avec accès d'hallucinations et de délire, des mouvements involontaires et salive abondante, des troubles pharyngés, allant de la dysphagie à l'hydrophobie voire même l'aérophobie. En phase terminale de la maladie l'hyperesthésie généralisée, visuelle, auditive, tactile déclenche des crises d'excitation, le malade meurt en 2 à 5 jours dans un tableau de défaillance cardiovasculaire (*Bezzaoucha, 2004*).

L'évolution vers la mort est rapide, sa durée varie de 12 heures à 15 jours, une période de 4 à 5 jours est généralement constatée.

I.7. DIAGNOSTIC

I.7.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique est difficile, car il n'existe pas de symptôme pathognomonique de la rage : « *tout est rage et rien n'est rage* ». En région d'enzootie, la suspicion clinique est de mise face à un animal qui change de comportement ou qui présente une gêne à la mastication et à la déglutition. Le seul élément clinique permettant de s'orienter vers un diagnostic de rage est l'évolution rapidement mortelle de la maladie, en moins de 15 jours.

Lors de suspicion clinique, il conviendra donc d'être extrêmement prudent lors de l'examen de l'animal, et surtout de maintenir l'animal en vie afin de suivre l'évolution de la maladie ; dans la mesure où n'existe pas de diagnostic expérimental du vivant de l'animal, du moins tant que le virus n'est pas encore excrété par la salive. Par conséquent, le meilleur moyen diagnostique clinique consiste à observer son état de santé au cours des 15 jours qui suivent la morsure. Si au-delà de ces 15 jours l'animal est en pleine forme, c'est qu'il n'était ni excréteur de virus ni malade (*Thevenot, 2003*).

NB : S'il s'agit d'un animal sauvage ou dangereux (responsable de plusieurs morsures), il est préférable d'effectuer un diagnostic expérimental après l'avoir immédiatement abattu (Trimarchi & Nadin-Davis, 2007).

I.7.2. Diagnostic de laboratoire

Le diagnostic de laboratoire reste le seul moyen permettant d'affirmer la maladie de façon sûre et fiable.

Le diagnostic direct consiste en la mise en évidence du virus ou de l'un de ses composants spécifiques au moyen d'épreuves de laboratoire. Le diagnostic indirect consiste en la mise en évidence des anticorps qui apparaissent en phase terminale de la maladie, dans le liquide céphalorachidien (LCR) et le sang (*Manuel terrestre de l'OIE, 2008*).

NB : Le virus rabique étant rapidement inactivé, les échantillons suspects doivent être envoyés au laboratoire par le moyen le plus rapide et correctement réfrigérés. Les conditions d'expédition sont très importantes et font partie de la « chaîne de diagnostic de la rage ».

a. Diagnostic direct

Identification histologique de lésions cellulaires caractéristiques

Ce sont des agrégats de protéines virales qu'on appelle les corps de Negri ; ils représentent une des manifestations histologiques caractéristiques de l'infection par le virus rabique.

Ce sont des inclusions rondes ou ovales, dont la taille varie de 0,25µm à 27µm, retrouvées le plus souvent dans les cellules pyramidales de la corne d'Ammon, dans les cellules de Purkinje du cervelet, dans les cellules médullaires et dans de nombreux ganglions spinaux. Néanmoins, les corps de Negri peuvent être parfois trouvés dans les neurones des glandes salivaires, de la langue et d'autres organes.

Les colorations de Mann, de Sellers ou Giemsa permettent de les différencier des autres inclusions intracellulaires, les corps de Negri apparaissent sous forme de masses éosinophiles (coloration magenta) contenant de petites granulations basophiles bleu sombre.

Le diagnostic de la rage par examen histologique n'est plus pratiqué en routine, en effet, la recherche des corps de Negri n'a ni la sensibilité ni la spécificité des techniques d'immunofluorescence ; elle permet de détecter ces inclusions dans seulement 50% des échantillons connus positifs à la différence de l'immunofluorescence qui les détecte dans pratiquement 100% des cas (*Sixt, 2002*).

Identification du virus par microscopie électronique

Le virus de la rage apparaît sous la forme d'un bâtonnet avec une extrémité plate et l'autre arrondie, leur conférant un aspect en «balle de revolver» tout à fait caractéristique.

Identification d'antigène du virus rabique

L'immunofluorescence directe est la technique de référence, elle conduit à un diagnostic de certitude en moins de deux heures.

La détection de l'antigène rabique par immunofluorescence est réalisée sur biopsie cérébrale (hippocampe, bulbe rachidien, cortex cérébral ou cervelet),

Le test est basé sur la reconnaissance de l'antigène rabique par un anticorps (anti-nucléocapside) spécifique couplé à la fluorescéine. Sous microscope à fluorescence, les antigènes rabiques sont observés sous forme de particule vertes et brillantes, irrégulières en taille et en forme, et correspondant à des amas intracellulaires de nucléocapside virales (*Lumlertdacha, 2005*).

Identification par technique immunoenzymatique

La technique ELISA sandwich est une méthode basée sur l'immuno-capture de la nucléocapside rabique présente dans le cerveau des animaux infectés. Des immunoglobulines de type IgG de lapin sont immobilisées sur une microplaque et se lieront spécifiquement aux antigènes rabiques contenus éventuellement dans l'échantillon à analyser. Ce couple immunologique sera révélé par l'addition d'un deuxième anticorps spécifique d'un épitope différent de l'antigène et conjugué à une peroxydase.

La sensibilité et la spécificité de cette technique est de 96%, elle s'avère encore plus sensible quant-à la détection des antigènes viraux sur des spécimens décomposés (*Woldehiwet, 2005*).

Identification de l'ARN viral

L'ARN rabique peut être mis en évidence par les techniques moléculaires :

Détection directe du virus par hybridation avec des sondes nucléiques ;

Détection par reverse transcriptase suivie d'une amplification par réaction de polymérisation en chaîne (RT-PCR) ;

Détection par PCR en temps réel

NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) est une technique isotherme d'amplification d'ARN inspirée du processus transcriptionnel observé chez les virus et les cellules, elle a été adaptée au diagnostic de la rage, le virus étant recherché dans la salive et le LCR (*Wacharapluesadee & Hemachudha 2001*). L'ARN rabique est recopié en son ADN complémentaire à l'aide d'une transcriptase inverse. Une ribonucléase H permet l'élimination de l'ARN, puis l'ADNc est transcrit en ARN à l'aide d'une ARN polymérase. Ce processus aboutit en quelques cycles à une amplification d'environ 100 fois la quantité d'ARN présente dans l'échantillon. Cette méthode peut être rendue quantitative par l'introduction de contrôles internes dans l'échantillon. Le fait qu'elle soit isotherme la rend plus économique que la PCR classique (*Trimarchi & Nadin-Davis, 2007*).

L'ARN viral est recherché dans la salive, le LCR, les urines ou à partir de biopsie de follicule pileux.

La sensibilité de la PCR salivaire est de l'ordre de 75% (et jusqu'à 100% lorsque trois échantillons successifs sont analysés).

La RT-PCR sur biopsie de peau est supérieure à 98% avec une spécificité de 100% (*Jackson, 2009*).

Isolement du virus par inoculation aux souris

Le prélèvement est broyé puis inoculé par voie intracérébrale à des souris âgées de 3 à 4 semaines et, qui seront observées pendant 28 jours. Pour obtenir des résultats plus rapides, le sacrifice de deux souris est possible aux 6^{em}, 12^{em} et 18^{em} jour, la présence de l'antigène rabique est alors recherchée par immunofluorescence sur un calque de leur cerveau.

Malgré sa fiabilité, cette technique demeure longue et coûteuse, ce qui en réduit actuellement considérablement l'utilisation (*Woldehiwet, 2005*).

Isolement du virus sur cultures cellulaires

L'inoculation à des cultures cellulaires de neuroblastome a remplacé l'emploi des souris.

Les antigènes viraux sont recherchés dans les cellules inoculées par immunofluorescence directe ou par ELISA.

C'est une technique sensible, fiable, moins dangereuse et moins coûteuse que la précédente ; elle permet de poser un diagnostic rapide en 4 jours (*Woldehiwet, 2005*).

b. Diagnostic indirect

Différentes techniques sérologiques peuvent être mises en œuvre dans la recherche des anticorps antirabiques :

Séro-neutralisation sur souris ou sur culture cellulaire

Immunofluorescence indirecte

ELISA

Les anticorps sériques étant présents de façon transitoire et inconstante en fin de maladie, ces techniques ne sont guère utilisées dans un but diagnostique, elles trouvent leur intérêt dans le contrôle des traitements post-exposition et des vaccinations pré-exposition (*Smith, 1991*).

Ces techniques seront présentées de manière plus détaillée dans le chapitre suivant.

1.8. PROPHYLAXIE

La prophylaxie de la rage varie selon le statut épidémiologique du pays vis-à-vis de la maladie ; mais aussi selon qu'il s'agisse d'une rage urbaine (animaux domestiques) ou d'une rage selvatique (animaux sauvages) (*Blancou, 1997*).

En général, la stratégie de lutte est basée sur une prophylaxie médico-sanitaire associant une prophylaxie sanitaire (réduction de la population sauvage vectrice) et une prophylaxie médicale par vaccination préventive.

1.8.1. Prophylaxie sanitaire

La prophylaxie sanitaire correspond à une série de précautions ou d'actions visant à éliminer le réservoir responsable de la propagation de la maladie.

Les mesures de prophylaxie sanitaire appliquées diffèrent d'un pays à un autre selon qu'il soit indemne ou infecté:

a. Pays indemnes

Il faut distinguer deux cas très différents : celui des animaux sauvages (rage selvatique) et celui des animaux domestiques (rage urbaine).

Rage des animaux domestique

Le principe est d'empêcher l'introduction d'un animal en incubation de rage ; pour cela plusieurs mesures défensives peuvent être appliquées selon le niveau de protection désiré :

Interdiction stricte d'importation comme c'est le cas en Nouvelle Zélande.

Mise en quarantaine prolongée comme c'est le cas en Grande Bretagne, où les animaux en provenance de pays non indemnes de rage sont isolés pour une période de 6mois.

Certificat médical attestant que l'animal est en bonne santé et provient d'un pays indemne de rage ;

Vaccination et contrôle sérologique attestant de l'efficacité de la vaccination (*OIE, 2009*).

Rage des animaux sauvages

Le principe consiste à diminuer fortement la densité de population de l'espèce animale vectrice potentielle dans une bande de terrain assez large, le long de la frontière limitrophe du pays où la maladie sévit.

Ces mesures s'avèrent insuffisantes parce qu'en réalité, il n'est pas possible d'empêcher l'extension de la maladie si elle véhiculée par des animaux sauvages ; c'est pourquoi une prophylaxie médicale utilisant des vaccins oraux s'est imposée (*Blancou, 1997*).

b. Pays infectés

Rage des animaux domestiques

D'une façon générale, pour empêcher la transmission du virus rabique, il importe de limiter les possibilités de contact entre les animaux errants en détruisant ces derniers.

Il est aussi important d'entreprendre les mêmes mesures que pour les pays indemnes.

La lutte contre la rage dans les pays infectés ne se limite pas à ces mesures générales, il faut agir individuellement en fonction des cas qui se présentent :

Quand il s'agit d'un animal surement enragé, il faut procéder à son abattage immédiat.

NB : Il est néanmoins difficile d'être sûr qu'un animal est enragé.

Quand il s'agit d'un animal suspect de rage, il faut mettre ce dernier en observation et suivre son évolution clinique ; si l'animal est dangereux et risque d'être la cause de contamination humaine, le sacrifice est recommandé.

Quand il s'agit d'un animal contaminé (c'est-à-dire que ce dernier a été mordu par un animal enragé ou en contact étroit avec un animal enragé) deux cas de figure se présentent :

Soit que l'animal est correctement immunisé (c'est-à-dire que l'animal est vacciné depuis plus d'un mois et moins d'une année, s'il s'agit d'une primovaccination, et depuis moins d'une année en cas de vaccination de rappel) et qu'on peut contrôler ses mouvements dans les prochains mois, l'animal peut être conservé à condition de faire un rappel de vaccination dans les cinq jours suivant la morsure.

Soit l'animal n'est pas vacciné et dans ce cas, l'abattage est préconisé.

Quand on a à faire à un animal mordeur, ce dernier doit être mis en observation pour une période de 15 jours, afin de vérifier l'évolution de son état de santé (possibilité ou d'excrétion virale dans la salive au moment de la morsure).

L'homme étant mordu doit entamer une prophylaxie médicale (sérothérapie ou vaccinothérapie) appropriée selon le degré de sa blessure (cf. prophylaxie médicale).

1.8.2. Prophylaxie médicale

Elle consiste en la vaccination des populations animales domestiques et sauvages.

La vaccination des animaux sauvages n'est entreprise que dans certaines parties du monde; en Europe notamment qui est confronté à la rage vulpine, la vaccination se fait par voie orale.

Concernant les animaux domestiques, ceux-ci sont vaccinés à partir de 3 mois pour les chiens et les chats, et de 6 mois pour les bovins, ovins, caprins, équidés. Un rappel annuel est obligatoire.

Les différents vaccins antirabiques utilisés dans la prophylaxie médicale de la rage animale seront détaillés dans le chapitre suivant.

Chez l'homme, la vaccination antirabique est indiquée dans deux situations:

Intervention avant exposition: il s'agit de la vaccination préventive, elle est proposée aux personnes ayant un risque élevé d'exposition à la rage (les universitaires chercheurs et personnel des laboratoires de référence de la rage, les chiroptérologues, les vétérinaires, les animaliers, les gardes forestiers...) (Aubry & Rotivel, 2001) (Tableau II).

Tableau II : conduite de la vaccination avant exposition

Exposition	Risques	Populations	Prophylaxie
Continue	Risque permanent par contact avec des matières virulentes par profession	Professionnels des laboratoires de recherche, diagnostic, de production dans le domaine de la rage	- Vaccination avant exposition - Contrôle sérologique indispensable
Discontinue	Risque fréquent par contact avec des animaux sensibles en région enzootique par profession, voyage ou loisir	Vétérinaires, éleveurs, forestiers, gardes-chasses, personnels des refuges, d'animaleries, d'abattoirs, de capture Voyageurs, expatriés Taxidermistes, chasseurs, spéléologues	- vaccination avant exposition - contrôle sérologique facultatif
Occasionnelle	Risque égal ou inférieur à celui d'une population générale en région enzootique	Autres situations	- Pas de vaccination avant exposition - Vaccination après exposition - Immunoglobulines associées ou non - Contrôle sérologique en cas particulier

(Aubry et Rotivel, 2001)

L'utilisation de vaccins produits sur culture cellulaire est préconisée car ils présentent moins de risque et ils sont plus efficaces que ceux produits sur tissu nerveux.

Le protocole de vaccination, avec les vaccins produits sur culture cellulaire, commence par une injection à J₀, un rappel à J₇ et à J₂₁ ou à J₂₈. En fonction du risque d'exposition, les personnes concernées doivent effectuer une sérologie tous les six mois, si le titre en anticorps neutralisants baisse en dessous de 0,5 UI, un rappel est envisagé (Briggs, 2007).

L'intervention après exposition: il s'agit d'une vaccination thérapeutique, en fonction de la gravité de l'exposition à la rage (Tableau III), une immunisation passive par administration d'anticorps neutralisants sera associée à la vaccination (OMS, 2010).

Tableau III : prophylaxie post-exposition recommandée en cas d'infection par le virus rabique

Type de contact avec un animal suspect	Mesures post-exposition
<i>Type I</i> : la personne a touché ou nourri des animaux ou a été léchée alors que sa peau était intacte (pas d'exposition)	Aucune
<i>Type II</i> : la personne a été léchée alors que sa peau était égratignée ou a subi de petites égratignures sans saignement	Vaccination immédiate et traitement de la plaie
<i>Type III</i> : la personne a subi une ou plusieurs morsures transdermiques ou a été léchée alors qu'il y avait une effraction cutanée; la personne a été contaminée par contact des muqueuses avec de la salive à la suite d'un léchage ou a été exposée à des chauves-souris.	Vaccination immédiate et administration d'immunoglobuline antirabique; traitement de la plaie

(OMS, 2010)

L'OMS recommande deux protocoles de vaccination intramusculaire :

Le protocole de Zagreb (2-1-1): il consiste en deux injections à J₀, une à J₇ et une J₂₁.

Le protocole d'ESSEN (1-1-1-1-1) : cinq injections sont réalisées respectivement à J₀, J₃, J₇, J₁₄ et J₂₈.

Des protocoles de vaccination intradermique sont également validés et recommandés par l'OMS principalement pour des raisons économiques ; pour les deux protocoles ci-dessous, la dose utilisée pour chaque vaccination est de 0,1 ml de vaccin reconstitué.

Le protocole d'Oxford (8-4-1-1): le patient reçoit 8 injections en 8 sites différents à J₀, 4 injections à J₇, une injection à J₂₈ et J₉₀.

Le protocole de la croix rouge thaïlandaise (2-2-2-2): le patient reçoit à J₀, J₃, J₇ et J₂₈ deux injections en deux sites différents (OMS, 2010).

I.9. Législation de la rage en Algérie

La rage est une maladie à déclaration obligatoire chez toutes les espèces. Dans le cadre de la lutte contre les zoonoses, un comité national et des comités de wilayas ont été institués dans un cadre intersectoriel par l'arrêté interministériel du 1 septembre 1984, pour une prise en charge effective et une maîtrise cohérente des maladies transmissibles à l'homme par l'animal (*JORA, 1984*).

Un programme pluriannuel de lutte contre cette zoonose a été mis en place depuis 1996. Ce dernier est axé principalement sur la réduction de la population animale errante et la vaccination obligatoire des carnivores domestiques. Depuis 2003, cette vaccination a été étendue à l'espèce bovine (*JORA, 1996, 2003*).

NB : les pages des journaux officiels sont jointes en annexes.

Chapitre II: Vaccins et vaccination

II.1. DEFINITION DE LA VACCINATION

La vaccination est un acte médical préventif, de précaution ou de nécessité, visant à induire une immunité protectrice et une mémoire immunitaire chez un sujet contre une ou plusieurs maladies.

La vaccination animale est principalement utilisée dans la prévention de maladies non curables dont l'impact épidémiologique est économiquement important (ex : fièvre aphteuse), ou d'infection qui peuvent avoir une incidence sur la santé publique (exemple : rage) (*Desmettre & Chappuis, 1990*).

II.2. HISTORIQUE

Les maladies infectieuses ont été identifiées sur la base de leur symptomatologie plus ou moins révélatrice, il a été constaté qu'un individu présentait rarement les mêmes signes cliniques deux fois de suite, à partir de cette observation, il a été déduit que ces maladies conféraient aux sujets atteints une certaine période de protection contre la même maladie. Tenant compte de ce fait, le premier concept d'immunisation est né, il consiste en la transmission directe ou indirecte de matière virulente d'un individu à un autre. Cette méthode appelée variolisation était utilisée en Inde et en Chine et probablement sous d'autres cieux à la fin du XVII^e siècle, elle fut introduite en Europe par Lady Mary Wortley Montague qui s'initia à cette technique lors d'un long séjour à Constantinople entre 1717 et 1721 (*Bazin, 2003*).

En 1796, Edward Jenner, montra que le virus de la vaccine (cowpoxvirus) pouvait avantageusement remplacer celui de la variole humaine (*smallpox virus*) dans le procédé de « variolisation » (*Guérin, 2006*).

Le concept de la vaccination a été généralisé par Louis Pasteur, qui proposa le concept d'atténuation des germes c'est-à-dire leur faire perdre leur virulence. Les méthodes développées à cet effet ont abouti à la première vaccination antirabique effectuée sur un berger alsacien en 1885 (*Guérin, 2006*).

Ainsi est née la première génération de vaccins qui comprend outre les vaccins atténués de Pasteur, des vaccins inactivés développés à partir de l'agent causal entier ou à partir d'un de ses composants (à partir des toxines par exemple).

Plus tard, avec le développement de la biologie moléculaire, une nouvelle génération de vaccins a été créée, il s'agit des vaccins recombinants. Le premier vaccin de cette dernière catégorie était dirigé contre l'hépatite B. le premier vaccin vectorisé était un vaccin antirabique vétérinaire, il s'agit d'un *poxvirus* dans lequel des antigènes rabiques ont été insérés. Ce vaccin a été utilisé dans le cadre de la lutte contre la rage sauvage en Europe (**Bazin, 2003**).

Le tableau ci-après illustre l'évolution des vaccins antirabiques à usage humains depuis l'époque pasteurienne à nos jours.

Tableau IV: Evolution des vaccins antirabiques

Date	Type du vaccin	Caractéristiques du vaccin
1885	Vaccin Pasteurien : Moelle de lapin Cerveau d'animaux adulte	Présence de myéline d'où risque d'accident neurologique Atténuation ou inactivation Faible pouvoir immunogène
1950	Cerveau de souriceaux nouveaux nés	Pas de myéline présente Peu couteux Pouvoir immunogène moyen Risque d'accident neurologique faible
1955	Vaccin préparé sur œufs embryonnés (Embryon de canard)	Pas de facteurs encéphalitique Bon marché Risque allergique Bon pouvoir immunogène
1960	Vaccin produit sur culture cellulaire Culture primaire Culture diploïde humaine Lignées continues	Excellent pouvoir pathogène Pas de risque encéphalitique Cher le plus souvent
1980 à 1987	Nouveaux vaccins Sous-unitaire Peptide de synthèse Vaccins recombinants	Pas d'effets secondaires liés au virus rabique

(COSTY, 1987)

(*) DEPUIS 1987, D'AUTRES VACCINS ANTIRABISQUES ONT ETE DEVELOPPES EN L'OCCURRENCE LES VACCINS A ADN.

II.3. LE VACCIN

Un vaccin se définit comme une préparation antigénique induisant chez la personne ou l'animal que l'on vaccine, une réponse immunitaire spécifique d'un agent pathogène capable de le protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences (*Launay, 2007*). Il doit aussi être sûr, pratique à manipuler et être d'un coût raisonnable.

II.3.1. RAPPELS IMMUNOLOGIQUES

a- L'immunité innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense contre les pathogènes, une réponse immunitaire innée est déclenchée dans les premières heures qui suivent l'entrée du pathogène ou de l'antigène vaccinal dans l'organisme (*Nicolas, 2008*).

La plupart de ses composants constituent un ensemble de mécanismes de résistance non spécifiques d'un pathogène particulier. Outre les cellules de l'immunité innée (les phagocytes mononucléaires, les granulocytes, les lymphocytes NK), la réponse immunitaire innée implique :

Les cytokines et les chimiokines qui ont un rôle dans l'attraction des macrophages, granulocytes neutrophiles et les cellules NK dans les tissus infectés.

Les interférons de type I (INF α , INF β) exercent une inhibition directe sur la réplication virale et augmentent l'efficacité de la réponse immunitaire adaptative en stimulant l'expression des molécules du CMH de classe I et de classe II ainsi que tout processus d'apprêtement. Les interférons activent également les macrophages et les cellules NK tout en augmentant leur activité antivirale (*Male et al, 2007*).

Le complément : il constitue un des systèmes principaux de défense immunitaire ; divers mécanismes immunologiques (spécifique ou non) contribuent à l'activation des protéines du complément qui deviennent alors capables d'endommager la membrane des organismes pathogènes, de les détruire ou de faciliter leur élimination (*Kindt et al, 2008*).

b- Immunité adaptative

La réponse immunitaire adaptative est dirigée contre des pathogènes spécifiques et requiert plusieurs jours pour être mise en place. Deux types de réactions peuvent être distingués: l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale (*Nicolas, 2008*).

Immunité à médiation cellulaire

L'immunité à médiation cellulaire fait intervenir principalement les lymphocytes T qui se répartissent en deux populations distinctes selon qu'elles expriment à leur surface les molécules membranaires CD4 ou CD8 :

Les lymphocytes T auxiliaires CD4 : elles sont stimulées par l'antigène associé aux molécules de CMH de classe II des cellules présentatrices d'antigènes via le récepteur CD4. Leur principale fonction consiste à stimuler d'autres lymphocytes T et les lymphocytes B par les cytokines qu'elles sécrètent (*Nicolas, 2008*).

Les cellules présentatrices d'antigènes (APC) : c'est des cellules qui peuvent apprêter et présenter les peptides antigéniques en association avec les molécules de CMH II et délivrer ainsi un signal de costimulation nécessaire à l'activation des cellules T.

Les macrophages, les cellules dendritiques ainsi que les cellules B représentent les APC professionnelles (*Nicolas, 2008*).

Les lymphocytes T cytotoxiques CD8: elles sont restreintes aux molécules du CMH de classe I. Elles jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance et l'élimination des cellules du soi altérées (cellules tumorales ou cellules infectées par des pathogènes intracellulaires, les greffons) (*Male et al, 2007*).

L'immunité à médiation humorale

Les lymphocytes B immunocompétents sont les principaux acteurs de la réponse humorale, une fois activés par les antigènes, ils prolifèrent pour former un clone dont la plupart des cellules se différencient en plasmocytes qui sécrètent les anticorps.

Certains lymphocytes du clone ne se transforment pas en plasmocytes et deviennent des cellules mémoires à durée de vie prolongée qui peuvent entraîner une réaction humorale quasi immédiate si elles rencontrent de nouveau le même antigène (*kindt et al, 2008*).

II.3.2. Mécanisme d'action des vaccins

Les mécanismes sollicités par la vaccination vont différer selon qu'il s'agisse d'une vaccination par un vaccin inerte ou par un vaccin vivant.

Les vaccins vivants atténués, engendrent une réponse immunitaire à médiation cellulaire cytotoxique, en effet, du fait de leur multiplication dans l'organisme, l'ensemble des protéines y compris les protéines non structurales sont exprimées, ce qui permet une meilleure protection contre la maladie (*Lafon, 2007*).

Les vaccins à ADN et les vaccins recombinants induisent la production des antigènes viraux par les cellules hôtes, et font donc partie de la même catégorie que les vaccins vivants atténués. Ils génèrent une réponse immunitaire à médiation cellulaire cytotoxique (cellules TCD8). L'antigène est apprêté par voie endogène puis présenté via les molécules du CMH I aux cellules cytotoxiques CD8.

A l'inverse, *les vaccins inertes* qu'il s'agisse de microorganismes tués ou de fractions antigéniques, induisent une réponse immunitaire qui implique les cellules T CD4. Dans ce cas, l'antigène est capturé par les cellules phagocytaires et présenté aux cellules CD4 par les molécules du CMH II (*Lafon, 2007*).

Le tableau ci-dessous reprend les différentes cellules immunitaires impliquées pour chaque type de vaccin cité plus haut:

Tableau V: Comparative analysis of various vaccine formulation

	Vaccine vivant atténué	Vaccin à AND	Vaccin recombinant	Vaccin Inerte
Cellules B	+++	++	++	++
Cellules CD4	+/- Th1	+++ Th1	+	+/- Th1
Cellules CD8	+++	++	+++	-
Classe de CMH	I & II	I & II	I & II	II

(Lafon, 2007)

II.3.3. Composants d'un vaccin

Outre les antigènes des micro-organismes vaccinaux, le vaccin contient un certain nombre d'éléments destinés à améliorer son immunogénicité et sa stabilité. Il comprend notamment :

a- Antigènes vaccinaux

Il peut s'agir de micro-organismes entiers, fractionnés ou d'antigènes purifiés. Ces antigènes peuvent se présenter sous forme soluble (vaccins prêts à l'emploi) ou sous forme lyophilisée (vaccins à reconstituer avec une fraction liquide qui contient d'autres éléments de la composition) (Grezel, 2006(a)).

b- Adjuvants

Ce sont des substances capables d'augmenter l'intensité de la réponse immune et parfois même d'induire un pouvoir immunogène lorsqu'elles sont administrées avec un antigène. Ils agissent soit sur les antigènes, soit sur les cellules immunitaires. Leur action sur l'antigène s'exerce soit sur son caractère immunogène qui est augmenté, soit en le maintenant au point

d'inoculation ; l'antigène est donc libéré lentement dans la circulation sanguine et lymphatique, ce qui se traduit par l'apparition d'une réaction inflammatoire favorable à la stimulation des cellules immunocompétentes (*Richard, 1990*).

Ces éléments « annexes » des vaccins (conservateurs, albumines...) peuvent donner lieu à des effets indésirables liée à la persistance et la toxicité propre de l'adjuvant qui peuvent aller de simples réactions locales d'intolérance à des réactions d'hypersensibilité.

Plusieurs types d'adjuvant peuvent être utilisés :

Les adjuvants minéraux : ils sont simplement adsorbés aux antigènes (ex : hydroxyde d'aluminium) ;

Les adjuvants huileux : émulsions ;

Les ISCOM (complexes immunostimulants) : ils sont formés par l'association de la Quil A qui joue le rôle d'une micelle porteuse des déterminants antigéniques. Leur emploi semble intéressant dans le domaine des vaccins sous-unités, en effet, ils favorisent l'induction des réponses humorale et cellulaire à l'égard des antigènes de faible poids moléculaire ;

Les liposomes : ils favorisent la réponse humorale, il est nécessaire d'associer un autre adjuvant, de type minéral par exemple, si une réponse cellulaire est recherchée ;

Les extraits microbiens : ils stimulent les cellules présentatrices d'antigènes et les cellules B (*Richard, 1990*).

c- Résidus du processus de fabrication

La culture des micro-organismes vaccinaux utilise des milieux de culture et des produits de fabrication (stabilisateurs, inactivateurs...) dont une faible concentration est retrouvée dans le produit fini, c'est en particulier le cas des protéines (albumines...).

Les résidus présents dépendent du type de culture employé pour la production microbienne (*in ovo* pour certains vaccins viraux, culture cellulaire en présence de sérum bovin...). Aucun rôle spécifique ne leur est attribué; en outre, ils peuvent induire les mêmes effets indésirables que les adjuvants (*Grezel, 2006(a)*).

d- Les conservateurs

Les conservateurs sont utilisés afin de prévenir la détérioration du vaccin avant son utilisation, d'inhiber ou prévenir la croissance bactérienne (antibiotiques) et mycosique ainsi que toute contamination présentant un danger potentiel pour la santé des sujets vaccinés, mais aussi

pour stabiliser l'antigène. Ils peuvent être aussi à l'origine de réactions d'hypersensibilité (*Grezel, 2006(a)*).

e- Contaminants

Ce sont des éléments indésirables car le procédé de fabrication doit garantir l'absence de contaminants microbiens et des concentrations maximales autorisées sont fixées pour les autres résidus potentiellement toxiques (*Grezel, 2006 (a)*).

II.3.4. Voies d'administration des vaccins

Les voies d'administration des vaccins varient selon l'espèce animale à vacciner et le type de vaccin employé. Il s'agit d'un facteur important influençant la réponse immunitaire et l'efficacité vaccinale.

a- La voie sous-cutanée

Il s'agit de la voie la plus communément utilisée chez les animaux de compagnie car elle est facile d'accès et de mise en œuvre. Néanmoins, l'absorption du vaccin peut être diminuée en cas d'injection dans le tissu graisseux (*Loddo, 2008*).

L'administration de vaccins par les voies sous-cutanée et intramusculaire requiert le respect d'une asepsie rigoureuse afin d'éviter les accidents locaux indésirables ou les complications parfois très graves d'une réaction vaccinale (*Fontaine & Cadoré, 1996*).

b- La voie intramusculaire

Le muscle constitue un site très vascularisé permettant une exposition efficace de l'antigène au système immunitaire. Néanmoins, ce type d'injection s'avère plus complexe car il est nécessaire de bien choisir le site d'injection afin d'éviter une injection dans le tissu interstitiel riche en tissu adipeux (*Loddo, 2008*).

c- La voie intradermique

Douloureuse et très technique, ce type d'injection permet toutefois une excellente exposition de l'antigène et ne requiert donc que de faibles quantités d'antigènes (*Leprêtre, 2009*).

d- La voie orale

Cette voie est utilisée pour certains vaccins à agents vivants modifiés en utilisant la voie naturelle d'entrée du virus. En effet, elle induit une réponse immunitaire muqueuse (sécrétion locale d'IgA) et systémique. Par ailleurs, chez les jeunes et les nouveau-nés, la neutralisation de l'antigène vaccinal par les anticorps maternels est évitée par ce type d'administration. Cependant, cette voie d'administration ne permet pas l'obtention d'une mémoire immunitaire et s'avère totalement inefficace pour des vaccins à agents inactivés ou particuliers, ou contre des virus se propageant vers des tissus cibles via les systèmes lymphatiques et circulatoires. La combinaison d'une vaccination par voie parentérale puis par voie muqueuse permet alors à une stimulation complète du système immunitaire.

L'efficacité de plusieurs vaccins de ce type contre les maladies virales des carnivores domestiques a pu être démontrée. Néanmoins, certains ont été abandonnés du fait de l'apparition de signes cliniques dans les heures suivant l'administration ou ont été réservés à la faune sauvage (ex : vaccin à agent vivant modifié contre la rage présentant un risque de réversion de virulence qui est utilisé dans les seuls cas où l'administration parentérale d'un vaccin à agent inactivé est impossible) (*Leprêtre, 2009*).

II.3.5. Classification des vaccins

Selon la nature des antigènes vaccinaux, les vaccins peuvent être classés en plusieurs catégories.

a- Les vaccins vivants

Les vaccins vivants peuvent être classés en vaccins atténués c'est-à-dire incluant une souche de l'agent pathogène ou d'un agent infectieux proche possédant un pouvoir pathogène faible ou nul pour l'espèce cible et en vaccins vectorisés c'est-à-dire incluant un agent infectieux non pathogène (vecteur) dont le génome a été modifié afin d'inclure un ou plusieurs gènes codant pour des protéines immunogènes de l'agent pathogène ciblé.

Les vaccins vivants atténués sont constitués de micro-organismes atténués, qui sont traités de façon à ce qu'ils perdent leur pathogénicité tout en conservant leur capacité de croissance au sein de l'hôte inoculé (*Kindt et al, 2008*).

Certaines souches sont spontanément avirulentes et servent à la production de vaccins hétérologues ; à titre d'exemple nous citerons le vaccin de Jenner qui utilisa le virus de la cowpox pour la vaccination contre la variole humaine, ou encore l'*herpesvirus* du dindon qui permet la vaccination des poules contre la maladie de Marek (*Eloit, 1998*).

La plupart des souches atténuées actuelles proviennent d'une atténuation au laboratoire, elles sont obtenues par différentes techniques :

Passages multiples sur culture cellulaire,

Passages sur espèces animales différente de l'espèce cible ;

Multiplication à une température inférieure à celle de l'organisme hôte, et ce afin d'obtenir une souche thermosensible incapable de se répliquer à une température corporelle normale (*Eloit, 1998*).

Atténuation par mutation dirigée (par des méthodes traditionnelles ou par des méthodes de biologie moléculaire): les gènes impliqués dans le pouvoir pathogène sont modifiés ou supprimés de telle façon que la souche perde toute sa virulence.

Par mesure de précaution, des modifications importantes sont effectuées dans le génome pour éviter une "réversion de la virulence". L'avantage de cette méthode est d'utiliser les connaissances scientifiques pour organiser une atténuation efficace et standardisée ; toutefois, ces connaissances et techniques ne sont pas encore applicables à toutes les espèces microbiennes (*Kindt et al, 2008*).

Les vaccins vivants vectorisés : un micro-organisme (virus ou bactérie) est utilisé comme vecteur dans lequel est inséré un gène étranger exprimant l'antigène contre lequel la vaccination est destinée. Ce type de vaccins sera présenté dans le chapitre suivant. (cf. sous chapitre suivant).

Les vaccins vivants présentent des avantages et des inconvénients :

En raison de leur capacité de croissance transitoire, de tels vaccins entraînent une exposition prolongée du système immunitaire à différents épitopes des pathogènes atténués. Il en résulte une immunogénicité accrue et une induction de cellules mémoires. Par conséquent, ces vaccins ne nécessitent qu'une seule immunisation ce qui élimine la nécessité de rappels répétés (*Kind et al, 2008*).

Ce sont des vaccins fragiles car « vivants », ils nécessitent par conséquent, des précautions de conservation et d'emploi. Le maintien d'une chaîne de froid est absolument nécessaire. Ils peuvent accidentellement être contaminés par d'autres agents pathogènes et peuvent manifester un pouvoir pathogène résiduel. La réversion vers le pouvoir pathogène initial est théoriquement possible, d'autant plus que la souche peut diffuser à la faveur de l'infection vaccinale (*Grezel, 2006(b)*).

b. Les vaccins utilisant des micro-organismes inactivés ou tués

La production de ce type de vaccin consiste à utiliser des micro-organismes inactivés par la chaleur ou par des moyens chimiques de telle façon à ce qu'ils perdent leur capacité de réplication, de mobilité et de production de toxine chez l'hôte. Il est important de maintenir la structure des épitopes des antigènes de surface au cours de l'inactivation ; la chaleur peut s'avérer peu satisfaisante du fait de la dénaturation des protéines qu'elle peut entraîner. L'inactivation chimique par le formaldéhyde ou divers agents alkylants a été utilisée avec succès (*Kindt et al, 2008*).

Les souches vaccinales inactivées induisent une bonne immunité humorale. Elles sont stables pendant le stockage et au moment de l'emploi et ne manifestent pas de pouvoir pathogène résiduel. La sécurité d'utilisation de ces vaccins peut être déterminante comme c'est le cas pour la vaccination antirabique des espèces domestiques pour lesquelles seuls les vaccins inactivés sont autorisés dans certains pays.

Néanmoins, les vaccins inactivés présentent aussi des inconvénients, entre autres :

Une stimulation médiocre de l'immunité cellulaire et une réaction locale due à la présence d'adjuvant. Au moins deux administrations en primo-vaccination sont nécessaires, la protection étant fugace, les rappels doivent être rapprochés ;

Contrairement aux vaccins atténués, l'administration de ces souches inactivées ne peut se faire que par voie parentérale (sous-cutanée, intra-musculaire) (*Grezel, 2006(b)*).

Ces vaccins doivent contenir une masse importante d'agents pathogènes et nécessitent fréquemment la présence d'adjuvant, deux facteurs qui expliquent leur coût de production plus élevé que les vaccins à souche vivante modifiée (*Dreesen, 2007*).

c- Les vaccins utilisant les fractions antigéniques

Ce sont les vaccins sous-unités, ils sont constitués de macromolécules spécifiques purifiées dérivées des pathogènes causant la maladie ou bien produites in vitro par les techniques de génie génétique.

Ces vaccins peuvent être constitués soit de :

Exotoxines inactivées ;

Polysaccharides capsulaires ou de glycoprotéines virales ;

Antigènes sous formes de protéines recombinantes ;

Peptides synthétiques.

Leur innocuité est très bonne, ils sont peu fragiles, mais leur efficacité est très variable et l'utilisation d'adjuvants de l'immunité est souvent nécessaire (*Kindt et al, 2008 ; Grezel, 2006(a)*).

d- Les vaccins à ADN

Le principe de ces vaccins est d'injecter l'ADN de plasmides codant pour des protéines antigéniques directement dans le muscle du receveur.

L'ADN est capté par les cellules musculaires et la protéine antigénique codée est exprimée; induisant à la fois une réponse humorale et une réponse à médiation cellulaire.

Les vaccins à ADN présentent de nombreux d'avantages :

La protéine codée est exprimée par l'hôte sous sa forme naturelle, sans dénaturation ni modification, la réponse immunitaire sera donc dirigée contre l'antigène exactement comme s'il était exprimé par le pathogène ;

La possibilité particulièrement intéressante que la vaccination à ADN induise une réponse immunitaire chez les nouveaux nés, même en présence d'anticorps maternels.

Ces vaccins présentent les mêmes avantages que les vaccins vivants atténués mais sans risque de toxicité, ils stimulent à la fois l'immunité humorale et cellulaire, ce qui confère à l'hôte une immunité solide.

La réfrigération n'est pas nécessaire pour la manipulation et le stockage de l'ADN plasmidique, caractéristique qui abaisse considérablement le coût et la complexité de leur délivrance.

Un même vecteur plasmidique peut coder pour différentes protéines correspondant chacune à un pathogène différent.

Une méthode améliorée de l'administration de ces vaccins permet de vacciner de grandes populations sans avoir à recourir à des quantités massives d'aiguilles et de seringues. Ça consiste à recouvrir d'ADN plasmidique des billes d'or microscopique puis de déposer ces particules enrobées dans le muscle sous-jacent avec un canon à air (appelé gene gun).

Les vaccins à ADN représentent certes une nouvelle ère de la vaccinologie, mais certains inconvénients subsistent, en effet, seuls les antigènes protéiques peuvent être codés, ce qui empêche leur application contre certains pathogènes qui stimulent l'immunité par des antigènes polysaccharidiques (*Kindt et al, 2008*).

De plus, des réponses précises concernant l'innocuité doivent être apportées avant de pouvoir proposer un vaccin à ADN. Ainsi, il existe une possibilité théorique que l'ADN étranger

puisse s'intégrer dans l'un des chromosomes du sujet vacciné induisant l'instabilité génomique et perturbant quelques gènes de régulation comme l'activation possible de proto-oncogènes ou l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs qui pourraient alors provoquer la différenciation maligne des cellules (*Shams, 2004*).

e- Les vaccins recombinants

Il s'agit d'introduire des gènes codant pour les principaux antigènes d'un pathogène virulent et de les insérer dans un vecteur (véhicule non pathogène pour l'espèce cible) qui sera inoculé dans organisme hôte. Ce vecteur, possédant les caractéristiques adéquates de sécurité et d'efficacité, va induire une réponse immune contre l'antigène étranger.

Il peut s'agir de vecteurs viraux (*poxvirus, canarypox virus, adenovirus*) ou de vecteurs bactériens (*Salmonella, BCG, Listeria...*)

Les *poxvirus* sont largement employés dans les vaccins utilisant les vecteurs. Ces gros virus possèdent un génome d'environ 200 gènes, ils peuvent être manipulés pour porter plusieurs douzaines de gènes étrangers provenant de pathogènes différents, et ce, sans modifier sa capacité d'infection des cellules hôtes ou de réplication. Cela permet d'envisager la vaccination contre plusieurs maladies à partir d'un seul virus recombinant.

De plus, les *poxvirus* sont très stables à température ambiante, caractéristique qui permet de concevoir des vaccins dont la stabilité ne serait plus dépendante de la chaîne du froid.

Les *adenovirus* et certaines souches bactériennes (*Salmonella typhimurium*) sont choisis pour être utilisés comme vecteur du fait de leur tropisme naturel pour les muqueuses, ce qui induit une réponse immunitaire locale avec production d'IgA sécrétoires. Les agents pathogènes seront ainsi neutralisés à leur entrée.

Les *canarypox virus* représentent une autre catégorie de vecteur, ils diffèrent des éléments sus cités par le fait qu'ils soient incapables de se multiplier dans l'organisme vacciné, en effet ils possèdent une restriction d'hôtes naturelle qui fait qu'ils ne se répliquent que dans leurs hôtes naturels : les canaris. L'introduction d'un *canarypox virus* recombiné dans un mammifère aboutit à une infection abortive mais permet cependant la synthèse de l'antigène vaccinal dans l'organisme vacciné. Ce qui est suffisant pour déclencher une réponse immunitaire cellulaire (*Eloit, 1998*).

Les données de terrain obtenues sur les vaccins vectorisés indiquent qu'ils induisent une forte immunité, peu d'effets secondaires et qu'ils n'ont aucune rémanence dans l'environnement lorsqu'ils sont utilisés dans un appât et répartis dans l'habitat sauvage. A

plus d'un titre, ils offrent les caractéristiques d'un vaccin idéal, on leur attribue cependant quelques inconvénients :

Les vecteurs réplicatifs peuvent être limités dans leur utilisation par une pathogénicité résiduelle et/ou un risque de dissémination dans l'environnement ;

Les vecteurs non réplicatifs quant à eux, sont moins efficaces sur le plan de l'activation immunitaire car l'antigène est produit de façon plus limitée ;

Le principal inconvénient réside dans le coût élevé de leur développement (*Eloit, 1998*).

II.4. LES VACCINS ANTIRABIQUES

Les vaccins antirabiques sont produits à partir de souches virales rabiques dites « fixes », qui dérivent principalement de trois isolats:

La souche Pasteur, isolée d'un bovin en 1882, est à l'origine des souches CVS (Challenge Virus Standard), P.V.11 (Pasteur Virus) et PM (Pitman-Moore) ;

La souche SAD (Street Alabama Dufferin), qui est une souche isolée à partir d'un chien mort de rage en Alabama, elle a été fixée par passages sur souris. Elle a ensuite été adaptée aux cellules rénales de porc pour devenir la souche ERA (E. Gaynor, Roktiniki, Abelseth) utilisée dans la production de vaccin pour les espèces féline, canine, bovine et équine.

La souche Flury, isolée en 1939 à partir de l'encéphale d'une patiente « miss Flury », décédée suite à une contamination par morsure d'un chien enragé (*Andral & Blancou, 1982*).

II.4.1. Les vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont les premiers vaccins utilisés dans la prévention de la rage, ils ont connu une évolution dans leur processus de production afin d'augmenter leur innocuité tout en préservant leur vivacité qui leur confère une bonne immunogénicité

La souche *Flury* ainsi que la souche *SAD* (ou ses dérivés) sont les plus utilisées dans la production de ce type de vaccin :

Les vaccins produits sur tissus nerveux : la souche vaccinale est atténuée par passage multiple sur tissu nerveux d'animaux adultes.

Leur efficacité est controversée du fait de leur faible pouvoir immunogène (*Costy, 1987*), de plus, ils présentent des risques encéphalitogènes non négligeables qui sont à l'origine d'accidents neurologiques sévères parfois même mortels chez les animaux vaccinés (*Dreseen, 2007*).

Les vaccins produits sur culture embryonnaire : Koprowski et Cox modifièrent le processus d'atténuation en remplaçant le tissu nerveux par des cultures d'embryon de poulet. Deux vaccins ont été proposés à partir de la souche flury :

LEW (low egg passage) : Obtenu après 136 passages sur cellules embryonnaires de poulet, ce vaccin a été destiné à la vaccination des animaux domestiques, toutefois, il se révélait encore virulent pour le chat, le chiot et le bovins.

HEP (High egg passage) : obtenu après 200 passages sur cellules embryonnaires de poulet, il est plus inoffensif que le précédent mais a été retiré du marché suite à la survenue d'un cas de rage chez le chat (*Dreseen, 2007*).

Les vaccins produits sur culture cellulaire : les souches SAD et ERA ont été employées pour la production de ce genre de vaccin, elles ont été adaptées à différents types de cellules, nous citerons à titre d'exemple (*Reculard, 1996*)

La souche SAD a été adaptée aux cellules rénales de Hamster.

La souche ERA a été adaptée aux cellules rénales de porc.

Ces vaccins s'avèrent moins allergisant que les vaccins décrits au dessus.

Les vaccins vivants à administration orale

Le concept de la vaccination orale contre la rage, a été initié en 1969 afin de lutter contre le réservoir sauvage responsable du maintien du cycle de la maladie. Depuis, elle a été utilisée avec succès en Europe et au Canada.

La souche SAD Berne initialement utilisée pour la vaccination orale, elle s'est montrée efficace contre la rage vulpine, mais présenterait un pouvoir pathogène résiduel pour les rongeurs sauvages. Ceci a justifié son remplacement par les souches SAG-1 et SAG-2 (*Flamand, 1997*).

La souche SAG-1 est obtenue en effectuant une mutation ponctuelle du génome sur le gène codant pour la glycoprotéine rabique (*Brunet, 2007*).

La souche SAG-2 obtenue par deux sélections successives utilisant un anticorps monoclonal anti-glycoprotéine, est considérée actuellement comme la souche vaccinale de choix (*Dreesen, 2007*).

II.4.2. Les vaccins inactivés

La fabrication des vaccins inactivés nécessite de grandes concentrations d'antigènes et requiert souvent l'addition d'adjuvant. La souche virale vaccinale est alors cultivée soit sur tissus nerveux, soit sur cellules rénales d'hamster, soit sur cellules de lignée Véro ou alors sur cellules embryonnaires de poulet.

Le virus est ensuite inactivé ; pour ce faire plusieurs méthodes d'inactivation peuvent être mises en œuvre : inactivation par la β -propiolactone, par les rayons UV, ou par l'acétyléthylamine... En revanche, l'utilisation du phénol et du formaldéhyde du fait de leur toxicité potentielle n'est pas très recommandée.

Enfin, un adjuvant de l'immunité est souvent ajouté, tel que l'hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, ou les saponines (les plus utilisés); les adjuvants huileux sont quant à eux rarement employés.

La forte concentration en antigène et la présence d'adjuvant permettent l'induction de bonnes réponses immunitaires, mais qui peuvent s'accompagner très souvent d'effets secondaires locaux (au site de l'injection) et plus rarement systémiques (*Dreesen, 2007*),

II.4.3. Les vaccins vectorisés

Le virus de la vaccine est le plus largement employé pour la production de vaccins vectorisés, il a été employé avec succès pour la production de vaccin à administration orale du fait de la forte stabilité du *poxvirus* dans l'environnement.

Le vaccin produit à partir du *poxvirus* dans lequel a été inséré le gène de la glycoprotéine de la souche ERA a permis l'induction de bon taux d'anticorps neutralisant chez la souris aussi bien par voie orale que par voie parentérale (*Wunner, 2007*).

Plusieurs autres vecteurs ont été depuis employés: le canarypox virus, l'adénovirus.....

II.4.4. Les vaccins à ADN

L'intérêt des vaccins à ADN réside dans le fait qu'ils peuvent induire l'expression de la totalité des protéines virales des différentes souches, ainsi que le gène codant pour la glycoprotéine et la nucléocapside des différents génotypes rabiques chez le sujet vacciné. Ce qui permet la production d'un vaccin polyvalent conférant à l'individu vacciné une immunité simultanée à plus d'une souche rabique (*Wunner, 2007*).

II.4.5. Les vaccins antirabiques à administration orale dérivés des plantes

La flore a également fourni des perspectives prometteuses dans le développement de nouveaux vaccins contre la rage, qui seraient à la fois sûrs, efficaces et de moindre coût. Les virus des plantes, comme le virus de la mosaïque du tabac et le virus du rabougrissement buissonneux des tomates servent de vecteurs à l'expression de la glycoprotéine rabique par la plante infectée (feuille de tabac et les tomates) (*Wunner, 2007*).

II.5. FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFICACITE DE LA VACCINATION

La vaccination est acte médical dont les résultats dépendent de plusieurs facteurs :

II.5.1. Facteurs liés aux vaccins

Ces facteurs sont liés au vaccin ou au protocole vaccinal; ils dépendent également de la stratégie vaccinale choisie :

a. Nature, dose et fréquence d'administration du vaccin

L'efficacité d'une vaccination est fonction de la nature du vaccin mais également de la fréquence et de la dose d'administration de l'antigène. Ces deux derniers paramètres sont à déterminer et à optimiser pour chaque vaccin (*Aubert, 1992*).

b. Voie d'administration

Cette dernière est déterminante pour un vaccin donné. Pour le moment, la voie parentérale (sous-cutanée, intra-dermique, scarification...) est la voie privilégiée.

La voie mucoale (voie orale, conjonctivale,...) peut présenter de nombreux avantages aussi bien théoriques (stimulation de l'immunité au niveau des muqueuses, porte d'entrée de nombreux agents infectieux) que pratiques (vaccination de masse, vaccination de la faune sauvage) (*Eloit, 1998*).

c. Présence d'adjuvant de l'immunité

L'utilisation ou non d'adjuvant de l'immunité peut avoir une influence non négligeable sur le succès d'une vaccination.

II.5.2. Facteurs extrinsèques

a. Alimentation

La malnutrition entraîne des dysfonctionnements du système immunitaire. Ainsi, des apports insuffisants d'un point de vue protéique et calorique diminuent les capacités de phagocytose, de production d'anticorps mais aussi l'intensité de la réaction immunitaire à médiation cellulaire.

Par ailleurs, des études ont montré que des déficits sévères en acide pantothénique, en acide folique et en pyridoxine diminuent les capacités de production d'anticorps suite à certaines injections vaccinales. De plus, des apports insuffisants en vitamine E et sélénium créent une immunodépression et sont donc responsables d'une baisse de la réponse immunitaire en cas de vaccination.

Enfin, les effets de caroténoïdes tels que la lutéine, améliorent la réponse immunitaire de façon globale (composantes humorale et cellulaire) et auraient donc leur importance dans la composition de la ration alimentaire (*Leprêtre, 2009*).

b. Le stress

La manipulation excessive de l'animal, l'exposition à des températures extrêmes, une anesthésie, une intervention chirurgicale, un parasitisme important, un traumatisme ou des phénomènes néoplasiques peuvent engendrer un stress responsable d'une dégradation de la réponse immunitaire (*Leprêtre, 2009*).

c. Age

A la naissance, le nouveau-né possède un système immunitaire immunocompétent mais immature. En effet, l'interaction entre cellules présentatrices d'antigènes et lymphocytes T est imparfaite, certaines cytokines ne peuvent pas encore être sécrétées, d'où une réponse immunitaire à médiation cellulaire peu efficace. Ceci se traduit donc par une sensibilité importante aux infections. Il est donc recommandé de protéger le nouveau né du mieux possible, en compensant sa sensibilité par un transfert passif de l'immunité via le colostrum. Les anticorps maternels protecteurs sont, par la suite, dégradés naturellement au cours du catabolisme protéique, et leur niveau passent en dessous du niveau protecteur entre six et seize semaines selon l'espèce. A partir de ce moment là, le jeune n'est alors plus protégé grâce aux anticorps maternels. Cette période correspond à une « phase critique » pour la vaccination se définit alors comme la période au cours de laquelle le taux d'anticorps

maternels est insuffisant pour protéger le jeune contre les agents pathogènes mais assez important pour compromettre sa capacité à répondre à la vaccination.

Aussi, il est raisonnable de commencer un protocole de vaccination à partir de six semaines en milieu exposé ou vers neuf semaines dans les conditions habituelles. Les injections peuvent alors être renouvelées toutes les deux à trois semaines jusqu'à l'âge de douze semaines. Cette injection vaccinale à trois mois est considérée comme la première injection de primo-vaccination afin de vacciner avec succès tous les animaux. Par ailleurs, les animaux n'ayant pas reçu de colostrum peuvent être vaccinés à partir de la deuxième semaine d'âge avec des vaccins à agents inactivés (période à partir de laquelle la capacité de répondre correctement à une stimulation antigénique est acquise), puis toutes les deux à trois semaines jusqu'à l'âge de trois mois (*Toma et al, 2008*).

Enfin, des stratégies vaccinales ont été élaborées afin d'éviter le problème de la période critique comme l'utilisation de vaccins à haut titre antigénique permettant de neutraliser les anticorps maternels et de stimuler le système immunitaire, ou de vaccins administrés par voie muqueuse. Il convient de souligner que des vaccins vectorisés et à acide désoxyribonucléique : ADN permettent aussi de stimuler le système immunitaire du jeune malgré la présence d'anticorps maternels et donc de vacciner de jeunes animaux indépendamment de la présence de ces anticorps.

L'animal âgé présente, quant à lui, une baisse de la prolifération lymphocytaire associée à des changements au niveau de la composition de la population des lymphocytes T (baisse du ratio CD4/CD8, baisse du pourcentage CD45R+/CD4+) et à une augmentation de la sécrétion d'IgA (*Leprêtre, 2009*).

Cependant, cette évolution du système immunitaire n'affecte pas les titres en anticorps avant et après vaccination qui restent suffisants pour assurer une protection efficace.

d. Influences hormonales

Des déficits en hormone de croissance et en hormones thyroïdiennes sont responsables d'une diminution des réactions immunitaires à médiation humorale et cellulaire. A l'inverse, une augmentation du taux de thymosine (hormone thymique) permet une amélioration de la composante cellulaire de la réponse immunitaire; une immunodépression est donc induite lors d'atrophie thymique.

Par ailleurs, les effets respectifs de l'œstrus, de la gestation, de la lactation, de la production ou de l'utilisation excessive d'hormones sexuelles (hyperœstrogénisme lié à une tumeur des cellules de Sertoli, apport d'androgènes, de progestérone ou d'oestrogènes exogènes) ne sont

actuellement pas clairement définis. La gestation serait associée à une baisse de la réponse immunitaire à médiation cellulaire, nécessaire au maintien de la gestation (*Leprêtre, 2009*).

e. Médicaments

De nombreuses molécules ont un effet sur le système immunitaire et il est donc recommandé d'éviter de vacciner un animal ayant un traitement en cours, et plus particulièrement s'il s'agit de corticoïdes, de cyclophosphamide ou de cyclosporine A. La vaccination au moyen d'un vaccin antibactérien vivant est aussi à éviter en cas de traitement antibiotique en cours (*Leprêtre, 2009*).

f. Immunodépression

Liée à une maladie intercurrente (maladie infectieuse, métabolique, endocrinienne, etc.....) ou à une immunodéficiences héréditaire, l'immunodépression constitue une contre-indication à la vaccination (*Leprêtre, 2009*).

Chapitre III : Méthodes sérologiques d'évaluation de l'efficacité vaccinale antirabique

Les tests sérologiques permettent d'apprécier le degré de l'immunité d'un individu contre un pathogène spécifique en mesurant le taux d'anticorps neutralisants ; témoins ; d'une réaction immunitaire humorale développée au cours d'une infection ou d'une vaccination.

Les anticorps neutralisants antirabiques produits par l'organisme sont dirigés principalement contre la glycoprotéine G et à moindre degré contre la nucléoprotéine N. La protection contre la rage dépend donc de la présence d'anticorps anti-glycoprotéine G à un taux suffisant, dont le seuil est fixé à 0.5 EU/ml par l'OMS. A ce titre, la surveillance sérologique est mise en œuvre afin d'attester de l'efficacité de la vaccination ou de son échec ; dans ce dernier cas, il sera indispensable de stimuler l'immunité par des injections de rappels.

De plus, la détermination par la sérologie antirabique du taux d'anticorps neutralisants tient un rôle important dans la mesure où elle permet d'éviter de longues périodes de quarantaine lors de déplacement des animaux domestiques dans les régions indemnes de rage.

III.1. LES TESTS SEROLOGIQUES UTILISES POUR LE CONTROLE DE L'IMMUNITE

Plusieurs tests sérologiques peuvent être utilisés, ils sont regroupés en deux grandes catégories selon que l'anticorps recherché possède des propriétés antivirales définies ou non.

III.1.1. Techniques détectant des anticorps possédant des propriétés antivirales

Elles présentent l'intérêt de mettre en évidence des anticorps dont la signification fonctionnelle est définie. Elles regroupent les techniques de séro-neutralisation et les techniques d'inhibition de l'hémagglutination, ces dernières étant réservées aux virus grippaux (*Pozzeto, 2002*).

III.1.2. Techniques détectant des anticorps sans propriétés antivirales définies

Elles regroupent d'une part, les techniques d'agglutination, de précipitation et de fixation du complément ; qui trouvent plus leur intérêt dans le diagnostic indirect de certaines infections virales ; Et d'autre part, les techniques utilisant un deuxième anticorps marqué. Le principe général de ces techniques est de mettre en contact le sérum à tester avec un antigène immobilisé sur un support solide. Un deuxième anticorps anti-anticorps (sérique) appelé conjugué, est couplé à un système de révélation dont la nature définit la technique (*Pozzeto, 2002*):

Ce système de révélation est soit:

Un fluorochrome dans l'immunofluorescence indirecte ;

Un radio-isotope dans les techniques radio-immunologiques ;

Une enzyme spécifique d'un substrat dans le cas des techniques immunoenzymatiques.

NB : Les tests sérologiques diffèrent les uns des autres par leur degré de sensibilité et de spécificité mais aussi par la facilité et la commodité de leur réalisation.

Une bonne connaissance des avantages et des limites de chacun de ces tests permet de sélectionner celui qui conviendra le mieux au sujet à contrôler et aux conditions locales (**Moore et al, 2007**).

III.2. TESTS SEROLOGIQUES EMPLOYES DANS LE CONTROLE DE L'EFFICACITE DE LA VACCINATION ANTIRABIQUE

Chez l'animal, l'immunité antirabique post-vaccinale peut être appréciée de façon directe ou indirecte :

III.2.1. Contrôle direct

Le contrôle direct consiste à comparer la résistance de sujets vaccinés à celle de sujets témoins, non vaccinés, vis-à-vis d'une épreuve de contamination naturelle ou expérimentale. Cette méthode, bien que déterminante dans le contrôle de la valeur et de la durée de l'immunité, a été abandonnée au profit des méthodes de contrôle indirect du fait de sa dangerosité (*Andral & Blancou, 1982*).

III.2.2. Contrôle indirect

Les méthodes de contrôle indirect sont réalisées sur le sérum des animaux vaccinés, et consistent à déterminer le taux d'anticorps neutralisants.

Il est important de bien mesurer le taux d'anticorps neutralisants puisque la protection contre une rage clinique dépend fortement de la présence à un taux bien défini (0,5 EU/ml) de ces derniers. Il est donc utile d'employer des méthodes d'évaluation performantes en reproduisant *in vitro* la neutralisation de virus vivant.

Les deux techniques basées sur la neutralisation virale et reconnue par l'OMS comme méthode de référence pour le titrage d'anticorps antirabique sont :

L'épreuve de neutralisation virale par les anticorps fluorescents (FAVN) ;

- L'épreuve d'inhibition rapide des foyers fluorescents (RFFIT).

Ces deux méthodes, réalisables sur cellules BHK-21, ont largement remplacé la neutralisation sur souris, du fait de leur coût plus avantageux et de la rapidité d'obtention des résultats, par rapport à l'épreuve d'inoculation aux souris.

De nos jours, les méthodes immunoenzymatiques sont plus fréquemment utilisées de part les nombreux avantages qu'elles présentent. Simples et rapides de réalisation, leur spécificité avoisine celle des méthodes de références, de plus elles ne requièrent pas la manipulation de virus vivant (*Moore et al, 2007*).

III.2.2.1 Techniques de séro-neutralisation

Séro-neutralisation sur souris

Le principe de cette épreuve est la neutralisation *in vivo* d'une quantité constante de virus rabique (50 DL50 dans 0,03 ml de CVS) par des quantités variables du sérum à titrer.

Le mélange sérum/virus est incubé pendant 90 min à 37°C, puis un volume de 0,03 ml est inoculé par voie intracérébrale à des souris de 3 semaines. Le titre du sérum est la dilution finale de sérum dans le mélange virus/sérum qui protège 50 % des souris (la mortalité est de 100 % en l'absence de neutralisation). Ce titre peut être exprimé en unités internationales par comparaison avec le titre d'un étalon inclus dans la même réaction (*Atanasiu, 1973*).

Cette méthode n'est plus recommandée ni par l'OIE ni par l'OMS, et doit donc être abandonnée (*Manuel terrestre OIE, 2008*).

Epreuve d'inhibition rapide des foyers fluorescents RFFIT

Le principe du test consiste à mettre en incubation, dans des lames à 8 chambres, une dose constante de virus rabique « souche CVS » avec des dilutions successives de sérums préalablement chauffés à 56°C pendant 30 min.

La même procédure est appliquée en utilisant des sérums de référence dont les titres sont connus, cela permet de comparer les résultats lors de la lecture. Une suspension de cellules sensibles « cellules Baby Hamster Kidney » est ensuite ajoutée au mélange contenant le sérum et le virus. Le nouveau mélange ainsi obtenu sera mis en incubation dans un incubateur à 5% de CO₂, thermostatée à 37°C, pour une période de 24 h.

Au terme de l'incubation, les lames sont rincées et fixées à l'acétone, puis colorées par un anticorps anti-nucléocapide rabique marqué à la fluorescéine.

Les lames à 8 chambres sont ensuite observées au microscope à fluorescence, chaque chambre (correspondant à une dilution définie) correspond à 20 champs microscopiques lorsque l'on observe à un grossissement compris entre 160 et 200. Une réduction de 50% du nombre de cellules fluorescentes par champs est considérée comme un signe de neutralisation virale par les anticorps contenus dans le sérum testé.

Le titre en anticorps du sérum testé (en UI/ml ou EU/ml) est obtenu par comparaison avec le titre de référence inclu dans chacune des épreuves (*Smith et al, 1973*).

Epreuve de neutralisation virale par les anticorps fluorescents

Décrite par Cliquet en 1997, cette technique correspond à une RFFIT modifiée.

Elle consiste en une neutralisation *in vitro* d'une quantité constante de virus rabique (souche de CVS : «challenge virus standard » adaptée à la culture cellulaire) avant d'inoculer des cellules sensibles aux virus rabique : cellules BHK-21.

Le principe est le même que pour la RFFIT, le tableau ci-après résume les principales différences entre les deux techniques :

Tableau VI : Principales différences entre RFFIT et FAVN.

RFFIT	FAVN
Réalisée sur des lames multi-chambres (8 chambres) Durée d'incubation : 24-48h Evaluation de 20 champs microscopiques par chambre lors de la lecture	Réalisée sur des microplaques de 96 puits Durée d'incubation 48h Lecture approfondie de chaque puits (automatisable)

(D'après Trimarchi & Nadin-Davis, 2007)

III.2.2.2. Technique immuno-enzymatique ELISA

Le test ELISA « Enzyme-Linked Immunosorbent Assay » repose sur la mise en évidence des complexes antigènes-anticorps par utilisation d'un marqueur enzymatique, lui-même révélabl par la transformation d'un substrat en un produit coloré (*Bazin, 1990*).

L'ELISA indirect est la méthode plus appropriée pour l'évaluation de l'immunité antirabique, elle permet le titrage des immunoglobulines dirigées contre la glycoprotéine rabique (*OIE, 2008*).

Elle comporte trois étapes principales :

Mise en incubation du sérum à tester dans les cupules de la microplaque sensibilisées à la glycoprotéine rabique ;

Après un temps de lavage, un conjugué protéine A/peroxydase est ajouté. Ce dernier se lie aux immunoglobulines qui ont été capturées formant un complexe (antigène rabique)- (anticorps antirabiques) (protéine A/peroxydase) ;

Un second lavage est réalisé, un substrat de la peroxydase est ajouté, la réaction entre l'enzyme et son substrat se traduit par un changement de coloration (*OIE, 2008*).

Cette technique est reprise avec davantage de détails dans le chapitre matériels et méthodes de la partie expérimentale de ce mémoire.

Partie expérimentale

I. OBJECTIFS

La rage canine sévit de manière enzootique en Algérie, et est à l'origine de plusieurs cas de rage humaine. La stratégie la plus efficace de lutte contre la rage repose sur la vaccination préventive des animaux. Le succès de cette vaccination est conditionné en tout premier lieu par le type de vaccin employé et les conditions pratiques de son utilisation.

La présente étude avait par conséquent pour objectif de contrôler d'une part les taux sérologiques de deux vaccins différents commercialisés en Algérie : un vaccin vivant produit sur culture cellulaire et un vaccin inactivé et d'en comparer d'autre part, l'efficacité respective sur une population de chiens naïfs de toute vaccination.

Pour ce faire, une série de prélèvements a été réalisée sur chaque chien vacciné selon un protocole préalablement établi. Les titrages des anticorps antirabiques ont été déterminés par une méthode immunoenzymatique quantitative (ELISA Indirect).

II. MATERIEL & METHODES

II.1. POPULATION ETUDIEE & RECRUTEMENT DES ANIMAUX

L'étude a porté sur un effectif total de 48 chiens âgés de 3 à 12 mois, (comprenant 24 mâles et 24 femelles), de différentes races (Berger allemand, Berger malinois, Rottweiler, American staff, Pitt bull, races communes) présentés en cliniques vétérinaires pour une primovaccination antirabique (*Tableau I, Annexe I*).

Les animaux participants à l'étude ont été recrutés selon la motivation de leurs propriétaires respectifs à consentir à la réalisation des prélèvements selon le protocole établi.

Le recrutement des animaux s'est déroulé sur une période de 7 mois du mois de Janvier à celui de Juillet 2010.

Tableau I. Période et lieu de recrutement des chiens participant à l'étude

Vaccin Utilisé	Nombre de chiens	Période de recrutement	Lieu de recrutement
Vaccin vivant	21	Janvier à Mars 2010	ENSV
	3		Region centre (Kabylie)
Vaccin inactivé	5	Avril à Juillet 2010	ENSV
	7		Clinique privée
	8		Region centre (Alger)
	4		Region centre (Kabylie)

Tous les chiens retenus pour l'étude ont été rigoureusement vermifugés et correctement vaccinés contre les autres maladies infectieuses du chien (CHPL). Aucun autre critère d'inclusion des chiens n'a été retenu, si ce n'est l'absence de vaccination antirabique antérieure.

II.2. Vaccins utilisés

Deux types de vaccins antirabiques commercialisés en Algérie ont été étudiés :

Un vaccin vivant atténué produit sur culture cellulaire Vero, utilisant la souche fixe ERA fourni par l'institut Pasteur d'Algérie (lot N° 379, date de péremption: Juin 2011).

Le vaccin se présente sous forme lyophilisée à reconstituer dans un volume de 2ml de d'eau distillée stérile extemporanément avant son utilisation.

Un vaccin inactivé par le phénol, non adjuvé utilisant la souche VP 13 produit par un laboratoire européen « SYVA » (Lot N°900300, date de péremption: juillet 2011).

II.3. VACCINATION & PROTOCOLE DE PRELEVEMENT

II.3.1. Protocole vaccinal

Les quarante huit chiens ont été répartis aléatoirement en deux groupes de 24 chiens chacun :

Un groupe vaccin vivant atténué : dans lequel les chiens ont reçu une injection unique de 2ml par voie intramusculaire, conformément aux recommandations du fabricant. L'injection a été réalisée dans le muscle biceps fémoral. Aucun antiseptique n'a été utilisé pour désinfecter

la zone d'injection, afin d'éviter toute inactivation malencontreuse de la préparation vaccinale.

Un groupe vaccin inactivé : dans lequel les chiens ont également reçu une injection unique de un ml par voie sous-cutanée dans la région du garrot, conformément aux recommandations du fabricant.

II.3.2. Protocole & Conditions de prélèvements

Trois prélèvements sanguins ont été effectués chez les chiens vaccinés : un premier prélèvement à J₀, un second à J₂₁ et un dernier à J₆₀ (**figure 1**). Le sang a été prélevé sur tube sec, à partir de la veine radiale, après tonte et désinfection rigoureuse à l'alcool de la zone de prélèvement. Pour ce faire, des aiguilles de 22G x 1 ¼, montées sur des seringues de 5ml ont été utilisées.

Les prélèvements ont été effectués selon le protocole illustré ci-dessous (**figure 1**);

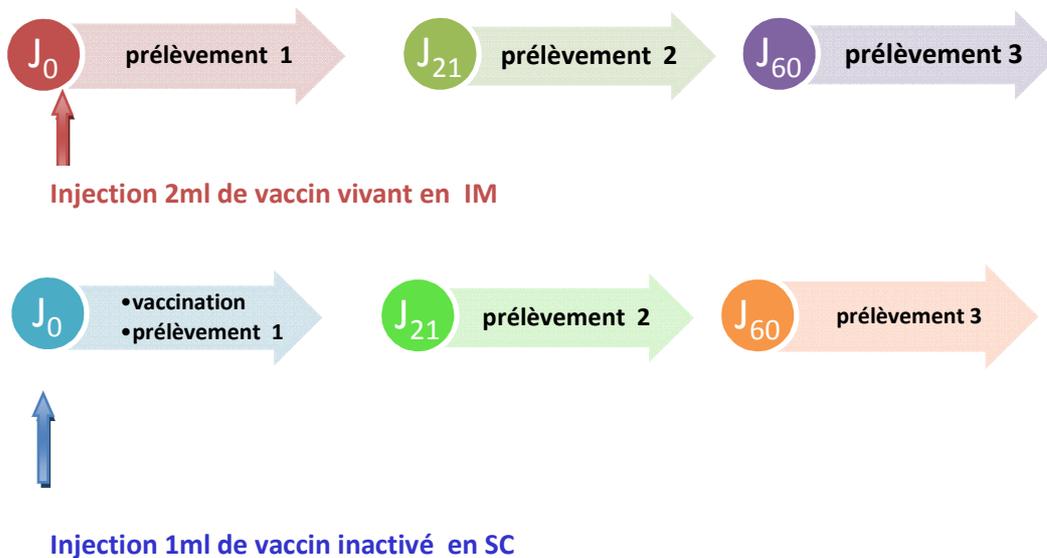


Figure 1 : Schéma du protocole de vaccination et de prélèvements appliqué aux deux vaccins étudiés.

II.3.3. Recueil et conservation des échantillons sériques

Une fois coagulé, le sang recueilli a été centrifugé pendant 5 à 10 minutes à 3000 tours/minute.

Les sérums ainsi obtenus ont été transférés dans des tubes eppendorf® et transportés dans une glacière munie de pain de glace pour être stockés rapidement dans un congélateur à -20°C. La totalité des 144 sérums collectés a été analysée en une fois le 21 octobre 2010.

II.3.4. Mode d'enregistrement des prélèvements

Chaque animal participant à l'étude s'est vu attribué un code composé d'un chiffre (1 à 48) et d'une lettre (a, b, c) correspondant au rang du prélèvement.

Une étiquette sur laquelle le nom de l'animal et celui de son propriétaire, la date du prélèvement ainsi que le code a été apposée sur le tube eppendorf® correspondant.

Afin d'éviter toute méprise, chaque série de prélèvements (J0, J21, J60) a été entreposée dans une boîte spécifique (I, II, III).

II.4. ANALYSE SEROLOGIQUE

Les taux sérologiques conférés par chacun des vaccins testés ont été déterminés en utilisant un kit commercial ELISA, le test PLATELIA™ RABIES II élaboré par les laboratoires Bio-RAD. Il s'agit d'un test ELISA indirect certifié par l'OIE pour le titrage des anticorps chez les carnivores domestiques (chiens et chats).

II.4.1. Principe

L'essai repose sur une technique immuno-enzymatique ELISA indirecte. La phase solide est constituée d'une microplaque de 96 puits sensibilisée avec la glycoprotéine extraite de la membrane du virus rabique inactivé et purifié.

Les anticorps contenus dans le sérum qui se lieront aux antigènes adsorbés à la microplaque seront révélés par le conjugué enzymatique qui est constitué d'une protéine A de *Staphylococcus aureus* couplé à la peroxydase.

Les contrôles positifs sont calibrés selon le standard de référence OIE, ils permettent la détection qualitative ainsi que la quantification des anticorps antirabiques dans le sérum à tester.

II.4.2. Composition du KIT

Le tableau II ci-dessous reprend en détail les différents composants du kit PLATELIATM RABIES II utilisé.



Figure 2: composants du Kit Platelia Rabies II *ad usum Veterinarium*

Tableau II : Composants du kit Platelia Rabies II *ad Usum Veterinarium*

ETIQUETAGE	NATURE DES RÉACTIFS	PRÉSENTATION
R1	Microplaque: 12 barrettes de 8 puits sensibilisés avec la glycoprotéine du virus rabique.	2 microplaques
R2	Solution de lavage: concentrée 10 fois, Tampon Tris NaCl Conservateur: Pro Clin™ 300 (0,01%)	1 flacon (250ml)
R3	Contrôle négatif : contrôle non réactif Tris-EDTA Conservateur: Pro Clin™ 300 (0,1%)	1 flacon (0,6ml)
R4a	Contrôle Positif 0,5 EU/ml: contrôle positif calibré à 0.5 EU/ml Tampon glycine contenant de la BSA et du sérum canin avec des IgG antirabiques. Couleur jaune Conservateur : Pro Clin™ 300 (0,1%)	1 flacon (0,6ml)
R4b	Contrôle Positif 4 EU/ml: contrôle positif calibre à 4 EU/ml Tampon glycine contenant de la BSA et du sérum canin avec des IgG antirabiques. Couleur bleue Conservateur : Pro Clin™ 300 (0,1%)	1 flacon (0,6ml)
R6	Diluant échantillons : Tampon TRIS - EDTA prêt-à-l'emploi Couleur rouge. Conservateur : Pro Clin™ 300 (0,1%)	2 flacons (2x 125ml)
R7	Conjugué : Tampon PBS contenant Protéine A - Peroxydase, protéine bovine purifiée. Concentré 10 fois. Couleur verte. Conservateur : Pro Clin™ 300 (0,1%)	1 flacon (3ml)
R8	Tampon substrat de la peroxydase : Solution d'acide citrique et d'acétate de sodium contenant 0,015% de H ₂ O ₂ et 4% de diméthylsulfoxyde (DMSO)	1 flacon (60ml)
R9	Chromogène : Solution de tétraméthylbenzidine (TMB) 0,25%	1 flacon (5ml)
R10	Solution d'arrêt : Acide sulfurique 1 N Film adhésifs pour microplaque	1 flacon (28ml) 6

II.4.3. Appareillages & Matériels

Appareillages

Mélangeur Vortex®

Incubateur pour microplaques thermostaté à $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Lecteur pour microplaques muni de filtres 450 et 620 nm (Lecteur BDSL immunoskan)

Matériels

Pipettes automatiques permettant la distribution de volumes de 10 à 1000 μl .

Pipettes automatiques permettant la distribution de volume de 2 à 10 ml.

Embouts pour micropipettes.

Tubes à essais gradués coniques de 50 ml.

Tubes à essais à usage unique.

Portoirs pour tube.

Béchers.

Eau distillée.

Papier absorbant.

Gants de latex à usage unique.

II.4.4. Protocole opératoire

Les 144 sérums collectés ont été analysés en duplicate, selon un plan de plaque minutieusement élaboré à l'avance (*Figure 3*).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	R3	S4	1a	1a	1b	1b	1c	1c	9a	9a	9b	9b
B	R3	S4	2a	2a	2b	2b	2c	2c	10a	10a	10b	10b
C	R4a	S3	3a	3a	3b	3b	3c	3c	11a	11a	11b	11b
D	R4a	S3	4a	4a	4b	4b	4c	4c	12a	12a	12b	12b
E	S6	S2	5a	5a	5b	5b	5c	5c	13a	13a	13b	13b
F	S6	S2	6a	6a	6b	6b	6c	6c	14a	14a	14b	14b
G	S5	S1	7a	7a	7b	7b	7c	7c	15a	15a	15b	15b
H	S5	S1	8a	8a	8b	8b	8c	8c	16a	16a	16b	16b

Figure 3 : Plan de distribution des sérums sur la microplaque

a. Décongélation des sérums

Les sérums ont été décongelés à température ambiante, pendant ce temps, il a été procédé à la reconstitution des réactifs nécessaires à l'essai.

b. Préparation des réactifs et des échantillons

Les réactifs du kit ont été sortis du réfrigérateur et laissés à température ambiante (+18°C à +30°C) pendant 30 minutes avant leur utilisation.

Chaque réactif a été soigneusement homogénéisé avant son utilisation.

Préparation des contrôles

Les trois contrôles : négatifs (R3), positif 0,5 UI (R4a) et positif 4 UI /ml (R4b) ont été dilués au 1/100^e dans le tampon de TRIS - EDTA (R6).

Préparation de la gamme de quantification

Le présent test de quantification utilisé comportait 6 standards de quantifications : de S1 à S6. Le contrôle positif R4b (calibré à 4 UI/ml), correspond au standard de quantification S6. Les dilutions en série du réactif R4 dans le tampon R6, permettent la préparation des standards de quantification S5 à S1 (*figure 4*).

Tableau III : Modalité de dilution des contrôles pour la préparation de la gamme de quantification

Standard de quantification		Concentrations obtenues par dilutions du contrôle positif R4b
<i>S6</i>	R4b dilué au 1/100	4 UI /ml
<i>S5</i>	S6 dilué au ½	2UI /ml
<i>S4</i>	S5 dilué au ½	1 UI /ml
<i>S3</i>	S4 dilué au ½	0,5 UI /ml
<i>S2</i>	S3 dilué au ½	0,25UI /ml
<i>S1</i>	S2 dilué au ½	0,125UI /ml

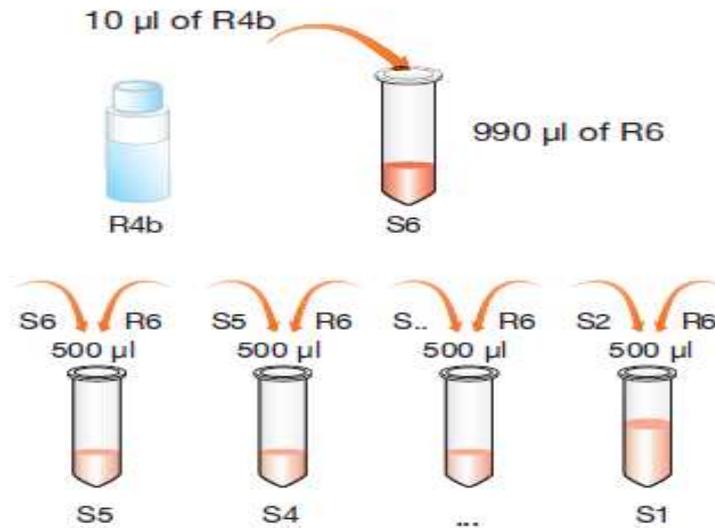


Figure 4: Préparation de la gamme de quantification

Préparation des échantillons

Les sérums à tester ont été d'abord dilués au $1/100^{\circ}$ dans le tampon R6.

Dix microlitres (**10 µl**) ensuite de chaque échantillon sont ajoutés à **990µl** de tampon R6.

Préparation des réactifs

Solution de lavage R 2 : le tampon Tris-NaCl 10X a été dilué au $1/10^{\circ}$ dans de l'eau distillée.

Le conjugué R7: le tampon PBS contenant la protéine A-péroxydase 10X, a été dilué au $1/10^{\circ}$ dans la solution de lavage fraîchement préparée.

La solution de révélation enzymatique R8+R9 : le chromogène (solution de tétraméthylbenzidine) a été dilué au $1/11^{\circ}$ dans le tampon substrat de la peroxydase.

c. Mode opératoire / réalisation de l'essai

Distribution des contrôles et des échantillons

Une fois les contrôles de référence, la gamme de quantification ainsi que les échantillons dilués, il a été procédé à la distribution soigneuse de ces derniers dans les puits de la microplaque en suivant le plan de plaque présenté plus haut.

Pour ce faire, un volume de 100 μ l de chaque contrôle, de chaque standard étalon et de chaque échantillon est déposé dans deux puits contigus de la microplaque selon le plan préalablement établi.

Une fois la distribution effectuée, la plaque a été recouverte par un film adhésif afin d'éviter l'évaporation du contenu des puits. La plaque est ensuite incubée dans une étuve thermostatée à $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, pendant $60 \text{ min} \pm 5 \text{ min}$ (*figure 5*).



Figure 5: Aspect de la plaque après distribution des contrôles et des échantillons dilués
(photo personnelle)

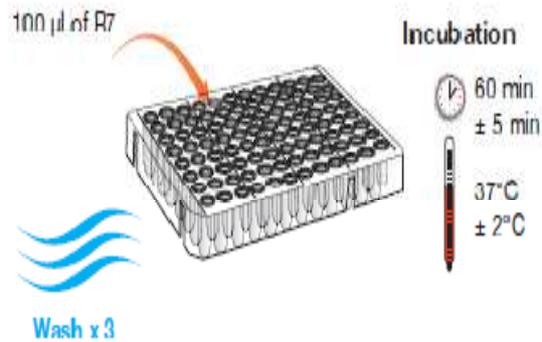


Figure 6 : Rinçage et distribution du conjugué

Lavage et distribution du conjugué

Au terme de la période d'incubation, le contenu de la plaque a été vidé par retournement délicat et trois cycles de lavage ont été effectués avec la solution R2 fraîchement diluée.

La plaque a été ensuite séchée par retournement sur du papier absorbant.

Un volume de 100 µl de la solution de conjugué (R7) a été distribué dans chaque puits de la plaque. Cette dernière a été ensuite recouverte d'un film adhésif pour être mise à nouveau à incuber dans l'étuve à 37°C ± 2°C pendant 60 min ± 5 min.

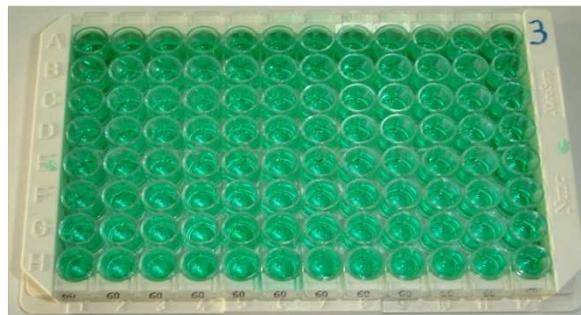


Figure 7 : Aspect de la plaque après distribution de la solution de conjugué
(Photo personnelle).

Préparation et distribution de la solution de révélation enzymatique

Une fois l'incubation terminée, la plaque a été lavée cinq fois avec la solution R2 et séché par retournement sur papier absorbant. Un volume de 100µl de la solution de révélation enzymatique fraîchement préparée est distribué dans chaque puits.

La plaque a été toute suite après recouverte d'un papier aluminium pour la protéger de la lumière, et a été laissée à incuber à température ambiante pendant 30 min.

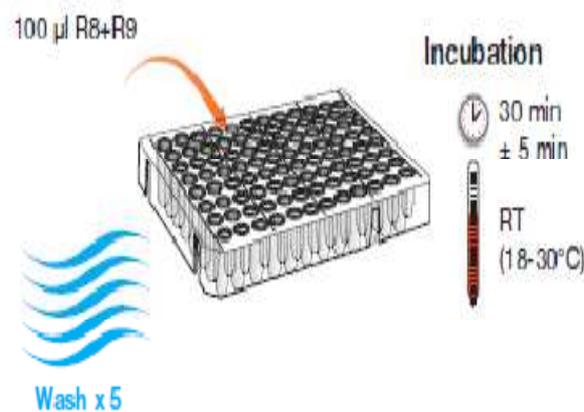


Figure 8 : Rinçage et distribution de la solution reconstituée de révélation enzymatique



Figure 9 : aspect de la plaque après distribution de la solution de révélation enzymatique
(Photo personnelle)

Addition de la solution d'arrêt

Un volume de 100 μ l de la solution d'arrêt R10 (acide sulfurique) a été ajouté dans chaque puits dans le même ordre et au même rythme que la solution de révélation enzymatique.



Figure 10 : Aspect de la plaque après addition de la solution d'arrêt (Photo personnelle)

d- Lecture des résultats

Les densités optiques ont été lues en bichromatisme à 450 – 620 nm sur lecteur BDSL immunoskan, dans les 30 minutes suivant l'arrêt de la réaction à l'Institut de Médecine Vétérinaire de Mohammadia.



Figure 11: Lecteur BDSL immunoskan (Photo personnelle)

Les résultats sont rendus en densité optique (DO). Ces valeurs des densités optiques des échantillons ont été ensuite converties en unités internationales afin d'obtenir les titres respectifs des échantillons dosés grâce au tableur *Excel Platelia Rabies II Kit Ad Usum Veterinarium*.

Validation des résultats

La validité des résultats dépend de la valeur des contrôles utilisés :

Contrôle négatif (R3) : chacune des valeurs de densité optique obtenue était inférieure à 0,05.

Contrôle positif (R4a) : chacune des valeurs de densité optique obtenue était comprise entre 0,3 et 1,2.

Les standards de la gamme de quantification (S1, S2, S3, S4, S5 et S6) : les moyennes des densités optiques de chaque standard augmentaient de la façon suivante : $mS1 < mS2 < mS3 < mS4 < mS5 < mS6$.

De plus le rapport entre la moyenne respective des densités optiques de R4a et S3 était compris entre 0,7 et 1,3.

La validation de ces critères a permis le traçage d'une courbe d'étalonnage représentée ci-dessous (*figure 12*).

Interprétation des résultats

La quantité d'anticorps antirabiques d'un échantillon est déterminée par la comparaison de la densité optique de l'échantillon avec une courbe de référence.

La valeur seuil de séroconversion conférant une protection contre la rage est de 0,5 EU/ml, cette valeur correspond au standard S3.

Le tableau ci-dessous résume l'interprétation des résultats d'une façon générale :

Tableau IV : Interprétation des densités optiques

Résultats en densité optique	Titre de l'échantillon	Interprétation des résultats
$DO \text{ échantillon} > S6$	$X > 4 \text{ EU/ml}$	Séroconversion élevée
$S3 \leq DO \text{ échantillon} \leq S6$	$X \text{ en EU/ml (0,5 - 4 EU/ml)}$	Séroconversion suffisante
$S1 \leq DO \text{ échantillon} < S3$	$X \text{ en EU/ml (0,125 - 0,5 EU/ml)}$	Séroconversion insuffisante

Les titres sont exprimés en Unités Equivalentes par ml (EU/ml), unités équivalentes aux unités internationales définies par séro-neutralisation.

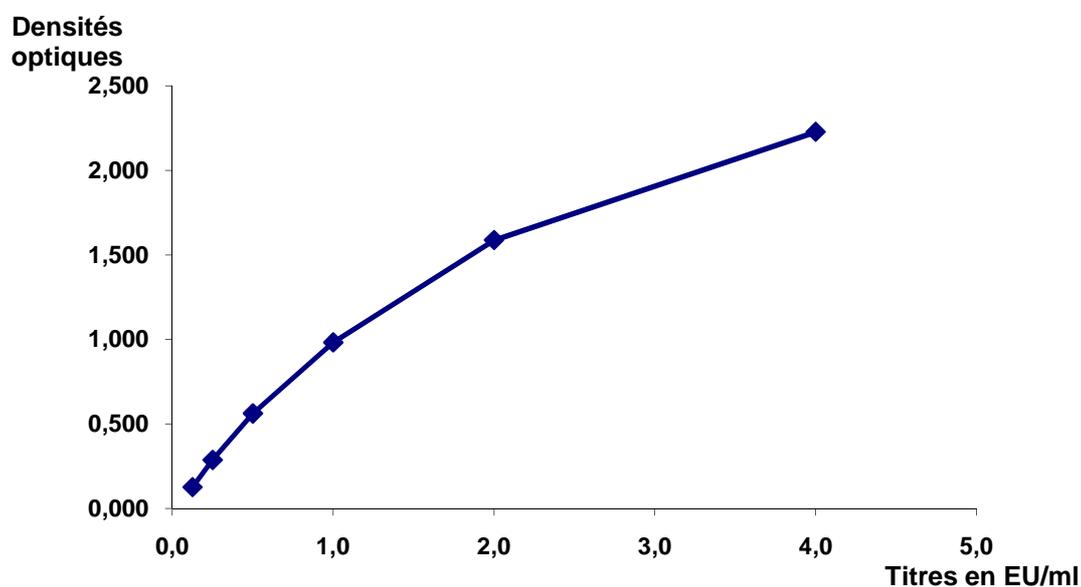


Figure 12 : Courbe d'étalonnage obtenue après analyse des contrôles

II.5. ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats obtenus ont été analysés par le test de Chi Deux. Les différences observées ont été jugées significatives pour une valeur de $p < 0,05$.

III- RESULTATS

III.1. Résultats de la vaccination par les vaccins vivant et inactivé

La vaccination a été considérée comme réussie lorsque le taux d'anticorps mesuré était supérieur ou égal à 0,5 UE.

Sur les 48 chiens vaccinés, il a été rapporté un taux de réussite de 79,16 % (38/48) à J21. A J60, ce taux s'est réduit à seulement 53,88% (28/48) des chiens vaccinés ont conservé un taux de protection satisfaisant (*Tableau V, figure 13*).

Tableau V : taux de réussite global et taux d'échec global

	TAUX DE REUSSITE	TAUX D'ECHEC
J21	79,16% (38/48)	20,84% (10/48)
J60	53,88% (28/48)	46,12% (20/48)

P=0,0002

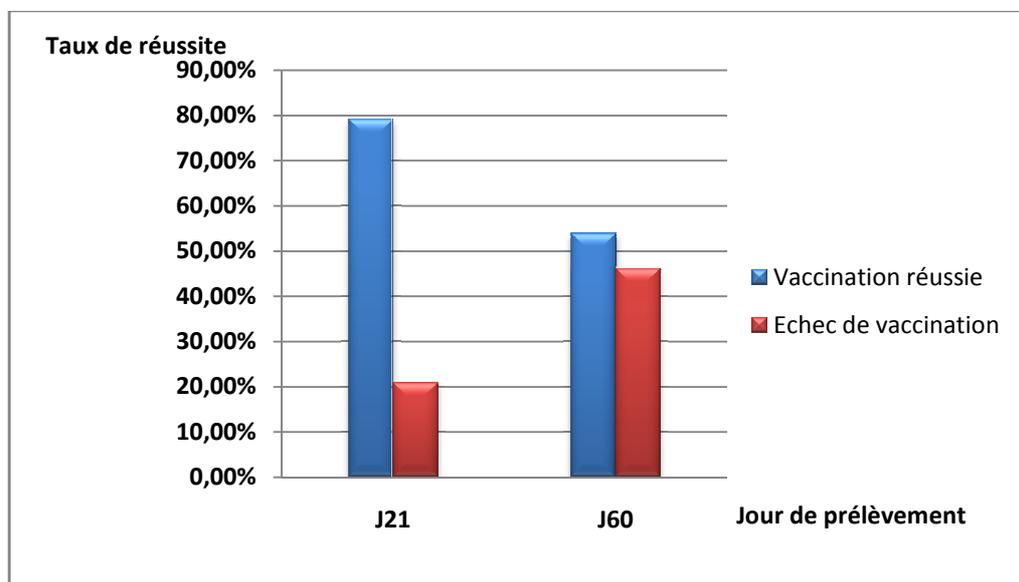


Figure 13 : Représentation des taux globaux de réussite et d'échec des chiens vaccinés à J21 & J60

III.2 Etude comparative des taux de réussite de la vaccination obtenus avec les vaccins vivant & inactif

A **J21**, l'étude des titres sérologiques obtenus après vaccination avec les vaccins vivant et inactivé a révélé une meilleure réponse vaccinale chez le groupe ayant reçu le vaccin vivant avec un taux de réussite de 91,66 % (22/24), contre un taux de 66,66 % pour le groupe inoculé par le vaccin inactivé (16/24) (**Tableau V, Figure 14**).

Tableau VI : Taux de réussite obtenus avec le vaccin vivant et le vaccin inactivé

Type de Vaccin	TAUX DE REUSSITE J21	TAUX DE REUSSITE J60
Vivant	91,66% (22/24)	75% (18/24)
Inactivé	66,66% (16/24)	41,66% (9/24)

p = 0,008

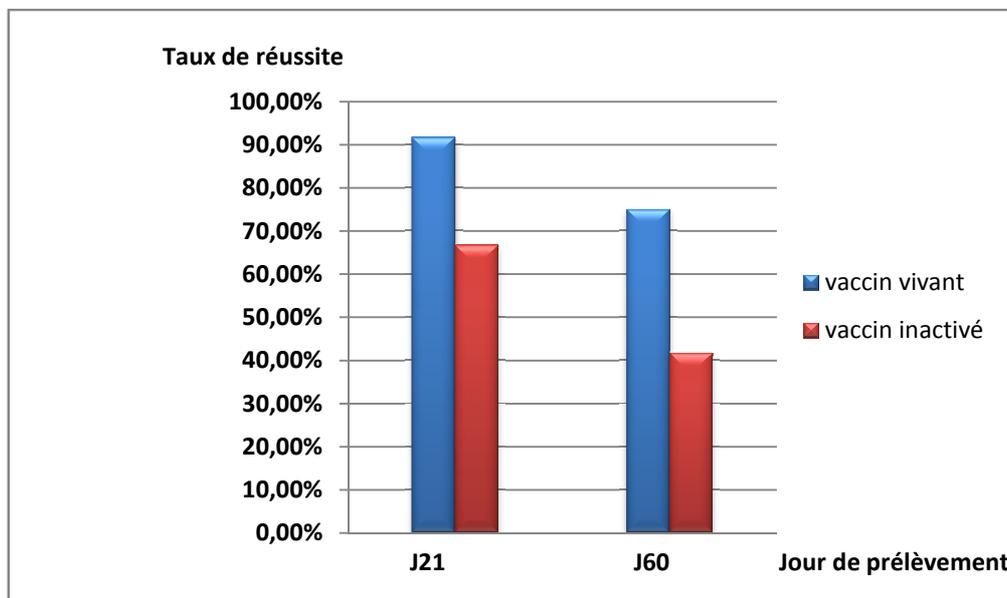


Figure 14 : Comparaison des taux de réussite obtenus avec le vaccin vivant *versus* vaccin inactivé

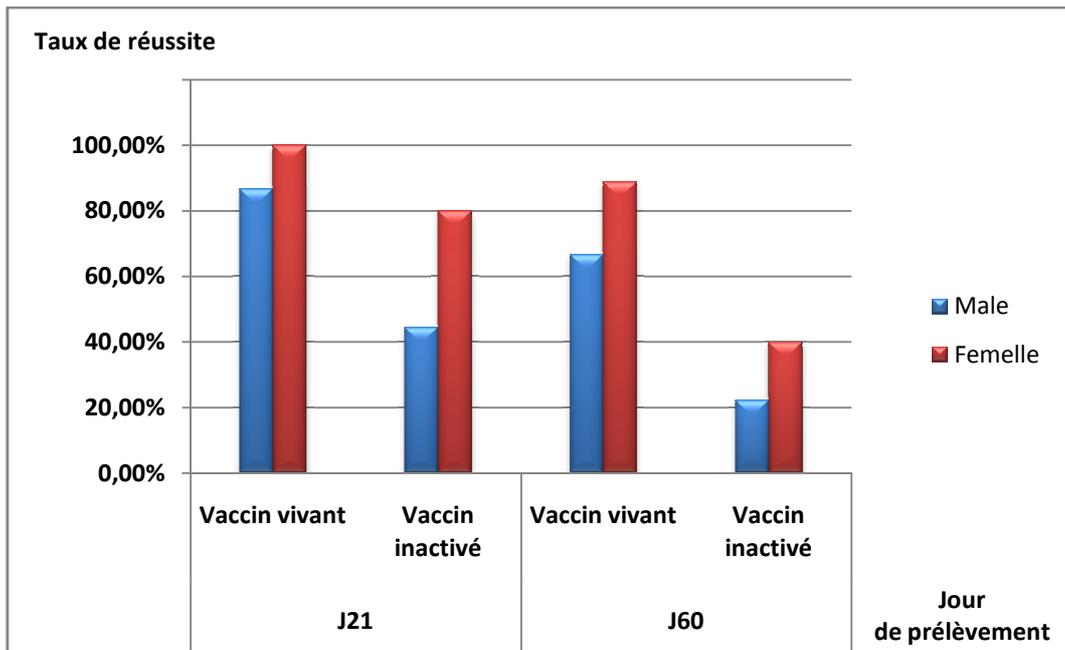


Figure 15 : Répartition des taux de réussite par sexe

Une fois de plus il a été constaté, la différence de résultats par vaccins, avec un meilleurs taux de réussite chez les chiens vaccinés par le vaccin vivant. Au sein de ce même groupe de chiens, une femelle sur neuf (11,12%) a vu son titre d'anticorps baisser en dessous du seuil de protection à J60 contre 33,34% chez les mâles soit 5/15.

Néanmoins les, différences obtenues restent statistiquement non significative en raison de la non représentativité de l'effectif étudié.

III .4. Influence de la race des chiens vaccinés sur les taux de réussite obtenus

La présente étude a été réalisée sur un effectif comprenant des chiens de différentes races, répartis en trois groupes :

- **Les grandes races**, regroupant les Bergers Allemands, Berger Belge Malinois et les Rottweilers ;
- **Les races moyennes**, regroupant les Pitt Bull et les American Staff ;
- **Les races mixtes**, regroupant les chiens de races communes.

L'analyse des résultats obtenus (*Tableau VIII*) a permis de constater un taux de réussite moins important chez les chiens de races communes 66,66% (4/6) à J21 quand il s'agissait d'une vaccination par le vaccin vivant. En revanche ce taux remontait à 100% (11/11) chez les chiens ayant reçu le vaccin inactivé.

Tableau VIII : Répartition des taux de réussite de vaccination par race

Race Jour de prélèvement	Grande race		Race moyenne		Race mixte	
	Vaccin vivant	Vaccin inactivé	Vaccin Vivant	Vaccin Inactivé	Vaccin Vivant	Vaccin Inactivé
J 21	100% (10/10)	36,36% (4/11)	100% (8/8)	67,00% (2/3)	66,66% (4/6)	100% (10/10)
J 60	80,00% (8/10)	36,36% (4/11)	87,50% (7/8)	0% (0/3)	50% (3/6)	50% (5/10)

p <0,05

Par ailleurs, les chiens appartenant aux grande et moyenne races et vaccinés par le vaccin vivant ont présenté un meilleur taux de réussite comparé aux chiens de race mixte à J21, il a été estimé respectivement à 100% versus 66,66%. Par contre, ce taux était plus bas quand il s'agissait d'une vaccination avec le vaccin inactivé, il était respectivement de 36,36% et 67% chez les grande et moyenne races à J21.

Il apparaît également que le taux de réussite des chiens de race moyenne est supérieur à celui des chiens de grande race à J21 quand il s'agissait d'une vaccination par le vaccin inactivé.

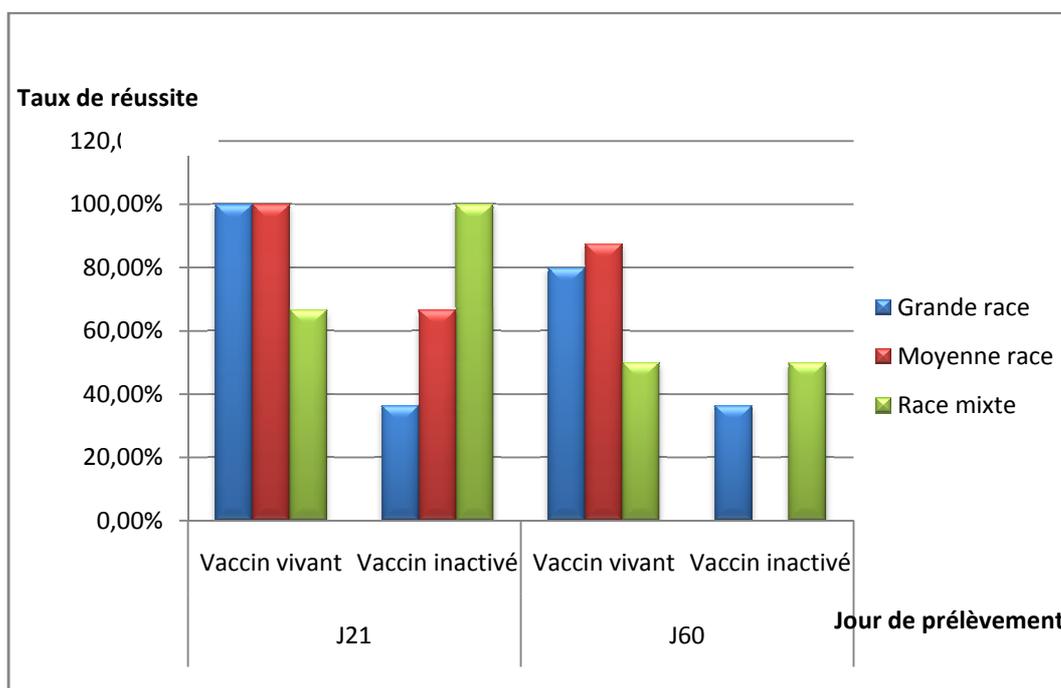


Figure 16 : Répartition des taux de réussite par race

Néanmoins, les différences observées ne permettent pas de conclure définitivement de l'influence de la race sur le succès de la vaccination, faute d'effectif suffisant.

III 5. Influence de l'âge des chiens vaccinés sur les taux de réussite obtenus

La **Figure 17** et le **Tableau IX** montrent que le taux de réussite de la vaccination par le vaccin vivant chez les chiens âgés de 4 mois est supérieur à celui obtenu chez les chiens de 3 mois, le taux de réussite est ainsi de 100% chez les chiens de 4 mois contre 77,77% (7/9) pour les chiens de 3 mois à J21. Ces constatations s'inversent lorsqu'il s'agit de la vaccination par le vaccin inactivé, ainsi le taux de réussite est supérieur chez les chiens de 3 mois (70%) par rapport aux chiens de 4 mois (60%).

Tableau IX : Répartition des taux de réussite de vaccination par âge

Age Jour de prélèvement	3 mois		4 mois		> / = 6mois	
	Vaccin vivant	Vaccin inactivé	Vaccin Vivant	Vaccin Inactivé	Vaccin Vivant	Vaccin Inactivé
J 21	77,77% (7/9)	70% (7/10)	100% (12/12)	60% (6/10)	100% (3/3)	75% (3/4)
J 60	66,66% (6/9)	40% (4/10)	91,66% (11/12)	30% (3/10)	33,33% (1/3)	50% (2/4)

P<0,05

Concernant les chiens âgés de 6 mois et plus, la vaccination par les deux types de vaccins n'a porté que sur 7 chiens (3 pour le vaccin vivant, et 4 pour le vaccin inactivé), sur ces 7 chiens, 6 ont bien répondu à J21 contre seulement 3 à J60.

NB : Les différences observées ne sont pas statistiquement significatives faute d'effectifs suffisants.

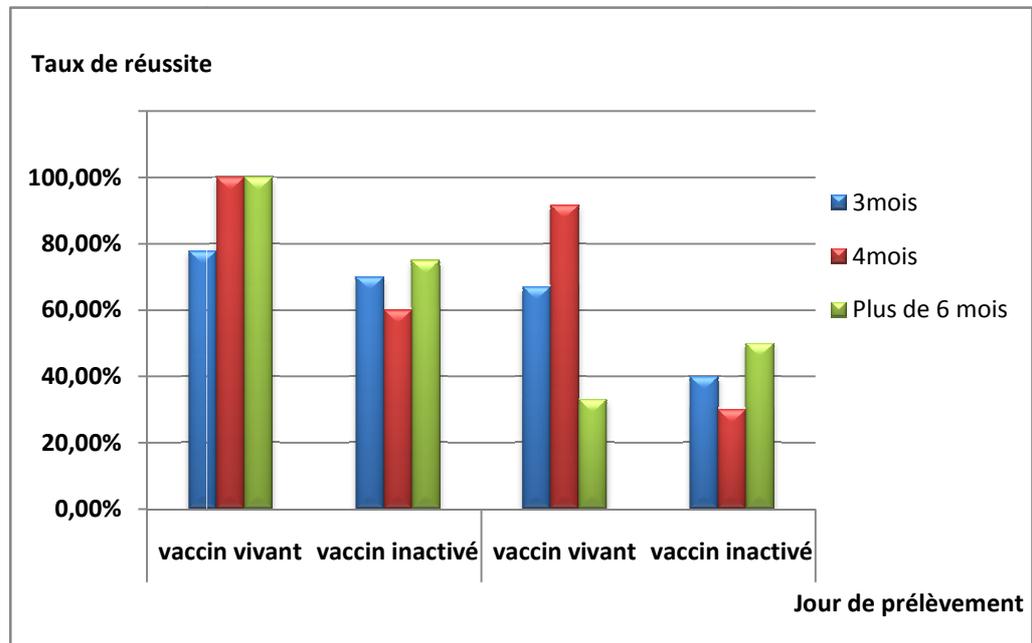


Figure 17: Répartition des taux de réussite de vaccination par âge

Discussion

La rage est une zoonose d'inoculation à l'issue fatale, maladie à distribution cosmopolite, elle sévit en particulier dans les pays d'Asie et d'Afrique dans lesquels elle est responsable de près de 55 000 décès annuellement (*OMS, 2010*).

En Algérie, la rage est responsable de 20 décès humains en moyenne par année (*INSP, 2010*). Chez l'animal, 600 foyers ont été notifiés en 2010 (*DSV, 2010*).

La stratégie de lutte contre la rage animale est principalement axée sur l'élimination des animaux errants, responsables de la propagation de la maladie, mais également sur la vaccination des animaux domestiques. Le contrôle de l'efficacité des vaccins antirabiques constitue par conséquent, un point crucial en matière de prophylaxie médicale, conditionnant ainsi le succès de toute stratégie d'éradication.

La présente étude a eu par conséquent pour principal objectif l'évaluation de l'efficacité de deux vaccins antirabiques utilisés en Algérie: un vaccin vivant produit par l'institut Pasteur d'Algérie et un vaccin inactivé importé produit par un laboratoire Européen.

Pour ce faire, nous avons eu recours à une technique immunoenzymatique « ELISA INDIRECT » qui permet simultanément la détection et le titrage des IgG anti-glycoprotéine du virus rabique. Les kits *Rabies platelia II ad usum veterinarium* utilisés, sont produits par les laboratoires Bio-rad et ont été certifiés par l'OIE pour le contrôle de la vaccination antirabique des animaux se déplaçant de zones d'enzootie rabique vers des zones indemnes de cette pathologie.

Le principe du test repose sur l'interaction de l'immunoglobuline IgG anti-glycoprotéine G, censée être présente dans le sérum à tester, avec la glycoprotéine G purifiée et immobilisée sur la microplaque. Cette liaison est ensuite révélée par l'addition d'un conjugué enzymatique constitué de la protéine A staphylococcique couplée à une peroxydase.

Les méthodes d'évaluation et de contrôle de vaccination recommandées et reconnues par l'OMS comme étant méthodes de référence sont les tests de neutralisation virale sur cellules, à savoir la RFFIT et la FAVN (*Smith et al, 1973, Cliquet et al, 1998*).

Ces méthodes, dont le principe général repose sur la détection de l'action neutralisante des anticorps antirabiques *in vitro*, sont considérées comme très sensibles et très spécifiques, et par conséquent, très fiables (*Moore et al, 2007*). Elles demeurent cependant de réalisation extrêmement laborieuse et coûteuse du fait d'une part, des temps d'incubation relativement longs qui leur sont nécessaires et d'autre part, par le risque lié à la manipulation du virus vivant, impliquant obligatoirement des installations de sécurité microbiologique bien définies.

La simplicité de réalisation de la technique de l'ELISA indirect, sa rapidité d'exécution et la sécurité de sa mise en œuvre a grandement motivé le choix de cette technique (*Moore et al, 2007*).

De plus, la méthode ELISA a connu diverses modifications dans son processus de fabrication (notamment l'utilisation de la glycoprotéine G purifiée en lieu et place du virus entier, immobilisée sur la microplaque ce qui eu pour conséquence de limiter le pourcentage des faux positifs, résultats de réactions croisées avec d'autres antigènes), ce qui a permis d'approcher le plus possible sa sensibilité et sa spécificité de celle des techniques de référence. Elle constitue de ce fait une bonne alternative pour l'évaluation de l'immunité antirabique à la RFFIT et la FAVN (*Grassi et al 1989, Feysaguet et al, 2007, Zhang et al, 2009*). Le kit Bio-rad présentement utilisé dans cette étude se caractérise par une sensibilité comprise entre 80.4–88.9% et une spécificité entre 98.2–99.2%, valeurs jugées très satisfaisantes (*OIE, 2007*).

La comparaison des deux protocoles vaccinaux a été effectuée sur la base de la distribution des résultats par rapport aux taux de réussite et aux taux d'échec, ces derniers étant définis sur la base de l'intensité de la réponse humorale selon que le taux d'anticorps induit par la vaccination soit supérieur, égal ou inférieur à 0,5 EU/ml. La vaccination a été considérée comme réussie si le titre en anticorps était supérieur ou égal à 0,5 EU/ml (*Bahloul et al, 2005*).

L'analyse des sérums obtenus à J0, s'est révélée négative, le taux d'anticorps étant inférieur au seuil de détectabilité de la méthode ELISA c'est-à-dire à 0,125 EU/ml. Ceci indique que les chiens âgés de 3 à 4 mois inclus dans l'étude ne possédaient pas d'anticorps, du moins qui soient détectables par la méthode utilisée et qui seraient susceptibles de neutraliser le vaccin injecté.

L'analyse des prélèvements effectués à J21 après la vaccination a montré une séroconversion chez la majorité des chiens vaccinés (79.16 %) mais insuffisante pour les 20,84 % restants pour être protectrice. Les taux d'anticorps ont ensuite régulièrement décru, passant chez certains chiens en dessous du seuil de 0,5 EU/ml, les laissant dépourvus de toute couverture vaccinale protectrice.

Les titres moyens obtenus à J21 pour le vaccin vivant et le vaccin inactivé étaient respectivement de 2,16 EU/ml et 1,05 EU/ml, ils ont ensuite diminué à J60 aux taux moyens de 1,56 EU/ml et 0,7 EU/ml, ceux-ci restent suffisants pour assurer la protection. Des études ultérieures devraient permettre de vérifier la qualité de l'immunité conférée à plus long terme par les deux vaccins.

L'allure décroissante des taux d'anticorps concorde avec les connaissances théoriques en immunologie qui décrivent des taux importants d'immunoglobulines, après un contact récent du système immunitaire avec l'antigène vaccinal et qui déclinent progressivement dans le temps (*Kindt et al, 2008, Male et al, 2007*). La décroissance des titres des anticorps dans le temps a été rapporté par la majorité des auteurs [*Haddad, 1987 (Tunisie)*; *Teepsumethanon et al 1991 (Thaïlande)*; *Koutchoukali et al, 1987 (France)*; *Mbou, 1992 (Sénégal)*; *Sage et al, 1993 (Alaska)*]. Cependant les taux d'échec différaient d'une étude à une autre. Ces variations pourraient être imputées au fait que les vaccins utilisés n'étaient pas toujours identiques dans toutes les études, et les protocoles de prélèvements ne l'étaient pas non plus. Ainsi, Haddad (1987) a rapporté le taux d'échec le plus important suite à la vaccination par un vaccin inactivé expérimental et un vaccin inactivé adjuvé, avec un taux moyen d'anticorps de respectivement de 0,37 UI/ml et 0,46 UI/ml un mois après la primo-vaccination par les vaccins sus cités. Teepsumethanon et al (1991) ont obtenu un taux d'échec de 12% à J60 après la vaccination par un vaccin inactivé non adjuvé.

L'étude de l'efficacité des deux vaccins testés, a montré un taux de réussite nettement plus important chez les chiens vaccinés avec le vaccin vivant que chez ceux vaccinés avec le vaccin inactivé. En effet, sur les 24 chiens vaccinés avec le vaccin vivant, 18 ont présenté des taux variant de 0,5 à plus de 4 EU/ml à J60, contre seulement 10 sur 24 pour le vaccin inactivé. Il est admis que les vaccins vivants sont plus immunogènes que les vaccins inactivés, les premiers pouvant se répliquer dans l'organisme vacciné, exposant ainsi le système immunitaire de façon prolongée à différents épitopes. Ce qui induit une immunogénicité accrue et une immunité cellulaire et humorale solide (*Kindt et al, 2008*).

Les résultats obtenus confirmeraient la validité du schéma vaccinal préconisé par le fabricant du vaccin vivant : une injection unique de vaccin vivant pourrait donc suffire à immuniser les chiens inoculés, il reste néanmoins à souligner que 6 des chiens vaccinés ne bénéficient pas de cette protection vaccinale.

L'emploi de ce type de vaccin est cependant souvent controversé du fait de son éventuelle virulence résiduelle qui pourrait être à l'origine de la survenue de rage vaccinale chez certains sujets (*Andral & Blancou, 1982*). Néanmoins, le vaccin étudié a connu une modification de son procédé de production, suite à la notification de certains cas de rage vaccinale féline notamment (*observations IPA, non publiées*). Il est ainsi actuellement produit sur culture de cellules Véro, alors qu'il l'était par le passé sur tissu nerveux, la myéline élément encéphalitogène, était à l'origine d'accident neurologique secondaire.

En outre, une étude réalisée sur un groupe de chat soumis à une corticothérapie puis vacciné avec ce même vaccin n'a engendré aucun cas de rage (*Brahimi et al, 2009*).

L'obligation de maintenir une chaîne de froid ininterrompue depuis le site de production jusqu'au lieu d'utilisation, constituerait selon nous la limite majeure à son utilisation dans notre pays, où la température excède souvent les 30°C et ce du mois de juin à la fin du mois d'octobre. Par conséquent, afin de limiter la diminution des titres viraux vaccinaux, une attention toute particulière doit donc être apportée aux conditions de transport et d'utilisation de ce type de vaccin (transport en glacière avec pain de glace munie d'un thermomètre de contrôle, reconstitution et injection de la dose vaccinale extemporanément).

Une autre réticence à l'utilisation de ce vaccin est justifiée par l'utilisation de la voie intramusculaire comme voie d'administration. Cette dernière favoriserait une meilleure réponse immune, cependant, elle reste une voie douloureuse pour l'animal et contraignante pour les praticiens (*Aubert, 1992*).

Concernant la vaccination par le vaccin inactivé, un taux de réussite significativement inférieur à celui obtenu suite à la vaccination par le vaccin vivant a été noté, en effet, l'analyse sérique relative à ce type de vaccin a révélé un taux de réussite de 66,66% à J21 et qui a ensuite décru pour atteindre 41,66% conférant ainsi une protection satisfaisante à seulement 9 chiens sur les 24 vaccinés. Cette importante baisse de protection, à deux mois après la vaccination, pourraient être liée au fait que le vaccin utilisé soit non adjuvé.

En effet, les vaccins inactivés étant faiblement immunogènes nécessitent l'addition d'adjuvants : substances minérales ou organiques dont le rôle est d'augmenter l'immunogénicité des vaccins, ils agissent soit par un effet dépôt c'est-à-dire que l'antigène vaccinal est concentré et retenu au site de l'injection permettant ainsi sa présentation prolongée aux cellules immunitaires, soit par l'induction de cytokines qui contrôlent les fonctions des lymphocytes (*Male et al, 2007*). Néanmoins, l'utilisation de l'adjuvant peut être également à l'origine de certaines réactions allergiques chez certains animaux.

Une seule injection d'un vaccin adjuvé devrait suffire à conférer une protection satisfaisante. Dans le cas de notre étude, et afin de palier à ce manque d'immunité induit par les vaccins inactivés non adjuvés, il serait judicieux d'effectuer deux injections du vaccin inactivé non adjuvé à 15 ou 30 jours d'intervalle, la seconde injection aurait pour but de stimuler l'immunité ; une réponse secondaire à un même antigène est plus importante qu'une réponse primaire.

En France, une étude menée par Koutchoukali et collaborateurs, a montré qu'une injection unique de vaccin adjuvé d'hydroxyde d'aluminium à des chiens naïfs de toute vaccination antirabique induisait une réponse vaccinale de niveau globalement supérieure (taux de réussite égal à 99% au an après une primo-vaccination) à celle induite par deux injections de vaccin non adjuvé (77%) (*Koutchoukali et al, 1987*).

En dépit de leur faible immunogénicité, inconvénient qui peut être corrigé par l'addition d'adjuvant de l'immunité, les vaccins inactivés restent des vaccins intéressants, sûrs, dont l'utilisation est recommandée par l'OMS (*OMS, 2004*). Ils présentent de nombreux avantages : (simple d'emploi car le vaccin est déjà reconstitué, faible volume à injecter, choix de la voie d'administration...) ; de plus, ils restent stables aux variations thermique, ils sont donc intéressants dans certaines situations où l'utilisation des vaccins vivants est contre-indiquée (*Aubert, 1992*).

Les vaccins inactivés adjuvés ont fait par le passé, l'objet de plusieurs études sérologiques qui ont rapporté des séroconversions satisfaisantes. Néanmoins, la décroissance des taux d'anticorps reste de mise, en effet, les titres d'immunoglobulines peuvent s'avérer insuffisants à moyen ou long terme, notamment chez les chiens primovaccinés (*Haddad, 1987, Mbou, 1992, Sage et al, 1993, Delgado & Carmenes, 1997, Cliquet et al, 2003*).

Dans un même contexte, une étude menée au Pérou a rapporté un taux de réussite de 97% une année après la vaccination, ce taux relativement plus élevé par rapport aux résultats des autres auteurs, a été justifié par l'influence de différents facteurs d'ordre génétique, nutritionnel ou parasitaire...(Chomel et al, 1988).

Les résultats obtenus lors de l'étude de l'influence du sexe sur la réponse vaccinale a mis en évidence un meilleur taux de réussite chez les femelles, cette différence est cependant statistiquement non significative dans nos conditions expérimentales. Ces résultats, rejoignent ceux des travaux de Kennedy et al (2007) qui confirment l'absence de l'influence du sexe dans la réussite de la vaccination. En revanche, les mêmes auteurs ont rapporté que la stérilisation des animaux pourrait améliorer la réponse vaccinale (Kennedy et al, 2007).

L'étude de l'influence de la race sur la réussite de la vaccination antirabique, a permis de noter une légère différence de réponse au niveau des différents groupes étudiés. Il semblerait qu'à J60, les animaux de moyen gabarit présenteraient un meilleur taux de réussite (87,7%) comparé aux chiens de plus grand gabarit (80%) vaccinés avec le vaccin vivant. De plus, nos résultats tendent à montrer que le groupe des chiens de races mixtes répondrait mieux que les autres aux vaccins inactivés.

Une étude menée en Grande-Bretagne sur un effectif de plus de 10 000 chiens, a mis en évidence l'influence de la race et du gabarit du chien dans la réponse à la vaccination antirabique. Il s'avère en effet que les races de grand gabarit répondent moins bien aux vaccins antirabiques inactivés adjuvés, que les petites races, le taux d'échec étant plus important chez les grands chiens (Kennedy et al, 2007). Une autre étude menée en Espagne a rapportée une réponse moindre chez les chiens de garde et les chiens de troupeaux (Delgado & Carmenes,1997).

Concernant l'influence de l'âge, notre protocole a porté essentiellement sur de jeunes chiens dont l'âge variait entre 3 et 4 mois (41) et seulement 7 chiens étaient âgés de plus de 6 mois.

Les résultats obtenus ont permis de constater qu'une vaccination des chiens avec le vaccin vivant à l'âge de 4 mois était plus efficace que la vaccination à l'âge de 3 mois. Cette

observation s'inverse pour le vaccin inactivé. Ceci trouve son explication dans le fait que le vaccin vivant nécessite la sollicitation d'un système immunitaire solide pour atteindre la protection escomptée. Ce qui est le cas des chiens âgés de 4 mois, qui jouissent d'un système immunitaire plus mature que les chiens âgés de 3 mois. Ceci confirme l'importance de la modulation des schémas vaccinaux en fonction du type de vaccin et de l'âge du sujet à vacciner, afin d'optimiser les chances de réussite de cette vaccination, le succès de l'acte vaccinal dépendant entre autre du système immunitaire du chien qui n'acquiert sa maturité que vers l'âge de 8 semaines (*Leprêtre, 2009*).

De nombreuses études ont rapporté des différences de réponse selon qu'il s'agisse d'une primo-vaccination ou d'une vaccination de rappel. En effet, les échecs de vaccination sont plus fréquemment rapportés chez les chiens primo-vaccinés que chez les chiens adultes; le titre en immunoglobuline IgG anti G ayant tendance à baisser en dessous de 0,5 EU/ml avant la date de rappel prévue chez les chiens primo-vaccinés et à persister souvent au dessous de 0,5 EU/ml au moment du rappel chez les animaux adultes (*Kennedy et al, 2007, Cliquet et al, 2003*).

Dans le cas de la présente étude, il s'agissait d'une primo-vaccination antirabique, le taux d'échec global a été estimé à 46,12%, soit 20 chiens sur 48 ont vu leur titre décroître en dessous du seuil de protection à J60. Ces échecs concernaient en majorité les chiens vaccinés par le vaccin inactivé largement utilisé actuellement en Algérie. Nous conseillons par conséquent, dans ce cas particulier de recommander fortement une seconde injection de rappel de vaccination antirabique chez les chiens primo-vaccinés afin d'optimiser leur niveau de protection, la rage étant zoonose potentiellement mortelle, ne tolérant aucune défaillance vaccinale.

Conclusion et perspectives

En Algérie, la stratégie de lutte contre la rage est principalement axée sur l'élimination des animaux errants, responsables de la propagation de la maladie, mais également sur la vaccination des animaux domestiques. Le contrôle de l'efficacité des vaccins antirabiques constitue par conséquent un point crucial en matière de prophylaxie médicale conditionnant le succès de toute stratégie d'éradication.

Les résultats obtenus ont montré une meilleure couverture vaccinale des chiens recevant le vaccin vivant, comparés à ceux vaccinés par le vaccin inactivé. Le taux d'échec de vaccination relativement important observé avec ce dernier, implique selon nous une correction impérative du protocole actuel de vaccination préconisé par le fabricant en Algérie, qui passerait à deux injections au lieu d'une seule.

Par ailleurs, l'analyse sérologique des prélèvements effectués à J60 a montré une diminution importante des taux d'anticorps vaccinaux, il serait par conséquent judicieux d'évaluer l'efficacité de la vaccination à plus long terme dans le cadre d'études ultérieures.

Il serait également intéressant d'évaluer la couverture vaccinale à plus grande échelle et d'inclure d'autres espèces (chats, bovins, ovins, animaux sauvages....) reconnues comme vecteurs de la propagation de la rage en Algérie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Andral L. et Blancou J., 1982 : La rage : nouveaux développements en matière de vaccination. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 1 (4), 895-930.

Aubert M.F.A., 1992: Practical significance of rabies antibodies in cats and dogs. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 1992, 11 (3), 735 760.

Aubry P. et Rotivel Y., 2001 : Rage. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris) Maladies infectieuses 8-065-C-10, 16p.

Atanasiu P., 1973: Quantitative assay and potency test of antirabies serum and immunoglobulin. *In Laboratory technique in rabies*, 3rd Ed. W H O, Geneva, 314 318.

Bahloul C, Taieb D, Kaabi B, Diouani MF, Ben Hadjahmed S, Chtourou Y, 2005: Comparative evaluation of specific ELISA and RFFIT antibody assays in the assessment of dog immunity against rabies. *Epidemiol Infect*;133(4):749–57

Bazin H., 1990 : Mesure de l'immunité Humorale ; chapitre 59. 633-642 : *Immunologie animale* « Flammarion » Paris. 737p.

Bazin H., 2003: A brief history of the prevention of infectious diseases by immunizations. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 26. 293–308.

Bear G.M., 1991: the natural history of rabies. Boca raton. CRC Press.

Bezzaoucha.A., 2004 : Maladies à déclaration obligatoire. Vol 1 : La Rage : pages 157- 174. OPU Alger.

Blancou J., 1997 : Surveillance et prophylaxie de la rage animale dans le monde. OIE : manuscrit N° 1879 « EDITORIAL ».

Bourhy H., 2003: Développements récents de l'épidémiologie des infections à lyssavirus et conséquences pour l'homme. Mémoires. *Bull. Acad. Vét. France* — Tome 156 - N° 2.

Brahimi M, Gaouaoui R, Guettache A et Issad M., 2009: vaccination antirabique de chats soumis à une cure de Prédnisone. Archives de l'IPA T67, 2009.

Briggs D., 2007 : Human Rabies Vaccines. Rabies second Edition London, Elsevier 505-513.

Brunet A.D., 2007 : Analyse épidémiologique rétrospective des conséquences d'un cas de rage canine importée en Aquitaine en août 2004. *Thèse Med. vét.* Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. 115p.

Childs J.E et Real L.A., 2007: Epidemiology. Rabies second Edition London, Elsevier 123-180.

Chomel, B., Chappuis, G., Bullon, F., Cardenas, E., Beublain, T. D., Lombard, M. & Giarnbruno, E. 1988 : Mass vaccination campaign against rabies: are dogs correctly protected? The Peruvian experience. *Reviews of Infectious Diseases*, 10, supplement 4, 697-702.

Cliquet F, Aubert MFA, Sagné L., 1998: Development of a fluorescent antibody virus neutralisation test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralising antibody. *Journal of Immunology Methods* 212: 79–87.

Cliquet F., Picard-Meyer E., 2004: Rabies and rabies-related viruses: a modern perspective on an ancient disease. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 23 (2), 625-642.

Cliquet F., Verdier Y., Sagné L., Aubert M., Schereffer J.L, Selve M., Wasniewski M. & Servat A., 2003: Neutralising antibody titration in 25,000 sera of dogs and cats vaccinated against rabies in France, in the framework of the new regulations that offer an alternative to quarantine. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 22 (3), 857-866.

Costy F., 1987 : La vaccination antirabique. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 67, 319- 327.

Delgado S. et Cármenes P., 1997 : Immune response following a vaccination campaign against rabies in dogs from northwestern Spain. *Preventive Veterinary Medicine* 31. 257-261.

Desmettre P. & Chappuis G., 1990, : vaccins et vaccination ; Chapitre 68 : 699- 703. Immunologie animale « Flammarion » Paris.737p.

Dreesen D.W., 2007: Animal vaccines. Rabies second Edition. London Elsevier 517-527.

DSV, 2008 : Bulletin sanitaire vétérinaire 2008,

DSV,2010 : Bulletin sanitaire vétérinaire 2010

Eloit M., 1998 : Vaccins traditionnels et vaccins recombinants. INRA production animale, 11 (1), 5-13.

Fekadu M., Endeshaw T., Alemu W., Bogale Y., Techager T., and Olson J.G., 1996 : Possible human-to-human transmission of rabies in Ethiopia. Ethiopian Medical Journal 34, 123-127.

Feyssaguet M., Dacheux L., Audry L., Compoint A., Morize J.L., Blanchard I. et Bourhy H., 2007 : Multicenter comparative study of a new ELISA, PLATELIATM RABIES II, for the detection and titration of anti-rabies glycoprotein antibodies and comparison with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) on human samples from vaccinated and non-vaccinated people. Vaccine 25. 2244–2251

Flamand A., 1997 : la vaccination orale contre la rage, bilan et perspective. Virologie volume 1, Numéro 2, 91-3. Mars- Avril. Editorial.

Fleury H.J.A., 2009 : Virologie humaine : connaissance et pratique. 5^{ème} édition Elsevier Masson Issy les Moulineaux. 267 p. 154.

Fontaine, M., Cadoré, J. L., 1996. Vade-mecum du vétérinaire. Ed. Vigot. 16ème éd.

Grassi M., Wandeler A. I., & Peterhans E.,1989: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Determination of Antibodies to the Envelope Glycoprotein of Rabies Virus. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Vol 27 N° 5, May, p. 899-902.

Grezel, D., 2006(a). Types de vaccins-composition et considérations pratiques. Adresse URL: http://WWW2.vet-lyon.fr/ens/immuno/ENV_immuno2A/immun_3-06.htm

Grezel, D., 2006(b). Risques de la vaccination, effets indésirables, contre-indications.
Adresse URL: http://WWW2.vet-lyon.fr/ens/immuno/ENV_immuno2A/immun_3-07.htm.

Guérin N., 2007 : Histoire de la vaccination : De l'empirisme aux vaccins recombinants. La Revue de médecine interne 28. 3–8

Haddad N., 1987: Évaluation par la sérologie de l'efficacité d'un vaccin antirabique chez des chiens du terrain en Tunisie. Ann Rech Vet 18 : 63-67.

Hemachudha T.et Wacharapluesadee S. 2004: antemortem diagnosis in human rabies clinical infectious diseases 39. 1085-1086.

INSP, 2009 : Relevé Epidémiologique Mensuel

IPA, 2009 : rapport d'activité de l'Institut Pasteur 2009 ;

Jackson A.C., 2007: Pathogenesis. Rabies second Edition London Elsevier 341-371.

Jackson A.C., 2009: Update on rabies Diagnosis and treatment. Current Infectious Disease Reports, 11:296–301.

Kennedy L.J, Lunt M., Barnes A., McElhinney L., Fooks A.R., Baxter D.N., Ollier W. E.R., 2007: Factors influencing the antibody response of dogs vaccinated against rabies. Vaccine 25 (2007) 8500–8507.

Kindt T.J., Goldsby A.R., Osborne B.A., 2008 : Immunologie. Le cours de Janis Kuby avec questions de revision. Edition 6. DUNOD. 683p. (484-499).

Koutchoukali M.A., Blancou J., Chappuis G., Tixier G., Eloit M., Ganiere J.P., Chantal J., Simon., Berthier A et Toma B., 1985 : réponse sérologique du chien après

primovaccination antirabique à l'aide de vaccins adjuvés ou non. *Ann Rech Vet* 16(4) : 345-349.

Lafon M., 2007 : Immunology. Rabies second Edition London Elsevier 489-501.

Launey A., 2007: Classification des vaccins ; mode de préparation. Centre d'Investigation Clinique de vaccinologie Cochin-Pasteur.

Leprêtre C. 2009 : La vaccination des carnivores domestiques en 2008. Thèse Médecine Vétérinaire ; Ecole vétérinaire d'Alfort 90p.

Loddo J., 2008 : La mise sur le marché d'un vaccin vétérinaire au regard du droit. Thèse Médecine Vétérinaire ; Ecole vétérinaire de Lyon 141p.

Lumlertdacha B., 2005 : Laboratory Techniques for Rabies Diagnosis in Animals at QSMI. *J Med Assoc Thai*; 88(4): 550-3

M'bou G., 1992 : Evaluation de la couverture immunitaire Antirabique après vaccination de masse. Dans la commune de Pikine. *Thèse Med. Vét.* Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar. 72 pages.

Male D., Brostoff J., Roth D.B., Roitt I., 2007: Immunologie Edition 7. Elsevier Issy les Moulineaux. 600p.

Moore S.M., Gordon C.R., et Briggs D.J., 2007 : Rabies serology. Rabies second Edition London Elsevier 471-486.

Nadin-Davis S.A., 2007: Molecular epidemiology. Rabies second Edition London Elsevier 69-114.

Nicolas J.F. 2008 : Immunologie médicale : polycopié DC1 université Lyon Sud.

OIE, 2007: OIE Procedure for Validation and Certification of Diagnostic Assays, Abstract sheet: Platelia Rabies II; http://www.oie.int/vcda/eng/Registre/Abstract_sheet_OIE_Register_PlateliaRabiesII_v1.pdf,

OIE, 2008 : Rage chapitre 2.2.5: Manuel terrestre de l'OIE. <http://www.oie.int/fr/>

OIE, 2009 : Code sanitaire pour les animaux terrestres. Chapitre 8. 10. Rage. <http://www.oie.int/fr/>

OMS 2004: WHO expert consultation on rabies, Technical report series 931.Genova WHO.

OMS,2007 : Weekly epidemiological record relevé épidémiologique hebdomadaire. No. 49/50, 2007, 82, 425–436

OMS,2010 : <http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs099/fr/>

Pozzeto B., 2002 : Méthodes de diagnostic en virologie. chapitre 9 : (187- 210). Virologie médicale Collection Azay Lyon. 798p

Rabies blueprint 2010: <Http://www.Rabiesblueprint.com>

Reculard P., 1996: Cell culture vaccines for veterinary use in laboratory techniques in rabies, 4th edition (F.X Meslin, M.M. Kaplan and H Koprowski). Geneva: WHO. Pages 314-323

Ribadeau Dumas F., Dacheux L., Goudal M., Bourhy H.,2010 : Rage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Maladies infectieuses, 8-065 –C-10.

Richard Y., 1990 : Adjuvants de l'immunité Chapitre 66: 685- 689: Immunologie animale « Flammarion » Paris 737p.

Rossister J.P., et Jackson A.C., 2007 : Pathology. Rabies second Edition Elsevier 383-403.

Rotivel Y., Goudal M., 2007 : Rage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Pédiatrie/Maladies infectieuses 4-284-B-10.

Sage G., Khawplod P., Wilde H., Lobaugh C., Hemachudha T., Tepsumethanon W. et Lumlertdaecha B., 1993: Immune response to rabies vaccine in Alaskan dogs: failure to achieve a consistently protective antibody response. *Transactions of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene* (1993) 87, 593-595.

Selly-Essis A.M., Guede Guina F., Ani Yao B., Agnero Lath E., 2000: La prévalence d'excrétion du virus rabique dans la salive de chiens errants enragés mordeurs en république de cote d'ivoire. *Médecine d'Afrique Noire* : 47 (12).

Shams, H., 2005. Recent developments in veterinary vaccinology. *The Veterinary Journal*, n°170. pp 289-299

Sixt N., 2002 : Rhabdoviridae : le virus de la rage ; chapitre 27 (369- 382). *Virologie médicale Collection Azay Lyon* 798p.

Smith J.S., 1991, Rabies serology in : the natural history of rabies, 2nd Edition (G.M. Bear, ed.) pages 235-252. Boca Raton: CRC Press.

Smith J.S., Yager P.A., Baer G.M., 1973: A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. *Bull Organisation Mondiale de la Santé* 1973, 48, 535-541

Tepsumethanon W. , Polsuwan C , Lumlertdaecha B., Khawplod P., Hemachudha T. , Chutivongs S., Wilde H. , Chiewbamrunkiat M . & Phanuphak P. 1991: Immune response to rabies vaccine in thai dogs: A Preliminary Report. *Vaccine*, 9, 627 630

Thevenot C. P. M., 2003 : L'entente interdépartementale de lutte contre la rage et les autres zoonoses : son histoire, ses actions. *Thèse Med. vét.* Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. 150p.

Toma B., Dufour B., Sanaa M., Bénet J.J., Shaw A., Moutou F., et Louzã A., 2008 : Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures. 2^{ème} Edition AEEMA Paris. 696p.

Trimarchi C.V. et Nadin-Davis S.A., 2007: Diagnostic evaluation. Rabies second Edition London Elsevier 411-462.

Woldehiwet Z., 2005 : Clinical laboratory advances in the detection of rabies virus. Clinica Chimica Acta 351 . 49–63.

Wunner W.H., 2007., Next generation Rabies Vaccines. Rabies second Edition London Elsevier 531-540.

Zhang S., Liu Y., Zhang F., et Hu R., 2009: Competitive ELISA using a rabies glycoprotein-transformed cell line to semi-quantify rabies neutralizing-related antibodies in dogs. Vaccine 27 .2108–2113.

Les annexes

26 septembre 1984

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE

1091

Art. 5. — Outre les tâches prévues à l'article 2 du décret n° 83-264 du 16 avril 1983 susvisé, les techniciens supérieurs de l'administration communale, nommés aux emplois spécifiques ci-dessus institués, sont chargés :

1°) Pour le chef d'équipe :

- d'élaborer le programme de travail de l'équipe.
- de répartir rationnellement les travaux au sein de l'équipe,
- de veiller à la bonne exécution, dans les délais impartis, du programme de travail de l'équipe.

2°) Pour le chef de section :

- d'élaborer le programme de travail de la section,
- de répartir rationnellement les travaux entre les différentes équipes,
- de coordonner et de contrôler l'activité des équipes.

Art. 6. — La nomination à l'emploi spécifique de chef d'équipe institué par l'article 4 ci-dessus est ouverte aux techniciens supérieurs de l'administration communale ayant accompli au moins trois (3) années d'exercice en cette qualité.

La nomination à l'emploi spécifique de chef de section est ouverte aux chefs d'équipe ayant accompli au moins trois (3) années d'exercice en cette qualité.

Art. 7. — La majoration indiciaire attachée aux emplois spécifiques prévus à l'article 4 ci-dessus est fixé à :

- 40 points indiciaires pour l'emploi de chef d'équipe,
- 50 points indiciaires pour l'emploi de chef de section.

Art. 8. — Les techniciens supérieurs de l'administration communale peuvent accéder au corps des ingénieurs d'application dans leur spécialité par voie d'examen professionnel s'ils justifient de plus de cinq (5) années d'exercice en qualité de titulaires.

Art. 9. — Le présent décret sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, 22 septembre 1984.

Chadli BENDJEDID.

MINISTERE DE LA JUSTICE

Décrets du 1er septembre 1984 portant nomination de magistrats.

Par décret du 1er septembre 1984, M. Mohamed Bahloul est nommé juge au tribunal de Dréan.

Par décret du 1er septembre 1984, M. Lakhdar Bendoubaba est nommé juge au tribunal de Sidi Ali.

Par décret du 1er septembre 1984, M. Mourad Zeguir est nommé juge au tribunal de Guelma.

Par décret du 1er septembre 1984, M. Benaïssa Benketir est nommé juge au tribunal de Relizane.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE

Arrêté interministériel du 1er septembre 1984 portant institution d'un comité national et de comités de wilayas de lutte contre les zoonoses.

Le ministre de l'agriculture et de la pêche,

Le ministre de la défense nationale,

Le ministre de l'intérieur et des collectivités locales et

Le ministre de la santé publique,

Vu l'ordonnance n° 76-79 du 23 octobre 1976 portant code de la santé publique ;

Vu la loi n° 81-02 du 14 février 1981 modifiant et complétant l'ordonnance n° 69-38 du 23 mai 1969 portant code de la wilaya ;

Vu la loi n° 81-09 du 14 juillet 1981 modifiant et complétant l'ordonnance n° 67-24 du 18 janvier 1967 portant code communal ;

Vu le décret n° 84-118 du 19 mai 1984 fixant les attributions du ministre de l'agriculture et de la pêche et celles du vice-ministre chargé de la pêche et notamment son article 4, alinéa 5 ;

Arrêtent :

Article 1er. — Il est institué auprès du ministre de l'agriculture et de la pêche un comité national de lutte contre les maladies animales contagieuses transmissibles à l'homme ou zoonoses.

Art. 2. — Le comité a pour objet :

- de promouvoir à l'échelle nationale les programmes de prévention et de lutte contre les zoonoses,
- de renforcer, en la matière, la coordination entre les services vétérinaires et les services concernés relevant du ministère de la défense nationale, du ministère de l'intérieur et des collectivités locales et du ministère de la santé publique ;

— d'évaluer les moyens humains et matériels nécessaires à la mise en œuvre des programmes de prévention et de lutte contre les zoonoses ;

— de donner son avis sur tout projet de texte tendant à régir la prévention ou la lutte contre les zoonoses ;

— de suivre l'application des programmes arrêtés ;

— d'entretenir des relations avec tout organisme national ou international traitant des zoonoses ;

— d'établir et de diffuser annuellement un rapport sur l'évolution des zoonoses.

Art. 3. — Le siège du comité national de lutte contre les zoonoses est fixé au ministère de l'agriculture et de la pêche.

Art. 4. — Les principales maladies animales transmissibles à l'homme ou zoonoses sont principalement les suivantes :

- la rage,
- l'échinococcose-hydatidose,
- la brucellose,
- la tuberculose,
- les salmonelloses.

Cette liste n'est pas limitative ; elle peut être complétée et enrichie par le comité national.

Art. 5. — Le comité national est composé comme suit :

- le ministre de l'agriculture et de la pêche ou son représentant, président,
- un représentant du ministre de la défense nationale,
- un représentant du ministre de l'intérieur,
- un représentant du ministre de la santé publique,
- un représentant du ministre de l'hydraulique, de l'environnement et des forêts,
- le directeur chargé des services vétérinaires du ministère de l'agriculture et de la pêche,
- le directeur général de l'institut national de la santé animale,
- le directeur général de l'institut national de la santé publique,
- le directeur général de l'institut Pasteur,
- un représentant de la direction générale de la sûreté nationale,
- un représentant de la gendarmerie nationale.

Art. 6. — Le comité national de lutte contre les zoonoses est un organe consultatif placé sous l'autorité conjointe du ministre chargé de l'agriculture et du ministre chargé de la santé.

Art. 7. — Il est institué, auprès de chaque wail, un comité de prévention et de lutte contre les zoonoses chargé :

- de mettre en œuvre les programmes arrêtés par le comité national,
- d'organiser et de coordonner l'action des services et structures d'intervention en cas d'épidémie déclarée,
- de proposer au comité national toute mesure tendant à améliorer la prévention et la lutte contre les zoonoses,
- d'établir un bilan annuel de l'évolution des zoonoses.

Art. 8. — Le comité de wilaya de lutte contre les zoonoses est placé sous l'autorité du wail ou son représentant, président et est composé comme suit :

- le directeur chargé de l'agriculture,
- l'inspecteur vétérinaire de wilaya,
- le directeur de la santé de wilaya,
- le commandant du groupement de wilaya de la gendarmerie nationale,
- le représentant local de l'hydraulique, de l'environnement et des forêts,
- le directeur du laboratoire régional vétérinaire,
- le responsable de la protection civile.

Art. 9. — Le comité national et les comités de wilayas se réunissent sur convocation de leur président, au moins deux fois par an et, autant de fois que de besoin, lorsque les circonstances l'exigent.

Le secrétariat du comité national est tenu par le directeur chargé des services vétérinaires et le représentant qualifié du ministère de la santé.

Le secrétariat du comité de wilaya est tenu par l'inspecteur vétérinaire de wilaya.

Art. 10. — Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 1er septembre 1984.

Le ministre de l'intérieur
et des collectivités locales,

Le ministre de l'agriculture
et de la pêche,

KASDI MERBAH.

M'hamed YALA.

Le ministre de la santé
publique,

P. Le ministre
de la défense nationale,
Le secrétaire général

Djamel Eddine HOUHOU. Mostefa BENLOUCIF.

MINISTERE DE L'INFORMATION

Décret du 31 août 1984 mettant fin aux fonctions du directeur de la coordination et des échanges.

Par décret du 31 août 1984, il est mis fin aux fonctions de directeur de la coordination et des échanges, exercées par M. Mohamed Raouraoua, appelé à d'autres fonctions.

MINISTERE DES TRANSPORTS

Décret n° 84-275 du 22 septembre 1984 relatif à l'institution du fichier du parc national de véhicules roulants opérant le transport de personnes ou de marchandises par voie terrestre.

Le Président de la République,

Sur le rapport du ministre des transports,

Vu l'ordonnance n° 67-130 du 22 juillet 1967 portant organisation des transports terrestres ;

— les axes de la coopération inter-universitaire au niveau régional d'enseignement en graduation et post-graduation,

— les axes prioritaires de la recherche scientifique ainsi que les programmes de recherche et les voies de leur réalisation,

— les thèmes des manifestations scientifiques initiées ou soutenues par l'académie,

— le rapport d'activités scientifiques et pédagogiques soumis par le président de l'académie.

En outre, le conseil établit un rapport sur ses activités qu'il transmet au président de l'académie.

Art. 3. — Le conseil est saisi, en tant que de besoin, par le président de l'académie, de toute autre question en relation avec son champ de compétence.

Art. 4. — Le conseil est composé de quinze (15) à vingt et un (21) membres, choisis parmi les enseignants de rang magistral et les chercheurs de grade le plus élevé, exerçant dans les établissements d'enseignement supérieur et de recherche scientifique rattachés à l'académie universitaire.

Chaque membre du conseil représente une discipline de l'enseignement supérieur ou un domaine de la recherche scientifique.

Art. 5. — Les membres du conseil sont nommés pour une période de trois (3) ans, par arrêté du ministre chargé de l'enseignement supérieur. Ils sont proposés par le président de l'académie après avis du conseil de coordination et de développement universitaire régional.

A l'issue de la période prévue ci-dessus, il est procédé tous les ans au renouvellement du tiers (1/3) des membres du conseil.

Art. 6. — Le président du conseil est élu par les membres du conseil pour une période de trois (3) ans, renouvelable.

Art. 7. — Le président de l'académie met à la disposition du conseil tout document et tous moyens nécessaires à l'accomplissement de ses missions.

Art. 8. — Le conseil peut créer, en tant que de besoin, des commissions techniques chargées de l'éclairer dans ses travaux.

Art. 9. — Les commissions prévues à l'article 8 ci-dessus sont composées d'enseignants choisis en raison de leur compétence établie et sont proposés par les conseils scientifiques des établissements dont ils relèvent.

Art. 10. — Le conseil peut consulter ou associer à ses travaux toute personne dont les compétences sont de nature à apporter une contribution et notamment tout représentant habilité de l'académie.

Art. 11. — Le conseil se réunit en session ordinaire deux (2) fois par an sur convocation de son président.

Il peut se réunir en session extraordinaire sur convocation de son président ou à la demande des deux tiers (2/3) de ses membres.

Art. 12. — Les convocations accompagnées de l'ordre du jour sont transmises aux membres du conseil quinze (15) jours au moins avant la date de chaque réunion.

Art. 13. — Le conseil ne peut se réunir valablement qu'en présence des deux tiers (2/3) de ses membres.

Si le quorum n'est pas atteint, les membres du conseil sont convoqués pour une nouvelle réunion. Ils délibèrent alors valablement quel que soit le nombre des membres présents.

Art. 14. — Les avis et recommandations du conseil sont adoptés à la majorité des voix des membres présents. En cas de partage égal des voix, celle du président est prépondérante.

Art. 15. — Un procès-verbal signé par le président et le secrétaire de séance est établi après chaque réunion et notifié au président de l'académie.

Art. 16. — Le conseil élabore et adopte son règlement intérieur.

Art. 17. — Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 22 Jomada Ethania 1416 correspondant au 15 novembre 1995.

Boubekeur BENBOUZID.

**MINISTERE DE LA SANTE
ET DE LA POPULATION**

**Arrêté interministériel du 17 Safar 1416
correspondant au 17 juillet 1995 relatif
aux mesures sanitaires applicables à la
rage animale.**

Le ministre de l'intérieur, des collectivités locales, de l'environnement et de la réforme administrative ;

Le ministre des finances,

Le ministre de la santé et de la population et

Le ministre de l'agriculture,

Vu l'ordonnance n° 66-156 du 8 juin 1966, modifiée et complétée, portant code pénal ;

Vu la loi n° 82-10 du 21 août 1982 relative à la chasse ;

Vu la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, modifiée et complétée ;

Vu la loi n° 88-08 du 26 janvier 1988 relative à la médecine vétérinaire et à la protection de la santé animale et notamment ses chapitres II, III du titre IV ;

Vu la loi n° 90-08 du 7 avril 1990 relative à la commune ;

Vu la loi n° 90-09 du 7 avril 1990 relative à la wilaya ;

Vu le décret législatif n° 93-01 du 19 janvier 1993 portant loi de finances pour 1993, notamment son article 137 ;

Vu le décret n° 84-379 du 15 décembre 1984 fixant les statuts particuliers des médecins vétérinaires ;

Vu le décret n° 84-380 du 15 décembre 1984 fixant les statuts particuliers des médecins vétérinaires spécialistes ;

Vu le décret n° 88-252 du 31 décembre 1988 fixant les conditions d'exercice à titre privé des activités de médecine vétérinaire et de chirurgie des animaux, modifié et complété ;

Vu le décret présidentiel n° 94-93 du 4 Dhou El Kaada 1414 correspondant au 15 avril 1994 portant nomination des membres du Gouvernement, modifié et complété ;

Vu le décret exécutif n° 93-148 du 22 juin 1993 portant réaménagement des statuts de l'institut national de la santé animale et changement de sa dénomination en institut national de la médecine vétérinaire ;

Vu le décret exécutif n° 95-66 du 22 Ramadhan 1415 correspondant au 22 février 1995 fixant la liste des maladies animales à déclaration obligatoire et des mesures générales qui leur sont applicables ;

Vu l'arrêté interministériel du 1er septembre 1984 portant institution d'un comité national et des comités de wilaya de lutte contre les zoonoses ;

Arrêtent :

TITRE I

DISPOSITIONS GENERALES

Article 1er. — La rage dans toutes les espèces est une maladie contagieuse qui donne lieu à déclaration et à l'application de mesures sanitaires spécifiques, définies ci-dessous.

Art. 2. — Lorsque le diagnostic de rage a été confirmé par un laboratoire agréé ou par un médecin vétérinaire, le wali peut immédiatement déclarer zone atteinte par la maladie tout territoire, défini selon les nécessités, dans lequel a été trouvé l'animal enragé.

L'arrêté du wali portant déclaration d'une zone atteinte par la rage est affiché dans toutes les assemblées populaires communales et lieux publics de la zone concernée.

En outre, et notamment lorsque l'extension de la maladie revêt un caractère envahissant, le ministre de l'agriculture procède ou fait procéder par les walis à toute mesure qu'il juge appropriée.

Art. 3. — Toute personne qui a constaté chez un animal les symptômes caractéristiques de la rage dans sa forme furieuse doit, si elle en est le propriétaire ou si elle en a la garde ou la charge des soins, procéder ou faire procéder à son abattage sur place et sans délai, et en aviser le vétérinaire de la circonscription ou le président de l'assemblée populaire communale.

Tous les animaux abattus pour cause de rage doivent immédiatement être enfouis sur place.

Dès qu'il a eu connaissance d'un cas de rage, le président de l'assemblée populaire communale est tenu de s'assurer de l'exécution des opérations d'abattage et d'enfouissement.

Lorsqu'ils sont reconnus atteints de rage, les animaux vivant à l'état sauvage et les animaux abandonnés ou errants sont abattus, sans délai, soit par les agents de la force publique, soit par les agents chargés de la police, de la chasse ou toute personne titulaire d'un permis de chasse et requise par le président de l'assemblée populaire communale.

Art. 4. — Est considéré comme animal contaminé :

1) — tout animal ayant été en contact avec un animal chez qui le diagnostic de rage a été confirmé.

2) — tout animal sensible à la maladie qui a été mordu ou griffé par un animal chez qui le diagnostic de rage a été confirmé.

Est considéré comme éventuellement contaminé tout animal ayant été en contact, par morsure, griffure ou toute autre manière avec un animal suspect, ou d'origine inconnue.

Toute personne qui est propriétaire ou qui a la garde ou la charge des soins d'animaux domestiques contaminés est tenue d'en informer, immédiatement, le vétérinaire de la circonscription ou le président de l'assemblée populaire communale.

Le président de l'assemblée populaire communale doit faire procéder, sans délai, à leur abattage, à moins qu'il ne s'agit de chiens ou d'herbivores dont la conservation est reconnue possible dans les conditions fixées au titre II du présent arrêté.

En outre, il est sursis à l'abattage des animaux contaminés qui ont mordu ou griffé une personne ; ces animaux sont placés sous surveillance vétérinaire au même titre que les animaux suspects et dans les conditions définies au titre V du présent arrêté.

Art. 5. — Est considéré comme animal suspect :

1) — tout animal sensible à la rage qui a mordu ou griffé soit une personne, soit un animal domestique,

2) — tout animal sensible à la rage qui présente des symptômes non susceptibles d'être rattachés de façon certaine à une autre maladie.

Toute personne qui est propriétaire ou qui a la garde ou la charge des soins d'un animal suspect est tenu d'en informer le vétérinaire de la circonscription ou le président de l'assemblée populaire communale.

Conformément aux dispositions de l'article 73 de la loi n° 88-08 du 26 janvier 1988 susvisé, les animaux suspects et ceux qu'ils auraient pu éventuellement contaminer sont placés sous la surveillance d'un médecin vétérinaire. Les présidents d'A.P.C peuvent en ordonner l'abattage dans le cas où ils présenteraient un danger pour les personnes ou lorsque les circonstances locales ne permettent pas la mise en œuvre effective et immédiate des mesures de surveillance prescrites.

La mise sous surveillance est levée lorsque la rage n'a pas été mise en évidence par le médecin vétérinaire. Dans le cas contraire, un arrêté de déclaration d'infection est pris dans les conditions prévues à l'article 2.

Art. 6. — Si, au cours de la période de mise sous surveillance, l'animal suspect ou éventuellement contaminé est trouvé mort ou abattu, le cadavre ou la tête doivent être envoyés à un laboratoire agréé en vue du diagnostic.

Seul un médecin vétérinaire est habilité à effectuer le prélèvement en vue du diagnostic de rage, en prenant toutes les précautions nécessaires.

Art. 7. — Sous réserve des dispositions de l'article 8, les animaux domestiques suspects et contaminés dont la conservation par leur propriétaire a été autorisée ne peuvent faire l'objet d'aucune transaction à titre gratuit ou onéreux. Ils ne peuvent être transportés hors des locaux, cours, enclos, herbages et pâturages, sans autorisation de l'inspecteur vétérinaire de wilaya sauf en vue de leur abattage, lorsque celui-ci est prescrit.

Art. 8. — Les herbivores contaminés peuvent être abattus en vue de la consommation à condition que l'abattage de ces animaux soit pratiqué dans un délai compris entre quarante-huit (48) heures et huit (8) jours après la contamination et sous réserve de ne pas appartenir à un effectif dans lequel la rage a été mise en évidence depuis moins de six mois.

Art. 9. — Dans les territoires couverts par un arrêté du wali déclarant la zone atteinte de rage, les chiens doivent être tenus en laisse et muselés et les chats doivent être enfermés.

Les chiens et les chats errants sont capturés et transportés en fourrière à la diligence du président d'A.P.C. Les chats sont abattus immédiatement et les chiens après un délai de quarante-huit (48) heures au cours duquel ils peuvent être restitués à leur propriétaire, sur présentation d'un certificat de vaccination antirabique en cours de validité et identifiant exactement l'animal.

Les chiens et les chats errants dont la capture est impossible ou dangereuse sont abattus sur place.

Art. 10. — Indépendamment des mesures prises à l'article 5 ci-dessus, la surveillance à laquelle sont soumis les

animaux suspects ayant mordu ou griffé une personne ou un animal domestique est fixée à une durée de quinze (15) jours.

Cette durée peut être modifiée par arrêté du ministre de l'agriculture.

Les modalités d'application de cet article sont déterminées au titre V du présent arrêté.

TITRE II

DEROGATION A L'ABATTAGE DES ANIMAUX CONTAMINES DE RAGE

Art. 11. — Pour bénéficier d'une dérogation à l'abattage d'un chien contaminé de rage, le propriétaire doit en faire la demande écrite à l'inspecteur vétérinaire de la wilaya où la contamination s'est produite.

Dans cette demande, le propriétaire indique qu'il accepte de prendre l'entière responsabilité des éventuelles conséquences résultant de la conservation de son animal.

Art. 12. — A l'appui de sa demande, le propriétaire doit fournir un certificat de vaccination conforme au modèle fixé par le ministre de l'agriculture, portant identification du chien.

Pour être valable, cette vaccination doit, au jour de la contamination, avoir été effectuée :

— en cas de primovaccination, depuis plus d'un mois et moins d'un an,

— en cas de vaccination de rappel, depuis moins d'un an.

Art. 13. — Dans le cas où les conditions énumérées aux articles 11 et 12 du présent arrêté sont remplies, le chien contaminé de rage devra, pour être conservé, recevoir une injection de rappel de vaccin antirabique avant l'expiration d'un délai de cinq (5) jours maximum suivant la contamination.

Le certificat de vaccination antirabique de rappel, délivré par le vétérinaire vaccinateur, sera joint à la demande de dérogation à l'abattage de l'animal.

Art. 14. — Tout chien contaminé de rage, bénéficiant de la dérogation à l'abattage, est placé sous la surveillance d'un médecin vétérinaire pendant une durée de trois (3) mois et sera soumis, aux frais du propriétaire, à la visite d'un vétérinaire à l'issue de chacun de ces mois de surveillance.

Art. 15. — La surveillance est levée à l'issue du troisième mois si aucun symptôme de rage n'est constaté. Toutefois, le propriétaire doit s'engager, par écrit, à ne pas se dessaisir de l'animal avant l'expiration d'un nouveau délai de neuf (9) mois.

Art. 16. — Pendant les trois (3) mois de mise sous surveillance, l'apparition d'un signe quelconque de maladie ou la mort quelle qu'en soit la cause, doivent entraîner sans délai, la présentation de l'animal ou de son cadavre au vétérinaire sous la surveillance duquel il est placé ; sa disparition doit, de même, lui être signalée.

Art. 17. — Pour bénéficier d'une dérogation à l'abattage des herbivores mordus ou griffés par un animal enragé, le propriétaire doit en faire la demande à l'inspecteur vétérinaire de la wilaya.

Dans cette demande, le propriétaire indique qu'il accepte l'entière responsabilité des éventuelles conséquences résultant de la conservation de ses animaux.

Art. 18. — La dérogation à l'abattage des herbivores domestiques contaminés peut être accordée :

1) — aux animaux vaccinés qui répondent aux conditions fixées aux articles 12 et 13 du présent arrêté,

2) — aux animaux non vaccinés, lorsque leur abattage doit entraîner des pertes économiques importantes.

Art. 19. — Les herbivores contaminés bénéficient de la dérogation à l'abattage sont soumis à la surveillance d'un médecin vétérinaire, pendant une durée de trois (3) mois.

Ils seront visités aux frais de leur propriétaire par le vétérinaire concerné à l'issue de chacun de ces mois de surveillance.

La mise sous surveillance est levée si aucun symptôme de rage n'est constaté.

Toutefois, le propriétaire s'engage à ne pas se dessaisir de l'animal avant l'expiration d'un nouveau délai de neuf (9) mois.

TITRE III

LUTTE CONTRE LES ANIMAUX ERRANTS

Art. 20. — Les présidents d'assemblées populaires communales peuvent prendre toutes dispositions propres à empêcher la divagation des chiens et des chats.

Ils peuvent ordonner que les chiens et les chats soient tenus en laisse et que les chiens soient muselés.

Ils prescrivent que les chiens et les chats errants qui seraient trouvés sur la voie publique, dans les champs ou dans les bois, seront conduits à la fourrière et abattus si leur propriétaire reste inconnu ou s'ils n'ont pas été réclamés par lui ; l'abattage est réalisé dès l'expiration d'un délai de quatre jours après la capture. Dans le cas où les animaux sont identifiés par le port d'un collier sur lequel figurent le nom et l'adresse de leur maître, le délai d'abattage est porté à huit (8) jours.

Art. 21. — Tout chien circulant sur la voie publique, en liberté ou même tenu en laisse, doit être muni d'un collier portant les nom et adresse de son propriétaire.

TITRE IV

LA VACCINATION ANTIRABIQUE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Art. 22. — La vaccination antirabique des animaux de l'espèce canine et féline est obligatoire.

Elle peut être rendue obligatoire pour les autres espèces animales par arrêté du ministre de l'agriculture.

Art. 23. — La vaccination antirabique ne peut être effectuée que par un médecin vétérinaire. Elle donne lieu à l'établissement d'un certificat de vaccination antirabique dont le modèle est fixé par le ministre de l'agriculture.

Art. 24. — Seuls les vaccins agréés par le ministre de l'agriculture peuvent être utilisés.

Art. 25. — Après toute vaccination antirabique de chien ou chat, le propriétaire est tenu de faire enregistrer le certificat délivré par le vétérinaire vaccinateur au niveau du bureau d'hygiène communal ou, à défaut, au niveau des services compétents de l'assemblée populaire communale du lieu de résidence.

Art. 26. — 1/ — l'entrée en Algérie de carnivores domestiques en provenance de pays considérés comme infectés est subordonnée à la présentation par le propriétaire, d'un certificat de bonne santé et d'un certificat de vaccination attestant que ceux-ci ont été vaccinés depuis plus d'un mois et moins d'un an pour une primo-vaccination ou depuis moins d'un an pour une vaccination de rappel.

Ces mesures peuvent être modifiées par arrêté du ministre de l'agriculture.

2/ — Lors qu'ils sont de provenance de pays considérés comme indemnes de rage depuis au moins deux (2) ans, il est tenu compte de la présentation d'un certificat attestant que les carnivores ne présentent aucun signe de rage et qu'ils proviennent d'un pays où aucun cas de rage n'a été constaté depuis au moins, deux (2) ans.

TITRE V

EXAMEN DES ANIMAUX MORDEURS

Art. 27. — Lorsqu'un animal vacciné ou non contre la rage, a mordu ou griffé une personne, il est placé à la diligence et aux frais de son propriétaire sous surveillance d'un vétérinaire pendant une période de quinze (15) jours à compter du jour où la personne a été mordue ou griffée.

Si le propriétaire est inconnu ou défaillant à la mise en demeure qui lui est faite, le président de l'assemblée populaire communale fait procéder d'office à cette surveillance dans la fourrière où il fait conduire l'animal.

Pendant la durée de cette surveillance, le propriétaire ou la personne ayant la garde de l'animal ne peut s'en dessaisir ni l'abattre sans autorisation des services vétérinaires.

Art. 28. -- L'animal placé sous surveillance vétérinaire est présenté trois (3) fois par son propriétaire ou son détenteur au même vétérinaire ou à son remplaçant.

La première visite est effectuée dans les heures qui suivent la morsure ou la griffure, la seconde visite sept (7) jours après la morsure ou la griffure, la troisième visite quinze (15) jours après la morsure ou la griffure.

En l'absence de symptôme entraînant la suspicion de rage, le vétérinaire consulté établit à l'issue de chacune de ces deux premières visites, un certificat provisoire attestant que l'animal ne présente, au moment de la visite, aucun signe suspect de rage.

A l'issue de la troisième visite, le quinzième (15) jour après que l'animal ait mordu ou griffé, le vétérinaire rédige un certificat attestant que l'animal mis en observation n'a présenté, à aucun moment de celle-ci, des symptômes rabiques.

Art. 29. -- La non présentation de l'animal dans les délais prescrits à l'article 27 ci-dessus doit être immédiatement signalée à l'autorité investie des pouvoirs de police et l'inspecteur vétérinaire de wilaya par le vétérinaire sous la surveillance duquel il est placé : sa disparition doit de même, lui être immédiatement signalée.

En présence de suspicion de rage, l'animal est maintenu en observation, isolé et mis à l'attache, sauf impossibilité qui justifierait son abattage immédiat.

Art. 30. -- Dans le cas où l'animal qui a mordu, ou griffé une personne est un animal contaminé, celui-ci doit être mis en observation, isolé et maintenu à l'attache sauf impossibilité qui justifierait son abattage immédiat.

Art. 31. -- Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 17 Safar 1416 correspondant au 17 juillet 1995.

Le ministre de l'intérieur,
des collectivités locales,
de l'environnement, et de la
réforme administrative

Abderrahmane MEZIANE
CHERIF.

Le ministre de l'agriculture,

Nouredline BAHBOUH.

Le ministre des finances,

Ahmed BENBITOUR.

Le ministre de la santé
et de la population,

Yahia GUIDOUM.

MINISTERE DES TRANSPORTS

Arrêté du 9 Chaâbane 1416 correspondant au 31 décembre 1995 complétant l'arrêté du 22 février 1964 fixant la liste et les caractéristiques des brevets, licences, certificats et qualifications du personnel navigant de l'aéronautique civile.

Le ministre des transports,

Vu le décret n° 63-426 du 28 octobre 1963 relatif au personnel navigant de l'aéronautique civile algérienne ;

Vu le décret exécutif n° 89-165 du 29 août 1989 fixant les attributions du ministre des transports ;

Vu l'arrêté du 22 février 1964 fixant la liste et les caractéristiques des brevets, licences, certificats et qualifications du personnel navigant de l'aéronautique civile ;

Vu l'arrêté du 4 mai 1964 fixant les conditions de délivrance et de renouvellement des brevets, licences et qualifications des navigants privés de l'aéronautique civile (personnel de conduite des avions, planeurs, hélicoptères et des parachutistes), modifié ;

Vu l'arrêté du 20 mars 1989 portant dispositions particulières relatives aux règles de vols à vue (VFR) de nuit ;

Arrête :

Article 1er. -- La liste des qualifications fixées à l'article 2 de l'arrêté du 22 février 1964 susvisé est complétée par :

-- la qualification de vols de nuit.

Art. 2. -- Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 9 Chaâbane 1416 correspondant au 31 décembre 1995.

Mohamed Arezki ISLI.

★

Arrêté du 9 Chaâbane 1416 correspondant au 31 décembre 1995 fixant les conditions de qualification de vols de nuit.

Le ministre des transports,

Vu le décret n° 63-426 du 28 octobre 1963 relatif au personnel navigant de l'aéronautique civile algérienne ;

**MINISTERE DE L'AGRICULTURE
ET DU DEVELOPPEMENT RURAL**

**Arrêté du 13 Safar 1424 correspondant au 15 avril
2003 rendant obligatoire la vaccination
antirabique pour les animaux de l'espèce bovine.**

Le ministre de l'agriculture et du développement rural,

Vu le décret présidentiel n° 03-215 du 7 Rabie El Aouel 1424 correspondant au 9 mai 2003 portant nomination des membres du Gouvernement ;

Vu le décret exécutif n° 90-12 du 1er janvier 1990, modifié et complété, fixant les attributions du ministre de l'agriculture ;

Vu le décret exécutif n° 95-66 du 22 Ramadhan 1415 correspondant au 22 février 1995, modifié et complété, fixant la liste des maladies animales à déclaration obligatoire et les mesures générales qui leur sont applicables ;

Vu l'arrêté interministériel du 17 Safar 1416 correspondant au 17 juillet 1995 relatif aux mesures sanitaires applicables à la rage animale ;

Arrête :

Article 1er. — Le présent arrêté a pour objet de rendre obligatoire la vaccination antirabique pour les animaux de l'espèce bovine.

Art. 2. — Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 13 Safar 1424 correspondant au 15 avril 2003.

Said BARKAT.

**MINISTERE DE L'HABITAT
ET DE L'URBANISME**

**Arrêté interministériel du 29 Rabie Ethani 1424
correspondant au 30 juin 2003 portant création
du bulletin officiel du ministère de l'habitat et de
l'urbanisme.**

Le Chef du Gouvernement,

Le ministre de l'habitat et de l'urbanisme,

Le ministre des finances,

Vu le décret présidentiel n° 03-208 du 3 Rabie El Aouel 1424 correspondant au 5 mai 2003, portant nomination du Chef du Gouvernement ;

Vu le décret présidentiel n° 03-215 du 7 Rabie El Aouel 1424 correspondant au 9 mai 2003, portant nomination des membres du Gouvernement ;

Vu le décret exécutif n° 92-176 du 4 mai 1992 fixant les attributions du ministre de l'habitat ;

Vu le décret exécutif n° 95-54 du 15 Ramadhan 1415 correspondant au 15 février 1995 fixant les attributions du ministre des finances ;

Vu le décret exécutif n° 95-132 du 13 Dhou El Hidja 1415 correspondant au 13 mai 1995 relatif à la création des bulletins officiels des institutions et administrations publiques ;

Vu le décret exécutif n° 03-190 du 26 Safar 1424 correspondant au 28 avril 2003 fixant les attributions du directeur général de la fonction publique ;

Arrêtent :

Article 1er. — En application des dispositions de l'article 3 du décret exécutif n° 95-132 du 13 Dhou El Hidja 1415 correspondant au 13 mai 1995, susvisé, il est créé un bulletin officiel du ministère de l'habitat et de l'urbanisme.

Art. 2. — Le bulletin officiel prévu à l'article 1er ci-dessus est commun à l'ensemble des structures et organes de l'administration centrale, des services extérieurs et des établissements et organismes publics à caractère administratif relevant du ministère de l'habitat et de l'urbanisme.

Art. 3. — Conformément aux dispositions de l'article 2 du décret exécutif n° 95-132 du 13 Dhou El Hidja 1415 correspondant au 13 mai 1995, susvisé, le bulletin officiel doit comporter notamment :

— les références et, le cas échéant, le contenu de l'ensemble des textes à caractère législatif et réglementaire ainsi que les circulaires et instructions concernant le ministère de l'habitat et de l'urbanisme ;

— les décisions individuelles se rapportant à la gestion des carrières des fonctionnaires et agents publics de l'Etat relevant du ministère de l'habitat et de l'urbanisme ainsi que celles relatives aux catégories de personnels dont la publicité ne relève pas du *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Art. 4. — Le bulletin officiel est publié semestriellement en langue nationale avec une traduction en langue française.

Art. 5. — Le bulletin officiel du ministère de l'habitat et de l'urbanisme revêt la forme d'un recueil dont le format et les caractéristiques techniques sont précisés par décision du ministre de l'habitat et de l'urbanisme.

Art. 6. — Un exemplaire du bulletin officiel est transmis obligatoirement aux services centraux de l'autorité chargée de la fonction publique.

Art. 7. — Les crédits nécessaires à l'édition du bulletin officiel, prévu à l'article 1er ci-dessus, sont imputés au budget de fonctionnement du ministère de l'habitat et de l'urbanisme.

Chien	Race	Age de la vaccination
Prince	Berger Allemand	4mois
Tigre	Berger Allemand	4mois
Nisse	Berger Allemand	4mois
Andrew	Berger Allemand	4mois
Inna	Berger Allemand	3mois
Rex	Berger Allemand	3mois
Bonz	Berger Allemand	6mois
Liza	Berger Allemand croisé	4mois
Biba	Berger Allemand croisé	12mois
Bob	Berger Allemand croisé	3mois
Achile	Rottweiler	4mois
Roxane	Rottweiler	4mois
Oscar	Rottweiler	4mois
Diana	Pitt bull	3mois
Jazz	Pitt Bull	3mois
Livni	Pitt Bull	4mois
Tina	Pitt Bull	4mois
Pitt	Pitt Bull	4mois
Walf	American Staffordshire	4mois
Holaco	American Staffordshire	10mois
Ringo	American Staffordshire	3mois
Rocky	chien de chasse	3mois
Louka	chien de chasse	3mois
Dalasse	chien de chasse	3mois

Chiens	Race	Age de la vaccination
PINKY	Berger Allemand	3mois
CAPRICE	Berger Allemand	4mois
CESAR	Berger Allemand	4mois
KIM	Berger Allemand	4mois
RITA	Rottweiler	3mois
DYNO	Rottweiler	3mois
ROCKY	Rottweiler	3mois
MIRZA	Beagle	3mois
OLGA	Berger belge malinois	4mois
MARCO	Berger belge malinois	3mois
ANIA	Berger belge malinois	4mois
OLGA	American staff	4mois
DIXI	Pitt bull	4mois
WALF	Race mixte	4mois
DIANA	Race mixte	3mois
VICKY	Race mixte	3mois
LEON	Race mixte	3mois
DIANA	Race mixte	3mois
LEA	Race mixte	4mois
TITA	Race mixte	3mois
SISSI	Race mixte	11mois
BLACK	Race mixte	8mois
LAIKA	Race mixte	15ans
KENZO	Rottweiler	18 mois

Résumé

La rage est une zoonose virale, cosmopolite, qui sévit dans plus de 150 pays. En Algérie, où elle sévit encore sous forme enzootique, une moyenne de 886 cas est enregistrée chaque année dans l'espèce animale, le chien étant le plus atteint. Il représente 50 % des cas enregistré et est souvent à l'origine de la rage chez l'Homme, plus de 240 décès de patients humains ont été rapportés durant la dernière décennie.

La vaccination constitue le pilier de la prophylaxie antirabique, c'est de l'efficacité de cet acte que dépend en grande partie le succès du programme lutte.

La présente étude a eu par conséquent pour principal objectif l'évaluation de l'efficacité de deux vaccins antirabiques utilisés en Algérie: un vaccin vivant produit par l'institut Pasteur d'Algérie et un vaccin inactivé importé et produit par un laboratoire Européen, sur un effectif total de 48 chiens, répartis en deux groupes de 24 sujets chacun. Trois prélèvements sanguins ont été effectués à J0 ; J21, J60 post vaccination. Les sérums ainsi obtenus, ont été analysés par un ELISA indirect. Les résultats obtenus au terme de cette étude ont montré une meilleure réponse des chiens recevant le vaccin vivant avec un taux de réussite de 75% contre 41,66% pour ceux inoculés par le vaccin inactivé.

Abstract

Rabies is a viral zoonosis, cosmopolitan, afflicting more than 150 countries. In Algeria, where it still endemic, an average of 886 cases are registered each year in the animal species, dogs are the most affected, accounting for 50% of cases registered and is often the cause of rabies in humans. Over 240 deaths were recorded in the latter during the last decade. Vaccination is the mainstay of prophylaxis against rabies is the effectiveness of that measure depends largely on the success of the struggle. The main objective of the present study was therefore the evaluation of the effectiveness of two rabies vaccines used in Algeria: a live vaccine produced by the Pasteur Institute of Algeria and an imported inactivated vaccine produced by a European laboratory on a total of 48 dogs, divided into two groups of 24 subjects each. Three blood samples were performed at D0, D21, D60 post vaccination. The obtained sera were analyzed by an indirect ELISA immunoassay. The results obtained after this study showed a better response from dogs receiving the live vaccine with a success rate of 75% against 41.66% for those inoculated with inactivated vaccine.

ملخص

داء الكلب مرض حيواني فيروسي، ينتشر في أكثر من 150 بلد بما فيهم الجزائر أين ينتشر أيضاً.

معدل 886 حالة مسجلة كل سنة في النوع الحيواني والكلب هو الأكثر مصاب، فهو يمثل 50 بالمائة من الحالات المسجلة وهو في اغلب الأحيان اصل هذا المرض عند الإنسان، أكثر من 240 وفاة مسجلة خلال العشرية الأخيرة .

اللقاح يمثل ركيزة الوقاية ضد مرض داء الكلب، ومن فعالية هذه الوقاية يندرج نجاح برنامج كفاحه .

يتمثل هدف دراستنا في تقويم فعالية اللقاح ضد مرض داء الكلب في الجزائر .

لقاح حي منتوج في معهد باستور في الجزائر ولقاح آخر غير منشط مستورد ومنتوج في مخبر أوروبي على مجمع 48 كلب مقسمة إلى مجموعتين ذات 24 كل واحدة، أنجزت ثلاثة عينات دموية في الأزمنة التالية: اليوم 0 ، اليوم 21 ، واليوم 60. بعد اللقاح .

الأمصال المنحصل عليها حالات بواسطة تقنية مناعية أنزيمية غير مباشرة ELISA.

النتائج المنحصل عليها في نهاية هذه الدراسة بينت أن الكلاب التي لقيحت بلقاح حي كانت لهم استجابة أحسن بنسبة نجاح 75 بالمائة ضد 41.66 بالمائة للذين لقيحوا بلقاح غير منشط.

