

Vaccination des lapins

de garenne en nature : où en sont les recherches ?



P. Granval/ONCFS

La vaccination contre la myxomatose et la VHD est souvent présentée comme la solution qui permettra d'endiguer la raréfaction du lapin de garenne. L'espoir de disposer un jour de procédés de vaccination réellement adaptés aux populations sauvages est régulièrement entretenu par des informations publiées dans la presse cynégétique, sans qu'il soit facile de prendre le recul nécessaire à la juste appréciation de leur intérêt potentiel. Nous souhaitons contribuer à cette réflexion en présentant ici l'état d'avancement des recherches scientifiques menées sur ce sujet depuis une douzaine d'années.

**Jean-Sébastien Guitton¹,
Stéphane Marchandeu¹**

¹ ONCFS, CNERA Petite faune sédentaire de plaine – Nantes.

Le lapin de garenne connaît un déclin très important depuis le milieu du 20^e siècle en Europe. Ce phénomène a des répercussions à la fois écologiques et socio-économiques, car il est la proie de plusieurs prédateurs spécialisés menacés d'extinction d'une part, et un gibier très populaire d'autre part. Il apparaît donc indispensable de mettre en place une gestion active et raisonnée de ses populations, basée sur l'identification des

causes de la diminution de leurs effectifs. La myxomatose puis la VHD ont longtemps été considérées comme les uniques responsables des difficultés démographiques du lapin. La vaccination a donc été perçue par beaucoup comme le seul remède possible, en écho aux succès de la vaccination humaine ou de celle du renard contre la rage. Le problème du lapin apparaît pourtant plus complexe.

Le déclin du lapin de garenne : quelles causes ? quels remèdes ?

Certes, la myxomatose et la VHD ont chacune provoqué des mortalités

massives dans les années qui ont suivi leur apparition en Europe, respectivement en 1952 et en 1986, et continuent à peser, parfois lourdement, sur la dynamique des populations de lapins. Il apparaît cependant clairement que les modifications d'habitat provoquées ces dernières décennies par l'intensification de l'agriculture ou, à l'inverse, par la déprise agricole ont très fortement altéré la capacité d'accueil de ces milieux pour le lapin. De plus, la gestion cynégétique de l'espèce a longtemps été insuffisante, à la fois en raison de la persistance de comportements hérités de l'époque où elle était très abondante et en raison des difficultés techniques que pose le suivi de ses populations. Le déclin observé est

donc dû à un ensemble de facteurs et agir contre un seul d'entre eux, en l'occurrence les maladies, ne résoudra pas le problème du lapin : aucun vaccin ne le fera revenir dans les secteurs où l'habitat a été fortement dégradé et où aucune gestion cynégétique n'est mise en place. On trouve en revanche des exemples de populations qui voient leurs effectifs augmenter, jusqu'à provoquer des dégâts importants aux cultures et aux plantations, sous le double effet de l'amélioration du milieu et d'une gestion rigoureuse, sans campagne de vaccination et malgré le passage d'épidémies régulières ; ce qui prouve que des actions de gestion plus classiques peuvent être efficaces.

La vaccination ne doit donc pas être considérée comme une solution miracle, mais comme un outil parmi d'autres susceptible d'apporter une réponse à une partie des problèmes rencontrés par le lapin de garenne, dans le cadre d'une gestion globale.



Y. Vilair/ONCFS

Lapin sauvage atteint de myxomatose.

Encadré 1 - Méthodes de gestion des maladies de la faune sauvage

Quel que soit l'enjeu, lutter contre la contamination de l'homme et des animaux domestiques ou réduire l'impact des maladies sur une population sauvage, la gestion des maladies de la faune sauvage peut avoir comme objectif de prévenir leur introduction dans une population, de limiter leurs effets négatifs ou de les éradiquer de la zone concernée. Plusieurs méthodes ont été mises en œuvre par le passé pour atteindre ces objectifs (Wobeser, 2002).

Nombre d'entre elles visent à réduire la contamination des animaux. Il s'agit en premier lieu de réduire le risque d'introduction de maladies ou de vecteurs lors des opérations de repeuplement ou de renforcement de populations. La lutte contre les vecteurs et la limitation ou la vaccination des espèces réservoirs de la maladie font aussi partie des mesures envisageables. Dans certains cas, la désinfection du milieu, la collecte des cadavres d'animaux morts de la maladie ou le tir sélectif des animaux malades ont été mis en œuvre. Enfin, les gestionnaires ont parfois cherché à réduire la contamination des animaux en limitant leur contact avec des espèces réservoirs, en les écartant d'un secteur fortement contaminé ou en cantonnant les animaux infectés. Ils ont alors procédé par effarouchement, à l'aide d'aménagements du milieu ou en limitant le dérangement des animaux contaminés. De façon similaire, des mesures peuvent être envisagées pour réduire la contamination des humains et des animaux domestiques en limitant leur fréquentation des zones contaminées.

D'autres méthodes de gestion des agents pathogènes de la faune sauvage cherchent à réduire leur capacité de transmission, parfois jusqu'à leur élimination, en diminuant le nombre et la densité des animaux susceptibles d'être infectés. Deux techniques principales ont été utilisées. La première consiste à diminuer drastiquement la taille de la population, le plus souvent en tuant de nombreux individus, mais aussi en réduisant leur reproduction. Cette méthode est évidemment contre-productive lorsque l'objectif est de favoriser l'espèce atteinte par la maladie ! La deuxième technique consiste à vacciner une forte proportion de la population. De façon caricaturale, on peut dire que ces méthodes ont comme objectif commun « d'affamer » l'agent pathogène en réduisant les possibilités qu'un animal infecté en contamine un autre.

Enfin, lorsque l'objectif est de limiter l'impact d'une maladie sur une espèce sauvage, la vaccination et/ou le traitement des animaux infectés peuvent être mis en œuvre pour augmenter la survie des individus concernés.

Ces méthodes de gestion ne doivent pas être considérées comme un « catalogue de recettes ». En effet, leur efficacité n'a pas toujours été évaluée. De plus, elles ne sont pas adaptées à toutes les situations car leur pertinence dépend de l'objectif recherché (éradication, cantonnement, limitation de l'impact, etc.), de l'échelle spatiale visée (pays, département, forêt, etc.), du type d'agent pathogène (virus, bactérie, helminthe, parasite externe, etc.), de son mode de transmission (directe, par vecteurs, etc.), de la présence de vecteurs et d'espèces réservoirs, ou encore de la disponibilité d'outils techniques et de moyens financiers et humains adaptés.

Gérer les maladies du lapin

La gestion des maladies de la faune sauvage fait appel à une grande variété d'outils (encadré 1). Beaucoup ne sont pas applicables au cas du lapin. Plusieurs pistes peuvent cependant être explorées. Les travaux que nous conduisons montrent par exemple que l'impact de ces maladies est plus faible dans les grandes populations, lorsque les garennes sont étroitement en relation ou lorsque la saison de reproduction est longue. En effet, dans ces conditions, le virus circule tellement activement dans la population que les très jeunes animaux entrent en contact avec lui à une période où ils bénéficient encore de la protection transmise par le lait de leur mère. Ils acquièrent alors une immunité naturelle très efficace. Ainsi, toutes les actions qui viseront à accroître la taille et la densité des populations, par le biais d'aménagement de garennes notamment, favoriseront la circulation virale et par voie de conséquence diminueront l'impact des maladies. Par ailleurs, en collaboration avec une équipe de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), nous étudions l'apparition de lignées de lapins génétiquement résistantes à la VHD, susceptibles de modifier l'impact qu'aura cette maladie dans plusieurs années. De plus, les épidémies

pourraient être mieux prises en compte dans la gestion des prélèvements, en adaptant la pression de chasse à l'intensité de l'épidémie de l'année en cours. Enfin, la vaccination peut également être légitimement envisagée même si, indépendamment de son efficacité potentielle, elle suscite quelques interrogations au sein de la communauté scientifique (encadré 2).

La vaccination comme outil de gestion ?

L'immunisation des animaux de repeuplement contre la myxomatose et la VHD permet d'augmenter leur probabilité de survie et donc de favoriser la réussite de ces opérations. Par conséquent, elle est fortement recommandée. La vaccination en nature, en revanche, est compliquée à mettre en œuvre et ses résultats n'ont été que rarement vérifiés. Des projets de recherche visant à proposer aux gestionnaires de nouveaux vaccins entretiennent actuellement de très forts espoirs parmi les chasseurs. Cependant, les informations mises à leur disposition ne leur permettent que rarement de considérer l'ensemble des travaux scientifiques qui ont été menés depuis une douzaine d'années, et d'apprécier les intérêts et les limites des éventuelles avancées nouvelles.

Dans ce qui suit, nous présentons l'ensemble de la démarche à suivre avant d'intégrer des campagnes de vaccination dans la gestion des populations de lapins de garenne, et exposons l'état d'avancement des recherches scientifiques menées dans ce cadre.

• Première étape : estimer l'impact d'éventuelles campagnes de vaccination

De même qu'un industriel ne se lance pas dans la conception et la fabrication d'un nouveau produit sans s'être assuré au préalable que celui-ci présentera un intérêt pour ses futurs clients, il est nécessaire d'estimer l'impact d'éventuelles campagnes de vaccination avant d'envisager la mise au point de nouveaux vaccins. Or, contrairement à l'idée volontiers admise par le grand public, la vaccination des animaux sauvages n'est pas toujours couronnée de succès. La vaccination du mouflon canadien contre le virus Para-influenza III ou celle

Encadré 2 – Quelques préoccupations de la communauté scientifique

Des scientifiques internationaux émettent des réserves sur la vaccination de la faune sauvage en général et sur celle des lapins européens en particulier. Tout d'abord, Woodroffe (1999) a alerté les gestionnaires des maladies animales sur le fait que, dans le cas des maladies contre lesquelles peut se développer une résistance, la vaccination risque de limiter la sélection des lignées d'individus génétiquement résistants et donc, à terme, de rendre la population plus vulnérable à cette maladie. Or, on sait que des résistances génétiques à la myxomatose, et probablement à la VHD, peuvent être naturellement sélectionnées. Par ailleurs, la prestigieuse revue scientifique *Nature* a publié un appel à propos des risques que comportent deux projets « opposés » menés en Europe et en Australie (Angulo, 2001). Tandis que des équipes européennes développent des virus transmissibles vaccinant contre la myxomatose et la VHD, une équipe australienne envisage de produire un virus transmissible qui stériliserait les lapins (Kerr *et al.*, 1999) afin de diminuer la pression que fait peser le lapin sur les écosystèmes australiens. Or, comme de nombreux exemples le prouvent, les virus voyagent et la circulation des virus européens en Australie ou du virus australien en Europe auraient des conséquences majeures en termes de biodiversité. Angulo & Cooke (2002) en appellent donc à la responsabilité de tous les acteurs face aux lacunes des réglementations internationales.

du lycaon contre la rage ont par exemple été des échecs (Woodroffe, 1999). C'est pourquoi la première étape consiste à étudier les conditions de réussite des campagnes de vaccination. D'emblée, en raison de la forte promiscuité des lapins, de leur fort taux de renouvellement et de la présence endémique des maladies sur l'ensemble du territoire français, il apparaît clairement que l'objectif de telles campagnes ne peut pas être d'éradiquer les virus responsables mais simplement de limiter leur impact. L'efficacité de la vaccination se juge donc en termes de survie des individus et de taille des populations. D'un point de vue purement médical et réglementaire, un vaccin est considéré efficace si, dans des conditions expérimentales précises, il permet à un individu de survivre à une infection qui l'aurait normalement tué. Cela ne préjuge pourtant pas de l'impact qu'aurait ce vaccin sur la survie d'un individu sauvage. Tout d'abord, cet impact ne sera pas aussi fort que celui observé en laboratoire : en effet, il ne faut pas oublier qu'un lapin sauvage vacciné peut mourir d'autre chose que de maladie, et que, inversement, une partie des animaux sauvages survit aux épidémies, même en absence de vaccination. Par ailleurs, Woodroffe (1999) a montré que de nombreux échecs de campagnes de vaccination étaient dus à un « impact individuel » très faible voire négatif. Dans certains cas par exemple, le protocole réalisable en nature n'était pas conforme à ce qu'il est possible et conseillé de faire avec les animaux domestiques. Dans d'autres cas, la maladie incriminée n'était pas la cause du déclin de l'espèce. La vaccination s'est donc avérée inutile.

La vaccination d'un lapin sauvage améliore-t-elle sa survie ?

Plusieurs équipes scientifiques ont abordé cette question en comparant la survie d'individus vaccinés et non vaccinés, capturés au même moment. Calvete *et al.* (2004b) ont tout d'abord montré que la vaccination contre la myxomatose et la VHD de jeunes lapins en mauvaise condition physique a un effet négatif sur leur survie au cours des jours qui suivent l'injection. Cet effet s'ajoute à la mortalité induite par le stress de leur capture.

L'estimation de l'impact de la vaccination sur la survie lors des mois suivants a été réalisée indépendamment en France, dans le cadre d'un projet de recherche de l'ONCFS sur la vaccination de jeunes lapins contre la myxomatose (Guitton *et al.*, 2004 ; Guitton *et al.*, soumis), et en Espagne où Calvete *et al.* (2004a) ont étudié l'efficacité de la vaccination simultanée contre la myxomatose et la VHD. Dans les deux cas, la vaccination a significativement amélioré la survie des lapins. Cela confirme donc que ces maladies ont bien un impact sur la dynamique des populations et démontre qu'une seule injection de vaccin suffit à protéger, au moins partiellement, les individus traités. Cependant, ces données suggèrent aussi que l'effet de la vaccination est très faible, voire nul, sur les animaux déjà naturellement protégés par des anticorps (dits séropositifs) et les années où l'épidémie de myxomatose est de faible intensité. Or, la proportion d'animaux séropositifs est parfois très élevée dans les populations sauvages et les épidémies ne sont ni systématiques, ni forcément de forte intensité. Dans de nombreuses situations, l'impact d'éventuelles



Y. Viliat/ONCFS

La meilleure période de vaccination semble être celle durant laquelle le pourcentage de jeunes est le plus élevé, peu de temps avant l'épidémie annuelle.

campagnes de vaccination sur la survie des lapins traités serait donc très limité.

La vaccination d'une population sauvage augmente-t-elle sa taille ?

Du point de vue du gestionnaire, le résultat d'une campagne de vaccination ne s'évalue pas en termes de survie des animaux traités mais en termes d'impact sur la taille de la population. Celui-ci dépend évidemment de « l'impact individuel » du vaccin évoqué précédemment, mais aussi du protocole mis en place et des conditions de circulation du virus dans la population. L'examen expérimental rigoureux de cet aspect nécessiterait d'étudier de très nombreuses populations, tant les paramètres à contrôler sont nombreux : taille et protection immunitaire des populations, résistance génétique, virulence des souches virales en circulation, date d'apparition des épizooties, dynamique des populations, etc.

C'est la raison pour laquelle les deux équipes qui ont travaillé sur cette question (Calvete, 2006 ; Guitton *et al.*, 2004) ont plutôt choisi de procéder par modélisation, c'est-à-dire en simulant l'évolution de populations de lapins, avec ou sans vaccination, en faisant notamment varier l'époque de vaccination et la proportion d'animaux vaccinés.

Les résultats des deux études ne sont pas rigoureusement les mêmes, notamment parce que les paramètres choisis pour caractériser la dynamique des populations diffèrent entre l'Espagne et la France. Leur comparaison fait cependant ressortir des points communs ou convergents très importants. Ainsi, lorsque toutes les conditions optimales sont réunies, les campagnes de vaccination permettent d'augmenter la taille des populations de lapins. Cependant, la proportion d'animaux vaccinés apparaît comme un paramètre déterminant : dans les meilleures conditions, l'augmentation de la population est faible lorsque moins de la moitié des individus est traitée. Selon l'objectif recherché, cette proportion « seuil » peut même être plus élevée. Or, un tel taux de vaccination est extrêmement difficile à obtenir, et plus encore à maintenir au fil du temps. Par ailleurs, la meilleure période de vaccination semble être celle durant laquelle le pourcentage de jeunes est le plus élevé, peu de temps avant l'épidémie annuelle. En dehors de cette période optimale, l'effet est très généralement faible, même pour un taux de vaccination élevé. Enfin, l'intérêt des campagnes de vaccination dépend beaucoup de l'intensité de la circulation virale, et

donc de la protection naturelle des jeunes lapins. Lorsque la circulation des virus est très active, le plus souvent à forte densité, les maladies - et donc la vaccination - ont très peu d'impact sur les populations qui sont alors naturellement immunisées.

Il n'est pas possible d'estimer facilement quel serait l'intérêt pour les gestionnaires de vacciner leurs populations sauvages, car cela dépend principalement du « taux de rentabilité » qu'ils en attendent, c'est-à-dire du rapport entre, d'une part, les moyens et l'énergie qui ont été investis et, d'autre part, l'effet observé sur la population. Les études scientifiques qui ont été menées pour estimer l'impact de campagnes de vaccination potentielles mettent seulement en évidence qu'elles peuvent améliorer la survie des lapins traités et augmenter la taille des populations, mais que cet impact peut être très variable. Il dépend en effet de très nombreux facteurs dont la proportion de lapins naturellement immunisés contre la myxomatose et/ou la VHD, la fréquence, la période et l'intensité des épidémies, l'époque de la vaccination et la proportion d'animaux vaccinés. Par ailleurs, le fort taux de renouvellement des populations de lapins impose de



P. Auger

La vaccination par injection nécessite de capturer les lapins, ce qui limite fortement le taux de vaccination potentiel de la population ; or, c'est un facteur d'efficacité déterminant..

maintenir l'effort de vaccination chaque année, sous peine de perdre le bénéfice des campagnes précédentes. En résumé, il est donc très vraisemblable que le « taux de rentabilité » sera faible voire nul dans de nombreux cas de figure, en raison de conditions épidémiologiques défavorables ou d'un protocole inadapté (taux de vaccination trop faible, période de vaccination trop précoce ou trop tardive, etc.).

• Deuxième étape : mettre au point des vaccins plus adaptés

Des vaccins contre la myxomatose et la VHD sont actuellement disponibles qui bénéficient d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils présentent cependant l'inconvénient majeur de nécessiter une injection, donc la capture des animaux, ce qui limite fortement le taux de vaccination potentiel de la population. Or, comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit d'un facteur déterminant. Par ailleurs, la production des vaccins actuels contre la VHD est contraignante puisqu'elle nécessite de sacrifier des animaux infectés, de prélever leur foie et de tuer les virus qu'ils contiennent pour en faire des vaccins. Plusieurs équipes de recherche ont donc

travaillé à la conception de nouveaux vaccins, plus faciles à produire et surtout plus faciles à administrer aux lapins sauvages.

Nouveaux vaccins : de la conception à la commercialisation

La commercialisation d'un nouveau vaccin est l'aboutissement de deux phases distinctes.

La première phase correspond aux travaux de recherche et de conception du vaccin. Ils sont conduits par des laboratoires de virologie appliquée ou fondamentale dont les résultats sont validés par des publications scientifiques internationales.

La deuxième phase requiert l'implication d'une firme pharmaceutique intéressée par la commercialisation du futur vaccin. Cette étape consiste à préparer et à présenter un dossier d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) à une instance d'homologation qui vérifie que le vaccin est efficace et sans danger pour les animaux et leur environnement (**encadré 3**), ce qui nécessite de nombreuses et coûteuses expérimentations. L'obtention de l'AMM permet à la firme qui a déposé la

demande de commercialiser le nouveau vaccin.

La commercialisation et l'utilisation d'un vaccin ne bénéficiant pas d'une AMM, ou en dehors des conditions spécifiées par l'AMM, sont évidemment strictement interdites, sauf dans le cadre strict et réglementé d'expérimentations scientifiques.

Les projets de vaccins contre la VHD

Dans un premier temps, les recherches conduites eurent pour principal objectif de produire plus facilement du vaccin contre la VHD. Parra & Prieto (1990) ayant montré que l'injection de l'enveloppe du virus (la protéine VP60) à des lapins les protège contre la maladie, plusieurs équipes mirent au point des méthodes de production de cette protéine vaccinnante. Ainsi, Laurent *et al.* (1994) et Bertagnoli *et al.* (1996b), soutenus financièrement par l'ONCFS, ainsi que Sibilila *et al.* (1995), Plana-Duran *et al.* (1996), Fischer *et al.* (1997), Boga *et al.* (1997) ou encore Castañon *et al.* (1999) parvinrent, à l'aide de manipulations génétiques, à la faire produire par des virus d'insectes ou d'oiseaux, par le virus de la vaccine, par des bactéries ou par des plantes. Parmi ces travaux, deux présentent l'avantage de permettre la vaccination des lapins par voie orale (Bertagnoli *et al.*, 1996b ; Plana-Duran *et al.*, 1996), donc d'envisager une diffusion en nature à l'aide d'appâts vaccinaux.

Signalons qu'en France, le monde de la chasse avait financé à la fin des années 1990 une étude prospective sur la possibilité d'immuniser des lapins en leur faisant consommer des plantes transgéniques produisant la protéine VP60. Ce projet n'a pas abouti.

Les projets de vaccins myxomatose-VHD

Les travaux scientifiques suivants furent menés avec le double objectif de vacciner à la fois contre la myxomatose et la VHD et de permettre une augmentation du taux de vaccination des populations sauvages ; ce qui, comme nous l'avons vu précédemment, est un facteur déterminant de l'impact des campagnes de vaccination.

Dès 1996, les recherches de l'INRA (Institut national de la recherche agronomique) et de l'ENVT (Ecole nationale vétérinaire de Toulouse), financées par l'ONCFS, ont permis de mettre au point

un vaccin anti-myxomatose et anti-VHD (Bertagnoli *et al.*, 1996a) issu de la manipulation génétique du vaccin anti-myxomateux couramment utilisé en France, la souche SG33 (Brun, 1986). Comme c'était déjà le cas pour le virus d'oiseaux ou celui de la vaccine évoqués précédemment, ce nouveau vaccin est un virus recombinant, c'est-à-dire un virus (ici celui de la myxomatose) dans lequel on a introduit un gène qui le fait produire une nouvelle protéine (ici la VP60 vaccinnante anti-VHD). Le virus utilisé, la souche

SG33, est un virus atténué, c'est-à-dire qu'on lui a enlevé tout caractère pathogène. Outre sa capacité à protéger simultanément contre la myxomatose et la VHD, ce vaccin présente l'avantage de pouvoir être administré par voie orale et donc d'augmenter le taux de vaccination, sous réserve de disposer d'un appât et d'un protocole adaptés (Messud-Petit & Bertagnoli, 2000).

En 2000, une équipe espagnole soutenue financièrement par la Fédération royale espagnole de chasse (FREC) a

Encadré 3 – Critères d'obtention d'une Autorisation de mise sur le marché

Entretien avec J.-C. ROUBY, responsable des dossiers d'AMM vaccins à l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

Quelles sont les différentes catégories de vaccins ?

Il y a trois types de vaccins à virus : les vaccins vivants, qui sont forcément atténués, soit artificiellement, soit « naturellement » (virus peu ou pas pathogène isolé dans la nature) ; les vaccins inactivés, où le virus entier est tué ; les vaccins sous-unitaires, pour lesquels seule une partie du virus est utilisée.

Quels sont les critères d'obtention d'une AMM ?

L'AMM est une analyse du rapport bénéfice/risque à la fois pour l'individu vacciné, pour les autres animaux, pour l'environnement et pour la santé publique. Il faut donc que les avantages l'emportent sur les inconvénients. Par conséquent, il ne faut pas que le vaccin proposé cumule les insuffisances en matière d'innocuité, de stabilité (pas de possibilité de redevenir pathogène), d'efficacité et de transmissibilité.

La transmissibilité est-elle un facteur rédhibitoire ?

Non. Si un vaccin est transmissible mais que le dossier apporte absolument toutes les garanties sur son innocuité et sur sa stabilité, il n'y a pas de problème.

Quelles sont les conséquences du caractère OGM d'un vaccin vis-à-vis du dossier AMM ?

Un OGM est un organisme dont le génome a été modifié. Il faut donc montrer que cet organisme reste inoffensif pour l'animal vacciné, l'environnement et l'homme. Les contrôles sont donc plus sévères que pour un organisme qui a simplement été prélevé dans la nature pour en faire un vaccin.

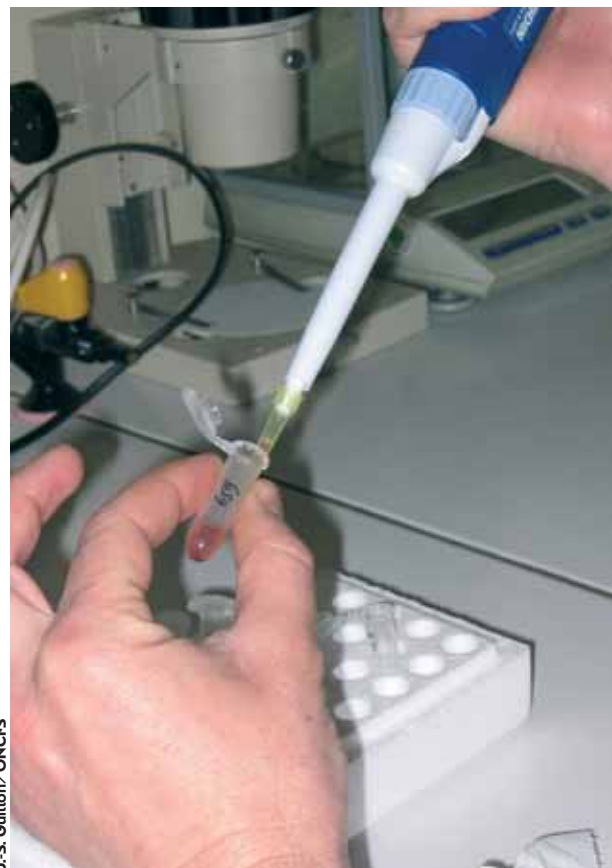
La différence est également administrative : un dossier OGM passe obligatoirement par la procédure européenne et doit être déposé à l'Agence européenne du médicament (EMA) à Londres. L'autorisation vaut ensuite pour tous les pays européens. Un vaccin non-OGM peut passer par une simple procédure nationale, mais l'autorisation ne vaut alors que pour ce pays.

Quelle différence y a-t-il entre les voies d'administration du vaccin pour l'obtention d'une AMM ?

Lorsque l'administration du vaccin se fait par injection, le dossier est classique (effets secondaires, posologies efficaces, durée d'immunité, etc.). Lorsqu'elle se fait par voie orale, le dossier scientifique est beaucoup plus lourd car il faut, en plus des réponses aux questions classiques, apporter la preuve de l'adaptation de l'appât au milieu extérieur ou de l'innocuité du vaccin pour les autres espèces, y compris l'homme, qui peuvent aussi ingérer l'appât, etc.

Pour ce qui concerne les insectes piqueurs, il faudrait apporter la preuve de leur totale et exclusive spécificité envers le lapin et de l'absolue stabilité du (ou des) virus qu'ils véhiculent, en plus bien sûr des preuves classiques d'efficacité ou d'innocuité. Le vaccin doit combattre la maladie et non la propager. Cependant, juridiquement, la question est complexe car nous sommes en présence d'un vide juridique. En effet, les autorisations sont données à des produits et non pas à des animaux, bien que ces insectes doivent être considérés comme des médicaments vétérinaires puisqu'ils comportent un vaccin !

(D'après un entretien accordé par J.-C. Roubly à C. Dunoyer (FNC) en 2004 et avec leur aimable autorisation.)



J.-S. Guillon/ONCFS

Analyse sérologique au laboratoire.

elle aussi mis au point un virus recombinant myxomatose-VHD, vaccinant contre les deux maladies mais présentant la particularité de pouvoir se transmettre d'un individu vacciné à un autre (Barcena *et al.*, 2000). Cette particularité tient à la nature du virus myxomateux utilisé : alors que le SG33 est un virus qui a été atténué expérimentalement et qui a ainsi perdu sa capacité de transmission, celui utilisé par l'équipe espagnole, le 6918, est un virus naturellement atténué, non pathogène et capable de se transmettre. En outre, ce vaccin peut également être administré par voie orale. L'expérimentation réalisée en animalerie a montré qu'environ la moitié des lapins présents dans la cage d'un individu vacciné devenait à son tour protégée contre la maladie (Barcena *et al.*, 2000). Placés à leur tour dans la cage d'animaux sensibles, ces nouveaux vaccinés ont beaucoup plus faiblement transmis le vaccin. L'expérimentation réalisée en animalerie a montré qu'environ la moitié des lapins présents dans la cage d'un individu vacciné devenait à son tour protégée contre la maladie (Barcena *et al.*, 2000). Placés à leur tour dans la cage d'animaux sensibles, ces nouveaux vaccinés ont beaucoup plus faiblement transmis le vaccin. L'équipe espagnole a ensuite obtenu l'autorisation de réaliser une expérimentation dans une petite île des Baléares dont la densité de lapins est très élevée (plus de 10 lapins à l'hectare - Torres *et al.*, 2001 b). Environ 50 % des lapins non vaccinés développent des anticorps. Enfin, Torres *et al.* (2001 a) ont montré que le vaccin n'a pas d'effet négatif, même en multipliant les doses par 100, et qu'il présente une bonne stabilité. Les deux caractéristiques de ce vaccin,



J. Aubineau/ONCFS

L'espoir de disposer de nouveaux vaccins ne doit pas faire oublier qu'une bonne gestion du lapin de garenne passe par l'aménagement du milieu (ci-dessus une garenne faite de fagots) et la maîtrise des prélèvements.

transmissibilité et administration par voie orale, sont susceptibles d'augmenter le taux de vaccination des populations traitées. On peut cependant penser que le pourcentage de transmission estimé (50 %) est fortement lié aux conditions particulières de l'animalerie et à celles d'une population à très forte densité, et qu'il pourrait être inférieur dans des populations sauvages moins denses. Enfin, le Laboratoire de pathologie comparée des invertébrés de l'Université de Montpellier II, soutenu financièrement par Bioespace, a mis au point en 2005 un troisième virus recombinant myxomatose-VHD, comparable aux deux précédents, élaboré à partir d'un virus myxomateux modérément pathogène, le BE4¹. Cette équipe envisage d'utiliser des puces pour en faciliter l'administration, comme elle indique déjà le faire avec le BE4 non recombinant. En l'absence de publication scientifique de ces travaux, il n'est malheureusement pas possible de connaître les caractéristiques de ce vaccin ni d'en mesurer les avantages et les inconvénients.

Etat d'avancement des projets

A notre connaissance, aucun des projets de vaccin anti-VHD évoqué précédemment n'est entré dans la deuxième

phase, celle de l'élaboration d'un dossier d'AMM par une firme pharmaceutique. En revanche, les deux vaccins recombinants myxomatose-VHD ayant fait l'objet de publications scientifiques ont donné lieu à des démarches dans ce sens. Ainsi, l'équipe soutenue par l'ONCFS a cherché à s'associer à une firme pharmaceutique pour préparer un dossier de demande d'AMM. Son initiative n'a cependant pas abouti car la rentabilité financière potentielle de son vaccin n'a pas été jugée assez importante pour justifier l'investissement nécessaire à l'élaboration du dossier d'AMM. Le projet espagnol est plus avancé. En effet, il a d'abord obtenu le soutien du laboratoire Hipra qui, face à l'importance des précisions demandées par l'agence européenne chargée d'attribuer les AMM, l'EMA, a renoncé en 2004. Une nouvelle demande d'AMM devait cependant être déposée au début de l'année 2007 grâce à l'implication d'une autre firme, le laboratoire Syva, et aux contributions financières de la FREC et de trois ministères espagnols. Le mode d'administration par voie orale n'est cependant pas concerné par cette demande. La réponse de l'EMA sera connue dans les six mois suivants le dépôt de la demande, programmée en 2007.

Quelles perspectives ?

Les recherches entreprises pour développer de nouveaux vaccins contre la VHD et la myxomatose font naître des espoirs très importants parmi les chasseurs, à la hauteur des difficultés actuelles du lapin. La perspective d'une AMM pour l'un de ces projets ne doit cependant pas faire oublier que, même si elle est nécessaire, son obtention n'est pas suffisante pour préjuger de l'efficacité du vaccin en nature. En effet, comme nous l'avons montré, pour qu'un vaccin soit efficace à l'échelle d'une population, plusieurs conditions doivent être réunies. Il faut tout d'abord que les maladies soient le principal facteur de limitation des populations, ce qui n'est pas forcément vrai lorsque les milieux ont été dégradés et que la gestion de l'espèce est insuffisante. Il faut aussi que le vaccin puisse être administré à une période donnée et à une proportion suffisante d'individus. Or, ce dernier point n'entre pas dans les critères d'obtention d'une AMM et rien dans les

¹ - Le BE4 est un virus de grade 4 qui occasionne des mortalités de 50 à 70 % dans des conditions d'élevage standardisées.

travaux publiés à ce jour ne permet de dire qu'un des procédés en cours de développement permettra d'atteindre une proportion suffisante d'individus. Le test de transmissibilité du vaccin entre individus réalisé en Espagne l'a été dans des conditions de densité tellement forte que la transposition des résultats à des conditions de densité plus courante est loin d'être évidente, et devra en tout état de cause être vérifiée. C'est seulement à la lumière de ces résultats qu'on pourra juger de l'intérêt réel de ce vaccin par rapport à ceux qui sont déjà disponibles, et de ses apports à la gestion des populations de lapins de garenne. En conclusion, l'obtention d'une AMM serait une étape importante mais qui ne signifierait en aucun cas que le problème du lapin est résolu. Elle validerait l'existence légale d'un nouvel outil dont l'efficacité et les conditions d'utilisation en nature resteront à tester. Elle ne doit en tout cas pas faire oublier que d'autres outils sont d'ores et déjà disponibles, tels l'aménagement du milieu et une gestion des prélèvements plus attentive à l'état de la population, que ces méthodes ont fait la preuve de leur efficacité dans plusieurs situations et qu'il est urgent de les mettre en œuvre.

Bibliographie

- Angulo, E. 2001. When DNA research menaces diversity. *Nature* 410 : 739.
- Angulo, E. & Cooke, B. D. 2002. First synthesize new viruses then regulate their release ? The case of the wild rabbit. *Mol. Ecol.* 11 : 2703-2709.
- Barcena, J., Morales, M., Vasquez, B., Boga, J. A., Parra, F., Lucientes, J., Pagès-Manté, A., Sanchez-Vizcaino, J. M., Blasco, R. & Torres, J. M. 2000. Horizontal transmissible protection against myxomatosis and rabbit hemorrhagic disease by using a recombinant myxoma virus. *J. Virol.* 74 : 1114-1123.
- Bertagnoli, S., Gelfi, J., Le Gall, G., Boilletot, E., Vautherot, J.-F., Rasschaert, D., Laurent, S., Petit, F., Boucraut-Baralon, C. & Milon, A. 1996a. Protection against myxomatosis and rabbit viral hemorrhagic disease with recombinant viruses expressing rabbit hemorrhagic disease virus capsid protein. *J. Virol.* 70 : 5061-5066.
- Bertagnoli, S., Gelfi, J., Petit, F., Vautherot, J.-F., Rasschaert, D., Laurent, S., Le Gall, G., Boilletot, E., Chantal, J. & Boucraut-Baralon, C. 1996b. Protection of rabbits against rabbit hemorrhagic disease with a vaccinia-RHDV recombinant virus. *Vaccine* 14 : 506-510.
- Boga, J. A., Martin-Alonso, J. M., Casais, R. & Parra, F. 1997. A single dose immunization with rabbit hemorrhagic disease virus major capsid protein produced in *Saccharomyces cerevisiae* induces protection. *J. Gen. Virol.* 78 : 2315-2318.
- Brun, A. 1986. Le vaccin de la myxomatose – souche S.G. 33. Symposium international « le lapin dans la chasse, l'agriculture et la sylviculture », Barcelone : 76-80.
- Calvete, C., Estrada, R., Lucientes, J., Osacar, J. J. & Villafuerte, R. 2004a. Effects of vaccination against viral hemorrhagic disease and myxomatosis on long-term mortality rates of European wild rabbits. *Vet. Rec.* 155 : 388-392.
- Calvete, C., Estrada, R., Osacar, J. J., Lucientes, J. & Villafuerte, R. 2004b. Short-term negative effects of vaccination campaigns against myxomatosis and viral hemorrhagic disease (VHD) on the survival of European wild rabbits. *J. Wildl. Manage.* 68 : 198-205.
- Calvete, C. 2006. The use of immunization programs in wild populations : modelling effectiveness of vaccination campaigns against rabbit hemorrhagic disease. *Biol. Conserv.* 130 : 290-300.
- Castañon, S., Marin, M. S., Martin-Alonso, J. M., Boga, J. A., Casais, R., Humara, J. M., Ordas, R. J. & Parra, F. 1999. Immunization with potato plants expressing VP60 protein protects against rabbit hemorrhagic disease virus. *J. Virol.* 73 : 4452-4455.
- Fischer, L., Le Gros, F. X., Mason, P. W. & Paoletti, E. 1997. A recombinant canarypox virus protects rabbits against a lethal rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) challenge. *Vaccine* 15 : 90-96.
- Guilton, J.-S., Fouchet, D., Devillard, S., Pontier, D. & Marchandeu, S. 2004. Vaccination of rabbits against myxomatosis : to distinguish individual and population-level. 2nd world Lagomorph Conference, Vairao, Portugal : 80.
- Guilton, J.-S., Devillard, S., Guenezan, M., Fouchet, D., Pontier, D. & Marchandeu, S. Soumis. Vaccination of free-living juvenile wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) against myxomatosis improved their survival.
- Kerr, P. J., Robinson, A. J., Swan, J., Silvers, L., French, N., Clarke, H., Hall, D. F. & Holland, M. K. 1999. Infertility in female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) alloimmunized with the rabbit zona pellucida protein ZPB either as a purified recombinant protein or expressed by recombinant myxoma virus. *Biology of Reproduction* 61 : 606-613.
- Laurent, S., Vautherot, J.-F., Madelaine, M.-F., Le Gall, G. & Rasschaert, D. 1994. Recombinant Rabbit hemorrhagic disease virus capsid protein expressed in baculovirus self-assembles into viruslike particles and induces protection. *J. Virol.* 68 : 6794-6798.
- Messud-Petit, F. & Bertagnoli, S. 2000. Le virus myxomateux : de l'agent pathogène au vecteur vaccinal. *Virologie* 4 : 453-462.
- Parra, F. & Prieto, M. 1990. Purification and characterization of a calicivirus as the causative agent of a lethal hemorrhagic disease in rabbits. *J. Virol.* 64 : 4013-4015.
- Plana-Duran, J., Bastons, M., Rodriguez, M. J., Climent, I., Cortés, E., Vela, C. & Casal, I. 1996. Oral immunization of rabbits with VP60 particles confers protection against rabbit hemorrhagic disease. *Arch. Virol.* 141 : 1423-1436.
- Sibili, M., Boniotti, M. B., Angoscini, P., Capucci, L. & Rossi, C. 1995. Two independent pathways of expression lead to self-assembly of the rabbit hemorrhagic disease virus capsid protein. *J. Virol.* 69 : 5812-5815.
- Torres, J. M., Ramirez, M. A., Morales, M., Barcena, J., Vasquez, B., Espuña, E., Pagès-Manté, A. & Sanchez-Vizcaino, J. M. 2001a. Safety evaluation of a recombinant myxoma-RHDV virus inducing horizontal transmissible protection against myxomatosis and rabbit hemorrhagic disease. *Vaccine* 19 : 174-182.
- Torres, J. M., Sanchez, C., Ramirez, M. A., Morales, M., Barcena, J., Ferrer, J., Espuña, E., Pagès-Manté, A. & Sanchez-Vizcaino, J. M. 2001b. First field trial of a transmissible recombinant vaccine against myxomatosis and rabbit hemorrhagic disease. *Vaccine* 19 : 4536-4543.
- Wobeser, G. 2002. Disease management strategies for wildlife. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 21 : 159-178.
- Woodroffe, R. 1999. Managing disease threats to wild mammals. *Anim. Cons.* 2 : 185-193. ■