

Vaincre la rage à sa source

P.-P. Pastoret ^{(1)*}, S. Van Gucht ⁽²⁾ & B. Brochier ⁽²⁾

(1) Organisation mondiale de la santé animale (OIE), 12, rue de Prony, 75017, Paris, France

(2) Laboratoire national de référence sur la rage, Service Maladies virales, Institut scientifique de santé publique, rue Engeland, 642, B-1180, Bruxelles, Belgique

*Auteur chargé de la correspondance : pp.pastoret@gmail.com

Résumé

Avec l'influenza aviaire et la résistance aux agents antimicrobiens, la rage est considérée par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) comme constituant une problématique clé dans le cadre du concept « Une seule santé ». Le choix de la rage est particulièrement judicieux, car elle se décline en termes de santé publique, de santé animale et de santé environnementale et pourrait dès lors bénéficier d'une approche « Une seule santé » pour sa gestion. Cette maladie zoonotique est malheureusement encore négligée alors qu'elle est responsable selon les estimations les plus vraisemblables de 70 000 décès humains par an, principalement en Asie et en Afrique, et atteint surtout les enfants ; en outre, des millions de chiens souffrent et en meurent et la maladie menace certaines populations d'animaux sauvages en voie de disparition.

Cette situation est particulièrement déplorable, sachant que des outils performants existent pour la combattre. Comme l'a rappelé Son Altesse Royale la princesse Haya de Jordanie dans une vidéo diffusée à l'occasion de la Journée mondiale contre la rage le 28 septembre 2013, « la rage est un grave problème de santé publique, trop souvent sous-estimé, voire négligé. Pourtant nous savons qu'elle peut être éliminée. En la combattant à sa source animale et en vaccinant 70 % des chiens, nous pourrions l'éradiquer ».

Mots-clés

Chien errant – Épidémiologie – Éradication – Faune sauvage – Lyssavirus – Rage – Une seule santé – Vampire – Virus recombinant vaccine-rage.

Introduction

Avec l'influenza aviaire et la résistance aux agents antimicrobiens, la rage est considérée par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) comme constituant une problématique clé dans le cadre du concept « Une seule santé ». Le choix de la rage est particulièrement judicieux, car elle a des conséquences aussi bien sur la santé publique que sur la santé animale et la santé environnementale, et l'approche « Une seule santé » constitue donc une approche intéressante pour la combattre. Cette maladie zoonotique est malheureusement encore considérée comme négligée alors que selon les estimations les plus vraisemblables, elle est responsable de plus de 70 000 décès humains chaque année, principalement en Asie et en Afrique. Les enfants sont les premières victimes et contractent généralement l'infection suite à la morsure d'un chien. Une fois déclarée, la rage est toujours mortelle et entraîne d'extrêmes

souffrances avant le décès. La rage est aussi à l'origine de souffrances et de mortalité chez les chiens et menace certaines populations d'animaux sauvages en danger ou en voie d'extinction. Cette situation est particulièrement déplorable sachant que les outils existants (vaccins) sont particulièrement efficaces. La principale raison de la lutte contre la rage est traditionnellement un souci de santé publique, mais les résultats de l'intervention chez l'homme s'avèrent aléatoires. Il n'y a que quelques groupes à risque qui bénéficient d'une vaccination préventive ; dans la majorité des cas, la vaccination (associée ou non à une sérothérapie) est pratiquée de manière curative après l'exposition. La meilleure solution est donc de s'attaquer à la source animale de l'infection. Ce mode d'action offre non seulement l'avantage de prévenir la transmission à l'homme, mais aussi d'avoir un impact sur la santé animale ou environnementale. Comme l'a rappelé Son Altesse Royale la princesse Haya de Jordanie à l'occasion de la Journée mondiale contre la rage le 28 septembre 2013 sur une vidéo (disponible sur la chaîne Youtube de l'OIE), « la rage est un grave problème mondial de santé publique, trop souvent sous-estimé, voire

négligé. Pourtant nous savons qu'elle peut être éliminée. En la combattant à sa source animale et en vaccinant 70 % des chiens, nous pourrions l'éradiquer ».

Les *Lyssavirus*

La rage est causée par un virus à ARN de polarité négative simple brin (ssRNA) du genre *Lyssavirus* de la famille des *Rhabdoviridae* de l'ordre des *Mononegavirus* (1, 2). Selon le Comité international de taxonomie des virus (ICTV), le genre *Lyssavirus* se présente sous forme de différentes espèces virales sur la base de critères de discrimination comme les distances génétiques, les caractéristiques antigéniques en réaction à des anticorps monoclonaux ou des sérums polyclonaux anti-nucléocapside, mais également sur la base de critères écologiques, comme la distribution géographique et le spectre d'hôtes.

Les espèces de *Lyssavirus* se séparent en phylogroupes dont le groupe I qui comprend le virus de la rage (RABV), le virus Duvenhage (DUVV), les lyssavirus de la chauve-souris européenne de type 1 et 2 (respectivement EBLV 1 et 2), le lyssavirus de la chauve-souris australienne (ABLV), le virus Aravan (ARAV), le virus Khujand (KHUV) et le virus Irkut (IRKV) (3). Le phylogroupe II comprend le virus de la chauve-souris de Lagos (LBV), le virus Mokola (MOKV) et le virus de la chauve-souris Shimoni (SHIBV) (4). Le virus de la chauve-souris de l'ouest du Caucase (WCBV) ne présente pas de réaction sérologique croisée avec les membres des deux phylogroupes précédents et il est proposé qu'il fasse partie d'un phylogroupe indépendant (phylogroupe III) (3). Les nouveaux virus décrits en Eurasie sont tous associés à des chauves-souris insectivores et le virus Irkut a été responsable d'un cas de mortalité chez l'homme. En 2010 un nouveau lyssavirus a été isolé de la chauve-souris de Natterer (*Myotis nattereri*) en Allemagne et a été dénommé lyssavirus de la chauve-souris de Bokeloh (BBLV) (5). En mai 2009 une civette africaine (*Civettictis civetta*) suspecte de rage était abattue dans le parc national du Serengeti. Le virus isolé au départ de ce cas, dénommé *Lyssavirus Ikoma* (IKOV), est génétiquement différent de tous les lyssavirus précédemment connus, avec cependant une relation distante avec le WCBV (6).

Le virus de la rage se diversifie également en « biotypes » inféodés à certaines espèces, comme cela est illustré par l'épidémiologie de la rage aux États-Unis et au Canada (7). Dans les années 1950, la rage canine était encore endémique aux États-Unis mais les mesures de contrôle prises et la vaccination parentérale ont permis de la maîtriser. Actuellement, aux États-Unis et au Canada les réservoirs de la rage sont confinés à la faune sauvage avec différents cycles épidémiologiques et différentes espèces affectées. Parmi celles-ci figurent le raton laveur (*Procyon*

lotor), la mouffette (*Mephitis mephitis*), le renard roux (*Vulpes vulpes*) et le renard arctique (*Alopex lagopus*), le coyote (*Canis latrans*) et les chauves-souris insectivores, dont la principale espèce impliquée est la pipistrelle de l'Est (*Pipistrellus subflavus*). Normalement, la distribution des différentes souches inféodées à des espèces particulières est géographiquement délimitée, mais l'on constate accidentellement des phénomènes de débordement (*spill over*) d'une espèce à l'autre ; par exemple, les lyssavirus des chiroptères insectivores ont été isolés chez la bête bovine et le renard au Canada (8). En Europe occidentale des phénomènes semblables sont observés avec transfert de souches de chiroptères insectivores vers des animaux terrestres comme le mouton (*Ovis aries*) (9, 10), la fouine (*Martes foina*) (11, 12) ou le chat (13). Certains considèrent d'ailleurs les lyssavirus des chiroptères comme étant les « archéolyssavirus ».

Épidémiologie de la rage

Les carnivores terrestres (rage terrestre) jouent le principal rôle de réservoirs/vecteurs de la rage ; ces réservoirs/vecteurs varient selon leur répartition géographique. On y retrouve la mouffette, la mangouste, le raton laveur, le renard, le loup, le chacal, le chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*) etc., et, bien sûr le chien, en particulier les chiens errants (marrons). Ces animaux transmettent l'infection à d'autres mammifères domestiques et sauvages et à l'homme, généralement par morsure et salive infectée. Comme mentionné précédemment, les souches de virus impliquées constituent des variants distincts (biotypes) inféodés aux divers réservoirs/vecteurs incriminés. Dans les pays en développement, la principale source de transmission à l'homme est le chien ; on estime qu'il est actuellement responsable de 70 000 décès humains, ce qui constitue un très sérieux problème de santé publique, de santé animale et de santé environnementale. Pourtant les solutions pour éliminer la rage canine existent, mais les mesures adéquates ne sont pas partout appliquées. C'est la volonté et les moyens de les appliquer qui font le plus souvent défaut. Comme mentionné auparavant, les lyssavirus de chiroptères, responsables de la rage aérienne, ont été isolés de nombreuses espèces de chauve-souris insectivores, frugivores et hémato-phages partout dans le monde. Il y a 1 116 espèces de chiroptère identifiées dans le monde, soit 20,6 % des espèces de mammifère actuellement connues (14). Les chauves-souris insectivores sont présentes dans presque toutes les régions du globe. Les espèces impliquées dans la transmission des lyssavirus font principalement partie de huit genres : *Eptesicus*, *Myotis*, *Lasiurus*, *Lasionycteris*, *Pipistrellus*, *Tadarida*, *Miniopterus* et *Nycteris* (8). Ces animaux peuvent être à l'origine du débordement de l'infection chez les mammifères terrestres, l'homme y compris. De plus, des analyses phylogénétiques suggèrent que des transferts occasionnels d'hôtes peuvent

intervenir entre un chiroptère vecteur et un carnivore terrestre, élargissant ainsi la gamme d'hôtes du virus. Les chiroptères constituent donc une menace accidentelle mais permanente et incontrôlable. Un cas particulier est celui des chauves-souris hémato-phages communément appelées vampires (le vampire commun : *Desmodus rotundus*) (15).

La rage des chauves-souris hémato-phages (vampires)

Le vampire commun est une espèce non migratrice qui vit en colonies pouvant atteindre plusieurs centaines d'individus ; les bovins constituent sa proie de prédilection, mais l'homme peut également être directement attaqué. La première démonstration scientifique du rôle des vampires dans la transmission de la rage a été apportée dans le première moitié du xx^e siècle dans l'île de la Trinité (Trinité-et-Tobago) en Amérique latine (16, 17). Dans un pays comme le Mexique où cohabitent la rage transmise par les chiens errants et celle transmise par les vampires, l'homme est régulièrement contaminé par ces derniers. Une technique relativement simple (schéma de restriction) permet de déterminer l'origine des contaminations humaines (18). Le vampire peut excréter le virus rabique de manière asymptomatique (19), mais finalement meurt de l'infection.

En vue d'informer son empereur Charles V sur la faune et la flore de l'Amérique latine, Gonzalo Fernández de Oviedo publia en 1526 un ouvrage intitulé *Sumario de la natural historia de las Indias* (20), dans lequel apparaît une description de chauves-souris hémato-phages, dénommées vampires, capables d'infliger des morsures aux êtres humains et de transmettre par ce biais une maladie redoutable (probablement la rage). L'introduction du bétail domestique par les conquérants espagnols a eu une importante répercussion sur l'écologie des populations locales de vampires communs. L'apport massif d'une nouvelle ressource alimentaire a permis à cette espèce de proliférer et d'élargir son aire de répartition. Depuis lors, les morsures du *Desmodus* constituent une menace pour la santé publique et la santé animale. Dans les pays où sévit le vampire, cet animal intervient en effet, avec le chien, comme réservoir/vecteur de la rage. Les bovins se situent au premier rang des victimes et l'impact économique de la rage paralytique bovine est loin d'être négligeable. Selon Flores Crespo, en 1991 le vampire était encore responsable de la mort de 10 000 bovins par an dans les états mexicains colonisés par les vampires (21). De plus un phénomène alarmant est apparu dans plusieurs pays d'Amérique latine : l'augmentation du nombre de morsures infligées aux humains. Au Mexique, par exemple, le vampire occupe la deuxième place (après le chien) en tant que vecteur de rage

humaine. Les résultats de travaux menés sur la biologie des vampires ont permis de conclure que la rage transmise par les vampires pouvait être combattue soit par la réduction des populations de l'espèce vectrice, soit par la vaccination antirabique du bétail. L'application de ces mesures de lutte a permis de réduire l'incidence de la maladie dans le cheptel domestique (22). Les méthodes de destruction des chauves-souris vampires sont essentiellement basées sur l'usage de substances anticoagulantes. Deux caractéristiques comportementales des vampires ont été exploitées pour provoquer leur intoxication par voie orale à l'aide d'anticoagulants : d'une part leur comportement alimentaire, d'autre part leur toilette (*grooming*) individuel ou mutuel. Une première technique consiste à capturer quelques sujets d'une colonie, les enduire d'anticoagulant puis les relâcher. Les autres membres de la colonie s'empoisonnent en léchant les animaux traités. Un seul sujet traité peut intoxiquer de 10 à 40 membres de la colonie. Les anticoagulants peuvent également être appliqués au niveau des plaies infligées aux animaux domestiques, les vampires manifestant une prédilection pour les plaies préexistantes. Enfin les anticoagulants peuvent être administrés aux bovins eux-mêmes, à une dose inoffensive pour eux mais létale pour les vampires (23). Des essais expérimentaux de vaccination des vampires ont également eu lieu (24), notamment à l'aide du vaccin recombinant vaccine-rage, mais cette méthode est quasi impraticable sur le terrain (25).

Impact de la rage sur la faune sauvage

En plus de jouer un rôle en tant que vecteur de la rage (exemple du rôle du renard dans la rage sylvatique en Europe occidentale), la faune sauvage en est également la victime. Cette situation de victime est particulièrement dramatique s'il s'agit d'espèces menacées de disparition. Deux exemples frappants nous viennent de l'Afrique. Le premier concerne le loup d'Éthiopie (*Canis simensis*) (26). Randall et collègues ont notamment décrit un épisode de rage chez cette espèce en danger d'extinction, le canidé le plus rare du monde (27). Cet épisode s'est présenté dans une sous-population de cette espèce dans les montagnes de Bale en Éthiopie en 2003 et 2004. Cette montagne abrite environ 300 individus, alors que la population totale est estimée à 500 représentants et fait l'objet d'une surveillance étroite. Jusqu'en août 2003, une aire, la vallée du Web, servait de refuge à une population estimée à 95 loups. Durant une période de six mois, 74 individus moururent ou disparurent au lieu des 12 attendus. La mortalité avait donc fortement augmenté durant cette période. Pendant la même période on observa 32 cas de rage chez le chien domestique et 20 chez les bovins. Le virus rabique fut détecté dans 13 des 15 échantillons de cerveau de loup par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis.

Tout plaide en faveur du rôle du chien domestique comme réservoir du virus, l'analyse génétique du virus démontrant qu'il était d'origine canine et aucun réservoir sauvage n'ayant jamais été identifié dans le pays. Après avoir sollicité plusieurs avis, l'Organisation éthiopienne de conservation de la faune sauvage prit en charge l'organisation d'un essai de vaccination par voie parentérale. Les résultats obtenus ont démontré l'efficacité de ce type d'intervention. Comme la rage est endémique chez le chien autour des aires de répartition du loup éthiopien, de nouveaux essais sont cependant nécessaires pour établir la méthode la plus fiable pour diminuer le risque de rage pour chaque population de l'espèce et contrôler tout nouvel épisode.

Un autre exemple nous est donné par la situation du lycaon (*Lycaon pictus*) en Afrique (28). L'effondrement et l'extinction locale des populations de lycaon ont été liés à des agents pathogènes d'origine canine comme le virus de la rage (29, 30), le virus de la maladie de Carré (31, 32) et d'autres pathogènes.

D'autre part, Blancou (33) rapporte le cas d'un cycle de rage sans morsures qui s'est établi en 1977, en Namibie, chez des antilopes koudous (*Tragelaphus strepsiceros*).

D'autres interventions humaines peuvent avoir un impact sur la rage de manière indirecte, par le biais de la faune sauvage. C'est le cas de l'utilisation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), le diclofénac, pour le traitement des animaux d'élevage en Asie et en Afrique (34). Depuis une quinzaine d'années, les pharmacies du Pakistan, de l'Inde et du Népal délivraient sans ordonnance (vente libre) du diclofénac pour usage vétérinaire. Il était couramment utilisé dans ces pays comme antalgique dans le traitement symptomatique et la gestion des états inflammatoires, fébriles et douloureux associés à une maladie ou à une blessure chez les animaux d'élevage. Toutefois lorsqu'il était appliqué de manière empirique, le médicament était rarement suivi d'effets et le plus souvent les animaux succombaient en dépit du traitement. Or, dans le sous-continent indien, la coutume exige d'abandonner le bétail mort exposé à l'air libre pour qu'il soit dévoré par les vautours ou d'autres charognards. Les vautours qui se nourrissent de la chair d'animaux traités au diclofénac pendant les jours précédant leur mort risquent d'être exposés à des résidus du médicament. Le diclofénac est extrêmement toxique pour les vautours (*Gyps* spp.) et son ingestion, même à de très faibles concentrations, entraîne chez ces oiseaux une insuffisance rénale aiguë suivie de la mort. En Asie du Sud, les populations d'espèces autochtones de vautours telles que le vautour chaugoun (*Gyps bengalensis*), le vautour à long bec (*Gyps tenuirostris*) et le vautour indien (*Gyps indicus*) ont connu un déclin spectaculaire de près de 95 % depuis le début des années 90 (35). Ces trois espèces avaient par le passé des effectifs s'élevant à plusieurs dizaines de millions d'exemplaires ; elles se trouvent actuellement

menacées et figurent sur la liste de l'Union internationale pour la conservation de la nature (IUCN) dans la catégorie des espèces en danger critique d'extinction. La disparition des vautours charognards du sous-continent indien peut provoquer l'augmentation du nombre de chiens errants et domestiques ; or ces animaux sont d'importants vecteurs de la rage, une maladie qui fait près de 20 000 victimes annuelles en Inde (dont la majorité sont des enfants) (36). En effet, la disparition des vautours se traduit par une augmentation des charognes disponibles sur lesquelles les chiens peuvent se nourrir, ce qui favorise l'augmentation significative des populations de chiens errants. Les statistiques disponibles en 2003 montrent une augmentation du nombre de chiens errants de l'ordre de 35 %.

Si en Afrique l'utilisation du diclofénac comme médicament vétérinaire suivait une chaîne similaire d'exposition des vautours, il menacerait rapidement le vautour chassefiende (*Gyps coprotheres*) qui se trouve déjà en danger d'extinction, ainsi que le griffon de Rüppell (*Gyps rueppellii*), le vautour africain (*Gyps africanus*) et le vautour fauve (*Gyps fulvus*). Cette situation a entraîné l'adoption d'une résolution lors de la Conférence de l'OIE sur l'harmonisation et l'amélioration de l'enregistrement et de la qualité des médicaments vétérinaires qui s'est tenue à Dakar au Sénégal en mars 2008 ; approuvée à l'unanimité par plus de 160 Délégués présents, cette résolution demandait aux Pays Membres de l'OIE de prendre en considération leur situation nationale dans le but de prendre des mesures afin de résoudre les problèmes posés par l'administration du diclofénac au bétail.

Sans avoir les mêmes conséquences en santé publique, des problèmes similaires se posent en Europe. En juillet 2008, neuf vautours fauves (*Gyps fulvus*) sont trouvés morts dans les Hautes-Pyrénées françaises. Leurs cadavres se trouvaient à proximité d'une vache euthanasiée à l'aide d'un barbiturique dont le principe actif est le pentobarbital. D'autres accidents avaient été constatés. L'état de conservation des vautours en Europe reste fragile et ce type d'accident devrait absolument être évité. Les carcasses d'animaux domestiques destinées à l'alimentation des vautours (ce qui, en soi, est une bonne mesure pour leur survie) devraient provenir d'animaux non traités, de façon à ne pas nuire aux espèces sauvages censées être protégées. Un article paru dans la revue *Science* fait état d'une diminution des capacités immunitaires des vautours en Espagne à la suite de la consommation de carcasses d'animaux domestiques traités aux antibiotiques et déposés dans ce qui est appelé les *muladares*, endroits où l'on dépose les cadavres d'animaux domestiques destinés à nourrir les vautours. Les auteurs de cette étude en viennent même à déconseiller cette pratique, considérée jusqu'alors comme une mesure de conservation (37, 38).

Le contrôle des populations de chiens errants

Comme mentionné auparavant, dans beaucoup de pays, les chiens errants (Fig. 1) constituent une menace pour la santé publique, puisqu'ils sont responsables, du fait de leurs morsures, d'une grande partie des contaminations humaines (surtout des enfants), mais aussi pour les autres animaux domestiques et pour la faune sauvage. Ils posent en outre un problème en matière de bien-être animal. En l'absence de propriétaires, ils sont difficilement accessibles, si par exemple on souhaite pratiquer une vaccination par voie parentérale à grande échelle. L'immunisation à l'aide de vaccins, telle que recommandée dans le *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* de l'OIE (*Manuel terrestre*) (Chapitre 2.1.13) est la méthode de choix pour lutter contre la rage (39). Il est cependant essentiel que la vaccination s'accompagne d'un contrôle effectif des chiens errants. Selon le chapitre 7.7 du *Code sanitaire pour les animaux terrestres* de l'OIE (*Code terrestre*) (40), parmi les objectifs possibles d'un programme de contrôle de la population canine figurent en premier lieu les éléments qui suivent :

- améliorer la santé et le bien-être des chiens errants ou dépendant d'un propriétaire ;
- réduire le nombre de chiens errants à un niveau tolérable ;
- responsabiliser les propriétaires de chiens ;
- aider à la création et au maintien d'une population canine immunisée contre la rage ou indemne de rage ;
- réduire le risque d'apparition d'autres zoonoses que la rage ;
- maîtriser les autres risques pour la santé humaine (parasites par exemple) ;



Fig. 1
Chien errant près d'un village Masai, Tanzanie
© Paul-Pierre Pastoret

- empêcher les effets préjudiciables pour l'environnement et les autres animaux ;
- empêcher le commerce illégal et le trafic d'animaux.

Les mesures destinées à maîtriser la population de chiens errants dans le but de contrôler (ou d'éliminer) la rage doivent s'accompagner d'autres mesures de contrôle, portant notamment sur la sensibilisation et l'éducation du grand public aux exigences liées à la possession d'un chien, si l'on souhaite atteindre l'objectif fixé. Afin donc de parvenir à un contrôle effectif et durable des populations de chiens errants, il convient d'appliquer une série de mesures complémentaires. L'euthanasie des chiens pratiquée isolément n'est pas une mesure efficace et parmi les mesures de contrôle pertinentes figurent :

- **la responsabilisation des propriétaires** : le fait d'encourager les propriétaires à adopter un comportement plus responsable contribue à réduire la divagation des chiens et limite ainsi les risques pour la communauté ;
- **l'enregistrement et l'identification** : l'identification et l'enregistrement des chiens ayant un propriétaire, notamment en créant une base de données centralisée, contribuent à une meilleure application de la législation. Ces mesures permettent également de retrouver les propriétaires de chiens égarés ;
- **le contrôle de la reproduction** : le contrôle de la reproduction chez les chiens est indispensable pour empêcher la prolifération des chiens errants. Cette responsabilité incombe avant tout aux propriétaires. Cependant, les autorités publiques doivent mener des campagnes de sensibilisation et, si possible, mettre en place des mesures destinées à inciter les propriétaires à faire stériliser leurs animaux de compagnie ;
- **la réglementation de la vente des chiens** : les éleveurs et les vendeurs de chiens jouent également un rôle important dans la responsabilisation des propriétaires. Les associations d'éleveurs et de vendeurs doivent promouvoir l'objectif d'élever et de vendre des chiens en bonne santé physique et psychique. Les animaux malades ou agressifs risquent en effet d'être abandonnés et de rejoindre la population des chiens errants. Même s'ils ne sont pas abandonnés, les chiens présentant des problèmes de comportement sont davantage tentés de divaguer et risquent de s'attaquer à l'homme ;
- **la réduction de la fréquence des morsures de chien** : les campagnes de sensibilisation et d'éducation destinées au grand public, aux propriétaires de chiens et aux enfants permettent de limiter efficacement le nombre de problèmes posés par les chiens, notamment les morsures. Les conseils dispensés par les experts en éthologie canine réduisent efficacement le nombre de cas de morsures ;

– **Peuthanasie**: l'euthanasie doit être pratiquée conformément aux principes généraux exposés dans le chapitre 7.7 du *Code terrestre* (40). Les méthodes choisies doivent garantir la sécurité de l'opérateur et de la population. De plus, tout doit être mis en œuvre pour éviter aux animaux toute douleur et souffrance inutiles. Afin de satisfaire à ces exigences, les opérateurs doivent avoir reçu une formation adéquate, être convenablement équipés et appliquer les bonnes techniques. Ils doivent également veiller à ce que les carcasses des animaux euthanasiés soient correctement éliminées.

C'est au cours de la 77^e Session générale de l'OIE, tenue en mai 2009 que les 174 Pays Membres de l'Organisation ont adopté à l'unanimité les lignes directrices sur le contrôle des populations de chiens errants ; ceci conformément aussi aux recommandations relatives au bien-être animal contenues dans le chapitre 7.1 du *Code terrestre* (41).

Réglementation européenne des mouvements internationaux des animaux de compagnie

L'épizootie de rage vulpine qui a balayé l'Europe à partir des années 1960 a conduit certains pays européens demeurés indemnes, comme le Royaume-Uni et la Suède, à mettre en place un système de quarantaine de six mois pour prévenir l'introduction de la rage sur leur territoire. Au début des années 2000, l'amélioration de la situation épidémiologique dans l'ensemble de l'Union européenne (UE) à la suite du programme de vaccination orale des renards a amené les pays européens à progressivement abandonner ce système de quarantaine au profit de mesures alternatives de police sanitaire efficaces et moins contraignantes (*Pet Travel Scheme*). L'amélioration de la situation a également conduit l'UE à réglementer les mouvements internationaux non commerciaux des animaux de compagnie afin de prévenir tout risque de réintroduction de la rage dans des États membres devenus indemnes de la maladie (Règlement CE n° 998/2003 du Parlement européen et du Conseil du 26 mai 2003). Depuis le premier janvier 2012, cette réglementation de l'UE est totalement harmonisée en raison de l'alignement du Royaume-Uni, de l'Irlande, de Malte et de la Suède sur la réglementation en matière de rage qui est d'application dans tous les autres États membres (Décision d'exécution de la Commission notifiée sous le numéro C [2011] 9232 du 15 décembre 2011).

Ce règlement s'applique aux mouvements internationaux de chiens, de chats et de furets, dont l'autorisation est fonction de la situation épidémiologique du pays d'origine et du pays de destination.

Les mouvements commerciaux d'animaux de compagnie ainsi que les mouvements non commerciaux de plus de cinq animaux à la fois sont soumis à un règlement distinct (Directive du Conseil n° 92/65/CEE – Règlement de l'UE n° 388/2010).

Mouvements non commerciaux entre États membres de l'Union européenne

Tout chien, chat ou furet déplacé au sein de l'UE doit avoir été vacciné contre la rage, porter une micro-puce électronique d'identification et être muni d'un passeport européen conforme au modèle établi à l'annexe de la Décision de la Commission n° 2003/803/CE. La vaccination est en cours de validité, soit à partir du 21^e jour après le protocole de primo-vaccination établi par le fabricant dans le pays où le vaccin est administré, soit immédiatement en cas de vaccination de rappel si la durée de validité de la vaccination précédente n'est pas dépassée. Cette durée de validité est celle indiquée dans la notice du fabricant. Entre les États membres de l'UE, l'entrée d'animaux de moins de trois mois n'est généralement pas autorisée, sauf sous certaines conditions définies par les autorités nationales.

Mouvements non commerciaux en provenance de pays tiers de l'Union européenne

Le règlement d'application entre les États de l'UE s'applique également à certains pays tiers dont la situation épidémiologique est favorable (États listés aux Annexes II, parties B et C du Règlement n° CE 998/2003). Les animaux en provenance de ces pays doivent être identifiés (par micro-puce électronique), vaccinés après l'âge de trois mois et en possession d'un certificat de santé conforme en remplacement du passeport UE.

Pour l'entrée dans l'UE d'un chien, un chat ou un furet en provenance d'un pays tiers dont la situation épidémiologique est défavorable (ex. : la majorité des pays d'Afrique et d'Asie), les mesures réglementaires ont été renforcées par un contrôle obligatoire de l'efficacité vaccinale. Une prise de sang pour titrage d'anticorps antirabiques doit être effectuée par un vétérinaire autorisé au moins 30 jours après la date de vaccination et trois mois avant l'entrée dans l'État membre de l'UE. Ce délai d'attente de trois mois après la prise de sang réduit le risque d'importer un animal en incubation de la maladie. En effet, une vaccination durant la période d'incubation ne prévient pas la maladie.

La méthode de titrage d'anticorps antirabiques est l'une des deux variantes d'un test de séroneutralisation que prescrit le *Manuel terrestre* de l'OIE (neutralisation virale par anticorps fluorescents [FAVN] et test d'inhibition rapide des foyers fluorescents [RFFIT]) ; elle doit être exécutée par un laboratoire agréé par l'UE (39). Un taux d'anticorps

neutralisants égal ou supérieur à 0,5 UI/ml de sérum est indicateur de protection post-vaccinale.

Ce test sérologique n'a plus besoin d'être renouvelé pour un déplacement ultérieur d'un animal qui a reçu des vaccinations de rappel dans les délais prescrits par le fabricant du vaccin.

Lorsqu'un animal de compagnie résidant dans l'UE est amené à voyager dans un pays tiers à situation épidémiologique défavorable, la vaccination suivie d'un test sérologique après 30 jours doit être effectuée avant le départ. Pour le voyage de retour dans l'UE, le délai d'attente de trois mois après la prise de sang n'est toutefois pas imposé.

Coût et bénéfice des mesures de lutte contre la rage

La rage ainsi que les mesures de contrôle et de prévention mises en place pour lutter contre celle-ci ont un impact économique non négligeable dans les pays infectés. À titre d'exemple, une estimation du coût de la rage a pu être effectuée en Belgique lors de l'épizootie de rage vulpine au cours des années 1980. Le coût des vaccinations curatives de personnes exposées, de la surveillance et du diagnostic de laboratoire, des vaccinations préventives de personnes à risque, des indemnités accordées aux éleveurs pour l'abattage du bétail contaminé, des campagnes de destruction des renards (par gazage des terriers et remise d'une prime à la queue de renard abattu) a pu être évalué à l'équivalent de 40 000 anciens ECUs par an et par 1 000 km² (42). Cette estimation des dépenses à charge de l'État n'incluait pas les coûts salariaux des agents de l'État impliqués dans ces opérations de contrôle et de prévention. N'était pas considérée non plus la vaccination antirabique préventive des chiens, rendue obligatoire sur la totalité du territoire contaminé. Les frais engendrés par cette dernière mesure de police sanitaire (vaccins et consultation d'un vétérinaire) étaient en effet à charge des propriétaires de chien.

L'objectif d'un programme de vaccination orale des renards n'est pas de contrôler la maladie mais bien de l'éliminer. Il a été démontré que cet objectif pouvait être atteint par la réalisation de trois campagnes successives de vaccination des renards, menées à environ six mois d'intervalle et en adoptant une stratégie appropriée de distribution d'appâts vaccinaux (42, 43). En Belgique, le coût de trois campagnes de vaccination a été estimé à l'équivalent de 60 000 anciens ECUs/1 000 km² à la fin des années 1980 (42). En comparaison avec le coût annuel des mesures de prévention et de contrôle décrites ci-dessus, cette stratégie de vaccination s'est avérée bénéfique à court terme et constitue

un investissement. Une étude coût et bénéfice menée en France a également pu montrer que les coûts annuels cumulés des deux stratégies (contrôle et élimination) restent similaires jusqu'à la quatrième année, après laquelle la stratégie de vaccination orale devient économiquement rentable (44).

Les vaccins et la vaccination antirabique

Les caractéristiques des vaccins destinés à la vaccination des animaux domestiques sont reprises dans le chapitre 2.1.13 (*Rabies*) du *Manuel terrestre* de l'OIE (39). Les vaccins antirabiques préparés à l'aide de la souche originale de Pasteur (1885) et ses dérivés, et les souches isolées plus récemment (Flury, Street-Alabama-Dufferin [SAD], Vnukovo et Kelev) protègent contre toutes les souches de génotype I isolées jusqu'à présent. Les vaccins antirabiques conventionnels ne confèrent pas une protection croisée adéquate contre d'autres lyssavirus, tout particulièrement ceux qui appartiennent au phylogroupe II ; ils ne confèrent aucune protection contre le virus Mokola (MOKV) (45) et le virus de la chauve-souris de l'ouest du Caucase (WCBV) (46). Une neutralisation et une protection croisées ont été démontrées en utilisant des vaccins antirabiques conventionnels envers deux virus appartenant au phylogroupe I, respectivement d'origine eurasiennne et australienne (47). Les principes guidant la préparation des vaccins antirabiques inactivés sont identiques qu'il s'agisse de vaccins à destination humaine ou animale. Les vaccins recombinants comme le vaccin recombinant vaccine-rage ont aussi démontré leur efficacité. Comme ces vaccins ne contiennent pas de virus rabique atténué, les animaux vaccinés par un vaccin recombinant ne devraient pas subir d'interdiction d'importation dans des pays qui imposent une restriction à l'importation d'animaux ayant été vaccinés à l'aide d'un vaccin atténué. Les vaccins recombinants ou atténués sont efficaces par la voie orale et peuvent être distribués dans des appâts pour immuniser la faune sauvage. Des standards différents s'appliquent aux vaccins contenant des souches atténuées du virus rabique et aux vaccins préparés à l'aide de virus inactivé. Ces deux types de vaccin présentent des avantages et des inconvénients (47), mais tous deux peuvent être utilisés pour immuniser les animaux pour une période de un à trois ans. En médecine vétérinaire, on ne peut pas les utiliser à titre curatif (48).

La vaccination préventive du chien est cependant recommandée dans les pays où règne la rage canine (49), tout particulièrement dans les pays en développement ou émergents (50, 51). La majorité des campagnes de

vaccination parviennent à atteindre l'objectif recommandé par l'OMS d'une couverture égale ou supérieure à 70 % de la population avec une couverture observée de 76,5 % dans les zones urbaines et de 73,7 % dans les zones rurales. Cependant les campagnes de vaccination ne semblent pas actuellement être organisées dans les pays les plus touchés ; de plus, la majorité des chiens dans les pays en développement sont très jeunes et ont une courte durée de vie, ce qui réduit l'efficacité des campagnes de vaccination. Néanmoins ces campagnes de vaccination démontrent que pour protéger la santé publique, il y a toujours intérêt à s'attaquer à la source. Des banques de vaccins antirabiques sont actuellement créées à cet effet, notamment en Asie, sous la supervision de l'OIE. Dans les pays actuellement indemnes de rage urbaine ou sylvatique, l'objectif majeur demeure de se prémunir contre des réintroductions, notamment suite à de la contrebande (*smuggling*) (52). Selon le chapitre 8.11 du *Code terrestre* de l'OIE (53), un pays peut être considéré comme indemne de rage s'il répond aux conditions suivantes :

- la maladie est inscrite parmi les maladies à déclaration obligatoire et toute évolution de la situation épidémiologique ou tout événement qui y est associé est signalé à l'OIE ;
- un système permanent de surveillance de la maladie fonctionne depuis au moins deux ans, comprenant au minimum un programme de détection précoce permanent visant à mener des investigations et à signaler les animaux faisant l'objet d'une suspicion de rage ;
- un dispositif réglementaire complet de prévention de la rage conforme aux recommandations énoncées dans le *Code terrestre* est en vigueur, couvrant l'importation d'animaux (53) ;
- aucun cas d'infection rabique d'origine autochtone n'a été confirmé au cours des deux dernières années ;
- aucun cas de rage n'a été confirmé chez aucun représentant des ordres des Carnivores et des Chiroptères importé hors d'une station de quarantaine durant les six derniers mois ;
- le signalement d'un cas humain importé de rage est sans effet sur le statut du pays au regard de la maladie.

Le développement et l'utilisation d'un virus recombinant vaccine-rage pour la vaccination de la faune sauvage par voie orale

Le terme de vecteur se réfère à l'espèce animale la plus sensible au virus rabique dans une région donnée à un

moment donné, la seule responsable du maintien de l'infection. Toutes les autres espèces (dont l'homme) sont des victimes, même si elles sont capables de transmettre l'infection. En conséquence, leur destruction ou leur immunisation n'a aucun effet sur le cycle épidémiologique de la maladie. Alors que la rage peut être efficacement contrôlée chez les animaux domestiques en prenant les mesures appropriées de prophylaxie, la situation se pose en des termes différents lorsqu'il s'agit de contrôler l'infection de la faune sauvage et, jusqu'au début des années 1980, la seule méthode envisagée était la réduction de la population vectrice (54). Cette méthode ayant rapidement montré ses limites, la possibilité d'immuniser la faune sauvage par voie orale a été étudiée (55). La méthode de vaccination de la faune sauvage contre la rage a tout d'abord été développée aux États-Unis (56), puis en Europe (57) ; elle a été utilisée pour la première fois sur le terrain en Suisse en octobre 1978 (58). Les premières souches vaccinales étaient des souches atténuées de virus rabique, mais les développements ultérieurs ont porté sur des souches recombinantes, dont un virus recombinant de la vaccine (souche Copenhague) exprimant la glycoprotéine du virus rabique (59). Ce vaccin recombinant, qui constitue un véritable lien entre Edward Jenner et Louis Pasteur (60) a d'abord été testé en station expérimentale chez le renard en démontrant sa parfaite efficacité (61, 62), ainsi que chez le chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*), autre vecteur de la rage en Europe. De même, son efficacité et son innocuité ont été testées par voie orale chez le chien et le chat (63). Comme ce vaccin devait être utilisé sur le terrain, son innocuité a été démontrée chez de nombreuses espèces non cibles qui partagent le même écosystème que le renard ou le chien viverrin en Europe, comme le blaireau (*Meles meles*) et le sanglier (*Sus scrofa*) (64). Un système d'administration du virus recombinant par appât a ensuite été mis au point (65). Les mêmes essais ont été pratiqués aux États-Unis, en particulier sur le raton laveur (*Procyon lotor*) et la mouffette (*Mephitis mephitis*) (66, 67). Les premiers essais de l'administration du vaccin recombinant vaccine-rage sur le terrain ont eu lieu en Belgique (68), d'abord sur une échelle réduite, puis à plus large échelle (69). L'utilisation à l'échelle réelle de ce vaccin administré par voie orale a permis ultérieurement l'élimination de la rage vulpine, notamment en Belgique (70) et dans d'autres pays d'Europe. De même, en Amérique du Nord l'utilisation de ce vaccin a permis le contrôle de la rage chez des vecteurs comme le renard, le raton laveur et le coyote (*Canis latrans*), mais pas chez la mouffette.

En conclusion, l'élimination locale de la rage sylvatique peut être obtenue après plusieurs campagnes de vaccination pour peu que l'on utilise un vaccin efficace, inoffensif et stable, un système d'appâts efficaces et résistants, une méthode pratique et sûre de délivrance de ces appâts et enfin, un schéma efficace de distribution de ces appâts dans le temps et dans l'espace (43).

Le rôle des institutions internationales et conclusions

Les principales organisations internationales ou nationales impliquées dans le contrôle de la rage sont aussi celles à l'origine du concept « Une seule santé » (OIE, OMS et FAO), aidées en cela par le CDC aux États-Unis, le Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (ECDC) et les laboratoires de référence des différentes organisations, avec l'appui de donateurs comme la Commission des Communautés européennes et la Banque mondiale.

Grâce à ces organismes et à leur soutien, on peut caresser l'espoir qu'un jour la rage terrestre sera éradiquée à la source animale, avec un bénéfice énorme pour la santé publique, la santé animale et la santé environnementale.

Vencer la rage en su origen

P.-P. Pastoret, S. Van Gucht & B. Brochier

Resumen

La rabia es, junto con la influenza aviar y la resistencia a los antimicrobianos, uno de los principales temas que la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) consideran como una problemática crucial dentro del concepto de «Una sola salud». Esta elección parece especialmente atinada, toda vez que se declina en términos de salud pública, sanidad animal y salud ambiental y que se presta por ello perfectamente a una gestión desde los planteamientos de «Una sola salud». Lamentablemente esta enfermedad zoonótica sigue estando desatendida, pese a que, según las estimaciones más verosímiles, provoca la muerte de 70.000 personas al año, principalmente en Asia y África, y afecta sobre todo a los niños, sin olvidar que millones de perros la padecen y mueren a causa de ella y que amenaza a ciertas poblaciones de animales salvajes en vías de extinción.

Semejante situación resulta especialmente deplorable porque es sabido que existen herramientas eficaces para combatir la enfermedad. Como recordó Su Alteza Real la Princesa Haya de Jordania en un vídeo difundido con ocasión del Día Mundial contra la Rabia, el 28 de septiembre de 2013: «La rabia constituye un grave problema de salud pública con demasiada frecuencia subestimado, e incluso desatendido. Sin embargo, sabemos que es posible eliminarla. Combatiéndola en su origen animal y vacunando al 70% de los perros, podremos erradicarla».

Palabras clave

Perro vagabundo – Epidemiología – Erradicación – Fauna salvaje – Lisavirus – Rabia – Una sola salud – Vampiro – Vacuna antirrábica de virus recombinante.

Bibliographie

1. Freuling C.M., Müller T., Marston D., Fooks A.R., Rupprecht C.E. & Kuzmin I. (2011). – Updates on the diversity of the Lyssavirus genus. *Rabies Bull. Eur.*, **35** (4), 8–10.
2. Pastoret P.-P. & Brochier B. (1998). – Rhabdovirus, infection and immunity. In *Encyclopedia of immunology* (P.J. Delves & I.M. Roitt, édit.), Vol. IV, 2^e éd. Academic Press, San Diego, 2098–2102.
3. Hanlon C.A., Kuzmin I.V., Blanton J.D., Weldon W.C., Manangan J.S. & Rupprecht C.E. (2005). – Efficacy of rabies biologics against new lyssaviruses from Eurasia. *Virus Res.*, **111**, 44–54.
4. Badrane H., Bahloul C., Perrin P. & Tordo N. (2001). – Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J. Virol.*, **75**, 3268–3276.
5. Freuling C.M., Beer M., Conraths F.J., Finke S., Hoffmann B., Keller B., Kliemt J., Mettenleiter T.C., Mühlbach E., Telfke J.P., Wohlsein P. & Müller T. (2011). – Novel Lyssavirus in Natterer's bat, Germany. *Emerg. infect. Dis.*, **17**, 1519–1522.
6. Marston D.A., Horton D.L., Ngeleja C., Hampson K., McElhinney L.M., Banyard A.C., Haydon D., Cleaveland S., Rupprecht C.E., Bigambo M., Fooks A.R. & Lembo T. (2012). – Highly divergent novel Lyssavirus in an African civet. *Emerg. infect. Dis.*, **18** (4), 664–667.
7. Cliquet F. & Picard-Meyer E. (2004). – Rabies and rabies-related viruses: a modern perspective on an ancient disease. In *Zoonoses et agents pathogènes émergents importants pour la santé publique* (L.J. King, édit.). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **23** (2), 625–642.
8. McColl K.A., Tordo N. & Aguilar-Setién A. (2000). – Bat lyssavirus infections. In *Le point sur les zoonoses* (P.-P. Pastoret, édit.). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **19** (1), 177–196.
9. Ronsholt L. (2002). – A new case of European bat lyssavirus (EBL) infection in Danish sheep. *Rabies Bull. Eur.*, **26** (2), 15.
10. Tjørnehøj K., Fooks A.R., Agerholm J.S. & Ronsholt L. (2006). – Natural and experimental infection of sheep with European bat lyssavirus type-1 of Danish bat origin. *J. comp. Pathol.*, **134**, 190–201.
11. Müller T., Cox J., Peter W., Schäfer R., Johnson N., McElhinney L.M., Geue J.L., Tjørnehøj K. & Fooks A.R. (2004). – Spill-over of European bat lyssavirus type 1 into a stone marten (*Martes foina*) in Germany. *J. vet. Med. B, infect. Dis. vet. public Hlth*, **51**, 49–54.
12. Müller T., Cox J., Peter W., Schäfer R., Bodamer P., Wulle U., Burow J. & Müller W. (2001). – Infection of a stone marten with European bat Lyssavirus (EBL1). *Rabies Bull. Eur.*, **25** (3), 9–11.
13. Dacheux L., Larrous F., Mailles A., Boisseleau D., Delmas O., Biron C., Bouchier C., Capek I., Muller M., Ilari F., Lefranc T., Raffi F., Goudal M. & Bourhy H. (2009). – European bat Lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg. infect. Dis.*, **15** (2), 280–284.
14. Wilson D.E. & Reeder D.M. (2005). – Mammal species of the world: a taxonomic and geographic reference, 3^e éd. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
15. Aguilar-Setién A., Brochier B., Labrandero E., De Paz O., Balhoul Ch., Tordo N. & Pastoret P.-P. (1996). – La rage des chauves-souris hématophages. *Cah. Ethol. appl.*, **16** (3), 259–272.
16. Hurst E.W. & Pawan J.L. (1931). – An outbreak of rabies in Trinidad. *Lancet*, **2**, 622–628.
17. Pawan J.L. (1936). – The transmission of paralytic rabies in Trinidad by the vampire bat. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, **30**, 101–130.
18. Loza Rubio E., Aguilar-Setién A., Bahloul Ch., Brochier B., Pastoret P.-P. & Tordo N. (1999). – Discrimination between epidemiological cycles of rabies in Mexico. *Arch. med. Res.*, **30**, 144–149.
19. Aguilar-Setién A., Loza Rubio E., Salas Rojas M., Beisseau N., Cliquet F., Pastoret P.-P., Rojas Dotor S., Tesoro E. & Kretschmer R. (2005). – Salivary excretion of rabies virus by healthy vampire bats. *Epidemiol. Infect.*, **133** (3), 517–522.
20. Aguilar-Setién A. & Garza Ramos J. (1989). – La rabia: una enfermedad antigua y un nuevo paradigma. *Ciencia y Desarrollo*, **15** (88), 33–39.
21. Flores Crespo R. & Arellano S. (1991). – Biology and control of the vampire bat. In *The natural history of rabies* (G.M. Baer, édit.), 2^e éd. CRC Press, Boca Raton, Floride, 461–476.
22. Linhart S.B., Flores-Crespo R. & Mitchell C.G. (1972). – Control of vampire bats by topical application of anticoagulant, chlorophacinone. *Bull. PAHO*, **6**, 31–38.
23. Thompson R., Mitchell C.G. & Burns R.J. (1972). – Vampire bat control by systemic treatment of livestock with an anticoagulant. *Science*, **177**, 806–808.
24. Aguilar-Setién A., Brochier B., Tordo N., De Paz O., Desmettre P., Pêharprê D. & Pastoret P.-P. (1998). – Experimental rabies infection and oral vaccination in vampire bats (*Desmodus rotundus*). *Vaccine*, **16**, 1122–1126.
25. Baer G.M. (1991). – The natural history of rabies, 2^e éd. CRC Press, Boca Raton, Floride.
26. Sillero-Zubiri C., King A.A. & Macdonald C.W. (1996). – Rabies and mortality in Ethiopian wolves (*Canis simensis*). *J. Wildl. Dis.*, **32**, 80–86.

27. Randall D.A., Williams S.D., Kuzmin I.V., Rupprecht C.E., Tallents L.A., Tefera Z., Argaw K., Shiferaw F., Knobel D.L., Sillero-Zubiri C. & Laurenson M.K. (2004). – Rabies in endangered Ethiopian wolves. *Emerg. infect. Dis.*, **10** (12), 2214–2217.
28. Woodroffe R., Prager K.C., Munson L., Conrad P.A., Dubovi E.J. & Mazet J.A.K. (2012). – Contact with domestic dogs increases pathogen exposure in endangered African wild dogs (*Lycaon pictus*). *PLoS ONE*, **7** (1), 1–9. e30099.
29. Gascoyne S.C., King A.A., Laurenson M.K., Borner M., Schildger B. & Barrat J. (1993). – Aspects of rabies infection and control in the conservation of the African wild dog (*Lycaon pictus*) in the Serengeti region, Tanzania. *Onderstepoort J. vet. Res.*, **60**, 415–420.
30. Hofmeyr M., Bingham J., Lane E.P., Ide A. & Nel L. (2000). – Rabies in African wild dogs (*Lycaon pictus*) in the Madikwe Game Reserve, South Africa. *Vet. Rec.*, **146**, 50–52.
31. Alexander K.A., Kat P.W., Munson L.A., Kalake A. & Appel M.J.G. (1996). – Canine distemper-related mortality among wild dogs (*Lycaon pictus*) in Chobe National Park, Botswana. *J. Zoo Wildl. Med.*, **27**, 426–427.
32. Goller K.V., Fyumagwa R.D., Nikolin V., East M.L., Kilewo M., Speck S., Müller T., Matzke M. & Wibbelt G. (2010). – Fatal canine distemper infection in a pack of African wild dogs in the Serengeti ecosystem, Tanzania. *Vet. Microbiol.*, **146**, 245–252.
33. Blancou J. (2003). – Rage. In Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail (P.-C. Lefèvre, J. Blancou & R. Chermette, édit.). Europe et régions chaudes, vol. 1 : Généralités, maladies virales. Éditions TEC & DOC, 385–395.
34. Woodford M.H., Bowden C.G.R. & Shah N. (2008). – Le diclofénac en Asie et en Afrique – à nouveau les mêmes erreurs ? *Bull. OIE*, **2**, 11–14.
35. Green R., Newton I., Shultz S., Cunningham A.A., Gilbert M., Pain D.J. & Prakash V. (2004). – Diflofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent. *J. appl. Ecol.*, **41**, 783–800.
36. Sudarshan M.K., Madhusudana S.N., Mahendra B.J., Rao N.S., Ashwath Narayana D.H., Abdul Rahman S., Meslin F.-X., Lobo D., Ravikumar K. & Gangabaraiah (2007). – Assessing the burden of human rabies in India: results of a national multi-center epidemiological survey. *Int. J. infect. Dis.*, **11**, 29–35.
37. Anon. (2009). – Antibiotics bad for vultures. *Science*, **323**, 1651.
38. Joncour G., Razin M., Heyd S., Vilagines I. & Mastain O. (2008). – Euthanasie des animaux domestiques : attention aux intoxications en cascade. *Dépêche vét.*, **1010**, 26.
39. Organisation mondiale de la santé animale (OIE) (2012). – Rabies, Chapter 2.1.13. In Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 7^e éd. OIE, Paris, 263–282.
40. Organisation mondiale de la santé animale (OIE) (2013). – Le contrôle des populations de chiens errants, chapitre 7.7. In Code sanitaire pour les animaux terrestres, 22^e éd. OIE, Paris, 347-358.
41. Organisation mondiale de la santé animale (OIE) (2013). – Introduction sur les recommandations relatives au bien-être animal, chapitre 7.1. In Code sanitaire pour les animaux terrestres, 22^e éd. OIE, Paris, 269-270.
42. Brochier B., Kieny M.-P., Costy F., Coppens P., Bauduin B., Lecocq J.-P., Languet B., Chappuis G., Desmetre P., Afiademomyo K., Libois R. & Pastoret P.-P. (1991). – Large-scale eradication of rabies using a recombinant vaccinia-rabies vaccine. *Nature*, **354**, 520–522.
43. Have P., Aubert M.F.A., Breitenmoser U., Brochier B., Cliquet F. & Müller T. (2002). – The oral vaccination of foxes against rabies. In Report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare, 23 octobre 2002. Commission européenne, Direction générale Santé et protection des consommateurs, Bruxelles.
44. Aubert M.F. (1999). – Costs and benefits of rabies control in wildlife in France. In Économie et contrôle des maladies animales (B.D. Perry, édit.). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **18** (2), 533–543.
45. Von Teichman B.F., De Koker W.C., Bosch S.J., Bishop G.C., Meridith C.D. & Bingham J. (1998). – Mokola virus infection: description of recent South African cases and a review of the virus epidemiology. *J. S. Afr. vet. med. Assoc.*, **69**, 169–171.
46. Brookes S.M., Parsons G., Johnson N., McElhinney L.M. & Fooks A.R. (2005). – Rabies human diploid cell vaccine elicits cross-neutralising and cross-protecting immune responses against European and Australian bat lyssaviruses. *Vaccine*, **23**, 4101–4109.
47. Franka R., Smith T.G., Dyer J.L., Wu X., Niezgodna M. & Rupprecht C.E. (2013). – Current and future tools for global canine rabies elimination. *Antiviral Res.*, **100**, 220–225.
48. Blancou J., Soria Baltazar R., Molli I. & Stoltz J.F. (1991). – Effective postexposure treatment of rabies-infected sheep with rabies immune globulin and vaccine. *Vaccine*, **9**, 432–437.
49. Davlin S.L. & VonVille H.M. (2012). – Canine rabies vaccination and domestic dog population characteristics in the developing world: a systematic review. *Vaccine*, **30**, 3492–3502.
50. Machalaba C. & Karesh W.B. (2012). – Rabies control: other relevant international standards and policies. In Towards sustainable prevention at the source. Compendium of the OIE Global Conference on rabies control. Organisation mondiale de la santé animale (OIE), Paris, 135–144.

51. Zinsstag J., Lechenne H., Mindehem R., Naissengar S. & Schelling E. (2012). – The economics of dog rabies control and the potential for combining it with others interventions. *In Towards sustainable prevention at the source. Compendium of the OIE Global Conference on rabies control. Organisation mondiale de la santé animale (OIE), Paris, 163–168.*
52. Van Gucht S. & Le Roux I. (2088). – Rabies control in Belgium: from eradication in foxes to import of a contaminated dog. *Vlaams diergeneesk. Tijdschr.*, **77**, 376–384.
53. Organisation mondiale de la santé animale (OIE) (2013). – Infection par le virus rabique, chapitre 8.11. *In Code sanitaire pour les animaux terrestres*, 22^e éd. OIE, Paris, 440-442.
54. Roboly O. (1982). – Application du tir de nuit des renards à la prophylaxie de la rage. *Comp. Immunol. Microbiol. infect. Dis.*, **5**, 389–395.
55. Wandeler A.I., Capt S., Kappeler A. & Hauser R. (1988). – Oral immunization of wildlife against rabies: concept and first field experiments. *Rev. infect. Dis.*, **10** (4), S649.
56. Baer G.M. (1975). – Wildlife vaccination. *In The natural history of rabies* (G.M. Baer, éd.). Academic Press, New York, **2**, 261.
57. Mayr A., Kraft H., Jaeger O. & Haacke H. (1972). – Orale immunisierung von Fuchsen gegen Tollwut. *Zentralbl. Veterinärmed.*, **B**, **19**, 165.
58. Steck F., Wandeler A., Bichsel P., Capt S. & Schneider L. (1982). – Oral immunisation of foxes against rabies. A field study. *Zentralbl. Veterinärmed.*, **B**, **29**, 372–396.
59. Kieny M.-P., Lathe R., Drillien R., Spohner S., Skory D., Schmitt T., Wiktor T., Koprowski H. & Lecocq J.P. (1984). – Expression of rabies virus glycoprotein from a recombinant vaccinia virus. *Nature*, **312**, 163–166.
60. Pastoret P.-P. & Brochier B. (1996). – The development and use of a vaccinia-rabies recombinant oral vaccine for the control of wildlife rabies; a link between Jenner and Pasteur. *Epidemiol. Infect.*, **116**, 235–240.
61. Blancou J., Kieny M.-P., Lathe R., Lecocq J.P., Pastoret P.-P., Soulebot J.P. & Desmettre J.P. (1986). – Oral vaccination of the fox against rabies using a live recombinant vaccinia virus. *Nature*, **322**, 373–375.
62. Brochier B., Languet B., Blancou J., Kieny M.-P., Lecocq J.-P., Costy F., Desmettre P. & Pastoret P.-P. (1988). – Use of a recombinant vaccinia-rabies virus for oral vaccination of fox cubs (*Vulpes vulpes* L.) against rabies. *Vet. Microbiol.*, **18**, 103–108.
63. Blancou J., Artois M., Brochier B., Thomas I., Pastoret P.-P., Desmettre P., Languet B. & Kieny M.-P. (1989). – Innocuité et efficacité du virus recombinant vaccine-rage administré par voie orale chez le renard, le chien et le chat. *Ann. Rech. vét.*, **20**, 195–204.
64. Brochier B., Languet B., Blancou J., Thomas I., Kieny M.-P., Costy F., Desmettre P. & Pastoret P.-P. (1989). – Use of recombinant vaccinia-rabies virus for oral vaccination of wildlife against rabies: innocuity to several non-target bait consuming species. *J. Wildl. Dis.*, **25**, 540–547.
65. Brochier B., Languet B., Artois M., Zanker S., Guittre C., Blancou J., Chappuis G., Desmettre P. & Pastoret P.-P. (1990). – Efficacy of a baiting system for fox vaccination against rabies with vaccinia-rabies recombinant virus. *Vet. Rec.*, **127**, 165–167.
66. Rupprecht C.E., Wiktor T.J., Johnston D.H., Hamir A.N., Dietzschold B., Wunner W.H., Glyckman L.T. & Koprowski H. (1986). – Oral immunization and protection of raccoons (*Procyon lotor*) with a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine. *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **83**, 7947–7950.
67. Tolson N.D., Charlton K.M., Stewart R.B., Campbell J.B. & Wiktor T.J. (1987). – Immune response in skunks to a vaccinia virus recombinant expressing the rabies virus glycoprotein. *Can. J. vet. Res.*, **51**, 363–366.
68. Pastoret P.-P., Brochier B., Languet B., Thomas I., Paquot A., Bauduin B., Kieny M.-P., Lecocq J.-P., De Bruyn J., Costy F., Antoine H. & Desmettre P. (1988). – First field trial of fox vaccination against rabies using a vaccinia-rabies recombinant virus. *Vet. Rec.*, **123**, 481–483.
69. Pastoret P.-P., Brochier B., Blancou J., Artois M., Aubert M., Kieny M.P., Lecocq J.P., Languet B., Chappuis G. & Desmettre P. (1992). – Development and deliberate release of a vaccinia-rabies recombinant virus for oral vaccination of foxes against rabies. *In Recombinant poxviruses* (G.L. Smith & M. Binns, éd.). CRC Press, Boca Raton, Floride, 163–206.
70. Brochier B., Dechamps P., Costy F., Hallet L., Leuros J., Villers M., Péharpré D., Mosselmans F., Beier R., Lecomte L., Mullier P., Roland H., Bausuin B., Kervyn T., Renders C., Escutenaire S. & Pastoret P.-P. (2001). – Élimination de la rage en Belgique par la vaccination du renard roux (*Vulpes vulpes*). *Ann. Méd. vét.*, **145**, 293–305.