



Jakob Zinsstag, Esther Schelling, David Waltner-Toews, Maxine A. Whittaker et Marcel Tanner (dir.)

One health, une seule santé Théorie et pratique des approches intégrées de la santé

Éditions Quæ

Chapitre 16 - Lutte intégrée contre la rage

Monique Léchenne, Mary Elizabeth Miranda et Jakob Zinsstag

Éditeur : Éditions Quæ
Lieu d'édition : Éditions Quæ
Année d'édition : 2020
Date de mise en ligne : 17 mai 2021
Collection : Synthèses
EAN électronique : 9782759233885



<http://books.openedition.org>

Référence électronique

LÉCHENNE, Monique ; MIRANDA, Mary Elizabeth ; et ZINSSTAG, Jakob. *Chapitre 16 - Lutte intégrée contre la rage* In : *One health, une seule santé : Théorie et pratique des approches intégrées de la santé* [en ligne]. Versailles : Éditions Quæ, 2020 (généralisé le 08 juin 2021). Disponible sur Internet : <<http://books.openedition.org/quæ/36160>>. ISBN : 9782759233885.

Chapitre 16

Lutte intégrée contre la rage

MONIQUE LÉCHENNE, MARY ELIZABETH MIRANDA ET JAKOB ZINSSTAG

» Introduction

La rage est une zoonose type qui touche l'ensemble des mammifères. Elle est généralement transmise de manière envahissante par le biais de la salive qui pénètre une morsure ; elle conduit à une encéphalite avec de graves symptômes distincts qui entraîne le décès. Depuis les toutes premières descriptions de cette maladie ancienne, les animaux, et en particulier les chiens, ont été reconnus comme la source et la cause de la rage chez les êtres humains (Rosset, 1985). À ce jour, la rage illustre parfaitement un problème One Health nécessitant une compréhension des liens entre l'homme et les animaux et une approche intégrée de la lutte contre les maladies.

En 1882, peu de temps avant la découverte du premier vaccin humain contre la rage, à l'aide d'expériences sur des lapins et des chiens, Louis Pasteur écrit dans sa troisième lettre à l'Académie des sciences²² :

« ... l'homme ne contractant jamais la rage qu'à la suite d'une morsure par un animal enragé, il suffira de trouver une méthode propre à s'opposer à la rage du chien pour préserver l'humanité du terrible fléau. »

Même si dans cette déclaration Pasteur simplifie l'épidémiologie de la rage en ignorant la rage sylvatique au sein d'espèces réservoirs de la faune sauvage et la transmission du lyssavirus par les chauves-souris, elle décrit l'essence même de la prévention de la rage chez l'homme. Aujourd'hui encore, le chien domestique est le principal vecteur de transmission de la rage à l'homme, ce mode de transmission représente 9 cas sur 10 à travers le monde. On estime à 7 millions le nombre de personnes par an qui entrent en contact avec un chien enragé (Knobel *et al.*, 2005) et qui doivent recevoir une prophylaxie post-exposition (PPE). Ce traitement est la seule mesure disponible pour prévenir l'apparition de la maladie, mais il est souvent hors de portée pour différentes raisons, y compris la méconnaissance du lieu où chercher de l'aide, le manque d'argent pour financer le traitement ou simplement l'absence du vaccin lui-même dans les installations de santé locales.

Malgré l'étude de différents protocoles, aucun traitement efficace de manière systématique n'existe contre l'encéphalite rabique et la maladie est presque toujours fatale (Jackson, 2013). Bien que la PPE soit hautement efficace en termes de prévention, plusieurs centaines de milliers de personnes à travers l'Afrique et l'Asie n'ont pas accès à une PPE rapide et adaptée. Par conséquent, on estime à au moins 55 000 le nombre de décès imputables à la rage chaque année, ce qui représente une sous-estimation des cas de rage par un facteur de 20 fois (Asie) à 160 fois (Afrique) (Knobel *et al.*, 2005).

La vaccination préventive constitue un moyen efficace de lutter contre la rage chez l'homme et chez les espèces réservoirs ; il existe en effet plusieurs vaccins disponibles

22. Troisième communication de L. Pasteur sur la rage, *Nouveaux faits pour servir à la connaissance de la rage*, 11 décembre 1882, lettre à l'Académie des sciences citée dans Rosset, 1985.

hautement immunogènes. La disponibilité de vaccins performants augmente la perspective d'une lutte efficace et d'une élimination de la rage, et plusieurs autres caractéristiques de la rage en font une maladie qui peut être éliminée (Klepac *et al.*, 2013). Le virus ne persiste pas dans l'environnement, aucun porteur sain n'a été identifié, et la période de contagion dure seulement quelques jours jusqu'au décès quasi-systématique de l'hôte (Warrell and Warrell, 2004). Par ailleurs, le taux de reproduction de base (R0) de la transmission de la rage canine est systématiquement inférieur à 2, quelle que soit la densité canine et le paramètre démographique (Hampson *et al.*, 2009 ; Morters *et al.*, 2013), ce qui suggère que l'élimination doit être possible sur le plan épidémiologique. Cette hypothèse est soutenue par des preuves empiriques démontrant que la réussite de l'élimination de la rage canine en Europe (Aikimbayev *et al.*, 2014), en Amérique du Nord et plus récemment en Amérique latine, où les cas de rage chez l'homme et chez les chiens ont diminué de façon considérable à la suite de campagnes de vaccination massive (Streicker *et al.*, 2010 ; Vigilato *et al.*, 2013).

La principale charge pour cette maladie se trouve désormais en Asie et en Afrique, où la rage continue à être négligée dans de nombreuses régions, et trop souvent son impact sur la santé publique est éclipsé par d'autres maladies prioritaires comme le VIH/Sida, la malaria et la grippe aviaire (Knobel *et al.*, 2005 ; Shwiff *et al.*, 2013). Cette situation symbolise les injustices en termes d'investissements de santé qui sont dirigés vers la prévention des zoonoses émergentes (perçues comme une menace pour les pays riches) par rapport à la prévention et à la lutte contre les zoonoses endémiques négligées (qui touchent principalement les communautés à faibles revenus) (De Balogh *et al.*, 2013 ; Zinsstag, 2013). Bien que le nombre de vies perdues et les coûts estimés (Shwiff *et al.*, 2013) peuvent être considérés comme étant moins convaincants que les autres priorités de santé publique, plusieurs études ont démontré la rentabilité de la lutte contre la rage canine afin de prévenir les décès humains imputables à cette maladie (Zinsstag *et al.*, 2011b ; Fitzpatrick *et al.*, 2014). Le taux de vaccination seuil d'une espèce réservoir nécessaire pour interrompre la transmission a été estimé à 70 % (Coleman and Dye, 1996). Pour la rage canine, les campagnes de vaccination ont atteint ce niveau avec succès (Kayali *et al.*, 2003 ; Kaare *et al.*, 2009), mais des difficultés demeurent pour ce qui est d'atteindre et de maintenir une couverture vaccinale suffisante dans certaines zones à faible revenu que ce soit en ville ou à la campagne, où les populations canines sont dynamiques et peu contrôlées. La conscience grandissante de l'importance de garantir l'intégralité des campagnes de vaccination au sein des communautés s'installe, afin de prévenir les absences de couverture qui peuvent mettre en péril les efforts en termes de lutte (Townsend *et al.*, 2013b). Pour la prévention de la rage chez l'homme, une faible accessibilité aux vaccins pré- et post-exposition reste un problème pour les communautés isolées et marginalisées (Warrell, 2003 ; Hampson *et al.*, 2011). Un des plus importants défis est également lié à la surveillance de la rage humaine et de la rage canine, qui est très faible voire inexistante dans de nombreuses régions d'Afrique et d'Asie (Banyard *et al.*, 2013 ; Nel, 2013).

Les obstacles décrits à la lutte contre la rage peuvent être surmontés grâce à une approche intégrée qui repose sur le concept 'One Medicine', qui se prolonge par l'approche One Health et par une meilleure compréhension systémique des systèmes écologiques (éco-santé) et sociaux (santé dans les systèmes socio-écologiques, SSSE ; Zinsstag *et al.*, 2011a). L'approche d'« équité-efficacité » qui en résulte vise une approche en faveur de la lutte contre la rage canine qui tient compte des groupes défavorisés afin de toucher l'ensemble de la population de manière équitable (chap. 12). Même lorsqu'un vaccin est hautement efficace, comme c'est le cas pour le vaccin contre la rage canine, l'utilisation

sur le terrain est souvent limitée par un certain nombre de facteurs de multiples manières. Par conséquent, l'efficacité d'une intervention, évaluée ici comme la proportion de chiens protégés de la transmission, peut être bien inférieure à l'efficacité biologique réelle du vaccin. L'efficacité d'un vaccin se définit notamment grâce à sa disponibilité, son accessibilité tant physique que financière (Zinsstag *et al.*, 2011b). Afin de mieux comprendre les déterminants de l'efficacité d'intervention, nous évoluons d'une approche 'One Medicine' vers une approche SSSE et discutons en détail de leur implication dans une élimination durable et rentable de la rage chez les animaux domestiques.

» Approche One Medicine

Il y a plus d'un siècle, Austin Peters, vétérinaire et contemporain de Louis Pasteur, a adressé les mots suivants au sujet de la lutte contre la rage à la Commission américaine sur le bétail (Peters, 1891) :

« Je formule simplement cette suggestion, ne serait-il pas plus pertinent de fusionner les questions relatives à la santé publique dans un unique bureau, ce comité s'acquitterait non seulement des missions de la présente Commission sur le bétail, mais agirait également dans une plus large mesure, en prenant en compte les maladies animales contagieuses et leur lien avec la santé publique, de même que la menace envers nos intérêts en termes de bétail. (...) Avant de pouvoir avoir un système de protection de la santé publique proche de la perfection, il sera nécessaire de classer les maladies contagieuses et infectieuses des animaux dans la même catégorie que celles liées à l'homme, et d'avoir les mêmes instances qui exercent une supervision des deux. »

Un tel système serait nettement préférable pour la surveillance de la rage. Des données fiables sur l'incidence de la rage humaine et animale, réunies dans une seule base de données partagée, améliorerait de manière significative la communication avec les dirigeants sur les différents niveaux nationaux et internationaux, de même qu'avec le grand public dans son ensemble (Lembo *et al.*, 2011 ; Banyard *et al.*, 2013 ; Meslin et Briggs, 2013 ; Taylor et Partenaires contre la rage, 2013). En réalité, même des systèmes de surveillance distincts fiables n'existent pas aujourd'hui que ce soit pour le secteur vétérinaire ou celui de la santé publique. Une base de données en ligne créée par l'OMS, le site internet Rabnet, a été interrompue en raison de signalements incohérents et d'une faible réponse (Nel, 2013). Dans de nombreux pays, la rage n'est même pas comptabilisée comme une maladie à déclaration obligatoire (Nel, 2013). Cette situation s'illustre mieux par le chiffre peu élevé des ressources financières allouées aux diagnostics de la rage et le très faible pourcentage des dépistages animaux effectués, par rapport au nombre de PPE (Townsend *et al.*, 2013a). Au Bhoutan, plus de 10 000 traitements à base de PPE ont été signalés entre 2001 et 2008. Au cours de la même période, seulement un peu plus de 200 animaux ont été dépistés par un laboratoire (Tenzin *et al.*, 2012), ce qui signifie que le statut infectieux de la source a été vérifiée pour moins de 2 % de l'ensemble des cas exposés. Le manque de connaissance sur la rage conduit à un sous-signalement des cas à la fois pour les animaux et pour les hommes, et peut également conduire à des erreurs de diagnostics chez l'homme, en effet la rage peut être confondue avec une autre infection encéphalite, telle que la malaria notamment (Mallewa *et al.*, 2007). Cela peut s'expliquer par le fait que le diagnostic différentiel de la rage n'est pris en compte que lorsque les symptômes typiques apparaissent, l'hydrophobie chez l'homme et le comportement agressif chez les animaux. Ainsi d'autres syndromes moins fréquents, par exemple la progression paralytique, peuvent ne pas être minutieusement étudiés en particulier dans des situations où il n'y a pas de morsure d'animal.

Une bonne surveillance n'est pas seulement un message important pour la communauté internationale de reconnaître la rage comme une tragédie de santé publique, mais c'est

également indispensable pour la lutte et en particulier les tentatives d'élimination (Klepac *et al.*, 2013). La capacité de diagnostic et la surveillance sont essentielles à la promotion des campagnes de vaccination et à la démonstration de l'efficacité des interventions. Pendant et après les campagnes de vaccination, la sensibilité de la surveillance doit considérablement augmenter afin de poursuivre la détection des cas une fois qu'ils deviennent rares (Klepac *et al.*, 2013 ; Townsend *et al.*, 2013a).

Une telle amélioration peut être obtenue grâce à une étroite communication entre le personnel des secteurs de la santé humaine et animale (Meslin et Briggs, 2013). L'avantage que présente le partage d'informations est clair : pour chaque cas de rage chez l'homme, il existe un cas de rage animale ; pour chaque cas de rage animale, il existe de possibles expositions humaines. À partir des informations relatives à la fréquence des morsures chez l'homme, le secteur vétérinaire peut tirer des conclusions sur la fréquence de la rage chez les animaux. À l'inverse, en partant d'un cas de rage animale, l'exposition humaine peut être retrouvée par le biais d'une approche de recherche de contact (Hampson *et al.*, 2009 ; Banyard *et al.*, 2013). Une telle méthode de recherche est en droite ligne avec le concept d'une surveillance qui repose sur le risque, ce qui est avantageux sur le plan économique pour les deux secteurs (Stark *et al.*, 2006). Sur l'île de Bohol aux Philippines, cette méthode de recherche des contacts a été mise en œuvre avec succès (Lapiz *et al.*, 2012).

Parce que l'un des signes répandus de la rage chez le chien est une agressivité inhabituelle, un chien infecté peut être à l'origine de plusieurs victimes. Le nombre moyen de victimes mordues par un animal enragé entre 2011 et 2014 était de 2,5, comme l'indiquent les informations enregistrées dans la base de données du laboratoire de lutte contre la rage situé à N'Djamena, au Tchad. Une étude rétrospective menée au Sénégal sur les cas de rage humaine a montré que pour chaque victime décédée à l'hôpital, il en existe quatre non signalées exposées à la même source initiale d'infection (Diop *et al.*, 2007).

Une étroite coopération entre les services de santé humaine et vétérinaire constitue vraisemblablement le plus grand atout puisqu'elle permet d'éviter l'administration inutile et coûteuse d'une PPE à la suite d'une morsure d'un animal inconnu et en raison d'une situation épidémiologique incertaine dans une région. Les exemples d'une surconsommation au vaccin sont fréquents et sont en partie la conséquence directe d'une mauvaise coopération, mais aussi le résultat d'une anxiété compréhensible liée aux conséquences d'une non-administration par erreur de la PPE. Au Bhoutan, toute une région a continué à administrer la PPE aux patients victimes d'une morsure malgré l'élimination de la rage dans cette région, parce que dans la partie sud du pays de nombreuses introductions de la rage se produisent encore en provenance de l'Inde. En raison de ces introductions, le Bhoutan n'a pas pu obtenir le statut de pays sans rage délivré par l'OMS (Tenzin *et al.*, 2011, 2012). De la même manière en Tunisie, en Thaïlande et au Sri Lanka, la demande pour une PPE a augmenté après les campagnes de vaccination des chiens, probablement en raison d'une meilleure connaissance de la rage, allant ainsi à l'encontre du résultat escompté (Mitmoonpitak *et al.*, 1998 ; Kumarapeli and Awerbuch-Friedlander, 2009 ; Touihri *et al.*, 2011).

Pour l'Inde, le docteur M.J. Mahendra a décrit le phénomène qui a grandi au sein de la population en même temps que la sensibilisation du grand public, qu'il a appelé la « phobie de l'hydrophobie », et Cleaveland *et al.* (2006) ont trouvé qu'en Tanzanie la rage faisait plus peur que la malaria, en dépit de sa fréquence moindre. En France, où le statut de pays sans rage est régulièrement menacé par des importations de chiens en

provenance de pays endémique, les avertissements diffusés par les médias d'une telle réintroduction augmentent la demande de PPE de même que celle de l'immunoglobuline antirabique (IGR) (Lardon *et al.*, 2010 ; Gautret *et al.*, 2011).

Gâcher des produits précieux, qui sont indispensables en cas d'exposition véritable, peut conduire à des pénuries comme celles rencontrées en Europe et aux États-Unis (Bourhy *et al.*, 2009). Dans les pays à faibles revenus, où les vaccins post-exposition sont rares et l'IGR quasi inexistante, chaque dose utilisée à mauvais escient peut potentiellement entraîner le décès d'une autre victime qui aurait été exposée à la rage. Clairement, il n'est pas éthique de refuser le traitement à ceux dont l'historique d'exposition n'est pas établi de manière certaine parce que les conséquences pourraient être très graves, mais cette incertitude pourrait dans de nombreux cas être évitée par une approche « One Medicine » et une étroite collaboration entre les médecins et les vétérinaires. Des questions simples sur les circonstances de la morsure ou de l'exposition potentielle (par exemple déterminer s'il s'agissait d'une attaque provoquée ou non), la localisation d'un animal agressif (en liberté ou en captivité), le statut de propriété (propriétaire connu ou non), la vaccination de l'animal et l'état de santé (symptômes observés de la rage) et, surtout, son sort (décédé ou disparu par opposition à vivant et bien portant) peuvent guider l'étape initiale de l'enquête. C'est uniquement lorsqu'un animal dispose d'un certificat d'immunisation valide et peut être clairement identifié, qu'il est possible de savoir avec certitude s'il a été correctement immunisé. Cependant, il est fréquent que ces informations ne soient pas disponibles. En Turquie, seuls 17 % des chiens suspects qui ont été examinés après une morsure disposaient d'un certificat de vaccination en cours de validité (Kilic *et al.*, 2006). L'enregistrement obligatoire des chiens faciliterait cette identification et diminuerait le nombre de PPE administrées en raison d'une incertitude quant au statut vaccinal. Lorsque le doute existe, les services vétérinaires peuvent observer et suivre les animaux responsables d'une morsure pendant 2 semaines. Si l'animal est toujours vivant au terme de cette période de temps, il n'existe pas de risque de rage et la PPE pour la victime correspondante peut être interrompue. Cette méthode simple mais qui repose sur des preuves concrètes est encore utilisée dans de nombreuses régions, en particulier lorsqu'il n'y a pas d'infrastructure de diagnostic (Mitmoonpitak *et al.*, 1998).

Afin d'éviter l'administration de PPE inutiles et coûteuses, après une morsure d'un animal non atteint de la rage, ou la non-détection d'un véritable cas de rage, chaque personne se présentant dans un établissement de santé pour soigner une morsure doit déclencher prendre contact avec les services vétérinaires pour signaler son cas. Ainsi, le statut vaccinal de l'animal ou le résultat des tests de dépistage, s'ils sont réalisés, peuvent être partagés et une enquête sur l'occurrence d'autres expositions (humaines ou animales) ou de cas supplémentaires dans la même région peut être entreprise simultanément.

Idealement, comme le suggérait Peters en 1891, un système de surveillance contre la rage One Health doit automatiquement impliquer une communication directe avec les secteurs de la santé publique et de la santé animale, ainsi que du personnel spécialisé formé qui est capable d'établir des diagnostics de la rage chez l'homme et le chien. Même si les infrastructures de santé destinées aux humains et aux animaux demeurent distinctes, de rares équipements et matériels pourraient potentiellement être partagés, comme les microscopes et les réfrigérateurs, ainsi que les ressources comme l'électricité dans le cadre de la surveillance et de la lutte contre la rage (Schelling *et al.*, 2005). Les économies réalisées à partir du partage de ces ressources ne doivent pas être sous-estimées

dans les pays en développement, où les infrastructures les plus rudimentaires peuvent être difficiles à trouver, en particulier pour les établissements publics.

Une récente étude en Tanzanie a montré que seul 1 % de l'ensemble des PPE sont administrées à des personnes ayant réellement été exposées : cela reste rentable (Hampson *et al.*, 2011). Des opposants pourraient avancer qu'il est donc inutile de s'embêter à mettre en place un système de surveillance commun, lorsque la prévention des cas humains peut être efficacement obtenue simplement grâce à une administration massive du traitement PPE largement disponible ? Un tel raisonnement néglige le fait que se concentrer sur la PPE humaine n'interrompt jamais la transmission. Finalement, seule une intervention au niveau de l'hôte réservoir peut conduire à une élimination de la rage canine, et cette approche sera plus rentable que la PPE (chap. 12). La prochaine étape vers la maîtrise durable devrait être un effort conjoint de la médecine humaine et de la médecine vétérinaire, afin d'améliorer la communication intersectorielle et la lutte contre la rage à la source animale. Les avantages détaillés d'une telle approche One Health sont exposés dans la section suivante.

» Approche One Health

Tandis que l'approche « One Medicine » présente une connotation clinique et curative, le terme One Health met en avant la valeur ajoutée de la mesure préventive qui consiste en une coopération renforcée entre la santé publique et la santé animale (chap. 2 et 5). Le seuil éprouvé et recommandé par l'OMS afin de mettre un terme à la transmission de la rage dans une population donnée est de 70 %, grâce au taux de reproduction généralement faible, proche de 1, quelle que soit la densité de population canine (Coleman et Dye, 1996 ; Hampson *et al.*, 2009). Dans les pays à faibles revenus, il est fréquent que cette couverture ne puisse être obtenue que grâce à la fourniture gratuite du vaccin (Durr *et al.*, 2008, 2009). Il est généralement recommandé de considérer l'absence de rage canine comme un intérêt public et que, de ce fait, dans un contexte de faible revenu, la vaccination des chiens contre la rage ne soit pas à la charge des propriétaires de chiens. Une analyse comparative du rapport coût-efficacité d'une vaccination massive des chiens par rapport à une PPE chez l'homme permet d'informer les autorités et les dirigeants qui envisagent la mise en place d'une vaccination massive des chiens contre la rage. Bien que les services vétérinaires gouvernementaux restent attachés aux mécanismes de recouvrements des coûts, il est peu probable que les frais recouvrables au cours d'une campagne de vaccination massive des chiens compensent les frais supplémentaires engagés (c'est-à-dire une personne supplémentaire qui s'occuperait de la trésorerie au cours des campagnes de vaccination). Il existe plusieurs raisons pour lesquelles le fait de faire payer un vaccin pourrait être contre-productif, par exemple, si le vaccin est refusé pour les chiens amenés par des enfants qui n'ont pas les moyens de payer pour la vaccination. Néanmoins, d'autres mécanismes peuvent exister pour le soutien des campagnes de vaccination par le biais des propriétaires de chiens, par exemple en facturant les frais d'enregistrement des chiens, tel que cela a été introduit avec succès aux Philippines, ou en établissant des régimes d'assurance communautaires.

L'OMS encourage la vaccination massive des chiens comme faisant partie d'une approche coût-efficacité pour la prévention de la rage et estime que lorsque la population canine est le seul moteur de l'épidémie, cette approche devient plus rentable que l'administration seule de la PPE après une période de 15 ans (Bogel et Meslin, 1990). De nombreuses campagnes de vaccination canine ont été entreprises au cours de ces dernières décennies ; elles ont contribué à la lutte contre la rage et sont à l'origine d'une diminution de la rage en Amérique latine et dans plusieurs régions en Afrique et en Asie

(Belotto *et al.*, 2005 ; Lucas *et al.*, 2008 ; Davlin et Vonville, 2012). Le rapport coût/efficacité de telles campagnes a occasionnellement été évaluée (Cleaveland *et al.*, 2006 ; Zinsstag *et al.*, 2009 ; Tenzin *et al.*, 2012). À N'Djaména, au Tchad, le coût de la vaccination canine par rapport à la PPE seule baisse même après 5 ans, pourvu qu'il n'y ait pas de réintroduction à la suite de l'élimination réussie (Zinsstag *et al.*, 2009 ; chap. 12). Une période de temps équivalente ayant permis d'obtenir un rapport coût-efficacité similaire a été signalée pour les campagnes de vaccination au Bhoutan (Tenzin *et al.*, 2012).

Cet avantage évident de la vaccination canine s'explique par les coûts très importants du vaccin PPE et de l'immunoglobuline pour l'homme. Le fait de vacciner les populations de chiens domestiques contre la rage permet de diminuer considérablement la nécessité du recours à la PPE, mais comme nous en avons parlé dans la section précédente, cela ne se produit pas de manière systématique. La figure 16.1 propose une projection des pires et des meilleurs scénarios en matière d'évolution de la demande du traitement PPE après une campagne de vaccination. La prise de conscience de la rage au cours des interventions est étroitement liée à une augmentation du nombre de PPE. Un contact plus étroit entre les médecines humaine et vétérinaire peut atténuer cet impact. En parallèle, les études visant à trouver de nouveaux vaccins moins coûteux et des schémas thérapeutiques exigeant des doses vaccinales plus petites et moins fréquentes, telles que l'administration intradermique récemment acceptée par l'OMS, doivent se poursuivre afin d'améliorer en permanence le rapport coût-efficacité de la PPE elle-même (Verma *et al.*, 2011 ; Warrell, 2012).

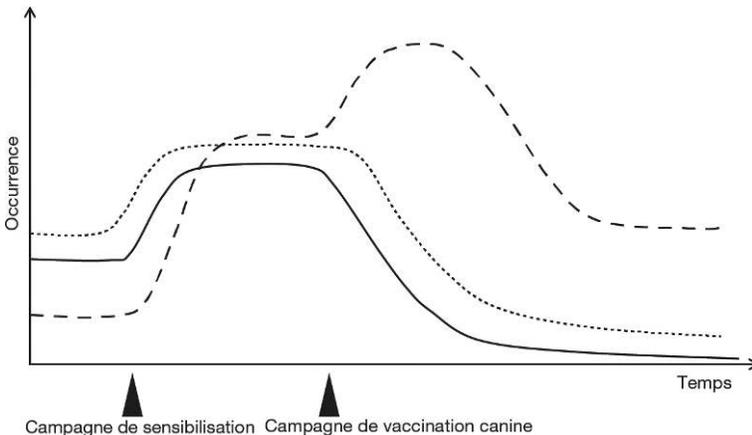


Figure 16.1. Scénarios relatifs à l'influence des campagnes de vaccination canine sur la demande de prophylaxie post-exposition (PPE) pour l'homme. Tendance relative à la fréquence de la rage (ligne continue) ; hausse possible de la PPE en raison d'une sensibilisation accrue à la rage (tirets) et déclin espéré de la PPE après la diminution du risque de rage (ligne pointillée).

Si une région a réussi à éradiquer la rage, il existe toujours le danger de la réintroduction tant que la maladie persiste dans d'autres régions. Même si des barrières naturelles empêchent le déplacement libre des chiens, le comportement humain peut conduire à une transmission de la maladie sur de longues distances (Talbi *et al.*, 2010). Dans le même discours cité plus haut, Austin Peters a également souligné la nécessité pour les autorités locales de faire appliquer la loi et de réprimer les épidémies de la maladie, mais il déploierait le fait que les autorités voisines ne coopéraient pas avec suffisamment d'efficacité (Peters, 1891) :

« ... l'été dernier, la ville de Framingham a donné l'ordre de museler tous les chiens qui vivent sur son territoire. Aujourd'hui la ville de Brookline a donné l'ordre de museler tous les chiens ou de les attacher pendant une période de soixante jours, alors que la plupart de nos villes et communes ne prennent pas de mesure à ce sujet ; mais il est incertain que des mesures aussi isolées et indépendantes puissent avoir une influence quelconque sur la prévalence de la maladie. »

Pour une élimination réussie de la rage, une concertation au niveau des mesures conjointes et des efforts communs sont nécessaires entre les différentes régions administratives d'un pays et même entre les pays. Malheureusement, le chien est dans une sorte de vide juridique dans les pays en développement. Le secteur vétérinaire se concentre sur la santé du bétail, et les animaux de compagnie sont ignorés en raison de leur absence de valeur économique, alors que la plupart des ministères de santé publique ne s'attaquent qu'aux aspects humains, étant rarement motivés (ou formés) pour s'occuper des difficultés rencontrées pour les autres espèces.

Dans le même temps, un simple calcul présente les avantages financiers des mesures à prendre à l'origine de la transmission rabique. Si un chien non vacciné contracte la rage et mord deux personnes, ces deux victimes doivent prendre trois à cinq doses, en fonction du traitement post-exposition appliqué. En cas de non-administration, de non-disponibilité ou de mauvaise administration du traitement, chaque victime a 20 % de chance de succomber à la rage (Shim *et al.*, 2009). À titre d'exemple concret, à N'Djaména, on explique à des propriétaires de chiens quel est l'avantage de la vaccination à l'aide de chiffres très explicites : ils ont le choix de dépenser l'équivalent de 5 USD pour faire vacciner leur chien maintenant ou de dépenser 100 USD par victime si leur chien est infecté par le virus de la rage et mords quelqu'un, ou de payer pour le décès d'une personne lorsqu'aucune PPE n'est administrée. Ce qui est évident dans cette micro-relation au cas par cas l'est également dans un contexte plus large au niveau macro-économique de la rage. Si l'on ne consacre pas d'argent à la prévention au début de l'infection, les dépenses que l'on doit faire plus tard pour les PPE de l'ensemble des victimes possibles sont considérablement plus importantes (fig. 16.2). Finalement, la perte des vies, en cas de ressources insuffisantes pour accéder à la PPE, coûtera 100 fois plus à l'économie d'un pays que l'investissement relatif à la vaccination canine. Des millions de dollars sont ainsi perdus à travers le monde. Exprimées en années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI), la rage comptabilise 1,74 million d'années de vie perdues, un chiffre qui tient compte du nombre de décès mais également du fait que la plupart des victimes sont des enfants, ce qui entraîne un potentiel perdu de dizaines de milliers d'années d'activité (Knobel *et al.*, 2005).

Une part importante de la charge économique pour un pays peut également correspondre à une perte de bétail due à la rage, en particulier en Asie où les nombres de cas les plus élevés sont signalés (Shwiff *et al.*, 2013). Cela fournit une raison supplémentaire pour prendre des mesures contre la rage canine. Dans certaines régions, par exemple au Botswana, les cas de rage chez le bétail sont les plus fréquents. Parce que les élevages sont situés sur des fermes à l'écart des zones habitées, on pense que ce sont les chacals plutôt que les chiens qui pourraient être les vecteurs de la transmission de la rage au bétail (Moagabo *et al.*, 2010). Ces réservoirs de maladie supplémentaire ne pourraient devenir apparents que dans la dernière phase de l'élimination de la maladie (Klepac *et al.*, 2013). D'autres sont déjà identifiés et peuvent compromettre les tentatives de contrôle de la rage en réinfectant à plusieurs reprises des populations d'animaux domestiques préalablement exemptes de la rage. La perspective écologique de la lutte contre la rage et le

problème des paramètres épidémiologiques complexes pour son éradication est abordé dans la section suivante.

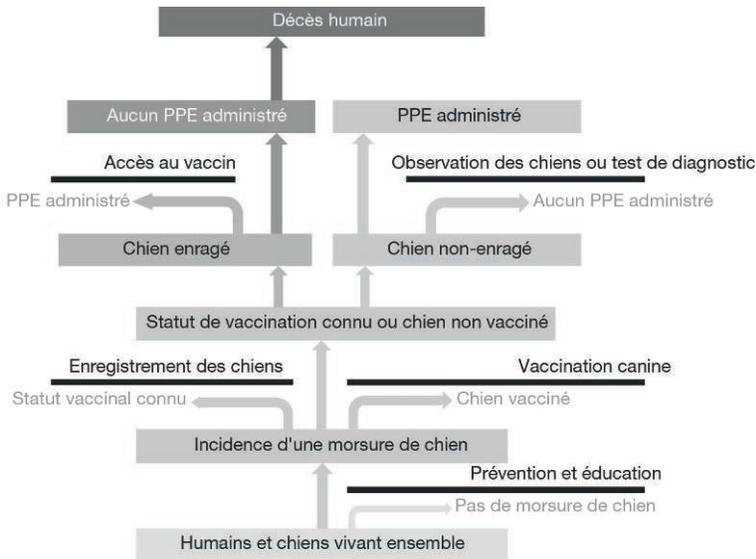


Figure 16.2. Évolution possible d'une morsure de chien vers une prophylaxie post-exposition (PPE) ou un décès humain. Les barres noires montrent les possibilités d'intervention afin d'éviter des conséquences et préjudices économiques.

» Approches écosystémiques de la santé

L'approche One Health se concentre sur une coopération plus étroite entre la santé humaine et la santé animale. Elle s'inscrit ainsi dans un concept plus large des approches écosystémiques de la santé (Zinsstag, 2012). Parce que la majorité des animaux domestiques sont vaccinés aux Amériques, les chauves-souris sont apparues comme la seconde source de rage chez l'homme (Belotto *et al.*, 2005). Cela est particulièrement vrai aux États-Unis, où la rage a été éliminée chez les animaux domestiques : l'épidémie s'est déplacée au sein de la faune sauvage comme les renards, les ratons laveurs et les sconses (Rupprecht *et al.*, 1995). Une source très précieuse d'informations pour établir les relations de fond dans l'épidémiologie de la rage dans une région donnée est l'étude moléculaire des souches virales identifiées. Grâce à cette méthode, il a été montré que la rage de la mangouste en Afrique australe forme un cycle indépendant (Nel *et al.*, 2005). La même fonction de réservoir est contestée pour le renard à oreilles de chauve-souris (Nel, 1993 ; Sabeta *et al.*, 2007). Ces exemples montrent que, dans certains environnements, la lutte contre la rage par le biais de la vaccination canine doit être complétée par la lutte contre la rage au sein des espèces réservoirs de faune sauvage (Muller *et al.*, 2012). Une communication étroite entre les biologistes et les vétérinaires spécialistes de la faune sauvage est nécessaire pour détecter ces changements et ces tendances.

Comme la rage conduit inévitablement au décès, les épidémies de la maladie dans les petites populations d'espèces vulnérables peuvent potentiellement conduire à leur extinction. Au cours des années 1980, les chiens domestiques ont été en toute probabilité responsables d'une épidémie de rage chez les chiens sauvages africains (*Lycaon pictus*) (Gascoyne *et al.*, 1993), répertoriée comme une espèce menacée de disparition. Les

épidémies répétées de rage chez le loup d'Abyssinie (*Canis simensis*) (Mebatsion *et al.*, 1992), une espèce de canidés distincte, endémique des plateaux d'Éthiopie, sont également attribuées aux chiens domestiques. Ces exemples montrent comment la rage et d'autres maladies transmises à partir d'une espèce avec de nombreux vecteurs comme les chiens domestiques peuvent avoir des conséquences désastreuses sur de petites populations menacées. Ce type d'extinction locale ou mondiale n'est pas seulement une perte irréversible pour la biodiversité, mais a également pour conséquence un déclassement des parcs nationaux et des sites de conservation touchés (chap. 4 et 21).

Par exemple, les sites de Serengeti et Ngorongoro sont des lieux où l'épidémie de la rage est entretenue par un réservoir domestique (Lembo *et al.*, 2008), où la vaccination canine peut avoir une grande efficacité sur la faune sauvage et les écosystèmes. Des campagnes de vaccination massives menées dans un cordon sanitaire autour du Parc national du Serengeti (Kaare *et al.*, 2009) ont permis l'élimination de la rage canine au sein de la faune pastorale et sauvage des zones protégées de l'écosystème, et ce, malgré la présence d'une population abondante et variée de faune sauvage (Lembo *et al.*, 2010). Bien que l'on ait mis l'accent sur l'importance d'atteindre des niveaux de couverture vaccinale suffisants, avec une couverture de 70 % considérée comme un seuil critique, des études récentes ont également mis en évidence l'importance d'une couverture « totale ». Même de petites zones de faible couverture, impliquant moins de 0,5 % de la population canine, pourraient avoir un impact significatif sur l'efficacité de la lutte contre la rage et le temps écoulé nécessaire à son élimination comme cela a été démontré pour Bali (Townsend *et al.*, 2013b).

► La santé dans les systèmes socio-écologiques

Enfin, l'idée One Health peut être étendue aux approches systémiques de santé et de bien-être connues comme la santé dans les systèmes socio-écologiques (SSSE) (Zinsstag *et al.*, 2011a). En plus des déterminants écologiques, les déterminants sociaux systémiques sont mis en évidence, comme le fonctionnement des systèmes de santé et, l'acteur probablement le plus important dans la lutte contre la rage, les propriétaires de chiens. En plus de l'accessibilité financière, d'autres déterminants critiques pour une campagne de vaccination canine réussie sont à prendre en compte : accessibilité, niveau de satisfaction, admissibilité et adhésion. Ces facteurs sont liés de multiples façons et reposent sur le contexte social et culturel. Le manque de compréhension de ces facteurs d'efficacité empêche les campagnes de vaccination massives d'atteindre une couverture suffisante (Matter *et al.*, 2000 ; Kaare *et al.*, 2009 ; Thomas *et al.*, 2013). Même lorsque les équipes de vaccination travaillent correctement et que la logistique est assurée, si l'accessibilité des lieux de vaccination est mauvaise, l'efficacité est faible. Polo *et al.* (2013) ont défini l'accessibilité dans ce contexte comme la somme des éléments suivants :

- l'offre (sites de vaccination) ;
- la demande (densité de la population canine) ;
- les barrières géographiques entre l'offre et la demande ;
- la prise de conscience des bienfaits de cette campagne par les gens.

Les trois premiers éléments sont étroitement liés : l'emplacement des lieux de vaccination doit être soigneusement choisi avec soin en fonction de la densité canine, déterminée par des études démographiques antérieures sur des chiens ou estimée sur la base de la densité humaine et du ratio chiens / homme de même qu'en fonction des distances et des barrières géographiques. Ces choix d'emplacements ne peuvent être optimisés qu'avec l'aide des géographes et des autochtones qui connaissent bien le contexte local. Dans certains cas particuliers, où il n'existe que quelques petites colonies éloignées les unes

des autres ou lorsque l'on a affaire à des populations itinérantes, des équipes de vaccination mobiles peuvent être un choix plus judicieux que des lieux de vaccination fixes fonctionnant au ralenti (Kaare *et al.*, 2009).

Les parties prenantes, y compris les propriétaires de chiens, les autorités municipales, le personnel de santé humaine et animale de la communauté, doivent être impliqués dans le processus de planification des interventions dès le début. L'investissement et la participation de la communauté font partie d'une approche trans-disciplinaire (Matter *et al.*, 2000 ; Catley et Leyland, 2001 ; Lapiz *et al.*, 2012 ; chap. 30). À Grenade, la volonté des propriétaires de venir faire vacciner leurs chiens était faible, parce que les gens avaient peur que leur animal ne soit infecté par des ectoparasites issus d'autres animaux (Thomas *et al.*, 2013). Dans ces cas-là, la vaccination contre la rage peut être associée à un traitement contre les parasites ou des mesures sanitaires, afin d'augmenter les avantages perçus de la participation (Catley et Leyland, 2001 ; Kaare *et al.*, 2009 ; Thomas *et al.*, 2013). Une autre raison de faible participation peut être une méconnaissance du vaccin lui-même (Belsare et Gompper, 2013). Par exemple, la peur qu'il puisse être à l'origine de la rage, d'un affaiblissement, d'un comportement agressif ou que le vaccin soit un poison (M. Léchenne, observation personnelle, Tchad). Une récente campagne de vaccination massive à N'Djaména a montré que la participation des propriétaires a visiblement affecté le coût par chien vacciné. Le coût par chien vacciné varie entre 0,6 USD et 130 USD par chien, si 300 chiens ou seulement un chien sont vaccinés en une journée.

Un autre aspect de l'efficacité est la bonne volonté du chien à se faire manipuler (planche 9). La relation homme-chien est déterminée par différents facteurs socio-culturels, avec des différences au niveau de la docilité des chiens observée en fonction des contextes religieux, différents au Tchad et en Tanzanie ; les chiens dans les communautés majoritairement musulmanes étaient plus difficiles à appréhender que les autres (Cleaveland *et al.*, 2003), alors qu'avec un environnement bouddhiste, il était possible d'appréhender même les chiens errants (Bogel et Joshi, 1990). Dans certains contextes, les chiens issus de foyers riches sont davantage susceptibles d'être vaccinés (Awoyomi *et al.*, 2008). La prise en compte des déterminants sociaux et écologiques fournit la clé à des approches efficaces et adaptées sur le plan local pour agir en faveur de l'élimination de la rage dans un contexte donné. Ces approches systémiques contribuent à une science de l'élimination de la rage canine (Zinsstag, 2013).

Les pratiques culturelles et le faible revenu peuvent conduire à une faible supervision des chiens dans les pays en développement. La majorité des habitants d'Afrique, par exemple, ne consacrent aucun budget à leurs chiens. Les chiens sont nourris avec les restes des repas et sont libres de partir en quête d'autres nourritures si cela ne leur suffit pas. On a souvent tendance à croire, à tort, que la majorité des chiens qui errent dans les rues des pays à faible revenu n'ont pas de propriétaire dans les pays à faible revenu. Cette fausse supposition entraîne une autre conclusion erronée qui voudrait que se débarrasser de ces chiens sans propriétaire reviendrait à se débarrasser de la rage. Malgré des preuves tangibles allant à l'encontre de l'abattage des chiens comme moyen de lutte contre la rage (Windyaningsih *et al.*, 2004 ; Morters *et al.*, 2013 ; Putra *et al.*, 2013), la pratique perdure. Il existe plusieurs raisons à l'échec de cette méthode. Entre autres, en raison de la peur de l'abattage, les propriétaires pourraient déplacer les chiens dans une zone où la rage n'est pas répandue ou rechercher un chien de remplacement dans une zone infestée par la rage et ainsi réintroduire la maladie (Davlin et Vonville, 2012). Mais un des effets indésirables les plus importants est que la lutte contre la rage est perçue de manière négative par la société, ce qui entraîne une absence de soutien de la communauté.

Pour faire face aux problèmes de sensibilisation, de faible motivation et de faible possibilité de manipulation des chiens, l'engagement communautaire participatif, l'information, l'éducation et la communication sont des éléments centraux d'une lutte efficace contre la rage. L'éducation peut permettre d'empêcher les morsures de chiens et l'exposition de l'homme à la rage. Il est possible d'apprendre dès le départ aux enfants, qui constituent le groupe le plus vulnérable face à l'exposition, à bien se comporter et à éviter les conflits avec des animaux (Mitmoonpitak *et al.*, 2000 ; Kilic *et al.*, 2006). En plus, en apprenant aux propriétaires de chien à être responsables, une population canine en meilleure santé et plus stable peut voir le jour : une population qui sera moins vulnérable face à la rage (Davlin et Vonville, 2012). Dans le cadre du programme d'élimination de la rage dans la province du Bohol, le ministère de l'Éducation est chargé d'intégrer dans les programmes des écoles élémentaires des cours sur la possession responsable d'un animal de compagnie, ainsi que sur la rage et sa prévention. Au cours du processus d'adaptation de 2 ans, des modules d'enseignement sur la rage ont été incorporés dans différentes matières, notamment les mathématiques, les sciences, la santé, les sciences sociales, l'anglais et le philippin. La clé de cette assimilation réussie a été l'implication et le dévouement des enseignants, des éducateurs et des fonctionnaires du ministère de l'Éducation de la province du Bohol et leur travail pour intégrer le programme sur la rage au manuel national type de l'enseignant (Lapiz *et al.*, 2012). Initialement, ont été organisées des tables rondes avec des enseignants, une planification intensive et des ateliers pour développer les plans de cours, ainsi que l'orientation et la formation des enseignants qui utilisaient l'outil. Un pré-test du premier plan de cours élaboré a été effectué pendant 6 mois dans une école communale de Corella. L'année scolaire suivante, le manuel de l'enseignant a été publié et distribué à l'ensemble des 982 écoles élémentaires publiques de la province, avec pour objectif que tous les enseignants puissent en avoir un exemplaire. L'orientation et la formation des enseignants ont été conduites par ceux qui avaient testé préalablement le programme au cours de l'année scolaire précédente. Le déploiement au niveau de la province pour 2009 a permis de toucher plus de 182 000 enfants âgés de 5 à 12 ans, ce qui représente environ 20 % de la population de la province. En plus de cet effort, une section de scouts anti-rage a été créée. Cette section était composée de garçons et de filles scouts ayant suivi avec succès un programme de formation relatif à la rage et à la responsabilité qui incombe aux propriétaires d'animaux de compagnie. Ils ont été engagés comme défenseurs de la cause et ont servi de modèles pour les autres enfants. Tout au long de l'année scolaire, des événements ludiques et éducatifs à destination des enfants ont également été proposés, par exemple des concours de confection d'affiche et des défilés d'animaux de compagnie pour célébrer le lien entre les enfants et les animaux de compagnie. La principale limite du programme est que l'intervention ne touche que les enfants scolarisés et exclue de fait ceux qui sont susceptibles de courir un plus grand risque d'exposition à des chiens enragés. Néanmoins, le volet éducatif d'une approche One Health complète est important pour la viabilité à long terme du programme, puisque les enfants continuent à être mieux informés et constituent une source d'informations précises sur la maladie, sa prévention et la possession responsable d'animaux de compagnie.

» Conclusion

Les approches intégrées de la lutte contre la rage qui reposent sur une pensée One Health présentent des avantages évidents pour l'élimination de maladie. Par exemple, le contrôle intégré de la rage canine et de l'exposition humaine, grâce à une coopération plus étroite entre la santé publique et la santé animale, augmente la sensibilité de la lutte et permet

d'éviter une surutilisation ou une utilisation inutile des traitements à base de PPE. Les approches One Health fournissent davantage de preuves en faveur de :

1. l'élimination de la rage canine par une vaccination massive assurant une forte couverture, qui ne peut pas être obtenue par l'abattage des chiens ou la seule prévention humaine ;
2. un rapport coût-efficacité de la vaccination massive des chiens associée à des traitements à base de PPE par opposition à des traitements à base de PPE seuls, après 5 à 15 ans, et l'interruption de la transmission de la rage canine ;
3. l'importance de comprendre l'écologie de la rage et l'engagement de la communauté, pour le développement de campagnes de vaccination massive efficace et équitable sur le plan local.

Pour atteindre l'objectif d'élimination de la rage d'ici à 2025, fixé par l'Alliance mondiale pour la lutte contre la rage (GARC) (Lembo *et al.*, 2011), nous devons aller au-delà d'une médecine vétérinaire et humaine et inclure également la biologie, les sciences culturelles, la sociologie et la géographie. Certains peuvent dire que l'objectif d'élimination est encore lointain, mais il y a plus de 100 ans dans sa lettre à l'Académie des sciences, Pasteur poursuivait le texte cité ci-dessus au sujet de la lutte contre la rage :

« Ce but est encore éloigné, mais, en présence des faits qui précèdent, n'est-il pas permis d'espérer que les efforts de la science actuelle l'atteindront un jour ? »

» Remerciements

Nous tenons à remercier chaleureusement Sarah Cleaveland pour ses critiques et ses contributions à ce chapitre.

» Références

- Aikimbayev A., Briggs D., Coltan G., Dodet B., Farahtaj F., Imnadze P., Korejwo J., Moiseieva A., Tordo N., Usluer G., Vodopija R., Vranjes N., 2014. Fighting rabies in Eastern Europe, the Middle East and Central Asia - Experts call for a regional initiative for rabies elimination. *Zoonoses and Public Health*, 61(3), 219-226.
- Awoyomi O., Adeyemi I., Awoyomi F., 2008. Socioeconomic factors associated with non-vaccination of dogs against rabies in Ibadan, Nigeria. *Nigerian Veterinary Journal*, 28, 59-63.
- Banyard A.C., Horton D.L., Freuling C., Muller T., Fooks A.R., 2013. Control and prevention of canine rabies: the need for building laboratory-based surveillance capacity. *Antiviral Research*, 98, 357-364.
- Belotto A., Leanes L., Schneider M., Tamayo H., Correa E., 2005. Overview of rabies in the Americas. *Virus Research*, 111, 5-12.
- Belsare A.V., Gompper M.E., 2013. Assessing demographic and epidemiologic parameters of rural dog populations in India during mass vaccination campaigns. *Preventive Veterinary Medicine*, 111, 139-146.
- Bogel K., Joshi D.D., 1990. Accessibility of dog populations for rabies control in Kathmandu valley, Nepal. *Bulletin of the World Health Organization*, 68, 611-617.
- Bogel K., Meslin F.X., 1990. Economics of human and canine rabies elimination: guidelines for programme orientation. *Bulletin of the World Health Organization*, 68, 281-291.
- Bourhy H., Goudal M., Mailles A., Sadkowska-Todys M., Dacheux L., Zeller H., 2009. Is there a need for anti-rabies vaccine and immunoglobulins rationing in Europe? *Eurosurveillance*, 14.
- Catley A., Leyland T., 2001. Community participation and the delivery of veterinary services in Africa. *Preventive Veterinary Medicine*, 49, 95-113.

- Cleaveland S., Kaare M., Tiringa P., Mlengeya T., Barrat J., 2003. A dog rabies vaccination campaign in rural Africa: impact on the incidence of dog rabies and human dog-bite injuries. *Vaccine*, 21, 1965-1973.
- Cleaveland S., Kaare M., Knobel D., Laurenson M.K., 2006. Canine vaccination – providing broader benefits for disease control. *Veterinary Microbiology*, 117, 43-50.
- Coleman P.G., Dye C., 1996. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*, 14, 185-186.
- 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.
- De Balogh K., Halliday J., Lubroth J., 2013. Integrating the surveillance of animal health, foodborne pathogens and foodborne diseases in developing and in-transition countries. *Revue Scientifique et Technique*, 32, 539-548.
- Diop S.A., Manga N.M., Dia N.M., Ndour C.T., Seydi M., Soumare M., Diop B.M., Sow P.S., 2007. Le point sur la rage humaine au Sénégal de 1986 à 2005. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 37, 787-791.
- Durr S., Meltzer M.I., Mindekem R., Zinsstag J., 2008. Owner valuation of rabies vaccination of dogs, Chad. *Emerging Infectious Diseases*, 14, 1650-1652.
- Durr S., Mindekem R., Kaninga Y., Doumagoum Moto D., Meltzer M.I., Vounatsou P., Zinsstag J., 2009. Effectiveness of dog rabies vaccination programmes: comparison of owner-charged and free vaccination campaigns. *Epidemiology and Infection*, 137, 1558-1567.
- Fitzpatrick M.C., Hampson K., Cleaveland S., Mzimhiri I., Lankester F., Lembo T., Meyers L.A., Paltiel A.D., Galvani A.P., 2014. Cost-effectiveness of canine vaccination to prevent human rabies in rural Tanzania. *Annals of Internal Medicine*, 160, 91-100.
- 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 Journal of Veterinary Research*, 60, 415-420.
- Gautret P., Labreuil C., Seyni M., Delmont J., Parola P., Brouqui P., 2011. Effect of media warnings on rabies postexposure prophylaxis, France. *Emerging Infectious Diseases*, 17, 1131-1132.
- Hampson K., Dushoff J., Cleaveland S., Haydon D.T., Kaare M., Packer C., Dobson A., 2009. Transmission dynamics and prospects for the elimination of canine rabies. *PLoS Biol.*, 7, e53.
- Hampson K., Cleaveland S., Briggs D., 2011. Evaluation of cost-effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low-income countries. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5, e982.
- Jackson A.C., 2013. Current and future approaches to the therapy of human rabies. *Antiviral Research*, 99, 61-67.
- Kaare M., Lembo T., Hampson K., Ernest E., Estes A., Mentzel C., Cleaveland S., 2009. Rabies control in rural Africa: evaluating strategies for effective domestic dog vaccination. *Vaccine*, 27, 152-160.
- Kayali U., Mindekem R., Yemadji N., Vounatsou P., Kaninga Y., Ndoutamia A.G., Zinsstag J., 2003. Coverage of pilot parenteral vaccination campaign against canine rabies in N'Djamena, Chad. *Bulletin of the World Health Organization*, 81, 739-744.
- Kilic B., Unal B., Semin S., Konakci S.K., 2006. An important public health problem: rabies suspected bites and post-exposure prophylaxis in a health district in Turkey. *International Journal of Infectious Diseases*, 10, 248-254.
- Klepac P., Metcalf C.J.E., McLean A.R., Hampson K., 2013. Towards the endgame and beyond: complexities and challenges for the elimination of infectious diseases. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368.
- Knobel D.L., Cleaveland S., Coleman P.G., Fèvre E.M., Meltzer M.I., Miranda M.E., Shaw A., Zinsstag J., Meslin F.X., 2005. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World Health Organization*, 83, 360-368.
- Kumarapeli V., Awerbuch-Friedlander T., 2009. Human rabies focusing on dog ecology – A challenge to public health in Sri Lanka. *Acta Tropica*, 112, 33-37.

- Lapiz S.M., Miranda M.E., Garcia R.G., Daguro L.I., Paman M.D., Madrinan F.P., Rances P.A., Briggs D.J., 2012. Implementation of an intersectoral program to eliminate human and canine rabies: the Bohol Rabies Prevention and Elimination Project. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6, e1891.
- Lardon Z., Watier L., Brunet A., Bernede C., Goudal M., Dacheux L., Rotivel Y., Guillemot D., Bourhy H., 2010. Imported episodic rabies increases patient demand for and physician delivery of antirabies prophylaxis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4, e723.
- Lembo T., Hampson K., Haydon D.T., Craft M., Dobson A., Dushoff J., Ernest E., Hoare R., Kaare M., Mlengeya T., Mentzel C., Cleaveland S., 2008. Exploring reservoir dynamics: a case study of rabies in the Serengeti ecosystem. *Journal of Applied Ecology*, 45, 1246-1257.
- Lembo T., Hampson K., Kaare M.T., Ernest E., Knobel D., Kazwala R.R., Haydon D.T., Cleaveland S., 2010. The feasibility of canine rabies elimination in Africa: dispelling doubts with data. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4, e626.
- Lembo T., Atllan M., Bourhy H., Cleaveland S., Costa P., De Balogh K., Dodet B., Fooks A.R., Hiby E., Leanes F., Meslin F.X., Miranda M.E., Muller T., Nel L.H., Rupprecht C.E., Tordo N., Tumpey A., Wandeler A., Briggs D.J., 2011. Renewed global partnerships and redesigned roadmaps for rabies prevention and control. *Veterinary Medicine International*, 2011, 923149.
- Lucas C.H., Pino F.V., Baer G., Morales P.K., Cedillo V.G., Blanco M.A., Avila M.H., 2008. Rabies control in Mexico. *Journal of Development Biology (Basel)*, 131, 167-175.
- Mallewa M., Fooks A.R., Banda D., Chikungwa P., Mankhambo L., Molyneux E., Molyneux M.E., Solomon T., 2007. Rabies encephalitis in malaria-endemic area, Malawi, Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 13, 136-139.
- Matter H.C., Wandeler A.I., Neuenschwander B.E., Harischandra L.P., Meslin F.X., 2000. Study of the dog population and the rabies control activities in the Mirigama area of Sri Lanka. *Acta Tropica*, 75, 95-108.
- Mebatsion T., Sillero-Zubiri C., Gottelli D., Cox J.H., 1992. Detection of rabies antibody by ELISA and RFFIT in unvaccinated dogs and in the endangered Simien jackal (*Canis simensis*) of Ethiopia. *Zentralblatt Veterinärmedizin*, B 39, 233-235.
- Meslin F.X., Briggs D.J., 2013. Eliminating canine rabies, the principal source of human infection: what will it take? *Antiviral Research*, 98, 291-296.
- Mitmoonpitak C., Tepsumethanon V., Wilde H., 1998. Rabies in Thailand. *Epidemiology and Infections*, 120, 165-169.
- Mitmoonpitak C., Tepsumethanon V., Raksaket S., Nayuthaya A.B., Wilde H., 2000. Dog-bite injuries at the Animal Bite Clinic of the Thai Red Cross Society in Bangkok. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 83, 1458-1462.
- Moagabo K.T., Monyame K.B., Baipoledi E.K., Letshwenyo M., Mapitse N., Hyera J.M.K., 2010. A retrospective longitudinal study of animal and human rabies in Botswana 1989-2006. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 76(4), 399.
- Morters M.K., Restif O., Hampson K., Cleaveland S., Wood J.L., Conlan A.J., 2013. Evidence-based control of canine rabies: a critical review of population density reduction. *Journal of Animal Ecology*, 82, 6-14.
- Muller T., Batza H.J., Freuling C., Kliemt A., Kliemt J., Heuser R., Schluter H., Selhorst T., Vos A., Mettenleiter T.C., 2012. Elimination of terrestrial rabies in Germany using oral vaccination of foxes. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*, 125, 178-190.
- Nel J.A., 1993. The bat-eared fox: a prime candidate for rabies vector? *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 60, 395-397.
- Nel L.H., 2013. Discrepancies in data reporting for rabies, Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 19, 529-533.
- Nel L.H., Sabeta C.T., Teichman B.V., Jaftha J.B., Rupprecht C.E., Bingham J., 2005. Mongoose rabies in southern Africa: a re-evaluation based on molecular epidemiology. *Virus Research*, 109, 165-173.

- Peters A., 1891. Rabies: its prevalence and suppression. *Journal of the Massachusetts Association of Boards of Health*, 1, 102-108.
- Polo G., Acosta C.M., Dias R.A., 2013. Spatial accessibility to vaccination sites in a campaign against rabies in Sao Paulo city, Brazil. *Preventive Veterinary Medicine*, 111, 10-16.
- Putra A.A., Hampson K., Girardi J., Hiby E., Knobel D., Mardiana I.W., Townsend S., Scott-Orr H., 2013. Response to a rabies epidemic, Bali, Indonesia, 2008-2011. *Emerging Infectious Diseases*, 19, 648-651.
- Rosset R., 1985. *Pasteur et la rage*. Informations techniques des Services Vétérinaires, ministère de l'Agriculture, Paris.
- Rupprecht C.E., Smith J.S., Fekadu M., Childs J.E., 1995. The ascension of wildlife rabies: a cause for public health concern or intervention? *Emerging Infectious Diseases*, 1, 107-114.
- Sabeta C.T., Mansfield K.L., Mcelhinney L.M., Fooks A.R., Nel L.H., 2007. Molecular epidemiology of rabies in bat-eared foxes (*Otocyon megalotis*) in South Africa. *Virus Research*, 129, 1-10.
- Schelling E., Wyss K., Chir M., Daugla D., Zinsstag J., 2005. Synergy between public health and veterinary services to deliver human and animal health interventions in rural low income settings. *British Medical Journal*, 331, 1264-1267.
- Shim E., Hampson K., Cleaveland S., Galvani A.P., 2009. Evaluating the cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis: a case study in Tanzania. *Vaccine*, 27, 7167-7172.
- Shwiff S., Hampson K., Anderson A., 2013. Potential economic benefits of eliminating canine rabies. *Antiviral Research*, 98, 352-356.
- Stark K.D., Regula G., Hernandez J., Knopf L., Fuchs K., Morris R.S., Davies P., 2006. Concepts for risk-based surveillance in the field of veterinary medicine and veterinary public health: review of current approaches. *BMC Health Services Research*, 6, 20.
- Streicker D.G., Turmelle A.S., Vonhof M.J., Kuzmin I.V., McCracken G.F., Rupprecht C.E., 2010. Host phylogeny constrains cross-species emergence and establishment of rabies virus in bats. *Science*, 329, 676-679.
- Talbi C., Lemey P., Suchard M.A., Abdelatif E., Elharrak M., Jalal N., Faouzi A., Echevarría J.E., Morón S.V., Rambaut A., 2010. Phylodynamics and human-mediated dispersal of a zoonotic virus. *PLoS Pathogens*, 6, e1001166.
- Taylor L., Partners for Rabies Prevention, 2013. Eliminating canine rabies: the role of public-private partnerships. *Antiviral Research*, 98, 314-318.
- Tenzin T., Dhand N.K., Ward M.P., 2011. Human rabies post exposure prophylaxis in Bhutan, 2005-2008: trends and risk factors. *Vaccine*, 29, 4094-4101.
- Tenzin T., Wangdi K., Ward M.P., 2012. Human and animal rabies prevention and control cost in Bhutan, 2001-2008: the cost-benefit of dog rabies elimination. *Vaccine*, 31, 260-270.
- Thomas D., Delgado A., Louison B., Lefrancois T., Shaw J., 2013. Examining dog owners' beliefs regarding rabies vaccination during government-funded vaccine clinics in Grenada to improve vaccine coverage rates. *Preventive Veterinary Medicine*, 110, 563-569.
- Touihri L., Zouaia I., Elhili K., Dellagi K., Bahloul C., 2011. Evaluation of mass vaccination campaign coverage against rabies in dogs in Tunisia. *Zoonoses and Public Health*, 58, 110-118.
- Townsend S.E., Lembo T., Cleaveland S., Meslin F.X., Miranda M.E., Putra A.a.G., Haydon D.T., Hampson K., 2013a. Surveillance guidelines for disease elimination: a case study of canine rabies. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 36, 249-261.
- Townsend S.E., Sumantra I.P., Pudjiatmoko, Bagus G.N., Brum E., Cleaveland S., Crafter S., Dewi A.P., Dharna D.M., Dushoff J., Girardi J., Gunata I.K., Hiby E.F., Kalalo C., Knobel D.L., Mardiana I.W., Putra A.A., Schoonman L., Scott-Orr H., Shand M., Sukanadi I.W., Suseno P.P., Haydon D.T., Hampson K., 2013b. Designing programs for eliminating canine rabies from islands: Bali, Indonesia as a case study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7, e2372.
- Verma R., Khanna P., Prinja S., Rajput M., 2011. Intra-dermal administration of rabies vaccines in developing countries: at an affordable cost. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 7, 792-794.

- Vigilato M.A., Cosivi O., Knobl T., Clavijo A., Silva H.M., 2013. Rabies update for Latin America and the Caribbean. *Emerging Infectious Diseases*, 19, 678-679.
- Warrell M.J., 2003. The challenge to provide affordable rabies post-exposure treatment. *Vaccine*, 21, 706-709.
- Warrell M.J., 2012. Intradermal rabies vaccination: the evolution and future of pre- and post-exposure prophylaxis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 351, 139-157.
- Warrell M.J., Warrell D.A., 2004. Rabies and other lyssavirus diseases. *The Lancet*, 363, 959-969.
- Windyaningsih C., Wilde H., Meslin F.X., Suroso T., Widarso H.S., 2004. The rabies epidemic on Flores Island, Indonesia (1998-2003). *Journal of the Medical Association of Thailand*, 87, 1389-1393.
- Zinsstag J., 2012. Convergence of Ecohealth and One Health. *EcoHealth*, 9(4), 371-373.
- Zinsstag J., 2013. Towards a science of rabies elimination. *Infectious Diseases of Poverty*, 2, 22.
- Zinsstag J., Durr S., Penny M.A., Mindekem R., Roth F., Menendez Gonzalez S., Naissengar S., Hattendorf J., 2009. Transmission dynamics and economics of rabies control in dogs and humans in an African city. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 106, 14996-15001.
- Zinsstag J., Bonfoh B., Cissé G., Nguyen-Viet H., Silué B., N'guessan T.S., Weibel D., Schertenleib R., Obrist B., Tanner M., 2011a. Towards equity effectiveness in health interventions. In: *Research for Sustainable Development: Foundations, Experiences, and Perspectives* (Weismann U., Hurni H., eds). Perspectives of the Swiss National Centre of Competence in Research (NCCR) North-South, Geographica Bernensis, Berne, Switzerland, 6, 623-640.
- Zinsstag J., Schelling E., Waltner-Toews D., Tanner M., 2011b. From 'one medicine' to 'one health' and systemic approaches to health and well-being. *Preventive Veterinary Medicine*, 101, 148-156.

