

Causes profondes/facteurs déterminants des maladies et comment les gérer : la rage chez les carnivores sauvages

Claude Sabetta, PhD

6 décembre 2022

Make today matter



UNIVERSITEIT VAN PRETORIA
UNIVERSITY OF PRETORIA
YUNIBESITHI YA PRETORIA

Faculty of
Veterinary Science

Fakulteit Veeartsenykunde
Lefapha la Diseanse tša Bongakadiriwa

La rage chez les carnivores sauvages – plan de la présentation

- Facteurs déterminants de la maladie chez les **carnivores sauvages**
- Diagnostic de la **rage**
- **Approches préventives**
 - Vaccins-appâts (vaccins vivants modifiés contre la rage et vaccins recombinants)
 - SAG-2
 - V-RG
 - Utilisation de vaccins inactivés
- **Exemples** d'espèces carnivores sauvages menacées (*Canis mesomelas*, *Lycaon pictus*, *Canis simensis*) et situations apparentées.
- **Preuves** de séroconversion (analyse de laboratoire)
- Remarques de conclusion

Facteurs déterminants de maladies zoonotiques – introduction

- L'émergence d'une **maladie zoonotique** est un processus **complexe** .
- Facteurs externes (**déterminants**) impliqués :
 - **assurer des conditions** qui permettent à un agent pathogène spécifique **de se multiplier** et de **s'adapter à une nouvelle niche**.
- Voici des exemples de facteurs déterminants :
 - Écologique (une **proximité croissante dans les paysages** naturels et ceux dominés par l'homme).
 - Politique (**déplacement de la population** en raison de conflits/catastrophes naturelles)
 - Économique (accroissement de l'urbanisation et des activités routières – **les activités humaines entraînent la propagation de maladies**)
- Les «**points chauds**» (*hot spots*) d'une maladie zoonotique - régions/zones où le risque d'un événement pathologique est le plus intense.
- L'émergence d'une maladie zoonotique se fait souvent par étapes (chaque étape peut avoir son propre facteur déterminant) : Virus de **Nipah**, **SRAS-COV19** (un très bon exemple récent).
 - Série initiale d' **événements de contagion** (chasse à la viande de brousse)
 - Suivi de petits foyers chez les humains (accroissement de **l'urbanisation et des activités humaines**)
 - Adaptation des agents pathogènes entraînant une **transmission interhumaine**

La rage chez les carnivores sauvages – introduction

- **Les agents pathogènes infectieux** qui proviennent d'**animaux sauvages** sont **importants** pour plusieurs raisons :
 - impacts sur la santé humaine
 - production agricole
 - les économies fondées sur la faune sauvage et
 - la conservation des espèces sauvages.
- Les maladies transmises par les chiens domestiques (par exemple, la rage et la maladie de Carré) menacent de nombreux canidés sauvages ;
 - Réceptivité partagée de nombreux **agents pathogènes**,
 - **Une proximité croissante** dans les paysages naturels et ceux dominés par l'homme.
- La rage est une cause fréquente d'éruptions de maladies chez les canidés en voie de disparition entraînant un déclin de la population :
 - Chacal à chabraque (*Canis mesomelas*)
 - Chiens sauvages africains (*Lycaon pictus*)
 - Loups d'Éthiopie (*Canis simensis*)
- La conservation des carnivores sauvages a été couronnée de succès grâce à la vaccination parentérale massive des chiens
 - Ngorongoro en Tanzanie

Diagnostic de la rage - le test par immunofluorescence directe

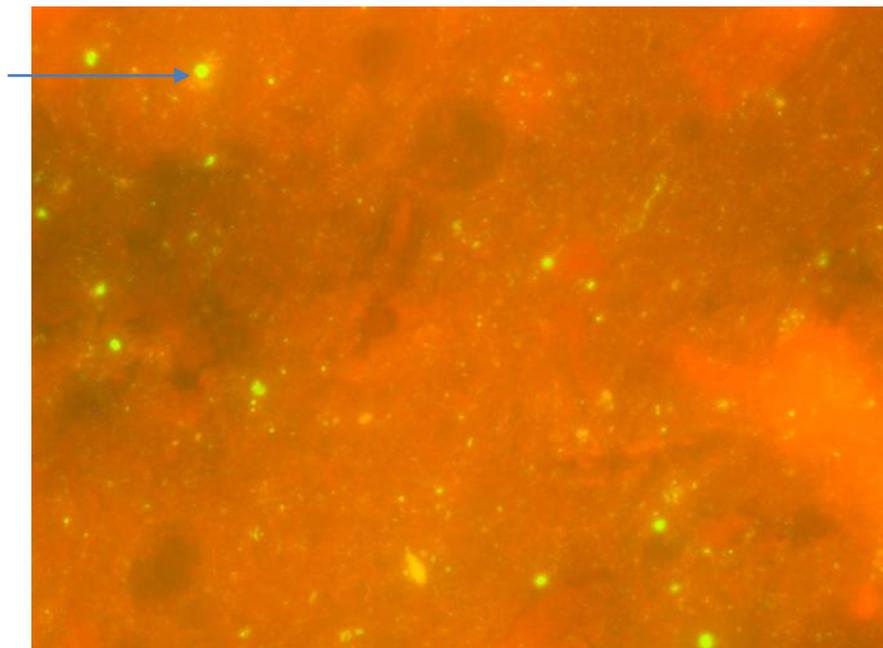
- La présence du virus de la rage (l'**antigène**) dans les tissus nerveux centraux (**moelle épinière, tissus cérébraux, glandes salivaires**) peut être démontrée (**post-mortem**) par une variété de **méthodes prescrites**:
 - Test par immunofluorescence directe (dFAT)
 - **Isothiocyanate de fluorescéine (FITC)-pAB**
 - Immunohistochimie
 - **anticorps polyclonal anti-RNP lyssavirus de lapin**
 - Test immunohistochimique rapide direct (dRIT)
 - Anticorps biotinylé
 - **Réaction en chaîne par polymérase (PCR)**
 - **Isolement des cultures tissulaires de la rage (suivie par le DFAT).**



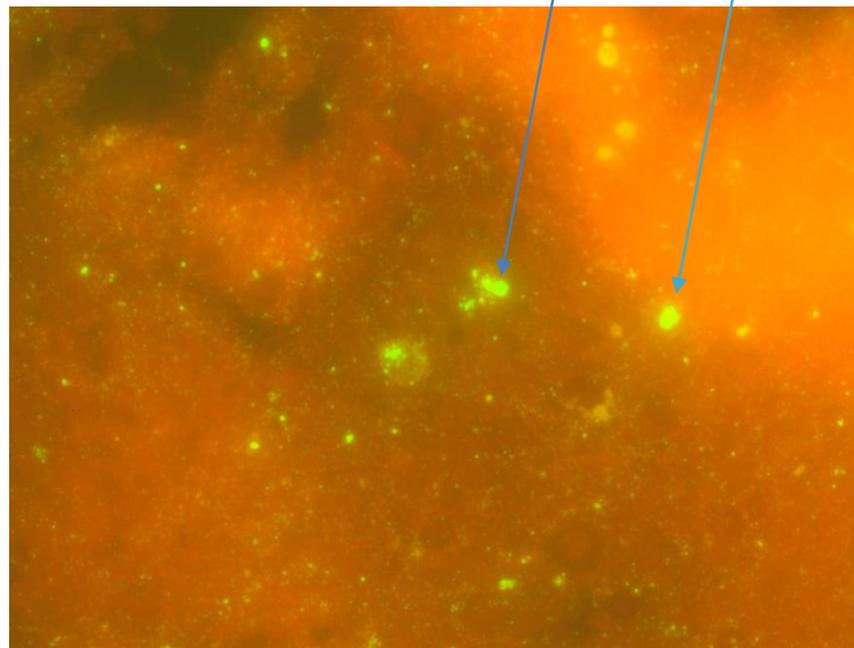
Fluorescence **UV** – dFAT
Microscopie optique – IHC

DSe [98%] et DSp [99%]

Diagnostic de la rage - le test par immunofluorescence directe

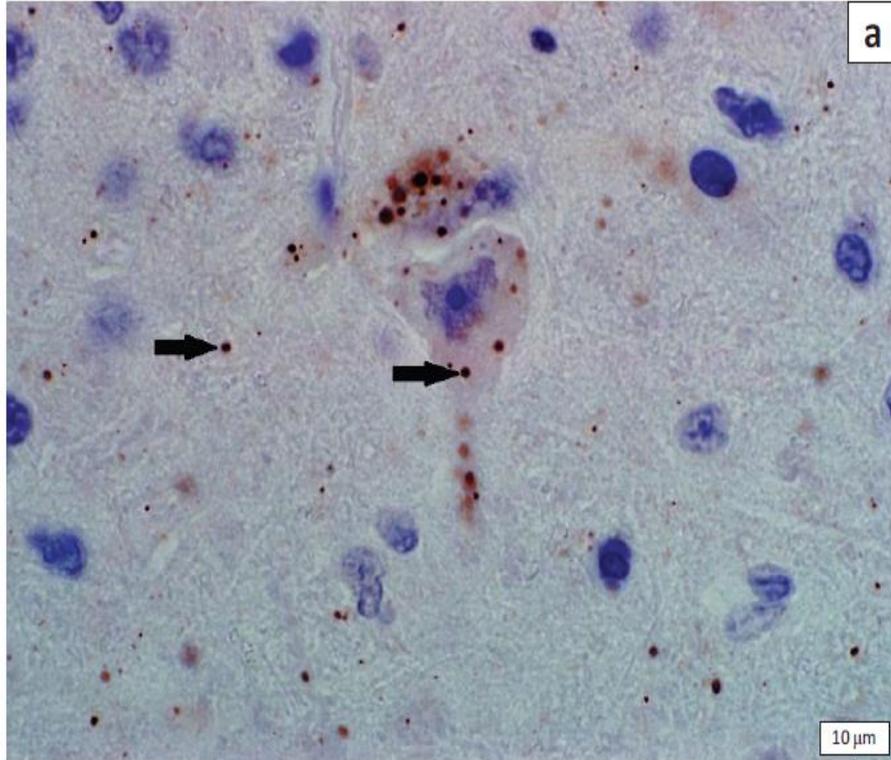


Aucun antécédent pour le premier cas
(Leeudoringstad, province du Nord-Ouest, Afrique du Sud).

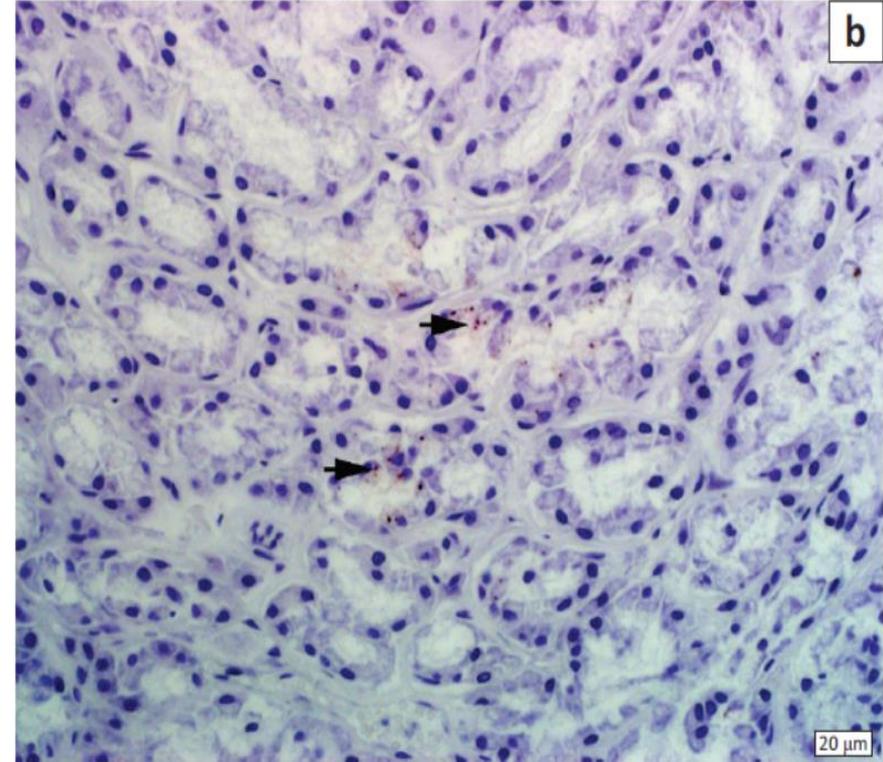


242/21 – s'est approché d'une voiture et à proximité des humains
(Hartebeeshoek, Gauteng, Afrique du Sud).

Échantillons fixés au formol peuvent être colorés en IMP



Hippocampe d'un chien sauvage (marquage immunohistochimique avec contre-coloration à l'hématoxyline, 1000X)



Glande salivaire de chien sauvage, grossissement 400X

Typage par anticorps monoclonaux pour différencier les espèces de *Lyssavirus*

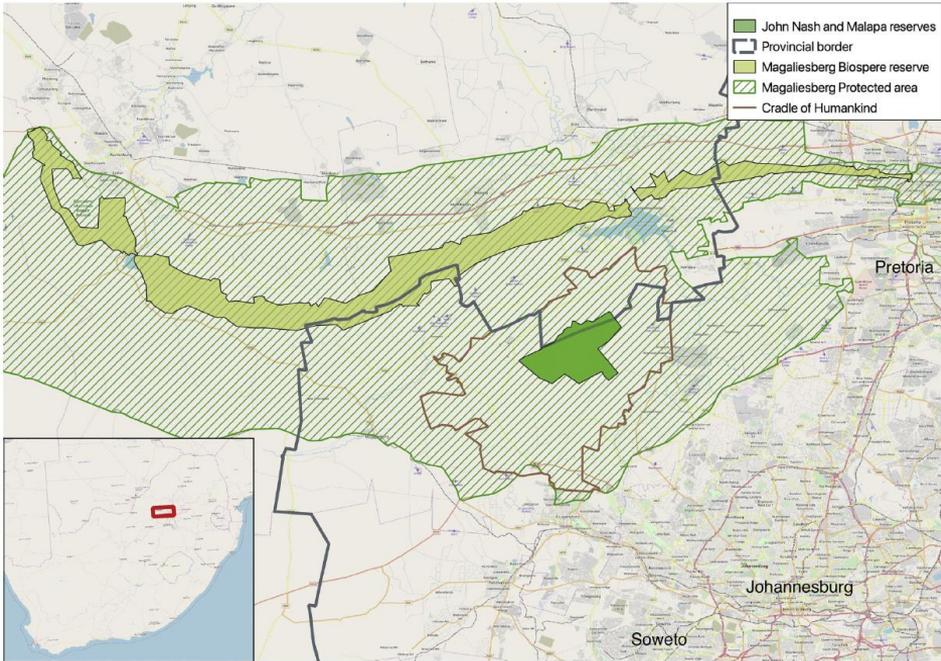
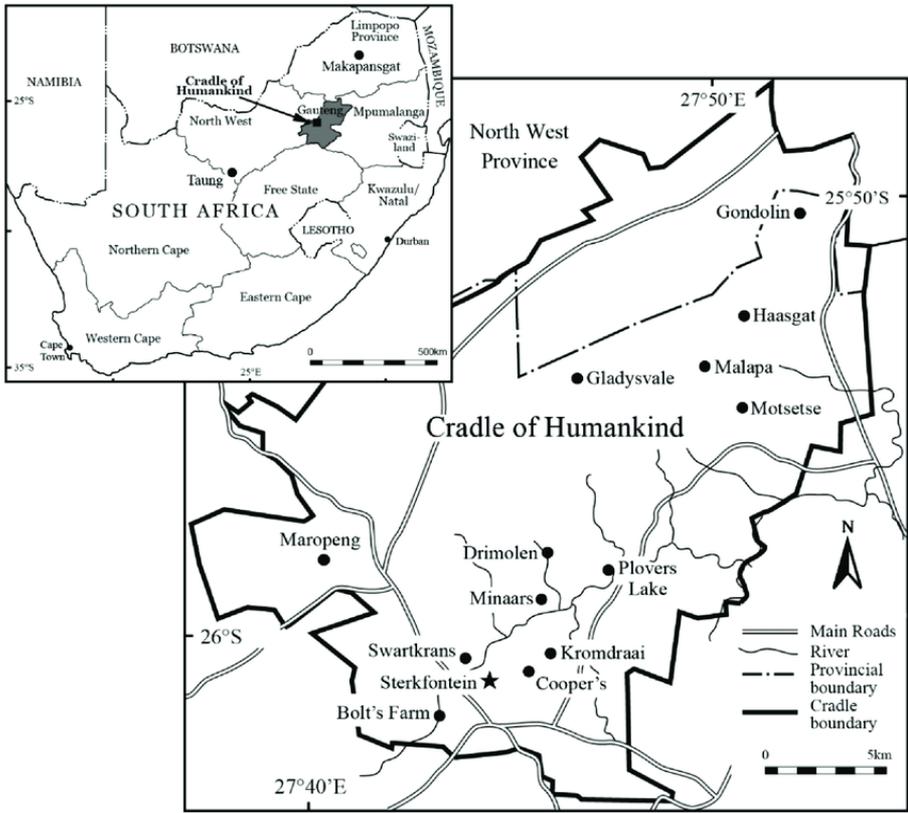
	Canid 1 rabies biotype	Canid 2 rabies biotype	Mongoose rabies virus	Lagos bat virus	Mokola virus	Duvenhage virus	jackal 83/16	Dog 286/15
1C5	-	-	-	-	-	-	-	-
26AB7	+++	+++	Var	-	-	-	+++	+++
26BE2	+++	+++	Var	-	-	-	+++	+++
32GD12	+++	-	Var	-	-	-	+++	+++
38HF2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
M612	-	-	-	+++	-	-	-	-
M837	-	-	-	-	-	+++	-	-
M850	-	-	Var	-	-	+++	-	-
M853	+++	+++	-	-	-	+++	+++	+++
M1001	--	-	-	-	+++	-	-	-
M1335	-	-	Var	-	var	-	-	-
M1386	-	-	+++	-	-	-	-	-
M1400	-	-	Var	-	-	-	-	-
M1407	++	++	Var	-	-	-	++	++
M1412	++	++	Var	-	-	-	++	++
M1494	-	-	Var	-	-	+++	-	-
	85.7%	14.3%					Canid	Canid

Note: Facilité d'échange des virus de la rage entre les carnivores domestiques et sauvages

Key: Var, Some isolates within the species react with the Mab and others do not; +++, Reactivity observed; -, No reactivity observed.

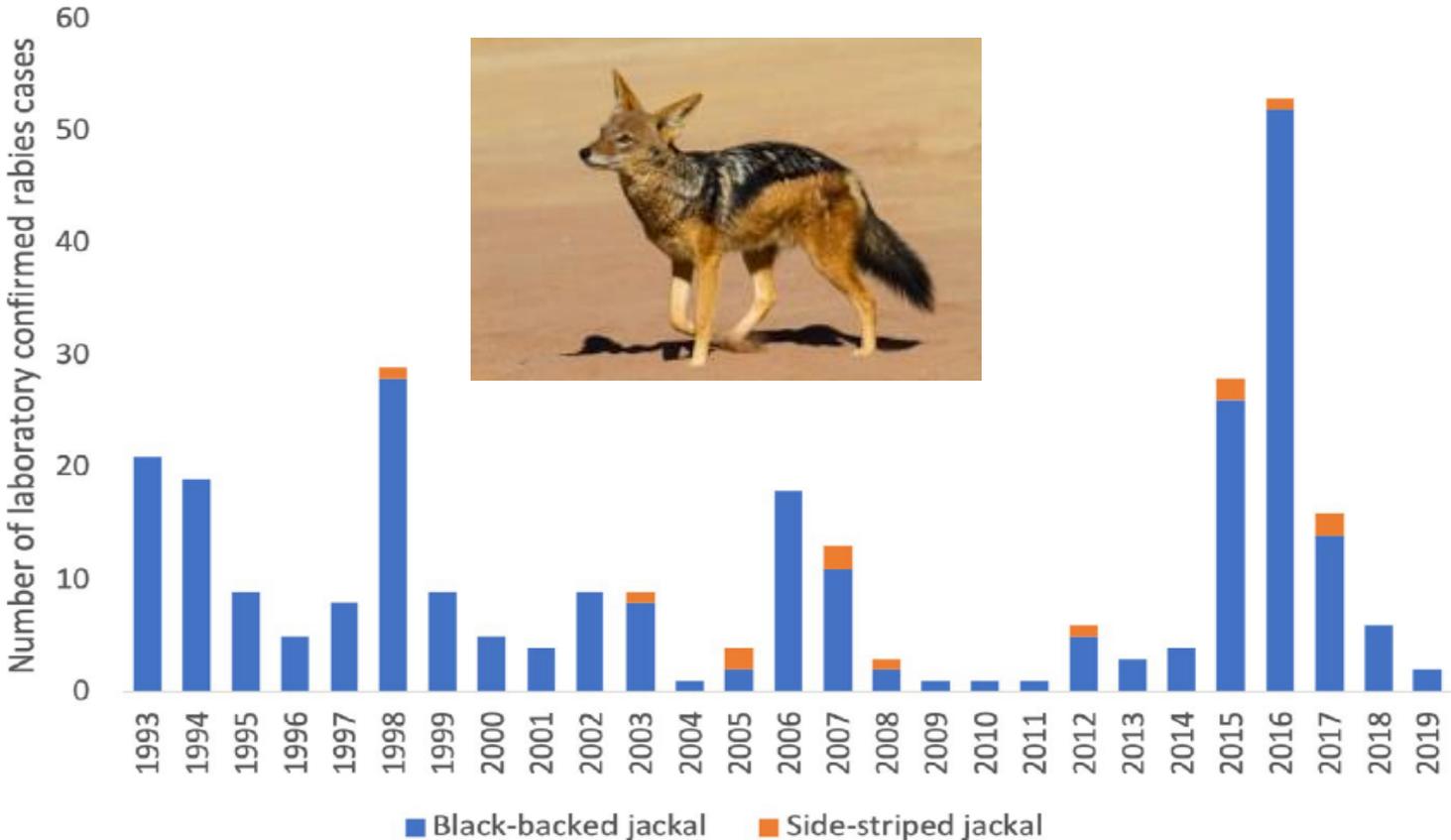
La rage chez les carnivores sauvages, 6 décembre 2022.

Foyer de rage chez les chacals à chabraque – zone du foyer.

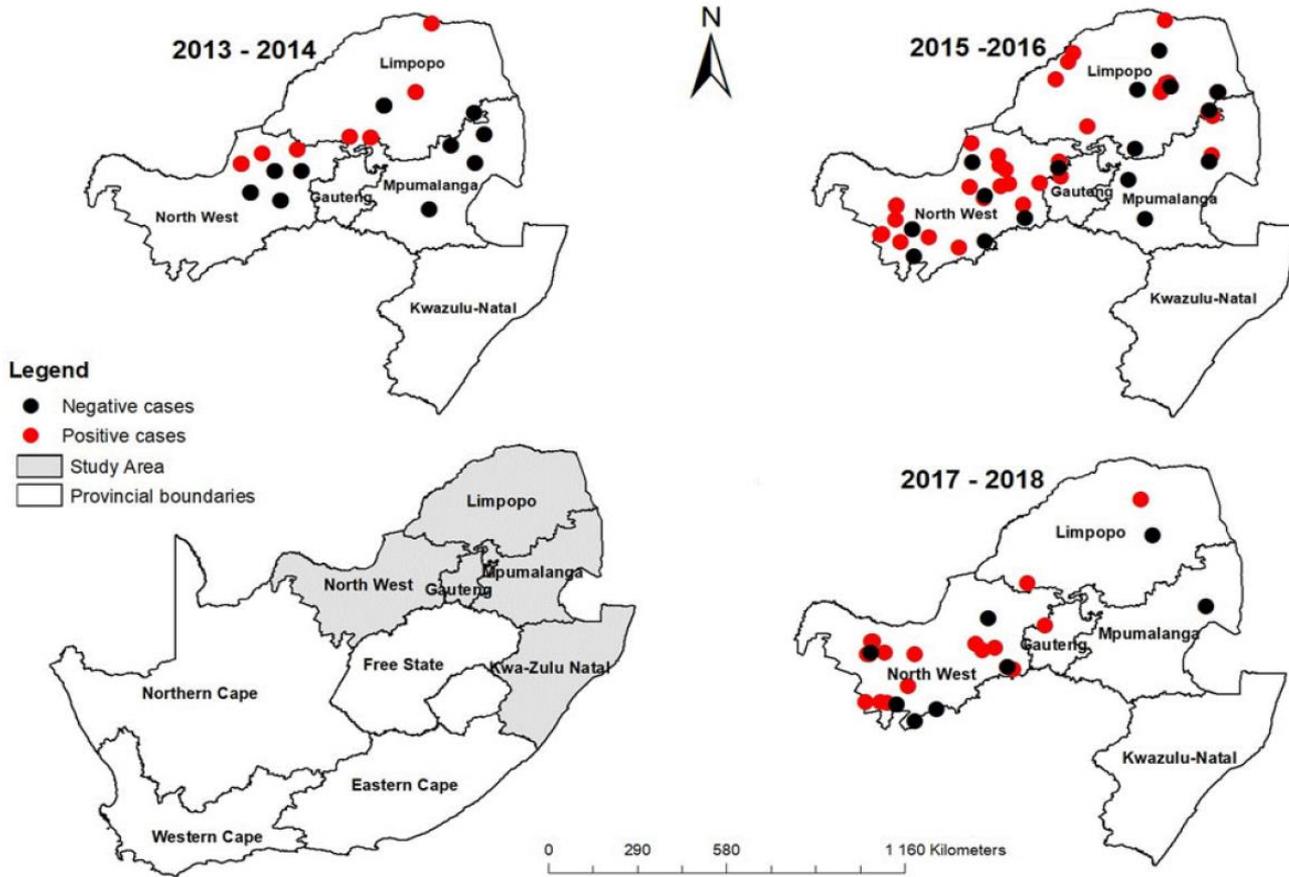


La rage chez les carnivores sauvages, 6 décembre 2022.

Exemple 1 - La rage chez les chacals à chabraque – analyses des tendances

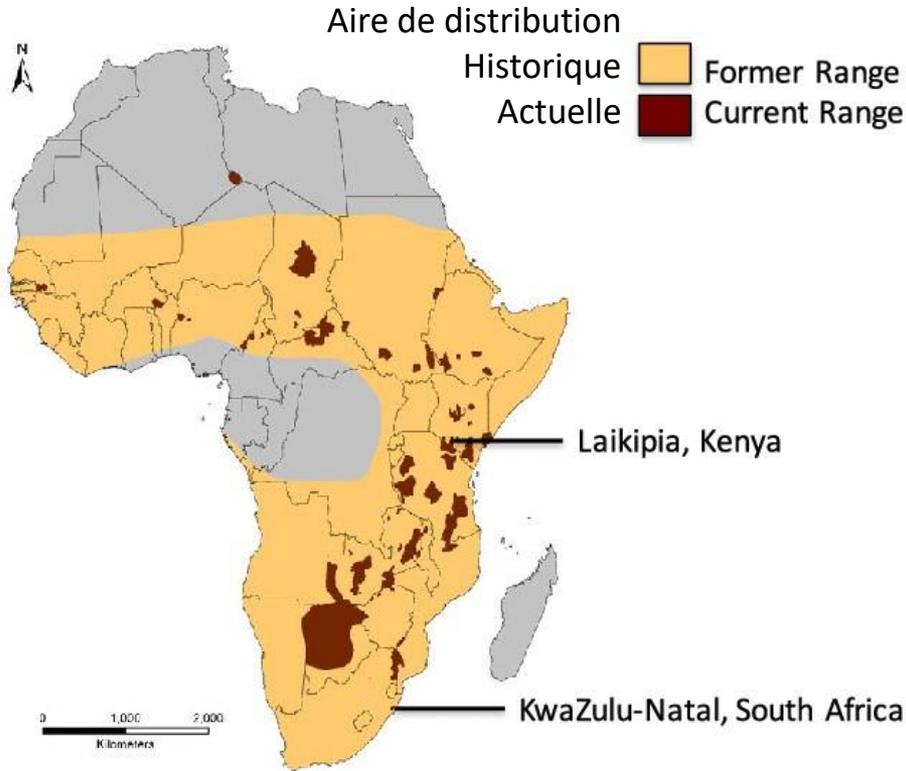


La rage chez les carnivores sauvages, 6 décembre 2022.



Traçage spatial de cas positifs de rage chez des chacals à chabraque confirmés entre 2013 et 2018. Données provenant de l'ARC-OVR, Onderstepoort, 2021.

Exemple 2 - La rage chez les chiens sauvages

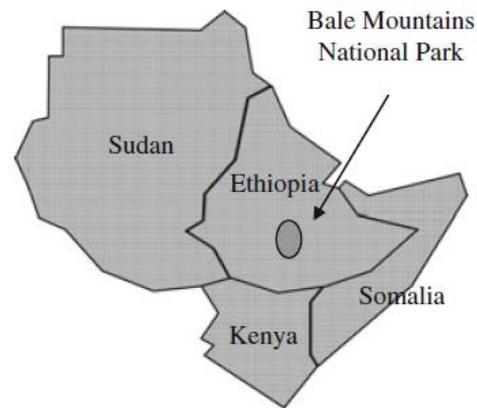


- Le chien sauvage africain est un canidé en voie de disparition (environ **6 600 individus**).
- Il s'agit de canidés **nomades, très sociaux** et qui forment des meutes pouvant compter jusqu'à 28 individus (**huit à douze**).
- Répartition géographique (voir carte) : zones non forestières éparses.
- La **rage** et la **maladie de Carré** ont été signalées comme des maladies qui entraînent une forte mortalité chez les chiens sauvages.



Exemple 3 - La rage chez les loups d'Éthiopie

- Les loups d'Éthiopie sont en voie de disparition, 366 individus dans 7 petites populations isolées.
- L'infection RABV est endémique dans les populations canines domestiques
- **1991/2 et 2003/4** – foyers de rage responsables du décès de 75% du nombre connu de loups (Parc National du Mont Balé)
- 2008 – quatre échantillons de cerveau provenant de carcasses de loups d'Éthiopie se sont révélés positifs pour une infection par le virus de la rage.
- La rage chez les loups d'Éthiopie résulte d'un **effet de contagion** des RABV endémiques chez les **chiens domestiques**

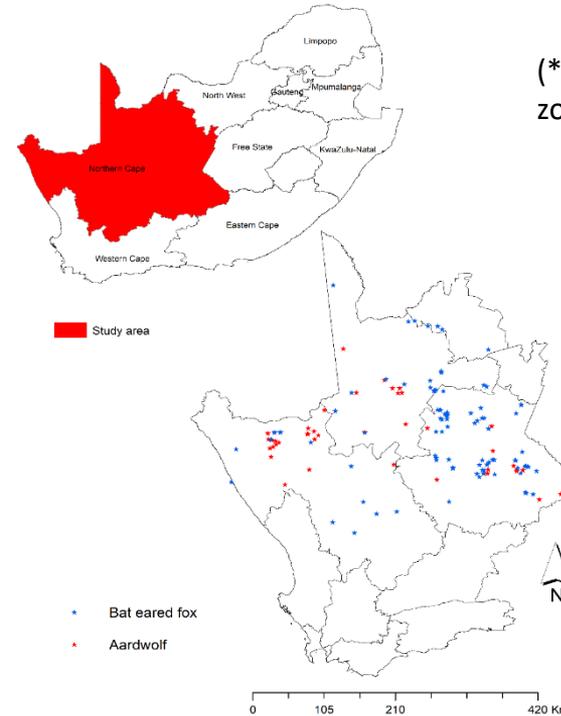
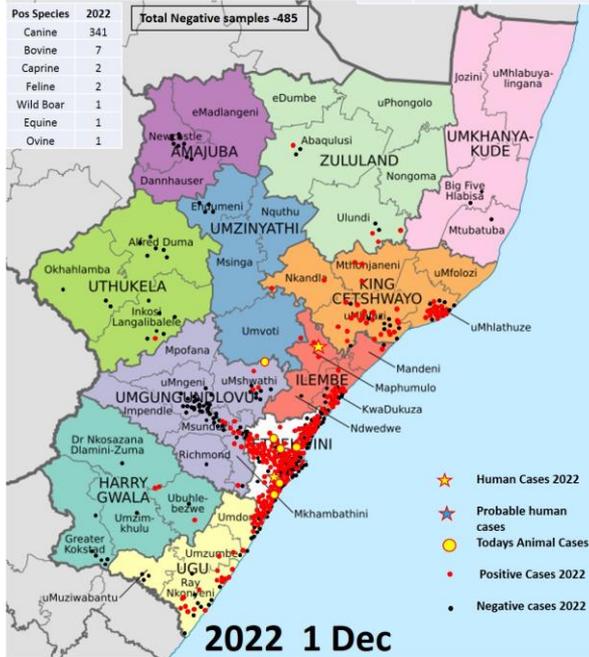


Facteurs déterminants de maladies zoonotiques – « hot-spots »* de la maladie

KwaZulu-Natal Rabies

1. Canine KwaMashu Ethekewini Metro
2. Canine Umhloboziwini Ethekewini Metro
3. Canine Illovo Ethekewini Metro
4. Canine Crestholmie Ethekewini Metro
5. Canine KwaDabeka Ethekewini Metro
6. Bovine Schroeders Umshwathi municipality Umgungundlovu district

Year	Animal	Human
2022	355	2
2021	323	6 Confirmed 3 Probable



La rage chez les carnivores sauvages, 6 décembre 2022.

Vaccination orale contre la rage (VOR) des chiens et des canidés sauvages

- SAG-2 (RABIGEN SAG-2) :
 - Vaccin contre la rage vivant atténué et modifié
 - Sélectionné à partir de la souche SAD-Bern
 - Mutation des acides aminés (processus en deux étapes)
 - Génétiquement stable et ne se propage pas *in vivo*.
- Le vaccin V-RG® (Raboral V-RG) :
 - Vaccin vecteur recombinant du virus de la vaccine exprimant le gène de la glycoprotéine RABV.
 - Utilisé avec succès chez les carnivores sauvages (**250 millions de doses** depuis 2007)
 - les renards roux en **Europe**, les mouffettes rayées (*Mephitis mephitis*),
 - les rats laveurs, les renards arctiques (*Vulpes lagopus*) et les renards gris (*Urocyon cinereoargenteus*) aux **États-Unis**, les renards roux et les chacals dorés (*Canis aureus*) en **Israël**.
 - 100% efficace chez le renard roux,
 - Génétiquement stable et sûr (en laboratoire et sur le terrain)
 - Stable dans l'environnement pour une période allant jusqu'à 3 semaines à des températures ambiantes comprises entre 8°C et 37°C.



VOR chez les chiens –

Formulation vaccinale liquide enfermée dans un sachet recouvert d'un appât attractif.

Types d'appâts (chacal à chabraque) (A-D):

A : Polymère de farine de poisson

B : Viande rouge

C : Tête et cou de poulet (**également utilisée pour vacciner les chiens sauvages**)

D : Sachet perforé confirmant la consommation

Appât à base de viande de chèvre (loups d'Éthiopie)

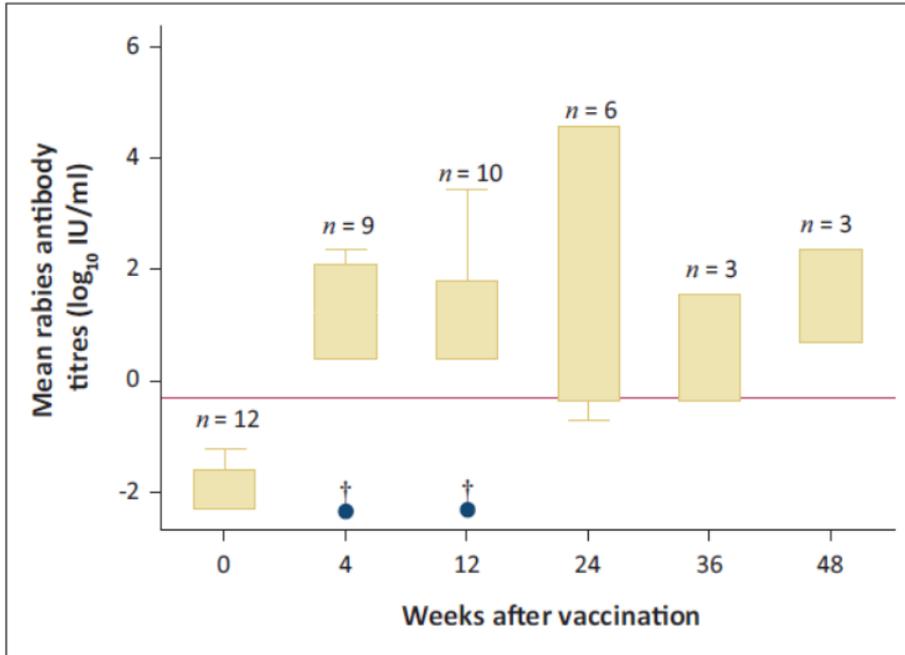
Consumption of three bait types by black-backed jackal and other species categories in a multi-site field study in South Africa.

Species	Number (%) of baits consumed			
	Fish polymer	Chicken head	Meat	Total
Jackal	8 (38%)	8 (38%)	5 (24%)	21
Other carnivore	13 (68%)	2 (11%)	4 (21%)	19
Herbivore	6 (60%)	0 (0%)	4 (40%)	10
Other	27 (49%)	7 (13%)	21 (38%)	55
Total	54 (51%)	17 (16%)	34 (32%)	105

Bait consumption in relation to time of day by different species categories in a multi-site field study in South Africa.

Species	Number (%) of baits consumed						
	Day		Night		Twilight		Total
Jackal	8	(38%)	6	(29%)	7	(33%)	21
Other carnivore	8	(42%)	9	(47%)	2	(11%)	19
Herbivore	6	(60%)	3	(30%)	1	(10%)	10
Other	52	(96%)	1	(2%)	1	(2%)	54
Total	74	(71%)	19	(18%)	11	(11%)	104

Réactions à la vaccination (chacals et chiens sauvages)



†, indicates two jackals that did not seroconvert at 4 and 12 weeks.

TABLE 2: Vaccination dates and serum neutralising antibody titres in the surviving wild dogs. Serum samples were taken at the same time as vaccine was given

Wild dog	Dates of vaccination	Serology	
		Day after first vaccination	Titre (iu/ml)
Male	October 1, 1997	0	ND
	October 22, 1997	21	1·15
	January 22, 1998	113	0·02
	March 17, 1998	167	1·91
Female 1	October 1, 1997	0	ND
	October 22, 1997	21	3·3
	January 22, 1998	113	0·29
	March 26, 1998	170	0·87
	July 26, 1998	292	0·5
Female 2	October 1, 1997	0	ND
	October 22, 1997	21	2·0
	March 17, 1998	167	0

ND Not done

La rage chez les loups d'Éthiopie



Type d'appât :

Du haut à gauche dans le sens de l'horloge:

- Appât disponible sur le marché (chien Rabigen-SAG2),
- Sachet placebo inséré dans les **intestins bouillis de chèvre**,
- Sachet placebo inséré dans un morceau de **viande de chèvre** et
- Sachet placebo inséré dans un rat des champs.

	Type of bait			
	Commercial (n = 86)	Intestine (n = 86)	Meat (n = 86)	Grass rat (n = 78)
<i>Ethiopian wolves</i>				
Approach (<20 m)	6	7	8	9
Indifferent	5	0	4	6
Sniff bait	1	5	0	1
Eat bait	0	2	4	2
<i>Domestic dogs</i>				
Approach (<20 m)	2	5	2	2
Indifferent	0	2	0	1
Sniff bait	1	0	0	0
Eat bait	1	3	2	1
<i>Raptors</i>				
Approach (<20 m)	1	2	3	2
Indifferent	1	0	0	1
Eat bait	0	2	3	1
Hours observing each bait type:	330.4	324.6	313.2	293.5

En guise de conclusion

- La rage chez les espèces carnivores sauvages [**chacals à chabraque, chiens sauvages et loups d'Éthiopie**] est le résultat d'un effet de contagion de RABV endémiques chez les chiens domestiques.
- L'élimination de la rage canine dépendra de l'élimination de la maladie chez les **populations canines**, mais aussi chez les populations **sylvatiques (synergistes)**.
- L'utilisation du vaccin inactivé (Rabisin) ou **VOR** (Raboral-G ou SAG-2) a suscité des réactions immunitaires humorales chez les espèces carnivores sauvages,
 - Cela pourrait être l'approche parfaite pour la conservation des carnivores sauvages gravement menacés.
- Cette présentation a fourni des exemples de la façon dont la VOR a réussi à éliminer la rage chez diverses espèces de carnivores.

Références et autres sources

- Whitby JE, Johnstone P, Sillero-Zubiri C. Rabies virus in the decomposed brain of an Ethiopian wolf detected by nested reverse transcriptase-polymerase chain reaction [Virus de la rage dans le cerveau décomposé d'un loup d'Éthiopie détecté par réaction de polymérisation en chaîne couplée à une transcription inverse]. *Journal of Wildlife Diseases*. 1997;33:912–5.
- 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. *Emerging infectious diseases* [La rage chez les loups d'Éthiopie. Maladies infectieuses émergentes], 10(12), 2214–2217. <https://doi.org/10.3201/eid1012.040080>
- Koepfel, K.N., Geertsma, P., Kuhn, B.F., Van Schalkwyk, O.L. & Thompson, P.N., 2022, 'Antibody response to Raboral VR-G oral rabies vaccine in captive and free-ranging black-backed jackals (*Canis mesomelas*) [Réaction des anticorps au vaccin oral contre la rage Raboral VR-G chez des chacals à chabraque (*Canis mesomelas*) en captivité et en liberté]', *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 89(1), a1975. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v89i1.1975>
- Malan, A.J.; Coetzer, A.; Sabet, C.T.; Nel, L.H. Epidemiological Interface of Sylvatic and Dog Rabies in the North West Province of South Africa [Interface épidémiologique entre la rage sylvatique et la rage canine dans la province du Nord-Ouest de l'Afrique du Sud]. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022, 7, 90. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7060090>
- Fitzpatrick MC, Hampson K, Cleaveland S, Meyers LA, Townsend JP, et al. (2012) Potential for Rabies Control through Dog Vaccination in Wildlife-Abundant Communities of Tanzania [Le potentiel de contrôle de la rage par la vaccination des chiens dans les communautés de Tanzanie où la faune sauvage est abondante.]. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6(8): e1796. doi:10.1371/journal.pntd.0001796.
- Koepfel, KN, van Schalkwyk, OL, Thompson, PN. Patterns of rabies cases in South Africa between 1993 and 2019, including the role of wildlife [Schémas des cas de rage en Afrique du Sud entre 1993 et 2019, y compris le rôle de la faune sauvage]. *Transbound Emerg Dis.* 2022; 69: 836– 848. <https://doi.org/10.1111/tbed.14080>.
- Canning, G et al. "Rabies outbreak in African Wild Dogs (*Lycaon pictus*) in the Tuli region, Botswana: Interventions and management mitigation recommendations [Foyer de rage chez les chiens sauvages africains (*Lycaon pictus*) dans la région de Tuli, au Botswana : Interventions et recommandations pour l'atténuation par la gestion]." *Journal for nature conservation* vol. 48 (2019): 71-76. doi:10.1016/j.jnc.2019.02.001.
- Hofmeyr, Markus & Hofmeyr, Declan & Nel, Louis & Bingham, Jonah. (2006). A second outbreak of rabies in African wild dogs (*Lycaon pictus*) in Madikwe Game Reserve, South Africa, demonstrating the efficacy of vaccination against natural rabies challenge [Un deuxième foyer de rage chez les chiens sauvages africains (*Lycaon pictus*) dans la réserve de Madikwe, en Afrique du Sud, démontrant le défi de l'efficacité de la vaccination contre la rage naturelle]. *Animal Conservation*. 7. 193 - 198. 10.1017/S1367943004001234.
- Knobel DL, Liebenberg A, Du Toit JT. Seroconversion in captive African wild dogs (*Lycaon pictus*) following administration of a chicken head bait/SAG-2 oral rabies vaccine combination [Séroconversion chez des chiens sauvages africains (*Lycaon pictus*) en captivité suite à l'administration d'une combinaison d'appât à tête de poulet/vaccin oral SAG-2 contre la rage]. *Onderstepoort J Vet Res.* 2003 Mar;70(1):73-7. PMID: 12825684.
- Bingham J, Kappeler A, Hill FW, King AA, Perry BD, Foggin CM. Efficacy of SAD (Berne) rabies vaccine given by the oral route in two species of jackal (*Canis mesomelas* and *Canis adustus*) [Efficacité du vaccin SAD (Berne) contre la rage administré par voie orale chez deux espèces de chacal (*Canis mesomelas* et *Canis adustus*)]. *J Wildl Dis.* 1995 Jul;31(3):416-9. doi: 10.7589/0090-3558-31.3.416. PMID: 8592368.
- Perry BD, Brooks R, Foggin CM, Bleakley J, Johnston DH, Hill FW. A baiting system suitable for the delivery of oral rabies vaccine to dog populations in Zimbabwe [Un système d'appâtage permettant d'administrer un vaccin oral contre la rage à des populations de chiens au Zimbabwe.]. *Vet Rec.* 1988 Jul 16;123(3):76-9. doi: 10.1136/vr.123.3.76. PMID: 3176260.
- Freuling CM, Hampson K, Selhorst T, Schröder R, Meslin FX, Mettenleiter TC, Müller T. The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future [L'élimination de la rage vulpine en Europe : déterminants de succès et leçons pour l'avenir]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013 Jun 24;368(1623):20120142. doi: 10.1098/rstb.2012.0142. PMID: 23798690; PMCID: PMC3720040.



UNIVERSITEIT VAN PRETORIA
UNIVERSITY OF PRETORIA
YUNIBESITHI YA PRETORIA

Onderstepoort Campus



UNIVERSITEIT VAN PRETORIA
UNIVERSITY OF PRETORIA
YUNIBESITHI YA PRETORIA

UNIVERSITY OF PRETORIA
FACULTY OF VETERINARY SCIENCE

Make today matter