

# DE NOUVEAUX OBSTACLES AU CONTRÔLE DE LA RAGE

## *NEW OBSTACLES TO THE CONTROL OF RABIES*

Par Hervé BOURHY <sup>(1)</sup>  
(communication présentée le 21 juin 2007)

### RÉSUMÉ

La rage est une encéphalite induite par des virus appartenant au genre *Lyssavirus* et son épidémiologie a changé durant ces dernières années. Alors que le contrôle et l'élimination de la rage des mammifères terrestres non volants ont été achevés dans les pays d'Europe de l'ouest, l'incidence de la rage augmente dans certaines régions du monde du fait de la faiblesse des mesures de santé publique mises en place. De plus, les *lyssavirus* ont la capacité, comme les autres virus dont le génome est constitué d'ARN, d'évoluer rapidement et de s'adapter à de nouvelles espèces animales. Ainsi de nombreux variants de *lyssavirus* ont été caractérisés récemment. Ces nouveaux variants font peser de nouveaux risques sur la santé publique et compliquent les stratégies d'élimination de la rage.

**Mots-clés :** rage, *lyssavirus*, évolution virale, épidémiologie.

### SUMMARY

*The epidemiology of rabies has changed over the past few years. Although the control and elimination of rabies among non-flying terrestrial mammals have been achieved in the countries of Western Europe, the incidence of rabies is rising in other regions of the world, due to inadequate public health measures. Furthermore, lyssaviruses, like all RNA viruses, are able to evolve rapidly and adapt to new animal species. Numerous lyssavirus variants have been characterised recently. These new variants pose new public health risks and hamper rabies elimination strategies.*

**Key words :** rabies, lyssavirus, virus evolution, epidemiology.

(1) Centre national de référence pour la rage, Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage, UPRE dynamique des *lyssavirus* et adaptation à l'hôte, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris cedex 15

## INTRODUCTION

La rage est une encéphalite létale. Elle est induite par des virus neurotropes appartenant au genre *Lyssavirus*. C'est une zoonose transmissible à l'homme par morsure, griffure, léchage sur plaie à partir d'un animal enragé, par projection de matière infectieuse sur les muqueuses ou par greffe de tissu issue de patient infecté (Warrell & Warrell, 2004). Le chien est le principal réservoir et vecteur de la rage chez l'homme. Chez l'homme, la prophylaxie de cette infection est actuellement basée sur la vaccination préventive des personnes exposées professionnellement et sur la vaccination après exposition des personnes éventuellement contaminées. La prophylaxie de la rage des animaux domestiques et sauvages est basée sur des mesures sanitaires et médicales. Les méthodes de prévention de la rage sont décrites dans rapports spécialisés de l'Organisation mondiale de la santé (OMS : <http://www.who.int/topics/rabies/en/>) et de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE : [http://www.oie.int/fr/normes/mcode/fr\\_chapitre\\_2.2.5.htm](http://www.oie.int/fr/normes/mcode/fr_chapitre_2.2.5.htm)) et sur les sites de l'Institut Pasteur de Paris (<http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/rage-index.html>; <http://www.pasteur.fr/recherche/unites/Dylah/>).

Ces dernières années, l'absence de contrôle de la rage dans de nombreuses régions du monde et l'identification de nouveaux variants de lyssavirus, circulant en particulier chez différentes espèces de chauves-souris, compliquent les perspectives de l'élimination de la rage et poussent à nous interroger sur les possibilités réelles d'élimination de cette infection. Dans cet article, nous présenterons les raisons de cette réémergence, en particulier celles liées à la faculté des lyssavirus à s'adapter à de nouvelles espèces animales.

## SUCCÈS ET FAIBLESSE DES MESURES DE SANTÉ PUBLIQUE

### La situation en Europe et en France

En 2007, la rage régresse en Europe du fait de la vaccination par voie orale des renards. Cependant, elle est toujours présente. Son incidence chez l'homme reste limitée (moins de cinq cas par an) par l'application stricte de mesures de prophylaxie (traitements antirabiques) et par des mesures de contrôle vétérinaire de la rage dans les populations animales sauvages et domestiques. Trois génotypes de lyssavirus sont endémiques : le génotype 1 ou virus rabique, qui infecte les animaux terrestres non volants (Bourhy *et al.* 1999) et les génotypes 5 et 6 respectivement lyssavirus européens de chauves-souris de type 1 (EBLV-1) et 2 (EBLV-2) (Davis *et al.* 2005). Plusieurs cycles épidémiologiques de la rage co-existent. Ces cycles épidémiologiques sont caractérisés par l'existence d'une espèce animale réservoir d'un variant de lyssavirus qui lui est plus spécifiquement adapté. Néanmoins ces variants conservent la faculté d'infecter les autres mammifères. Ces mammifères se comportent alors soit en cul de sac épidémiologique (ex : l'homme), soit en hôte intermédiaire responsable d'une chaîne limitée de transmission (ex : bovin contaminé par un virus vulpin) (**figure 1**). Les principaux réservoirs animaux autochtones sont : le chien domestique dans les pays d'Europe de l'est et aux frontières avec le Moyen-Orient ; le renard roux (*Vulpes vulpes*) en Europe centrale et de l'est ; le chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*) en Europe du nord-est et certaines espèces de chauves-souris insectivores sur l'ensemble du territoire. Enfin, tous les ans, des cas d'importation d'animaux enragés en provenance de zones d'enzootie sont recensés, montrant la perméabilité de nos frontières et l'absence de prise de conscience du risque rabique par les voyageurs (Bourhy *et al.* 2005a). Ces importations menacent en permanence le statut

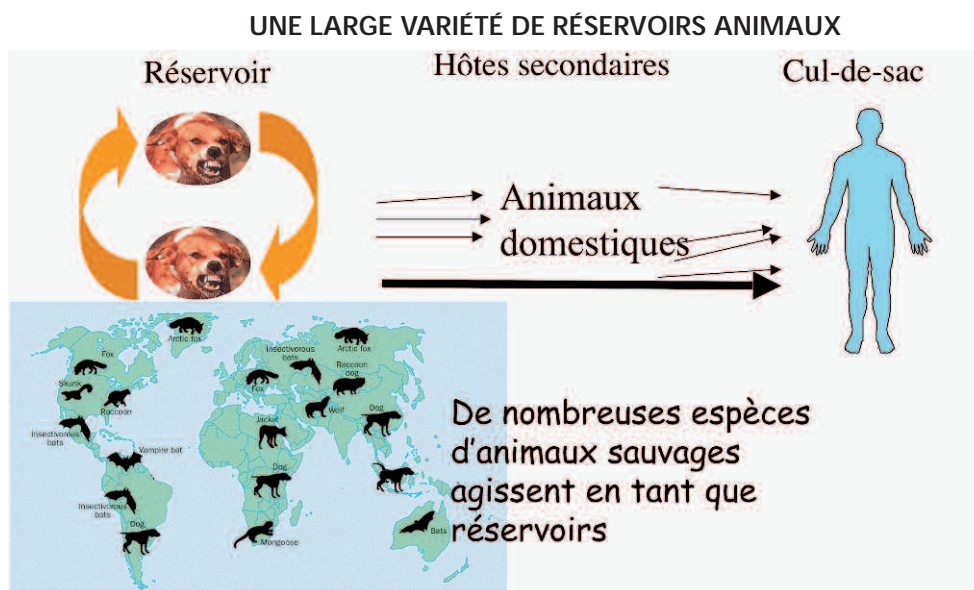


Figure 1 : Schéma de la transmission des lyssavirus des espèces animales réservoirs à l'homme.

indemne de rage des animaux terrestres non volants des pays de l'Ouest européen et compliquent la décision thérapeutique des médecins en l'absence d'information sur l'animal mordeur.

Depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2004, tout chien, chat ou furet voyageant dans l'Union européenne avec son propriétaire ou à titre commercial doit être identifié, vacciné contre la rage et être en possession d'un passeport européen fourni et rempli par un vétérinaire. Pour pouvoir être importés sur le territoire de l'Union européenne, les carnivores domestiques de compagnie (chiens, chats et furets) doivent satisfaire à de nouvelles conditions sanitaires plus sévères (<http://agriculture.gouv.fr/>) :

1. identification (tatouage ou micropuce implantée sous la peau) ;
2. vaccination antirabique en cours de validité (primo-vaccination et rappels) ;
3. titrage des anticorps rabiques sériques dans un laboratoire agréé par l'Union européenne réalisé au moins trois mois avant l'arrivée dans l'Union européenne. Le résultat du titrage devra être supérieur ou égal à 0,5 UI/ml.

Des conditions supplémentaires existent pour l'introduction des animaux au Royaume-Uni, en Irlande, à Malte et en Suède. En cas d'importation d'animaux à destination de ces pays, il convient de se rapprocher de l'ambassade de ces pays dans le pays tiers de résidence.

La France est officiellement indemne de rage des animaux terrestres non volants depuis 2001. Le risque majeur est la réintroduction de la rage au travers d'animaux non protégés en provenance essentiellement d'Afrique du Nord, suivi par la persistance de la rage chez les chauves-souris. En France, tout animal ayant mordu ou griffé une personne, reste soumis à une surveillance vétérinaire pendant 15 jours pour estimer le risque de contamination. Trois visites sont obligatoires après un événement potentiellement contaminant : à 24 heures, à 7 jours et à 15 jours (ou un mois pour les animaux sauvages). En cas de non-présentation de l'animal, la police peut intervenir auprès du propriétaire. Si l'animal meurt avant ou pendant cette période de surveillance, une recherche de virus rabique sera entreprise sur l'encéphale. Pour ce faire, l'échantillon sera adressé, sur décision de la Direction des services vétérinaires, soit à l'Institut Pasteur en cas de risque de contamination humaine, soit à l'AFSSA, à Malzéville en l'absence de ce risque. À l'Institut Pasteur, le résultat de diagnostic biologique est obtenu en moyenne en trois jours. Trois techniques sont mises en œuvre : une recherche d'antigènes viraux par immunofluorescence directe sur calque de cerveau et par technique immunoenzymatique, et une recherche de virus infectieux par isolement sur culture cellulaire (<http://www.pasteur.fr/recherche/unites/Dylah/>).

La rage n'est donc pas une maladie du passé et vu la complexité de son épidémiologie, il est important de maintenir une information régulière des acteurs de santé, particulièrement médecins et vétérinaires, afin de maintenir la vigilance des professionnels.

### L'épidémiologie de la rage dans le monde : une réémergence de la maladie dans certains pays

Le contrôle de la rage reste encore une des priorités de l'OMS. Plus d'un siècle après la découverte de la vaccination antirabique, on estime le nombre de décès humains dus à la rage dans le monde à environ 55 000 par an (Knobel *et al.* 2005). L'Asie est le continent le plus touché avec environ 56 % du total, suivie de l'Afrique avec 44 %. Le reste du monde comptabilise un peu moins de 1 % des cas. Parallèlement, environ 10 millions de traitements antirabiques sont administrés chaque année. Malheureusement, la rage est une maladie des populations rurales (plus de 75 % des cas) et défavorisées qui ont une accessibilité limitée au traitement. La très grande majorité des cas humains sont dus à un virus canin. Enfin, les pertes économiques engendrées par la rage peuvent être importantes, par exemple dans certains pays d'Amérique Latine où les bovins sont exposés à la rage transmise par les morsures de vampires.

Les raisons de l'absence de contrôle de la rage sont multiples (*tableau 1*). La faiblesse des mesures de santé publique appliquées à la rage en est sans doute l'une des raisons majeures. Dans de nombreux pays, la rage n'est pas une maladie à déclaration obligatoire et n'est pas l'objet d'une surveillance particulière. Les capacités des structures de diagnostic et de surveillance épidémiologique sont souvent faibles, voire absentes. De plus, le coût des traitements antirabiques est à la charge des patients alors qu'il représente parfois l'équivalent d'un mois de salaire moyen dans certains pays (Meslin 2003). Il en est de même de la vaccination des carnivores domestiques laissée à l'initiative des propriétaires, ce qui aboutit à un taux de couverture trop faible. Dans d'autres pays, les modifications socio-économiques récentes aboutissent à une recrudescence de la rage. C'est le cas de la République populaire de Chine où l'incidence a été

#### POURQUOI LES LYSSAVIRUS POSENT-ILS ENCORE UN PROBLÈME ?

- Infrastructures de santé publique  
Interruption, faiblesse des mesures de santé publique  
Surveillance inadéquate des maladies transmissibles  
Mauvaises capacités de diagnostic  
Personnel inexpérimenté
- Évolution virale et adaptation  
Changement de virulence  
Adaptation à de nouvelles niches écologiques
- Mouvements d'individus et de populations  
Augmentation des voyages  
Déplacement lointains facilités  
Translocation animale
- Changements environnementaux dus au développement économique  
Développement de l'agriculture, de l'élevage  
Modification du paysage, déforestation
- Nouveaux outils diagnostiques

*Tableau 1 : Facteurs influençant négativement le contrôle de la rage dans le monde. (adapté de Mc Michael, 2001)*

multipliée par 20 en 10 ans (Zhang *et al.* 2005). D'autres pays privilégient le contrôle de la rage humaine en rendant les traitements antirabiques accessibles aux populations humaines, mais en négligeant le volet du contrôle vétérinaire. L'incidence de la rage humaine diminue alors au prix de dépenses coûteuses, malheureusement sans impact à moyen terme sur la situation sanitaire de la rage. C'est le cas par exemple de la Thaïlande. Enfin, certains pays étaient parvenus à une réduction considérable de la rage humaine et animale grâce à un plan national de contrôle conjuguant une approche de santé publique humaine et vétérinaire. Malheureusement faute de moyens suffisants, le plan d'élimination n'a pu être mené à terme et les foyers résiduels ont permis la réinfection de l'ensemble du pays. C'est le cas, par exemple, de la Tunisie.

En conclusion, seul un effort conjoint des organismes nationaux de protection de la santé humaine et animale permet une réduction rapide et durable de l'incidence de la rage. Malheureusement, cette collaboration intersectorielle est rarement effective. Elle dépend d'une volonté politique au plus haut niveau, qu'il est souvent difficile d'obtenir en l'absence de données épidémiologiques précises.

## EVOLUTION VIRALE ET ADAPTATION

### Une large diversité virale

Les virus qui induisent la rage appartiennent à l'ordre des *Mononegavirales*, dont les caractéristiques structurales sont les suivantes :

- un génome : ARN non-segmenté, de polarité négative, simple-brin,
- une enveloppe,
- une nucléocapside de structure hélicoïdale,
- une ARN polymérase-ARN dépendante,
- un ordre des gènes similaire,
- un promoteur en position 3 de l'ARN génomique.

Cet ordre comprend quatre familles : *Bornaviridae*, *Filoviridae*, *Paramyxoviridae* et *Rhabdoviridae*, à laquelle appartiennent les virus rabiques. Cette dernière comprend des virus qui infectent les vertébrés, les invertébrés et les plantes. On distingue dans cette famille trois genres de virus qui infectent des plantes, des invertébrés et des poissons :

1. *Novirhabdovirus* (IHNV),
2. *Cytorahbdovirus* (LYNV),
3. *Nucléorhabdovirus*, et trois genres de virus qui infectent les mammifères :
4. **Lyssavirus**, qui comprend tous les virus engendrant la rage,
5. *Ephémérovirus*,
6. *Vésiculovirus*.

Ces trois derniers genres, ainsi que de nombreux autres virus en attente de classification définitive, constituent le supergroupe des *Dimarhabdovirus*, pour *Dipters and mammals associated rhabdovirus* (Bourhy *et al.* 2005b). Dans ce supergroupe, les lyssavirus sont les seuls à n'infecter que des mammifères et à ne pas avoir été isolés à partir d'invertébrés. Cependant une large diversité d'espèces de lyssavirus a été caractérisée. Sur la base de la comparaison des séquences des nucléoprotéines, sept génotypes ou espèces de lyssavirus ont pu être définis. On distingue un virus prototype pour chaque génotype : le virus de la rage (génotype 1), le virus Lagos bat (génotype 2), le virus Mokola (génotype 3) et le virus Duvenhage (génotype 4), le virus EBL1 (pour European bat lyssavirus subtype 1) (génotype 5), le virus EBL2 (génotype 6) et le virus ABL (pour Australian bat lyssavirus) (génotype 7). Enfin de nombreux autres virus isolés de chauves-souris, en Asie et dans la région du Caucase, sont en attente de classement et vont sans doute constituer les prototypes de nouveaux génotypes (Kuzmin *et al.* 2005).

Les lyssavirus, comme tous les virus dont le génome est constitué d'ARN, présentent une ARN polymérase ARN dépendante qui ne dispose pas de la capacité de vérification de la fidélité de la copie lors de la duplication du matériel génomique et ce, contrairement aux organismes eucaryotes et aux virus dont le génome est constitué d'ADN par exemple. Ceci entraîne l'incorporation « d'erreurs de copie » lors de la réplication virale et la production de virions ne présentant pas un génome totalement identique au virus parental. En conséquence, ils ne sont pas présents à l'état clonal dans les tissus et fluides biologiques de l'organisme infecté. Ils sont constitués d'une population hétérogène présentant une diversité de séquence par rapport à la séquence consensuelle (Kissi *et al.* 1999). Cette population hétérogène est aussi appelée « quasi-espèce ». Cet état confère aux lyssavirus une capacité de dérive génétique et d'évolution en fonction des pressions de sélection de l'environnement. Cette dérive est quantifiable à moyen terme.

Ainsi, différentes études, basées sur l'analyse d'isolats recueillis sur plusieurs dizaines d'années, montrent que les taux de substitutions mis en évidence pour les gènes de la nucléoprotéine et de la glycoprotéine des génotypes 1 et 5 sont de l'ordre de  $6 \times 10^{-5}$  à  $10^{-4}$  substitutions/site/année (Kissi *et al.* 1995 ; Bourhy *et al.* 1999 ; Badrane *et al.* 2001 ; Hughes *et al.* 2005 ; Davis *et al.* 2005). Ce taux varie légèrement en fonction du gène étudié. Celui du gène de la glycoprotéine est supérieur à celui de la nucléoprotéine. Au cours de l'évolution naturelle des lyssavirus, de nombreux mutants se sont individualisés et propagés et ont donné naissance à la diversité génétique actuelle (Holmes *et al.* 2002). Ainsi, au sein d'un même génotype ou espèce, les virus s'organisent en lignées phylogénétiques présentant des spécificités de distribution géographique ou une association étroite avec une espèce animale qui en est le vecteur.

### Une large diversité d'hôte

Cette diversité génétique trouve aussi son expression dans la capacité des lyssavirus à coloniser de nombreuses niches écologiques. Les réservoirs animaux de lyssavirus appartiennent à deux ordres de mammifères : les Chiroptera et les Carnivora. Ces derniers sont les plus importants du point de vue de la santé publique. Quatre familles de carnivores jouent un rôle de réservoir : les Herpestidae avec, par exemple, les mangoustes en Afrique du sud, les Procyonidae avec le raton laveur, les Mephitidae avec la mouffette et enfin, les Canidae avec le chien domestique qui est le réservoir principal de la rage humaine dans le monde, mais aussi différentes espèces de renards (*figure 1*). La situation épidémiologique de la rage n'est jamais figée. L'exemple récent de l'adaptation du virus rabique du chien au renard et au chien viverrin en Europe le démontre (*figure 2*).

La diversité d'espèce réservoir est encore plus grande chez les Chiroptera. La circulation des virus a été mise en évidence chez neuf familles de chauve-souris au travers de l'isolement viral, de la caractérisation d'antigène viral ou de la mise en évidence d'anticorps rabiques neutralisants. Ces familles comportent des espèces insectivores et hématophages (*Rhinolophidae*, *Emballuronidae*, *Nycteridae*, *Phyllostomidae*, *Mormoopidae*, *Noctilionidae*, *Vespertilionidae*, *Molossidae*), excepté les Pteropodidae qui sont frugivores (Serra cobo *et al.* 2002 ; Davis *et al.* 2006, Calisher *et al.* 2006). Chacune des espèces jouant le rôle de réservoir héberge un virus qui lui est spécifique. Dans certaines régions du monde plus étudiées, comme par exemple le continent nord – américain, on observe la coexistence de nombreux cycles épidémiologiques associant une espèce de chauve-souris et un lyssavirus particulier. De nouveaux variants

sont régulièrement isolés de cadavres de chauves-souris analysés dans le cadre de systèmes passifs de surveillance épidémiologique dans différentes régions du monde (Kuzmin *et al.* 2005). Enfin, de récentes études de surveillance active montrent la circulation du virus chez un très grand nombre d'espèces de chauves-souris, en particulier en Europe (Echevarria *et al.* 2001 ; Serra Cobo *et al.* 2002). Dans ce cadre, il apparaît que certaines espèces ne meurent pas de l'infection et que l'infection d'une colonie se produit à intervalle régulier, lorsque le taux d'individus présentant des anticorps neutralisants baisse suffisamment pour permettre à nouveau la propagation du virus entre les individus (Amengual *et al.* 2007). Ceci laisse présager d'une grande complexité épidémiologique qu'il convient encore d'étudier plus en détail. Cette diversité a aussi parfois d'importantes conséquences en santé publique. Un seul de ces variants de lyssavirus, dont le réservoir est la chauve-souris argentine (*Lasyonycteris noctivagans*), est maintenant responsable de près de 80 % des cas humains recensés en Amérique du nord (Davis *et al.* 2006).

Il existe une certaine corrélation entre les lignées phylogénétiques, déduites de l'analyse des séquences nucléotidiques, et les cycles épidémiologiques. L'analyse de certaines positions de la séquence peptidique de la nucléoprotéine et de la glycoprotéine permet de mettre en évidence, suivant les cas, un ou plusieurs aminoacides spécifiques d'isolats adaptés à un type de réservoir animal (Bourhy *et al.* 1999). Ces caractères, appelés aussi signatures d'adaptation, ne sont pas partagés par les isolats véhiculés par d'autres espèces animales. Cette corrélation est cependant parfois difficile à établir et de nombreuses recherches dans ce domaine restent encore à entreprendre (Holmes *et al.* 2002).

### LA RAGE DU RENARD : UN EXEMPLE RÉCENT D'ADAPTATION MOLÉCULAIRE

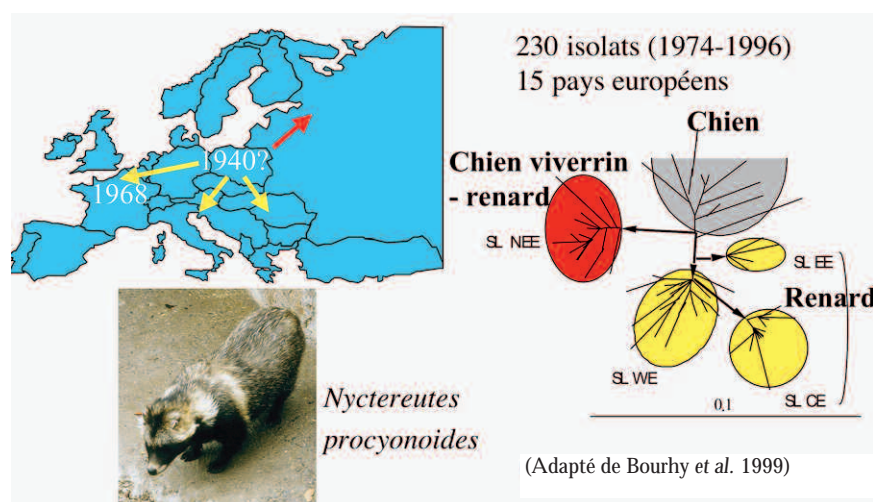


Figure 2 : La rage du renard en Europe : un exemple récent d'adaptation moléculaire.

## CONCLUSION

La rage reste donc une maladie d'actualité. Le contrôle de la rage n'est effectif que dans un nombre très restreint de pays. Ceci est fréquemment dû à une sous-estimation de l'importance de la rage et à un coût élevé des stratégies de contrôle qui les rendent inac-

cessible à un grand nombre de pays, en particulier en Asie et en Afrique. Enfin les études récentes sur la circulation et la diversité des lyssavirus parmi les chiroptères montrent une complexité épidémiologique inattendue, dont les répercussions en santé publique peuvent parfois être importantes.

## BIBLIOGRAPHIE

- Amengual, B., Bourhy, H., Lopez-Roig, M., Serra-Cobo, J. 2007. Temporal dynamics of European bat lyssavirus type 1 and survival of *Myotis myotis* bats in natural colonies. *PLoS One* 2 (6) : e566. doi : 10.1371/journal.pone.0000566.
- Badrane, H. & Tordo, N. 2001. Host switching in Lyssavirus history from the Chiroptera to the Carnivora orders. *J Virol.* 75 : 8096 – 8104.
- Bourhy, H., Kissi, B., Audry, L., Smreczak, M., Sadkowska-Todys, M., Kulonen, K., Tordo, N., Stohr, K., Holmes, E. 1999. Ecology and Evolution of rabies viruses in Europe. *J Gen Virol.* 80 : 2545 – 2557.
- Bourhy, H., Dacheux, L., Strady, C., Mailles, A. 2005. Rabies in Europe in 2005. *Eur Surveill.* 2005, 10 : 213 – 216.
- Bourhy, H., Cowley, J. A., Larrous, F., Holmes, E. C., Walker, P. J. 2005. Phylogenetic relationships among rhabdoviruses inferred using the L polymerase gene. *J Gen Virol.* 86 : 2849 – 2858.
- Calisher, C. H., Childs, J. E., Field, H. E., Holmes, K. V., Schountz, T. 2006. Bats : important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin Microbiol Rev.* 19 : 531 – 545.
- Davis, P. L., Holmes, E. C., Larrous, F., Van der Poel, W.; H., Tjornehoj, K., Alonso, W. J., Bourhy, H. 2005. Phylogeography, population dynamics, and molecular evolution of European bat lyssaviruses. *J Virol.* 79 : 10487 – 10497.
- Davis, P. L., Bourhy, H., Holmes, E. C. 2006. The evolutionary history and dynamics of bat rabies virus. *Infect Genet Evol.* 6 : 464 – 473.
- Echevarria, J. E., Avellon, A., Juste, J., Vera, M., Ibanez, C. 2001. Screening of active lyssavirus infection in wild bat populations by viral RNA detection on oropharyngeal swabs. *J Clin Microbiol.* 39 : 3678 – 3683.
- Holmes, E. C., Woelk, C. H., Kassis, R., Bourhy, H. 2002. Genetic constraint and the adaptive evolution of rabies virus in nature. *Virology* 292 : 247 – 257.
- Hughes, G. J., Orciari, L. A., Rupprecht, C. E. 2005. Evolutionary timescale of rabies virus adaptation to North American bats inferred from the substitution rate of the nucleoprotein gene. *J Gen Virol.* 86 : 1467 – 1474.
- Kissi, B., Tordo, N., Bourhy, H. 1995. Genetic polymorphism in the rabies virus nucleoprotein gene. *Virology* 209 : 526 – 537.
- Kissi, B., Badrane, H., Audry, L., Lavenu, A., Tordo, N., Brahimi, M., Bourhy, H. 1999. Dynamics of rabies virus quasispecies during serial passages in heterologous hosts. *J Gen Virol.* 80 : 2041 – 2050.
- Knobel, D. L., Cleaveland, S., Coleman, P. G., Fevre, 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. *Bull World Health Organ* 83 : 360 – 368.
- Kuzmin, I. V., Hughes, G. J., Botvinkin, A. D., Orciari, L. A., Rupprecht, C. E. 2005. Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the Lyssavirus genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition. *Virus Res.* 111 : 28 – 43.
- Meslin, FX. 2003. The challenge to provide affordable rabies post-exposure treatment. *Vaccine* 21 : 4122 – 4123.
- Serra Cobo, J., Amengual, B., Abellan C., Bourhy, H. 2002. European bat lyssavirus infection in Spanish bat populations. *Emerging Infectious Diseases* 8 : 413 – 420.
- Warrell, M. J. & Warrell, D. A. 2004. Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 363 : 959 – 969.
- Zhang, Y. Z., Xiong, C. L., Xiao, D. L., Jiang, R. J., Wang, Z. X., Zhang, L. Z., Fu, Z. F. 2005. Human rabies in China. *Emerg Infect Dis.* 11 : 1983 – 1984.