
RABBIA E VACCINI: UN BINOMIO VINCENTE

Prof.ssa Paola Dall'Ara

Dipartimento di Patologia Animale, Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria,
Sezione di Microbiologia e Immunologia Veterinaria, Università degli Studi di Milano

La rabbia è una malattia presente in tutto il mondo e circa il 98% dei casi di rabbia umana riguarda regioni con molti cani randagi e domestici. Nella maggior parte dei paesi industrializzati, la rabbia è tenuta sotto controllo mediante vaccinazione orale degli animali selvatici e vaccinazione parenterale obbligatoria degli animali domestici, oltre che mediante trattamento pre- e post-esposizione in campo umano. E malgrado la rabbia sia una malattia assolutamente prevenibile, si conta che ancora oggi nel mondo muore di rabbia una persona ogni 10 minuti...

Il coraggio di un grande uomo

Si deve a Louis Pasteur il merito di aver allestito il primo vaccino per il trattamento della rabbia umana e animale.

Louis Pasteur (1822-1895) era un chimico e microbiologo francese che iniziò la sua carriera studiando le malattie dei bachi da seta e le cause della non corretta fermentazione di vino, birra e aceto, e che successivamente centrò la sua attenzione sulle malattie infettive dei vertebrati, quali carbonchio ematico e colera aviario. Solo negli ultimi anni della sua brillante carriera Pasteur si dedicò, per nostra fortuna, allo studio di un vaccino contro la rabbia, malattia che impressionava molto l'immaginazione pubblica con visioni di *“vittime furiose e urlanti o soffocate tra due materassi”* (come scriveva Émile Duclaux, collega di Pasteur)... e anche il trattamento cui venivano sottoposte le vittime di rabbia non era meno orrendo (cauterizzazione delle ferite da morso con un tizzone ardente).

Pasteur e il suo collega medico Émile Roux cominciarono a occuparsi di rabbia cercando di trasmettere l'infezione in cani sani mediante inoculazione di saliva di animali rabidi, ma con risultati variabili e imprevedibili. Più tardi, si resero conto che l'agente eziologico si concentrava nel midollo spinale e nel cervello e non riuscendo a isolare un microrganismo, i due ricercatori applicarono estratti di midollo spinale rabido direttamente sul cervello di cani, riuscendo così a riprodurre la rabbia in pochi giorni.

L'obiettivo successivo fu quello di sviluppare un vaccino in grado di fornire protezione ai soggetti morsi prima che, dal sito del morso, l'agente della rabbia riuscisse a raggiungere il midollo spinale e quindi il cervello. Per far ciò i due ricercatori prepararono delle sospensioni a partire da strisce di midollo spinale di conigli rabidi attenuate mediante essiccamento all'aria per 12 giorni nelle famose *“bottiglie di Roux”*: tali estratti vennero inoculati giornalmente sottocute in un cane partendo da quello più attenuato fino a quello meno attenuato inoculato al 12° giorno: alla fine del trattamento il cane fu completamente resistente ai morsi di cani rabidi e non sviluppò la rabbia neanche quando l'estratto meno attenuato venne applicato direttamente nel cervello. L'esperimento venne ripetuto su 40 cani sempre con risultati molto incoraggianti.

In seguito alla conferma del successo di questo approccio per la prevenzione della rabbia mediante vaccinazione, Pasteur ricevette un consenso unanime e gli venne fatta molta pubblicità. Ma perché quindi non usare il vaccino nell'uomo? Molto francamente, Pasteur era terrorizzato che qualcosa potesse andare storto ed era molto a disagio nel non riuscire a isolare l'agente della rabbia, sostenendo che erano necessari ancora molti anni di studio prima di applicare un trattamento di questo tipo nell'uomo (in cui erano state condotte due sole e inconcludenti prove). Ma un fatto inatteso obbligò Pasteur ad agire prima del previsto...

Il 6 luglio 1885, Joseph Meister, un bambino di 9 anni, venne portato dalla mamma nei laboratori di Pasteur: due giorni prima il bambino era stato morsicato ripetutamente da un cane rabido ed era così malconcio da non poter quasi neanche camminare. La signora pregò Pasteur di trattare suo figlio in modo tale che potesse lottare contro una morte certa: Pasteur, dopo essersi consultato con i dottori Grancher e Vulpian, emeriti medici dell'Académie Nationale de Médecine francese, si decise a intervenire effettuando 13 inoculazioni in 10 giorni analoghe a quelle eseguite sui cani: malgrado l'apprensione di Pasteur, il bambino guarì perfettamente e fu riconoscente a vita al suo salvatore, tanto da rimanere custode dei laboratori di Pasteur per tutta la vita.

Pochi mesi dopo si presentò a Pasteur un'altra vittima della rabbia, un giovane pastore anch'esso morsicato gravemente da un cane rabido nel tentativo di salvare degli amici... e anch'esso guarì. La voce di questi successi si sparse a macchia d'olio e la reputazione di Pasteur raggiunse livelli mai visti in precedenza per uno scienziato. Vittime di morsi di cani e lupi provenienti da tutta la Francia, la Russia e persino gli Stati Uniti si presentavano nei laboratori di Pasteur per il trattamento salvavita e Pasteur divenne un eroe e una leggenda. L'Institut Pasteur venne costruito a Parigi con sovvenzioni pubbliche e governative proprio per trattare le vittime della rabbia che arrivavano nei laboratori di Pasteur sempre più numerose. E anche la comunità medica, dopo le critiche iniziali dovute al fatto che il vaccino conteneva un agente virulento, accettò il metodo di Pasteur come trattamento della rabbia altrimenti mortale.

Dieci anni dopo il suo primo intervento vaccinale di successo nell'uomo, Pasteur morì (1895) e venne seppellito con funerali di stato, da vero eroe nazionale, nella cattedrale di Notre Dame, prima di essere trasferito nella sua destinazione definitiva: una cripta all'interno dell'Institut Pasteur.

E una nota alla fine della storia: nel 1940 i soldati tedeschi che avevano occupato Parigi ordinarono a Joseph Meister (il ragazzino che 45 anni prima aveva fatto la storia della medicina non ammalandosi di rabbia dopo la vaccinazione di Pasteur e che era rimasto custode dei laboratori del suo salvatore) di aprire la cripta dello scienziato: e l'uomo, piuttosto che obbedire a questo comando, preferì suicidarsi!

I vaccini di oggi

Verso il 1955 vi è stata una transizione dai vaccini preparati da tessuto nervoso animale a vaccini preparati su uova embrionate e poco dopo, verso il 1960, è stato possibile adattare il virus della rabbia a colture di cellule diploidi umane: quest'ultimo tipo di vaccino rimane ancora oggi il vaccino di riferimento negli studi comparati di immunogenicità. Dopo la messa a punto di questo tipo di vaccino, sono stati proposti vaccini preparati su substrati cellulari molto diversi: alcuni di questi sono scomparsi, mentre altri sono stati somministrati a milioni di pazienti e, tra questi, ancora oggi si utilizzano in tutto il mondo, oltre ai vaccini coltivati su cellule diploidi umane (*Human Diploid Cell Vaccine*, HDCV), i vaccini purificati coltivati su cellule Vero (*Purified Vero cell Rabies Vaccines*, PVRV) e i vaccini purificati coltivati su cellule ottenute da uova embrionate (*Purified Chick Embryo Cell Vaccine*, PCECV): a questi si aggiungono i vaccini purificati preparati su uova embrionate di anatra (*Purified Duck Embryo Vaccine*, PDEV). Tutti questi vaccini sono inattivati.

A differenza di quelli umani, i vaccini attualmente in uso per la prevenzione della rabbia negli animali domestici sono invece classicamente coltivati su cellule renali di criceto (BHK-21).

Vaccini e vaccinazioni dei cani e dei gatti

Oggi sono ampiamente disponibili in commercio in tutto il mondo vaccini inattivati e vivi attenuati altamente immunogeni da utilizzarsi per l'immunizzazione dei cani (dei gatti e dei furetti) per via parenterale; per le campagne di vaccinazione di massa è raccomandato l'uso dei vaccini

inattivati, meno sensibili agli sbalzi di temperatura e più facili da maneggiare (in caso di auto-inoculazione non si corre alcun rischio); questi vaccini sono anche preferiti in generale in quanto con l'uso dei vaccini vivi attenuati si sono verificati alcuni casi di encefalite post-vaccinale in cani e gatti. Tali vaccini non sono registrati per conigli e roditori, ma ne viene in genere consentito l'uso in deroga in strutture quali piccoli zoo-fattoria dove gli animali sono a contatto con molte persone o in caso di emergenza rabbia: ad esempio, la regione Veneto ha di recente emanato un decreto (n. 183 del 16/12/2009) che rende obbligatoria la vaccinazione antirabbica pre-contagio dei cani e che al punto 5 cita: "È consigliata la vaccinazione antirabbica pre-contagio di gatti, furetti e altri animali da compagnia appartenenti a specie sensibili".

I vaccini convenzionali sembrano dare una certa cross-protezione con i virus rabbia-correlati del filogrupo I, mentre non sembrano essere protettivi nei confronti dei virus del filogrupo II (Mokola virus e Lagos bat virus): questi virus hanno infatti causato la morte di animali vaccinati.

In ciascuna collettività in un mese dovrebbe essere vaccinato almeno il 75% della popolazione canina. In aree in cui il turnover dei cani è rapido potrebbe essere necessario eseguire una vaccinazione di massa ogni anno. Tuttavia, se il periodo di immunizzazione garantito dal vaccino è più lungo e se si è certi che il sistema di identificazione degli animali vaccinati dura più di un anno, vale la pena prendere in considerazione il vantaggio di vaccinare solo i cani che entrano nella popolazione dopo l'ultima campagna vaccinale, rivaccinando i cani vaccinati nella prima campagna a intervalli di 2 anni.

I vaccini antirabbici in Italia

Per la profilassi antirabbica pre-contagio del cane e del gatto in Italia sono disponibili 4 vaccini, tutti inattivati: Nobivac Rabbia (*Intervet*), Rabigen Mono (*Virbac*), Rabisin (*Merial*) e Vanguard R (*Pfizer*) (tabella 1).

Tabella 1: I vaccini antirabbici ad uso veterinario in commercio in Italia

	Nobivac Rabbia	Rabigen Mono	Rabisin	Vanguard R
ditta	<i>Intervet</i>	<i>Virbac</i>	<i>Merial</i>	<i>Pfizer</i>
tipo di vaccino	inattivato	inattivato	inattivato	inattivato
ceppo	Pasteur/RIV	VP12	GS 57 Wistar	SAD Vnukovo-32
coltivazione su	linea cellulare BHK-21	cellule renali di criceto	cellule embrionali di criceto	linea cellulare BHK-21
adjuvante	fosfato di alluminio	idrossido di alluminio	idrossido di alluminio	idrossido di alluminio
specie di destinazione	cani, gatti, volpi, furetti	cani, gatti	cani, gatti, bovini, ovini, cavalli	cani, gatti, bovini, suini, ovicapriini, cavalli, furetti
via di somministrazione	SC, IM	SC, IM	SC, IM	SC, IM
età della 1^a vaccinazione	3 mesi*	3 mesi	3 mesi	3 mesi
richiamo dopo	3 anni	1 anno	1 anno	1 anno per il 1°, poi 2 anni per i successivi

*Il vaccino Nobivac Rabbia della Intervet può essere utilizzato anche in cani, gatti e furetti di un'età inferiore ai 3 mesi: in questo caso, però, è necessario un richiamo vaccinale al compimento dei 3 o dei 6 mesi di età a seconda della specie.

L'immunizzazione di base prevede per tutti una prima vaccinazione in cuccioli e gattini che hanno superato i 3 mesi di età e un richiamo a un intervallo di tempo diverso a seconda del vaccino (1 anno per Rabigen Mono e Rabisin, 2 anni per Vanguard R e 3 anni per Nobivac Rabbia). Si ricorda che la validità della vaccinazione antirabbica deve essere riferita proprio alle indicazioni riportate dalla ditta produttrice in relazione al tipo di vaccino utilizzato (nota ministeriale prot. n. 3409 del 26.01.2006).

Vaccinazione antirabbica ed espatrio

Per viaggiare attraverso gli stati dell'Unione Europea o per recarsi nei paesi terzi, dal 1° ottobre 2004 cani, gatti e furetti, accompagnati dal loro proprietario o da persona fisica che ne assuma la proprietà per conto del proprietario, devono esser in possesso del "passaporto per animali da compagnia" (*pet passport*) (Regolamento CEE n. 998/2003 e Decisione della Commissione Europea n. 803/2003).

Il passaporto viene rilasciato dai Servizi Veterinari delle ASL competenti per territorio. Ai fini del rilascio del passaporto cani, gatti e furetti devono essere identificati tramite tatuaggio perfettamente leggibile (validi fino al 13 luglio 2012) o microchip e registrati all'anagrafe canina.

Il proprietario del cane, gatto o furetto deve recarsi nelle sedi dei Servizi Veterinari dell'ASL portando l'animale per il controllo di leggibilità del microchip o del tatuaggio, il certificato di avvenuta applicazione del microchip e il libretto sanitario attestante la vaccinazione antirabbica in corso di validità se eseguita anteriormente al rilascio del passaporto. Le vaccinazioni successive, eseguite dopo il rilascio del passaporto, potranno essere registrate direttamente sul passaporto dal veterinario libero professionista autorizzato che le ha eseguite e la loro validità sarà conforme alle raccomandazioni della ditta produttrice del vaccino. La vaccinazione antirabbica è considerata valida 21 giorni dopo la prima vaccinazione; i successivi richiami saranno considerati al pari di una vaccinazione primaria se non sono stati eseguiti entro il periodo di validità.

Il recente Regolamento UE n. 438/2010 del 19 maggio scorso modifica il precedente regolamento puntualizzando meglio i requisiti che devono avere i vaccini antirabbici. Nell'allegato *ter* di tale Regolamento si specifica infatti che il vaccino antirabbico deve essere un vaccino inattivato di almeno un'unità antigenica per dose (come tutti quelli attualmente in commercio in Italia) oppure un vaccino ricombinante esprimente la glicoproteina immunizzante del virus della rabbia in un vettore del virus vivo. Se somministrato in uno Stato membro, il vaccino deve aver ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio in base alle attuali direttive; se somministrato in un Paese terzo, il vaccino deve soddisfare le norme minime di sicurezza stabilite nel capitolo corrispondente del Manuale dei test diagnostici e dei vaccini per animali terrestri (*Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*) dell'OIE.

Se cani, gatti e furetti devono essere portati nel Regno Unito, in Irlanda, a Malta, in Svezia o in Norvegia, vi sono alcune regole in più da seguire. Oltre alla vaccinazione antirabbica eseguita con vaccino inattivato, è infatti necessario far eseguire da un laboratorio autorizzato (in Italia IZS delle Venezie, IZS dell'Abruzzo e del Molise e IZS del Lazio e della Toscana) la titolazione degli anticorpi sierici neutralizzanti nei confronti del virus della rabbia su un campione di sangue prelevato all'animale almeno 6 mesi prima della movimentazione verso il Regno Unito, l'Irlanda e Malta: il termine consigliato secondo alcuni è 21 giorni dopo la vaccinazione, secondo altri 30 giorni, anche se il *Pet Travel Scheme* (PETS) britannico lascia l'ultima parola ai foglietti illustrativi dei diversi vaccini: "*The vaccine manufacturer's data sheet will give the best time for a blood sample to be taken after vaccination*"; per la movimentazione verso la Svezia e la Norvegia è invece ben indicato il termine di 120 giorni dopo la vaccinazione.

La titolazione deve dare un esito positivo ($\geq 0,5$ UI/ml) e deve essere certificata sul passaporto dal veterinario dell'ASL. La titolazione degli anticorpi non va rinnovata per gli animali

che, dopo la titolazione, siano stati regolarmente rivaccinati senza interruzione del protocollo di vaccinazione prescritto dal laboratorio di fabbricazione.

In Italia e in molti altri Paesi l'età minima per sottoporre gli animali alla vaccinazione è di 3 mesi (come anche riportato sui foglietti illustrativi dei vaccini antirabbici, con la sola eccezione di Nobivac Rabbia della Intervet che permette una vaccinazione più precoce). In base a questo il nostro Ministero della Salute precisa che cani gatti e furetti di età inferiore ai 3 mesi, in quanto non vaccinati contro la rabbia, non possono essere introdotti in Italia a seguito dei viaggiatori. Dal momento però che la vaccinazione può essere effettuata in alcuni Paesi anche prima dei 3 mesi di età (in quanto la Comunità europea non indica una data precisa per iniziare questa profilassi vaccinale), le Autorità competenti del paese di origine e/o di provenienza degli animali devono confermare, attestandolo ufficialmente nella documentazione di scorta di questi, che per il vaccino registrato utilizzato sia espressamente precisato, nelle indicazioni della casa produttrice, che lo stesso può essere impiegato in animali di età inferiore ai 3 mesi.

Nella tabella 2 sono riportati i vaccini registrati in Europa con un uso consentito in cuccioli di meno di 12 settimane di età (3 mesi).

Tabella 2: Vaccini registrati in Europa con uso consentito prima dei 3 mesi di età

vaccino	ditta	età minima della 1^a vaccinazione	nazione
Dohyrab	Fort Dodge	7 settimane	Belgio
Nobivac Rabies	Intervet	8-12 settimane	Austria
		< 3 mesi	Belgio
		< 3 mesi	Ungheria
		4 settimane (madri non vaccinate)	Irlanda
		< 3 mesi	Italia
Rabisin	Merial	8-12 settimane	Austria
		4 settimane (madri non vaccinate)	Belgio
		4 settimane (madri non vaccinate)	Danimarca
		4 settimane (madri non vaccinate)	Finlandia
		4 settimane (madri non vaccinate)	Polonia
		11 settimane	Repubblica Ceca
		11 settimane	Repubblica Slovacca
		11 settimane	Ungheria
Rabdomun	Schering Plough	7 settimane	Belgio
		< 12 settimane	Portogallo
		4 settimane (madri non vaccinate)	Finlandia
		7 settimane	Repubblica Ceca
Vaccidog R	Ceva-Phylaxia Zrt	< 3 mesi	Ungheria
Biocan R	Bioveta	< 3 mesi	Polonia

Vacina antirabica	Lab. Serologico Productos Veterinarios	< 12 settimane	Portogallo
Dog Vac Rabia	Veterinaria	< 12 settimane	Portogallo
Rabigen Mono	Virbac	< 12 settimane	Polonia
Canvar R	Dyntec	4 settimane (madri non vaccinate)	Repubblica Ceca
Rabvac 3	Fort Dodge	< 3 mesi	Repubblica Slovacca
Rabicell	Mevak	8 settimane	Repubblica Slovacca

La vaccinazione funziona sempre?

Malgrado una vaccinazione antirabbica venga condotta secondo un protocollo corretto e con vaccini molto validi, non tutti i cani e i gatti rispondono allo stesso modo: una parte può risultare over-stimolata, con possibili reazioni avverse indesiderate (es., ipersensibilità da immunocomplessi), mentre un'altra può non sviluppare una risposta immunitaria protettiva e rimanere suscettibile alla rabbia.

Nel cane è descritta, seppur raramente, una dermatopatia ischemica post-vaccinazione antirabbica che si può presentare con lesioni localizzate al sito di inoculo oppure con lesioni diffuse simili a quelle che si osservano nella dermatomiosite familiare canina.

Nel gatto, invece, la vaccinazione antirabbica, alla pari di quella contro la leucemia felina, è stata associata allo sviluppo di sarcomi, e in particolare di fibrosarcomi, nel sito di iniezione. Mentre un tempo gli unici “incriminati” per lo sviluppo di questo tipo di reazioni al punto di inoculo erano i vaccini, con conseguente utilizzo del termine “sarcomi vaccino-indotti”, oggi si sa che anche altre sostanze inoculate possono portare allo sviluppo di analoghi sarcomi, per cui si preferisce utilizzare il termine “sarcomi al sito di inoculo” o “sarcomi iniezione-indotti”. Il meccanismo alla base dello sviluppo di tali sarcomi non è chiaro, ma si pensa che un’inflammatione cronica possa stimolare la trasformazione maligna nel sito di inoculo. Tra le varie sostanze incriminate, gli adiuvanti svolgono una parte importante: infatti è stato dimostrato che i vaccini senza adiuvante inducono un’inflammatione tessutale nettamente inferiore rispetto a quella indotta dai vaccini con adiuvante. Tra tutti i vaccini, quelli che da studi epidemiologici sono stati associati allo sviluppo di sarcomi sono i vaccini contro la leucemia felina e quelli contro la rabbia: lo sviluppo di sarcomi in seguito a vaccinazione è infatti 5,5 volte più facile in caso di vaccini contro FeLV e 2 volte più facile in caso di vaccini contro la rabbia rispetto ad animali non vaccinati. Il rischio maggiore interessa animali giovani e i sarcomi vaccino-indotti sono in genere più grandi e aggressivi rispetto a sarcomi di altra origine. Questi sarcomi si sviluppano in media 11 mesi dopo la vaccinazione contro FeLV e 26 mesi dopo la vaccinazione contro la rabbia. Il rischio di un loro sviluppo è comunque molto ridotto: per entrambi i vaccini si aggira infatti intorno a 1-3,6 sarcomi ogni 10.000 gatti vaccinati. Si è notato inoltre che il rischio aumenta all’aumentare delle dosi di vaccino somministrate: conseguentemente si consiglia caldamente di cambiare sito di inoculo nelle vaccinazioni successive. È comunque da sottolineare che il rischio dello sviluppo di sarcomi in seguito a vaccinazione con questi vaccini è comunque inferiore a quello di sviluppare la malattia se non vaccinati: di conseguenza si consiglia caldamente di vaccinare gli animali.

Per quanto riguarda invece il mancato raggiungimento di una risposta immunitaria protettiva, due recenti studi britannici condotti su un numero molto elevato di soggetti, sottoposti nel Regno Unito alla valutazione del titolo anticorpale antirabbico mediante il test ufficiale (*Fluorescent Antibody Virus Neutralisation test*, FAVN) in base a quanto stabilito dal già ricordato *Pet Travel Scheme*, hanno chiaramente dimostrato che la risposta varia molto a seconda del vaccino utilizzato, malgrado tutti diano una protezione accettabile, e che molti sono i fattori che possono influenzare in senso negativo il risultato della vaccinazione antirabbica nei nostri pets.

Uno di questi è la taglia degli animali: nei cani di piccola taglia, infatti, la risposta anticorpale risulta superiore rispetto a quella dei cani di taglia più grande. Questa differenza potrebbe essere spiegata dal fatto che nei cani di grossa taglia esiste uno strato di grasso sottocutaneo più profondo nei siti tipici di vaccinazione, ed è ben noto che il deposito e il sequestro di un antigene nel grasso riduce il livello di stimolazione immunitaria (motivo per cui in umana si sconsiglia di eseguire la vaccinazione antirabbica nei glutei e si preferisce il muscolo deltoide negli adulti e la parte anteriore della coscia nei bambini).

Un altro fattore importante è l'età: negli animali di meno di un anno, infatti, e in quelli anziani la risposta immunitaria è inferiore rispetto a quella degli animali adulti. I soggetti molto giovani hanno probabilmente un sistema immunitario meno maturo e non è da escludere neanche l'interferenza degli anticorpi materni se i cuccioli o i gattini sono nati da madri vaccinate. Gli animali anziani hanno invece, come ben noto, un sistema immunitario meno funzionale e questo sembra ripercuotersi anche sull'esito della vaccinazione antirabbica, anche se, vista la diversa speranza di vita nelle diverse razze (molto più marcata nei cani e in linea generale maggiore in quelli di piccola taglia), la definizione di "anziano" è molto ampia e diversa a seconda della taglia dell'animale considerato.

Solo nel gatto è stato evidenziato anche il sex come possibile fattore che influenza la risposta immunitaria antirabbica, che risulta meno stimolata nei gatti interi: anche in questo caso è ben noto il ruolo degli ormoni sessuali nella modulazione della risposta immunitaria, in senso positivo o negativo a seconda dell'antigene coinvolto.

Da non sottovalutare, poi, è l'intervallo di tempo tra la vaccinazione e il prelievo: i titoli anticorpali maggiori si ottengono infatti nei prelievi effettuati 4 settimane dopo la vaccinazione e tali titoli tendono poi a decrescere con il tempo, motivo per cui è bene ricorrere a periodici richiami vaccinali in base sempre alle indicazioni delle ditte produttrici dei vaccini.

Da non dimenticare infine che il sistema immunitario cellulo-mediato gioca un ruolo importante nell'immunità protettiva di un soggetto: ne consegue che un animale con un basso titolo neutralizzante specifico contro il virus della rabbia potrebbe comunque risultare protetto da una potente risposta immunitaria cellulo-mediata non così facilmente quantificabile quanto quella umorale.

Bibliografia

- **Abramo F., Albanese F., Masserdotti C.** (2009): Dermatopatie ischemiche. In: “Malattie dermatologiche del cane e del gatto”. *UTET Scienze Mediche*, Milano.
- **Centro di Referenza Nazionale per la Rabbia (Istituto Zooprofilattico delle Venezie):** http://www.izsvenezie.it/index.php?option=com_content&view=article&id=247&Itemid=203
- **Centro di Referenza Nazionale per la Rabbia (Istituto Zooprofilattico delle Venezie):** Nota informativa in merito alla titolazione degli anticorpi nei confronti del virus della rabbia. http://www.izsvenezie.it/dnn/Portals/0/rabbia/Nota_informativa141106.pdf
- **Cohn D.V.** (2004): Louis Pasteur. <http://pyramid.spd.louisville.edu/~eri/fos/interest1.html>
- **Department for Environments, Food and Rural Affairs (DEFRA):** Pet Travel Scheme. <http://www.defra.gov.uk/wildlife-pets/pets/travel/pets/index.htm>
- **Day M.J., Schoon H.A., Magnol J.P., Saik J., Devauchelle P., Truyen U., Gruffydd-Jones T.J., Cozette V., Jas D., Poulet H., Pollmeier M., Thibault J.C.** (2007): A kinetic study of histopathological changes in the subcutis of cats injected with non-adjuvanted and adjuvanted multi-component vaccines. *Vaccine*, 25, 4073-4084
- **Kammer A.R., Ertl H.C.J.** (2002): Rabies vaccines: from the past to the 21st century. *Hybridoma and Hybridomics*, 21 (2), 123-127
- **Kennedy L.J., Lunt M., Barnes A., McElhinney L., Fooks A.R., Baxter D.N., Ollier W.E.R.** (2007): Factors influencing the antibody response of dogs vaccinated against rabies. *Vaccine*, 25, 8500-8507
- **Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana:** Informazioni per le modalità di prelievo, di invio e di pagamento per i campioni da sottoporre ad esame per la titolazione degli anticorpi vaccinali nei confronti del virus della rabbia. <http://195.45.99.81/izs/modules/sections/index.php?op=viewarticle&artid=58>
- **Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell’Abruzzo e del Molise:** Richiesta titolazione anticorpi vaccinali per la rabbia. http://www.izs.it/IZS/Engine/RAServeFile.php/f/Modulistica/Attivit%E0 diagnostica/Modulo_rabbia_anticorpi.pdf
- **Mansfield K.L., Burr P.D., Snodgrass D.R., Sayers R., Fooks A.R.** (2004): Factors affecting the serological response of dogs and cats to rabies vaccination. *Veterinary Record*, 154, 423-426
- **Ministère de l’agriculture et de la pêche, France** (2008): Conditions de police sanitaire applicables aux mouvements des carnivores domestiques: http://agriculture.gouv.fr/sections/publications/bulletin-officiel/2008/bo-n-17-du-25-04-08/note-service-dgal-sdspa7554/downloadFile/FichierAttache_1_f0/DGALN20088096Z.pdf?nocache=1134040585.85
- **Ministero della Salute:** Movimentazione dei cani, gatti e furetti, al seguito dei viaggiatori, dall’Italia verso gli altri Paesi dell’Unione Europea: <http://www.salute.gov.it/speciali/pdSpeciali.jsp?id=58&idhome=57&titolo=&sub=0&lang=it>
- **Ministero della Salute – Dipartimento per la sanità pubblica veterinaria, la nutrizione e la sicurezza alimentare** (2006): Movimentazione tra i Paesi comunitari e introduzioni e importazioni dai Paesi terzi di giovani cani, gatti e furetti: chiarimenti circa l’applicazione della pertinente normativa comunitaria. Concessione deroghe al Regolamento 998/2003/CE limitatamente alle movimentazioni a carattere non commerciale degli animali da compagnia. <http://www.unisvet.it/05-06.pdf>
- **Ordine dei Medici Veterinari della Provincia di Milano** (2008): Modalità utilizzo vaccini antirabbici registrati all'estero. di Milano: <http://www.ordinevet.mi.it/index.php?newsid=239>
- **Regolamento (CE) n. 998/2003 del Parlamento Europeo e del Consiglio** (26 maggio 2003): Regolamento relativo alle condizioni di polizia sanitaria applicabili ai movimenti a

carattere non commerciale di animali da compagnia e che modifica la direttiva 92/65/CEE del Consiglio. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 146 del 13.6.2003*

- **Regolamento (UE) n. 438/2010 del Parlamento Europeo e del Consiglio** (19 maggio 2010): Regolamento che modifica il regolamento (CE) n. 998/2003 relativo alle condizioni di polizia sanitaria applicabili ai movimenti a carattere non commerciale di animali da compagnia. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 132/3 del 29.5.2010*
- **Tizard I.R.** (2009): The use of vaccine. In: "Veterinary immunology: an introduction". 8th edition, Saunders Elsevier
- **World Health Organisation (WHO):** Human and animal rabies:
<http://www.who.int/rabies/en/>