

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur
en

Médecine vétérinaire
THEME

Synthèse bibliographique sur la rage animale :

**Agent causal, Approche épidémiologique,
clinique et prophylaxique**

Présenté par :

Melle CHERHABIL Rania

Soutenu publiquement, le 16 juillet 2022 devant le jury :

Mr Baroudi Djamel

MCA (ENSV)

Président

Mme Derguini Medina

Inspectrice vétérinaire (DSA-Alger)

Examinatrice

Mme Guessoum Meryem

MCB (ENSV)

Promotrice

2021-2022

Déclaration sur l'honneur

Je soussigne CHERHABIL RANIA déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisé pour écrire ce mémoire.

Signature

REMERCIEMENT

« Je remercie DIEU le tout puissant de m'avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire, et la patience et le courage afin d'achever toutes mes années d'études. »

Tout d'abord ce travail ne serai pas riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide de l'encadrement de **DR GUESSOUM MERIEM**, je la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience sa rigueur et sa disponibilité durant la préparation de ce mémoire.

Je désire aussi remercier madame l'inspectrice vétérinaire **DR DERGUINI MEDINA**, d'avoir accepté d'examiner ce travail, mes sincères gratitude.

Je tiens à remercier spécialement MR le président **BAROUDI DJAMEL** tout d'abord en tant que professeur pour son écoute son aide sa gentillesse et ses efforts fournis tout le long du cursus, et de me faire honneur de présider le jury, mes sincères hommages.

Mon remerciement s'adresse à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soit les termes embrassés, je n'arriverai jamais à leurs exprimer mon amour sincère.

Mes chères parents,

Pour tous les sacrifices que vous avez faits, pour tout ce que vous nous avez donné. Pour tout votre amour et préoccupation, pour toutes les fois que vous avez toléré mes sageries. Aujourd'hui, je voudrais vous remercier pour les parents que vous êtes, vous serez toujours mon étoile la plus brillante.

*A l'homme, ma précieuse offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect, mon cher papa, Rien dans ma vie n'aurait été possible sans ton combat. Rien que je puisse dire, ne peut vraiment exprimer ce que je ressens. Rien ne montrera toute la gratitude que j'ai pour toi. **Papa,** merci d'avoir toujours été mon allié dans les guerres avec ma vie **Je t'aime.***

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse mon adorable et cher maman .A toi qui m'as tout donné, sans rien demander A toi qui as tout laissé pour moi. Merci de m'aider, de m'encourager et de me pousser vers le bonheur que j'ai atteint. Tu es la femme de ma vie, la seule, éternelle et absolue. Ma vie a pris un sens via tout ce que tu m'as appris, apporté, offert et donné. Merci pour ton amour, ta bienveillance, ta bonté, ton instinct maternel infailible et inaltérable, Grâce à toi, je suis devenue la femme que je suis aujourd'hui, ma réussite est ta réussite **je t'aime.***

*À mes deux adorables frères **Wassim** et **Mohammed** merci pour vos encouragements et vos présences durant toutes ses années*

Mes amies,

*A ma meilleure amie, mon amie, mon Ames sœur, ma binôme, ma sœur, ma jumelle **Neila** .Parfois, nous trouvons une personne qui prend une place très spéciale dans notre cœur et devient si importante dans notre vie et cette personne est bien toi. Honnêtement je ne sais même pas si je pourrais trouver des mots capables d'exprimer ma gratitude. Je ne sais pas vraiment quoi dire qui soit à la mesure de ma reconnaissance. Je te remercie de ta sincérité avec moi qui rend possible*

cette amitié pure et rare, merci pour ton soutien, ton réconfort et ta présence dans toutes les situations et dans les moments difficiles. Je suis contente de t'avoir pour la vie.

***Rania,** ma sœur et ma meilleure amie Tu m'accompagnes dans tous mes évènements que ce soit dans les ténèbres sombres de ma vie ou les moments de joie, merci d'être tout le temps à mes côtés, Merci d'être là et merci pour le soutien que tu m'apportes. Ton réconfort, ta gentillesse et ta générosité, me rendent heureuse.*

Cabinet « Le petit Hydra » ,

*Dédicace à toute l'équipe **LE PETIT HYDRA** spécialement à docteur **Rym Tahar,** merci pour tout ce que tu fais pour moi, et pour ton immense aide pendant toutes ses années ,merci d'être la grande sœur , l'amie, et la meilleure docteur de tous les temps, sans toi je ne serai pas là ,je t'adore Je tiens à remercier **Abdou, Mourad, et Salim** pour leurs encouragements et aide durant toutes ses années, nous ne formant pas juste une équipe on est une famille.*

*À mes amies de l'école **Noor, Ahlem, Assia** et **Amdjed** On a passé des moments inoubliables je vous remercie pour tous.*

Rania

Résumé :

La rage, existe depuis plus de 4 000 ans, est une maladie zoonotique virale évitable par la vaccination, dont on estime qu'elle provoque 59.000 décès chaque année dans le monde. La rage est toujours responsable aujourd'hui de dizaines de milliers de décès humains chaque année, La plupart des cas interviennent en Afrique et surtout en Asie. Certains pays sont parvenus à éradiquer la maladie suite à la mise en place de mesures sanitaires rigoureuses permettant de répondre aux conditions fixées par l'OIE pour atteindre le statut indemne de rage (Grande-Bretagne, Suède, Japon et les îles du pacifique). Par contre dans les autres pays, la rage reste endémique, soit chez le chien, soit au sein d'espèces hôtes sauvages comme les « chauves-souris ». Notre objectif était l'étude du virus rabique, ses propriétés biologique, son approche épidémiologique et clinique et enfin l'étude du diagnostic et prophylaxie qui se basent principalement sur la vaccination comme moyen de prévention et de lutte.

Mot clés : rage, vaccin, étude, lutte.

Abstract:

Rabies, documented for more than 4,000 years, is a vaccine-preventable viral zoonotic disease that causes an estimated 59,000 deaths worldwide each year. Rabies is still responsible for tens of thousands of human deaths each year, with most cases occurring in Africa and especially Asia. Some countries have succeeded in eradicating the disease following the implementation of strict sanitary measures to meet the conditions set by the OIE to achieve rabies-free status (Great Britain, Sweden, Japan and the Pacific Islands), but in other countries, rabies remains endemic, either in dogs or in wild hosts such as "bats. Our objective was to study the rabies virus, its biological properties, its epidemiological and clinical approach and finally the study of diagnosis and prophylaxis which are mainly based on vaccination as a means of prevention and control.

key words: rabies, vaccine, study, control.

المخلص

داء الكلب مرض متواجد منذ أكثر من 4000 سنة، هو مرض فيروسي خطير حيث يسبب الوفاة لأكثر من الف شخص حول العالم سنويا ، ينتقل هذا المرض عن طريق الحيوانات التي يتوطن فيها منها الكلاب و القطط و القوارض.

تعمل منظمة الصحة العالمية و العديد من الدول على القضاء على هذا المرض عن طريق التلقيح حيث استطاعت العديد من الدول التخلص منه الا انه لا يزال يشكل خطرا كبيرا في افريقيا و بعض الدول الاسيوية هدفنا في هذه المذكرة هو دراسة عميقة لداء الكلب من حيث خصائصه البيولوجية طريقة انتشاره، عملية تشخيص المرض و خاصة عملية التلقيح للوقاية من هذا الداء الخطير

الكلمات المفتاحية : داء الكلب، مرض فيروسي ، التلقيح

Liste des abréviations :

RABV : Le virus de la rage « rhabdovirus »

SN : système nerveux

CITV : la Comité International de la Taxonomie des Virus

(N, NS, L) : • Le gène N code pour la nucléoprotéine N

- Le gène L code pour la protéine L : c'est l'ARN polymérase
- Le gène P code pour la phosphoprotéine NS : cofacteur de la protéine L

NCAM : neural cell adhesion molecule

NK : La cellule natural killer

PPE : prophylaxie post exposition

OMS : l'organisation mondiale de la santé

OIE : l'organisation mondiale de la santé

LEP: Low Egg Passage

HEP: High Egg Passage

SAD: Street Alabama Dufferin

ERA: E, Gaynar, Rokitniki et Abelseth

UE: union européen

USA: united states of américa

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Classification du genre Lyssavirus selon leur espèce, distribution géographique et espèces animales concernée.....	4
Tableau 02 : PPE recommandée en fonction du type de contact	33
Tableau 03 : Récapitulatif des mesures sanitaires de la rage chez les carnivores	36

Liste des figures

Figure 01 : Arbre phylogénétique des Mononégavirales	2
Figure 02 : Phylogénie des lyssavirus existants. Arbre phylogénétique non enraciné des lyssavirus actuellement reconnus et putatifs	3
Figure 03 : Visualisations par microscopie électronique du virus de la rage	5
Figure 04 : Représentation schématique de la structure du virus de la rage	6
Figure 05 : Organisation du génome du virus de la rage	7
Figure 06 : Représentation schématique des différentes phases de l'infection par le Virus rabique.....	9
Figure 07 : Schéma représente le cycle viral de la rage	12
Figure 08 : Cycle épidémiologique de la rage	15
Figure 09 : Répartition géographique du risque de la rage dans le monde	16
Figure 10 : Schéma représente la rage selvatique et canine	19
Figure 11 : Mode de transmission du virus rabique	20
Figure 12 : Pathogénie de la rage animale	23
Figure 13 : Etapes de contamination de la rage animale.....	24
Figure 14 : Un chien enragé avec de la salive dégoulinant de la bouche	25
Figure 15 : Schéma représente l'évolution clinique des 3 phases	27

SOMMAIRE

Introduction	1
Partie bibliographique	
I. Etude et propriété biologique de l'agent pathogène	2
1 Etude du virus rabique	2
I.1 Taxonomie.....	2
I.2 Classification sérologique	3
I.3 Morphologie	5
I.4 Structure et composition	6
2 Propriétés biologiques du virus	7
2.1. Pouvoir pathogène	7
A. Source du virus.....	8
B. Tropisme nerveux.....	8
C. Durée d'incubation et excrétion virale	9
2.2. Pouvoir immunogène.....	9
2.3. Pouvoir antigène	11
2.4. Cycle virale de la rage.....	11
2.5. Pouvoir biologique.....	12
2.5.1. Facteurs favorisants.....	13
3 Caractéristique physico-chimique du virus..	14
3.1. Résistance et sensibilité	14
3.2. Résistance et sensibilité aux antiseptiques.....	14
II. Approche clinique.....	15
1. Epidémiologie Descriptive	15
A. La rage canine et citadine	15
B. La rage des animaux sauvages.....	15
1.1 Répartition géographiques	16
1.2 Prévalence de la rage animale	17
1.3 Mortalité	17
2. Epidémiologie analytique	18
2.1 Source virulente	18

2.2 Facteur de réceptivité.....	18
2.2.1 Facteur intrinsèque	18
2.2.2 Facteur extrinsèque	18
2.3 Cycle selvatique et urbain.....	18
2.4 Réservoir	19
2.5 Mode de transmission du virus	20
2.6 Condition de transmission du virus	21
3. Pathogénie	21
4. Symptômes	24
4.1. La forme furieuse	25
4.2. La forme paralytique	26
5. Les signes cliniques de la rage	26
 III Diagnostic de la rage animale	 29
1. Diagnostic sur le terrain	29
1.1 Diagnostic clinique	29
1.2 Diagnostic épidémiologique.....	29
1.3 Diagnostic différentiel	29
1.4 Diagnostic expérimentale	30
1.4.1 Prélèvements	30
1.4.2 Principales techniques utilisées.....	30
1.4.3 Autres techniques.....	31
 IV Prophylaxie	 32
Prophylaxie de la rage.....	32
1. Appréciation du risque à l'exposition de rage animale.....	32
2. Prophylaxie sanitaire.....	35
2.1 chez les carnivores.....	35
2.1.1 Animal atteint	35
2.1.2 Suspicion avec ou sans morsure.....	35
2.1.3 Animal contaminé.....	36
2.2 Prophylaxie obligatoire chez les humains	37
2.2.1 Dans les zones exemptes de rage terrestre	37
2.2.2 Dans les zones où la rage terrestre est présente	37

3. Lutte contre les chiens errants	37
4. Prophylaxie médicale chez les animaux	38
4.1 Type de vaccins utilisés.....	38
4.1.1 Vaccins à virus vivant	38
4.1.2 Vaccins à virus inactivé	38
4.2 Protocole recommandé de Vaccinations antirabique de voyage.....	39
4.2.1 Vaccination des animaux domestiques.....	39
4.2.2 Vaccination des animaux sauvages	40
5. Recommandations de l'OIE pour un programme de lutte contre efficace.....	41
 Conclusion	 42

Introduction

INTRODUCTION

La rage est une maladie virale constamment mortelle, qui touche les mammifères, notamment les chiens, les chats, les renards et les chauves-souris. C'est une zoonose majeure causée par un virus qui s'attaque au système nerveux.

Elle est responsable d'environ 59 000 décès humains par an et cela depuis 3,7 millions d'années de vie (**HAMPSON et al, 2015**). La rage est presque toujours mortelle une fois les signes cliniques apparus. La rage touche principalement les populations des servies, tant rurales qu'urbaines, et elle est documentée depuis plus de 4000 ans (**TARANTOLA, 2017**).

La plupart des cas surviennent en Afrique et en Asie ; l'Algérie, comme tous les pays d'Afrique du Nord n'est pas épargnée par cette maladie (**BENELMOUFFOK, 2004**) et environ 40% sont des enfants âgés de <15 ans. Tous les mammifères sont sensibles à l'infection par le virus rabique.

La transmission de ce virus par les chiens est responsable de 99% des cas de rage humaine dans les régions où cette maladie est endémique, une petite proportion étant due à la transmission par des animaux sauvages (tels que le renard, le loup, le chacal, la chauve-souris, le raton laveur, la mouffette ou la mangouste) (**WHO, 2018**)

La rage a une importance économique élevée à cause des coûts chers de la lutte contre cette maladie ainsi que les pertes d'animaux de rente qu'elle peut provoquer, C'est pourquoi l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), élabore des normes, des lignes directrices et des recommandations sur le contrôle et le diagnostic ainsi que sur la qualité des vaccins à usage vétérinaire et prévenir la propagation de la rage à travers un réseau mondial de plus de 320 laboratoires de référence, Centres collaborateurs et d'organisation internationales partenaires (**OIE,2014**).

L'objet de notre recherche est de faire une revue bibliographique qui répondra aux questions : quelles sont les propriétés biologique de ce virus, sa virulence, son mode de transmission, sa pathogénie et enfin la prophylaxie.

Chapitre I

Chapitre I : Etude et propriété biologique de l'agent pathogène

I.1. Etude du virus rabique

Le virus de la rage (RABV) est un virus strictement neurotrope qui se propage lentement dans le système nerveux (SN) de l'hôte infecté depuis le site d'entrée (généralement dû à une morsure) jusqu'au site de sortie : les glandes salivaires (**RUPPRETCH, 2017**).

I.1.1. Taxonomie

Le virus rabique appartient à la famille des Rhabdoviridae (du grec=Rhabdos signifie baguette) ; regroupé au sein du genre lyssavirus (lyssa=déesse grec de la folie) et qui font partie de l'ordre des Mononégavirales ; ce sont des virus à ARN dont leur génome est hélicoïdale monocaténaire non segmenté (Mono) et d'une polarité négative (néga) (**CHARLES et al., 2017**).

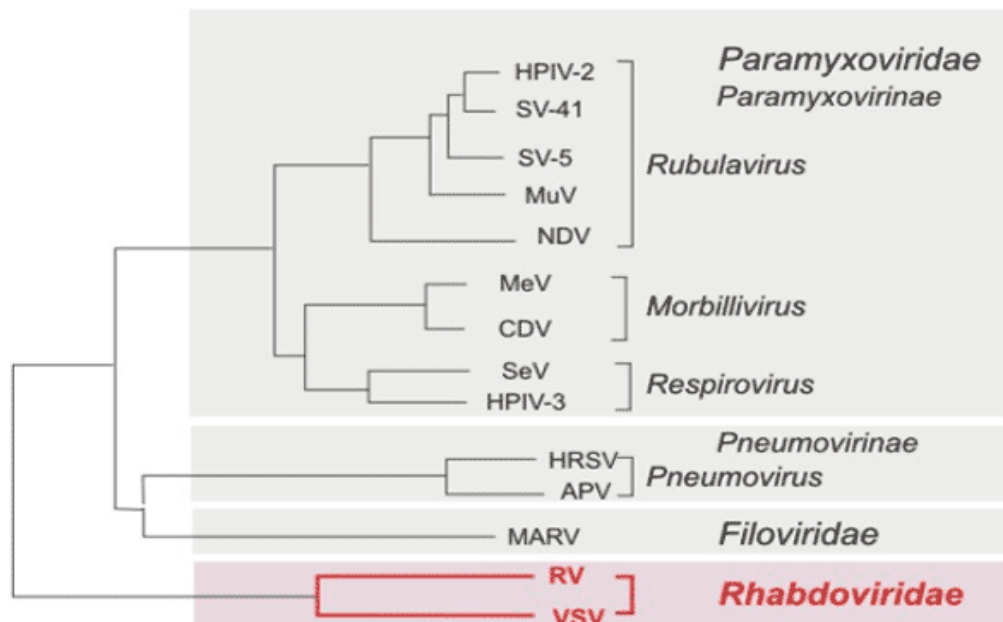


Figure 1 : Arbre phylogénétique des Mononégavirales
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216929>)

Les Rhabdoviridae, large famille de virus, pouvant être pathogène pour les animaux (vertébrés, arthropodes) ou les végétaux, ils comportent 5 genres différents, dont trois touchent les mammifères Lyssavirus - Vesiculovirus - Ephemerovirus - cytorhabdovirus – Novirhabdovirus

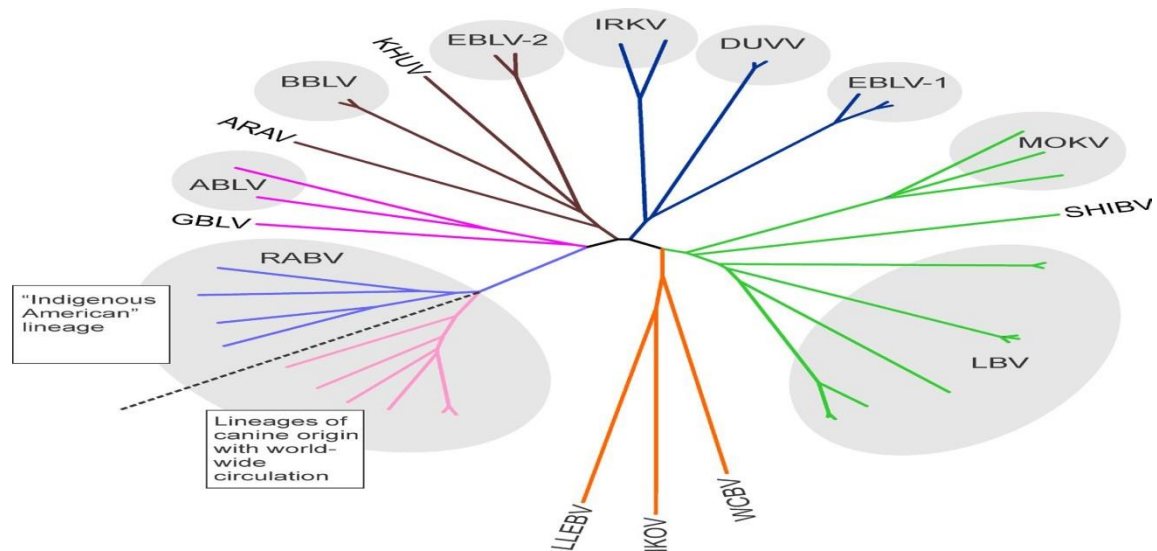


Figure 02 : Phylogénie des lyssavirus existants. Arbre phylogénétique non enraciné des lyssavirus actuellement reconnus et putatifs (CHARLES et al., 2017).

Le genre *Lyssavirus*, dont le RABV fait partie, héberge des virus responsables d'encéphalomyélite mortelle pour les mammifères.

Ce genre rassemble plusieurs espèces virales se distinguant par la séquence protéique de leur nucléocapside (protéine N), que l'on peut mettre en évidence par différentes techniques sérologiques (précipitation, fixation du complément, immunofluorescence...), ainsi que par séquençage du génome du virus (WILLIAM et al., 2013).

I. 1.2 La classification sérologique

Le genre *Lyssavirus* a été subdivisé en quatre sérotypes chaque un d'eux contient divers biotopes et variants destinées à des hôtes spécifiques, comme chez le chien, le renard, la chauvesouris et le raton laveur, et sur la base de la comparaison des séquences des nucléoprotéines, sept génotypes ont pu être définie (BLANCOU, 1986).

Actuellement, la Comité International de la Taxonomie des Virus (CITV) a reconnu 16 espèces de *Lyssavirus*, et qui ont été défini sur la base de la comparaison des séquences des nucléoprotéines et des génomes complets se regroupent en trois phylogroupes.

L'appartenance à un même phylogroupe a notamment été apportée sur la base d'une distance génétique faible et de réactions de neutralisation croisées entre les membres (Tableau ci-dessous). Cependant, un degré très limité de séroneutralisation croisée a été mis en évidence entre des virus appartenant à des phylogroupes différents (WHO, 2018).

Tableau 01 : Classification du genre Lyssavirus selon leur espèce, distribution géographique et espèces animales concernées (FOOKS et al., 2017).

<i>Dénomination</i>	<i>Espèce</i>	<i>Répartition Géographique</i>	<i>Principal réservoir et ou vecteur associé à la détection du virus</i>
Phylogroupe I			
Virus Rabique	RABV	Mondial	Tous les mammifères
Duvenhage virus	DUVV	Kenya et Afrique de sud	Chauve-souris insectivore (genre Miniopterus, Nycteris)
Virus australien	BBLV	Australie	Chauve-souris
Virus Bokelah	BBLV	France, Allemagne	Chauve-souris
Lyssavirus européen 1	EBLV-1	Belgique, Danemark, France, Allemagne, PaysBas, Pologne, Russie, Slovaquie, Espagne et Ukraine.	Chauve-souris
Lyssavirus européen 2	EBLV-2	Danemark, Finlande, France, Allemagne, PaysBas, Norvège, Suisse et Royaume-Unis	Chauve-souris
Virus Irkut	IRKV	Chine et Russie	Chauve-souris
Virus khujand	KHUV	Tadjikistan	Chauve-souris
Virus aravan	ARAV	Kirghizistan	Chauve-souris
Lyssavirus Gannoruwa de la chauve-souris	GBLV	Sri Lanka	Chauve-souris
Phylogroupe II			
Virus logos de la chauve-souris	LBV	République centrafricaine, éthiopie, France, Nigeria, Sénégal, Afrique de sud, Zimbabwe	Chauve-souris
Virus Mokola	MOKH	Cameroun, République centrafricaine, Ethiopie, Nigeria, Afrique de sud et Zimbabwe	Inconnu (hôtes accidentels : musaraigne, rongeurs et animaux domestiques)
Phylogroupe III			
Lyssavirus Ikoma	IKOV	Tanzania	Inconnu (hôte accidentel : civette africaine)
Lyssavirus leida de chauve-souris	LLEBV	Espagne, France	Chauve-souris
Virus causien de chauve-souris	WCBV	Russie	Chauve-souris

I.1.3. Morphologie

Le virus rabique a une forme allongée avec une extrémité plate et l'autre arrondie, en microscope électronique il a l'aspect d'un obus ou une balle de fusil. Il est caractérisé par un diamètre qui varie entre 70-80 nm, et une longueur comprise entre 150-300 nm.

Les variations de sa taille est due aux différentes souches et à la présence de particules défectives interférentes (**BALTZER, 2018**).

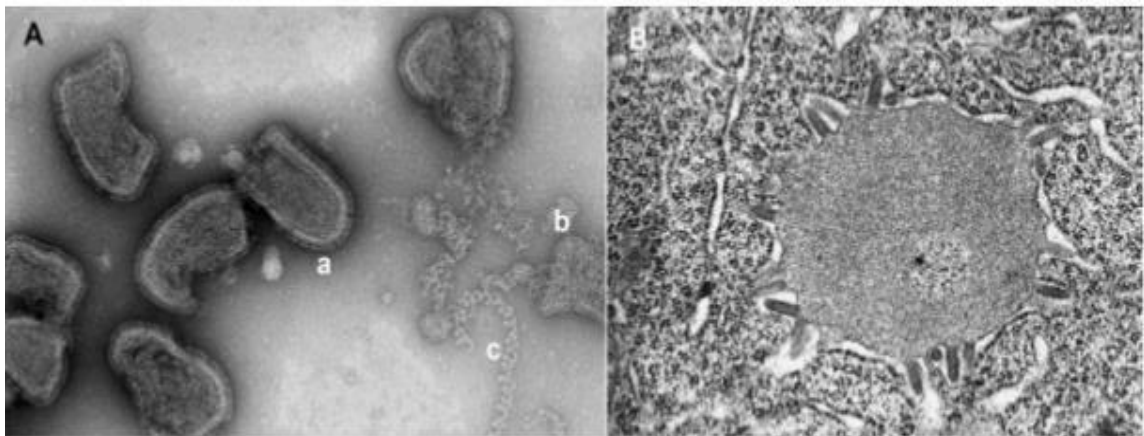


Figure 03 : Visualisations par microscopie électronique du virus de la rage (**CORA, 2009**).

A : Image de microscopie électronique de particules virales de rage (souche Pasteur). Photo prise par le Pr. R.W. Ruigrok.

a : Particule virale.

b : Nucléocapside virale se déroulant.

c : Nucléocapside libre.

B : Image de microscopie électronique de particules virales de rage dans des cellules de cerveau. Photo prise par le Dr. F.A. Murphy.

II.1.4. Structure et Composition

Le virus de la rage est un virus enveloppé. Son génome, d'environ 12 kilobases, code pour cinq protéines (**WILLIAM et al., 2013**).

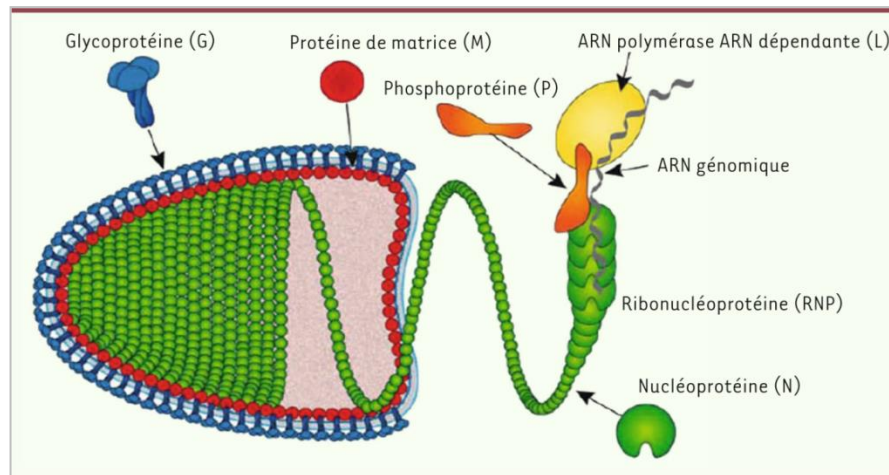


Figure 04 : Représentation schématique de la structure du virus de la rage

(<https://www.medecinesciences.org>)

Le virus comporte 2 unités structurales distinctes : une enveloppe lipidique périphérique sur laquelle sont greffés des spicules formés de trimères de glycoprotéine G, et une ribonucléocapside centrale.

⇒ La Nucleocapsid

Contient comme génome l'ARN, composé de 5 gènes qui codent respectivement pour les protéines structurales N, P, G, M et L.

- Le gène N code pour la nucléoprotéine N et leur association forme une capsid autour du génome.
- Le gène L code pour la protéine L : c'est l'ARN polymérase ayant diverses activités enzymatiques dont de la transcription et la réplication de l'ARN viral.
- Le gène P code pour la phosphoprotéine NS : cofacteur de la protéine L, les deux (L, P) forment le complexe polymérase.
- L'association de ses 3 protéines (N, NS, L) à l'ARN viral constitue la Nucléocapside.

⇒ L'enveloppe

Le gène M code pour la protéine M (matrice) : tapissent la face interne de l'enveloppe lipidique. Elle intervient dans l'assemblage du virion en réunissant les spicules et en condensant la nucléocapside.

Le gène G code pour la glycoprotéine G (spécifique au virus rabique) : insérée dans la membrane lipidique du virus, responsable de la formation des anticorps neutralisants et la stimulation des lymphocytes T et les cytotoxiques pour une réponse humorale.

Selon Chantal et Blanco, le virus rabique possède une grande unicité antigénique, ce qui signifie que toutes les souches du virus possèdent le même antigénique (ZEZIMA, 2010).

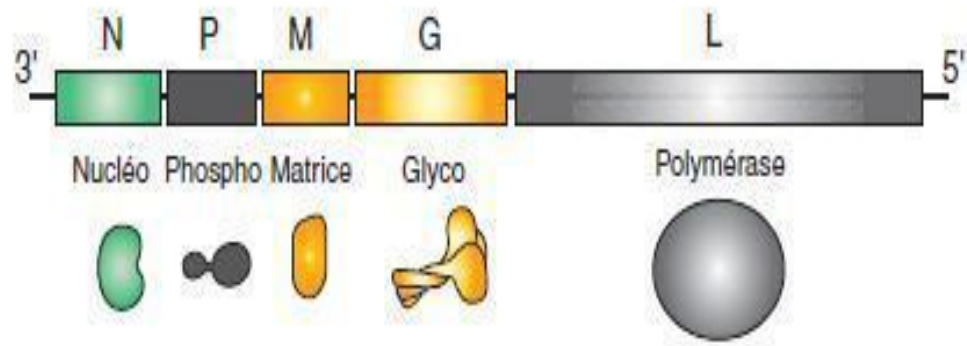


Figure 05 : Organisation du génome du virus de la rage (TRAORÉ et al., 2013).

I.2. Propriété biologique du virus

I.2. 1. Pouvoir pathogène

A. Source du virus

Le mode habituel de sa transmission est la voie salivaire par le biais d'une morsure d'un animal excréteur.

Plus précisément, 99 % des cas de rage humaine viennent d'une contamination par la salive de chien infecté. Tout contact d'une muqueuse ou d'une effraction cutanée avec de la salive d'un animal excréteur peut mener à une infection rabique, même si le risque est environ 50 fois moins important que à la suite d'une morsure. Le virus passe que sur une peau excoriée (WHO, 2018).

D'autres modes de contaminations, plus anecdotiques, sont décrits. Des cas humains suite à une transmission par voie aérosol sont rapportés dans un contexte de charge virale important comme on peut le retrouver dans des grottes contenant des millions de chauve-souris (Constantine, 1962) ou au sein de laboratoires travaillant sur le RABV vivant (WINKLER et al., 1973). La transmission par le lait maternel serait possible, tout comme la transmission transplacentaire chez les animaux (JACKSON et al., 2013).

Les seuls cas de contamination rapportés entre humains sont secondaires à une transplantation d'organe à partir d'un donneur infecté. Les derniers cas datent de 2005 en Allemagne. La donneuse présentait des signes cliniques mais ils avaient été suspectés secondaires à la prise de stupéfiants. Cette

Allemande, âgée de 26 ans, avait été mordue par un chien enragé en Inde plusieurs mois auparavant (**BRONNERT et al., 2007**).

Par contre, Aucun cas n'a été observé par les arthropodes hématophages piquant des animaux enragé ni par les poissons, oiseaux et reptiles connu (**ministères des Solidarité et de la santé**)

B. Tropisme nerveux

Après son entrée dans l'organisme, le virus se réplique d'abord faiblement au sein des tissus musculaires. La durée de cette étape dépend de la charge virale inoculée. Plus celle-ci est importante, plus la phase de multiplication sera courte, d'où des durées d'incubation très variables (**JACKSON et al, 2013**).

Ensuite, le virus pénètre au sein des terminaisons nerveuses non myélinisées par l'intermédiaire des jonctions neuromusculaires. Deux autres récepteurs semblent aussi jouer un rôle. C'est le cas de la protéine p75 et du récepteur NCAM. Toutes les espèces n'ont pas la même distribution de récepteurs (**FOOKS et al., 2017**).

La propagation du virus se fait de manière centripète par un transfert rétrograde vers le système nerveux central par l'intermédiaire majoritairement des nerfs moteurs. La vitesse de propagation virale est de l'ordre de 5-100 mm/jour (**WHO, 2018**).

Le transport fait intervenir les microtubules. Une fois la moelle épinière atteinte, une forte réplication se produit au sein des ganglions de la racine dorsale. Elle a aussi lieu au sein du trijumeau et de la corne antérieure.

La charge virale est particulièrement importante au sein de l'hippocampe, du tronc cérébral, du cortex et du cervelet. Une fois l'encéphale atteint, les premiers signes d'encéphalite apparaissent. A nouveau, une forte multiplication va avoir lieu au sein de l'encéphale (**JACKSON et al., 2013**).

Dans un second temps, l'ensemble du système nerveux périphérique sera infecté par un transport centrifuge antérograde plus lent. Certains organes seront alors particulièrement touchés. C'est notamment le cas des glandes salivaires. Cela explique pourquoi la salive est la principale source de contamination. On comprend aussi pourquoi l'excrétion virale peut précéder l'apparition des premiers symptômes. D'autres organes tels que les yeux et le cœur seront aussi particulièrement touchés (**JACKSON et al., 2013**).

C. Durée d'incubation et excrétion virale

L'infection par le RABV comporte différentes phases, la période d'incubation, la phase clinique et la phase d'excrétion salivaire, qui couvre partiellement la période d'incubation et la totalité de la période Clinique.

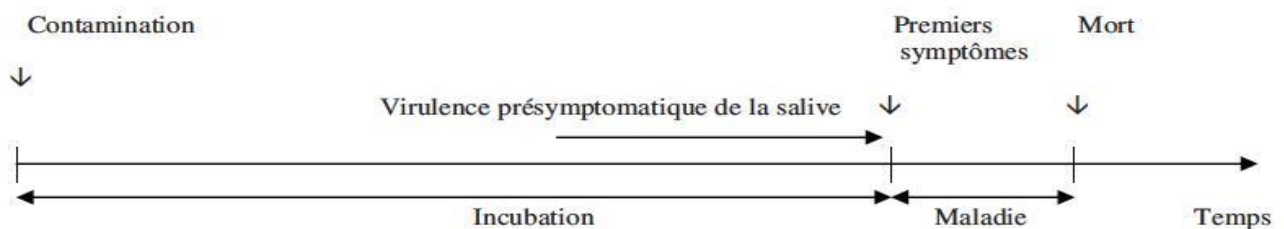


Figure 06 : Représentation schématique des différentes phases de l'infection par le virus rabique (DUFOUR et al., 2018)

La période d'incubation varie de quelques jours à quelques années. Les principaux facteurs expliquant cet intervalle aussi large sont l'espèce cible, la souche virale, la charge virale inoculée et le mode de contamination. Cependant, il est d'usage de considérer que la période d'incubation moyenne est de 15 à 60 jours chez les carnivores, d'un à trois mois chez les ruminants et de 35 à 60 jours chez les humains (DUFOUR et al., 2018).

Chez le chien, dans 80 % des cas, la durée d'excrétion pré-symptomatique est de quelques heures à trois jours. Dans 15 % des cas, elle est de quatre à cinq jours et, dans 5 % des cas, de cinq à huit jours. Cependant, dans des conditions expérimentales particulières, cette durée a atteint 13 jours chez le chien et 29 jours chez le renard. Chez le chat, il est usuel de considérer que cette durée est d'un à cinq jours et que la durée maximale d'excrétion présymptomatique est analogue à celle du chien. Concernant les ruminants, la durée d'excrétion virale pré-symptomatique est plus restreinte, d'un à deux jours (DUFOUR et al., 2018).

I.2. 2. Pouvoir immunogène

Le RABV possède deux antigènes majeurs, la nucléoprotéine N qui permet la distinction du genre Lyssavirus par rapport aux autres Rhabdoviridae, et la glycoprotéine G. Cette dernière joue un rôle primordial dans l'immunité humorale et cellulaire (LAFON, 2013).

La réponse immunitaire innée est le premier moyen de défense mis en place par l'organisme suite à l'infection. Elle intervient en périphérie, au point d'inoculation, mais aussi au sein du système nerveux lui-même. On retrouve pour la réponse immunitaire innée en périphérie dans la lutte contre l'entrée du virus, des interférons principalement de type 1, des cytokines, l'activation du complément et l'attraction des macrophages ainsi que des neutrophiles et des cellules NK. Au niveau du système nerveux, la réponse immunitaire innée est principalement réalisée par les interférons **(LAFON, 2013)**.

Dans un second temps, la réponse immunitaire acquise se met en place. D'après les études publiées, elle serait indépendante de la virulence de la souche virale. En effet, il a été montré que l'intensité des réponses immunitaires acquises humorales et cellulaires étaient identiques que la souche soit fortement pathogène ou non **(ROY et al., 2007)**.

La réponse immunitaire humorale n'est observée que tardivement dans le sang des individus infectés. Elle n'est alors détectable que plusieurs jours après le début des signes cliniques. En revanche, la réponse immunitaire humorale au sein du système nerveux central n'est pas systématique et serait alors observable encore plus tardivement **(JOHNSON et al., 2010)**.

Il faut noter que les seuls individus ayant survécu à la rage avaient une concentration en anticorps antirabiques importante au sein du liquide céphalo-rachidien **(DE SOUZA et al., 2014)**.

L'une des composantes de la virulence du RABV réside dans sa capacité à échapper aux effecteurs de la réponse immunitaire. Bien que tous les mécanismes d'échappement viraux ne soient pas identifiés, certains ont pu être mis en évidence. La phosphoprotéine P est le principal acteur de l'inhibition de la réponse immunitaire innée **(SHIMIZU et al., 2006)**. Cependant, les protéines N et G interviennent aussi **(MASATANI et al., 2013)**.

En cas d'infection par le virus RABV, sous dépendance d'un signal LGP-2, une diminution de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est observée. L'entrée des effecteurs de la réponse immunitaire sera donc diminuée au sein du système nerveux et l'inflammation sera moindre. Il en découle une diminution des dommages tissulaires **(ZHANG et al., 2016)**.

De plus, le RABV provoque l'apoptose des lymphocytes T par surexpression du gène FASLG **(BALOUL et al., 2004)**. La réplication du RABV est autolimitée par la production de signaux de transcription sub-optimaux notamment, limitant ainsi les effets cytopathiques, ce qui contribue au maintien des fonctions vitales du système nerveux central et des mécanismes de transport intra-neuronal **(FINKE et al., 2000)**.

I.2. 3. Pouvoir antigénique

L'infection d'un organisme par le virus rabique fait apparaître :

Des anticorps neutralisants,

Des anticorps inhibant l'hémagglutination,

Des anticorps fixant le complément,

Des anticorps précipitants. L'hémagglutinine est constituée par les projections radiales situées sur l'enveloppe du virus.

L'antigène fixant le complément, ou antigène S soluble, est représenté par la nucléocapside.

Enfin, dans les tissus infectés, la présence du virus peut être décelée par immunofluorescence avec un sérum antirabique, phénomène d'une importance considérable pour établir un diagnostic rapide (**MAMMETTE, 1989**).

I.2. 3. Cycle virale de la rage

Le cycle viral des Rhabdovirus se déroule entièrement dans le cytoplasme de la cellule hôte à l'exception des Nucleorhabdovirus dont le cycle viral présente une phase nucléaire. Dans ce cas il peut être décomposé en 8 étapes :

- 1) Liaison au récepteur.
- 2) Endocytose.
- 3) Fusion membranaire et libération de la nucléocapside.
- 4) Transcription.
- 5) Traduction.
- 6) Réplication.
- 7) Assemblage.
- 8) Bourgeonnement

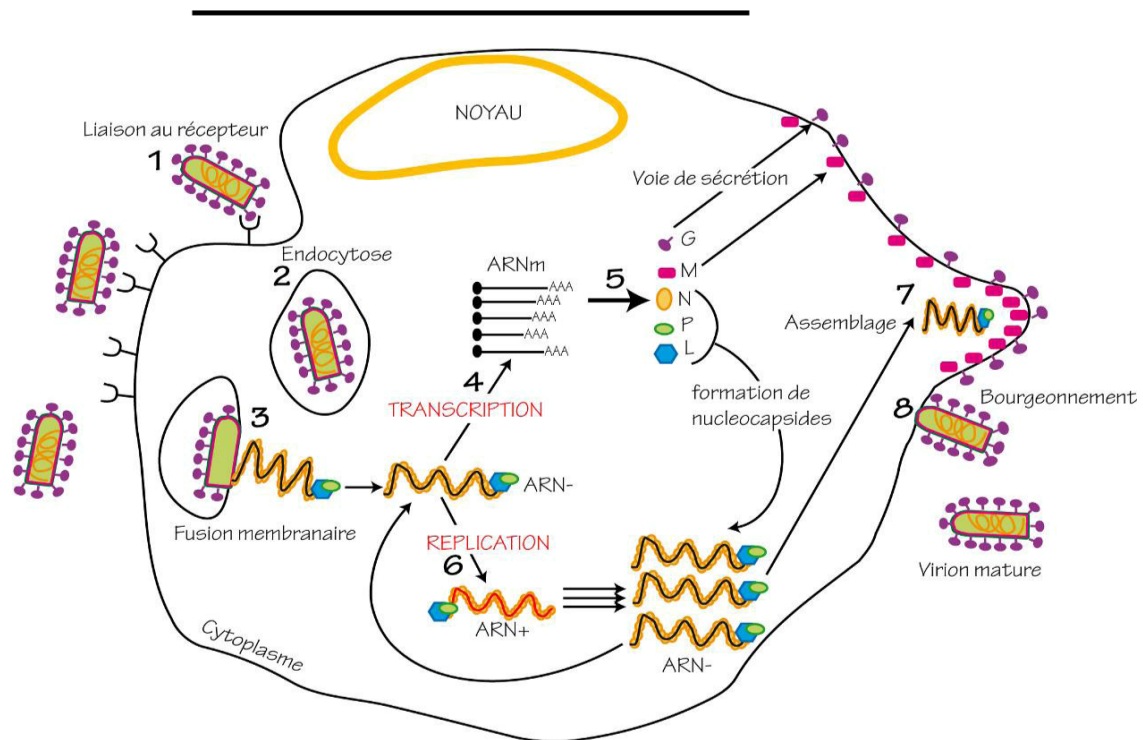


Figure 07 : schéma représente le cycle viral de la rage (Aurélié et al., 2006)

I.2. 4. Pouvoir biologique

Le développement paraît être entièrement intra cytoplasmique. Le virus absorbé très rapidement ; très rapidement sur la membrane cytoplasmique, pénètre dans la cellule par pinocytose 2 à 6 heures, après une période d'éclipse du 20h à 48h (BENDIB, 2006).

On observe au niveau d'une zone de nécrose, une multiplication des virions se groupant par paquets à l'intérieur des membranes du réticulum endoplasmique (citernes, vésicules). Mais pour être virulent, le virion a besoin de son enveloppe, qui se constitue aux dépens, soit du réticulum endoplasmique, soit de la membrane cytoplasmique périphérique, à partir de ces membranes, les virions se détachent par bourgeonnement (dans le milieu extérieur).

Les amas viraux intra cytoplasmiques formant des inclusions oxyphiles : les corps de Negri. Le virus est retrouvé dans le milieu extérieur à partir de la 12ème – 15ème h (maximum à la 48ème h) (BENDIB, 2006).

I.2 .4. 1. Facteurs favorisants

a. Espèce

La réceptivité au virus dépend, d'une part, de l'espèce touchée mais aussi de la souche de RABV. Le renard est, par exemple, plus réceptif à une souche RABV vulpine qu'à une souche RABV canine **(BLANCOU, 1988)**. De plus, toutes les souches ne sont pas aussi virulentes. Il faut noter que plus la quantité de virus inoculée est importante, plus la probabilité d'être infecté sera importante **(JACKSON et al., 2013)**.

b. Température

La température joue un rôle sur la réceptivité vis-à-vis du virus rabique en agissant sur le système immunitaire. Le système immunitaire de chaque espèce possède un intervalle de température optimal pour son fonctionnement. En dehors de celui-ci, la réponse immunitaire sera moindre et la probabilité d'infection sera augmentée **(BELL et al., 1974)**.

c. Zone atteinte

La probabilité d'être infecté par le RABV n'est pas la même selon la zone anatomique en contact avec le virus. Par exemple, suite à une morsure, la probabilité la plus élevée de contracter la rage est obtenue après une morsure à la tête (55 %). Par ordre décroissant, on a ensuite un des membres supérieurs (22 %), un des membres inférieurs (12 %) et le tronc (9 %). Ces valeurs ne sont valables que pour l'homme. Aucune valeur n'existe pour l'animal **(OMS, 2018)**.

d. Âge et sexe

Certains chercheurs ont montré que les souris âgées de sept jours étaient plus sensibles au virus RABV que celle âgées de neuf jours, quelle que soit la voie d'administration.

Il en est de même pour les souris âgées de 20 jours par rapport aux souris âgées de 60 jours après inoculation (sauf par administration intracérébrale). De plus, par leur comportement, les jeunes sont plus à risque, car moins méfiants. Il faut noter qu'à cause de leur petite taille, ils sont préférentiellement touchés à la tête ou aux membres supérieurs, ce qui augmente le risque d'infection **(SCOTT ET al., 2016)**.

Certaines publications concluent, que les souris femelles seraient moins sensibles aux RABV que les mâles **(LODMELL, 1983)**.

I.3. Caractéristique physico-chimique du virus

I.3 .1. Résistance et sensibilité dans l'environnement

C'est un virus fragile dans le milieu extérieur, ne persiste donc pas dans l'environnement, leur transmission se fait alors principalement par contact direct, Il est sensible à de nombreux agents physiques tels que la lumière et les ultraviolets, la dessiccation lente, la chaleur. L'inactivation par chauffage est obtenue en 35 secondes à 60°C, en 15 minutes à 50°C (**Del Valle, 2000**).

Il se conserve plusieurs jours à + 4°C, et plusieurs années à - 70°C ou lyophilisé et gardé à + 4°C. De plus. En raison de la nature lipidique de son enveloppe, il est également très sensible à l'acidification (il préfère PH alcalin ainsi il est stable de PH=5 à 10).

C'est donc pour toutes ces raisons qu'il ne survit que peu de temps sur un matériel inerte dans le milieu extérieur.

Par contre, il résiste au froid (-80°C), à la putréfaction, en outre à Lyophilisation qui est le meilleur moyen de conservation. Sa culture virale peut se faire in vitro sur culture cellulaire qui suscite un effet cytopathogène lent à apparaître, ou bien sur cerveaux de souris provoquant l'apparition d'anticorps neutralisants, certains sont dirigés contre la glycoprotéine G d'enveloppe et d'autres contre la protéine N de la nucléocapside (**CORA, 2009**).

I. 3 .2. Résistance et sensibilité aux antiseptiques

Comme la plupart des virus enrobés, le RABV est très sensible aux agents chimiques, en particulier aux solvants organiques (éther, l'acétone, chloroforme), et aux détergents. La majorité des antiseptiques (ammoniums quaternaires, par ex.) ou un simple savon peuvent suffire à éradiquer le virus (**RANDRIAN, 2012**) ainsi que des désinfectants classiques comme la soude, ou les hypochlorites exercent une action virulicide rapide dans les conditions normales d'utilisation, d'où l'intérêt du lavage et de la désinfection des plaies.

Mais il résiste à tous les antibiotiques actuellement connus (**CORA, 2009**).

Chapitre II

Chapitre II : Approche clinique

L'épidémiologie de la rage diffère d'une région à l'autre selon le réservoir du virus en cause de la maladie.

II.1. Epidémiologie Descriptive

On distingue la rage canine et la rage des animaux sauvages :

A. La rage canine ou « citadine »

Elle atteint le plus souvent le chien (en particulier les chiens errants, ce qui est le cas en Algérie) **(REBEHAOUI et al., 2019)**, et plus rarement le chat et d'autres animaux domestiques. Cette rage se trouve essentiellement en Afrique et en Asie, mais d'autres parties du monde sont touchées telles que l'Amérique du Sud et quelques rares pays d'Europe.

B. La rage des animaux sauvages

La rage peut infecter de nombreuses espèces sauvages et souvent des carnivores, tels que le renard roux pour l'Europe occidentale et centrale, le renard polaire pour le Groenland, la mouffette pour les Etats Unis et le Canada, le loup pour Iran **(ELIZ, 2011)**. La figure 02 représente le cycle épidémiologique de la rage.

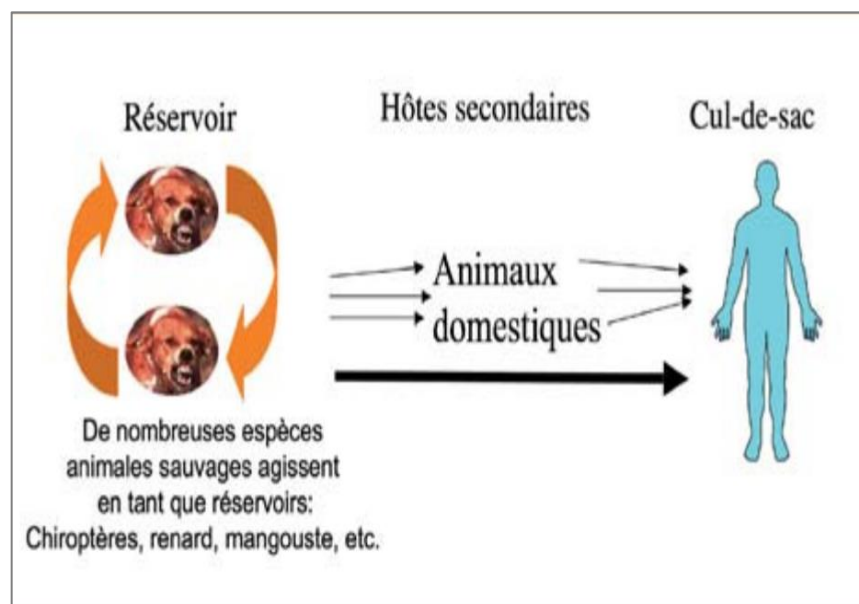


Figure 08 : Cycle épidémiologique de la rage (REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES, 2011).

II.1.1. Répartitions géographiques

II.1.1.1. Dans le monde

La distribution mondiale de la rage chez les animaux est basée sur des rapports réguliers des pays affectés par un système de notification et de déclaration officielle. La rage des animaux domestiques surtout la rage canine ou rage des rues, dont le vecteur principal est le chien errant, sévit en Afrique, au Moyen-Orient et à moins degré en Amérique du Sud (**figure 03**). La rage selvatique ou rage des animaux sauvages diffère selon les zones géographiques.

La rage est présente sur tous les continents sauf l'Antarctique, mais plus de 95 % des cas humains mortels surviennent en Asie et en Afrique. La rage fait partie des maladies tropicales négligées touchant surtout les populations pauvres et vulnérables vivant en milieu rural isolé. Environ 80 % des cas humains concernent les zones rurales. Bien qu'il existe des vaccins et des immunoglobulines efficaces pour l'homme.

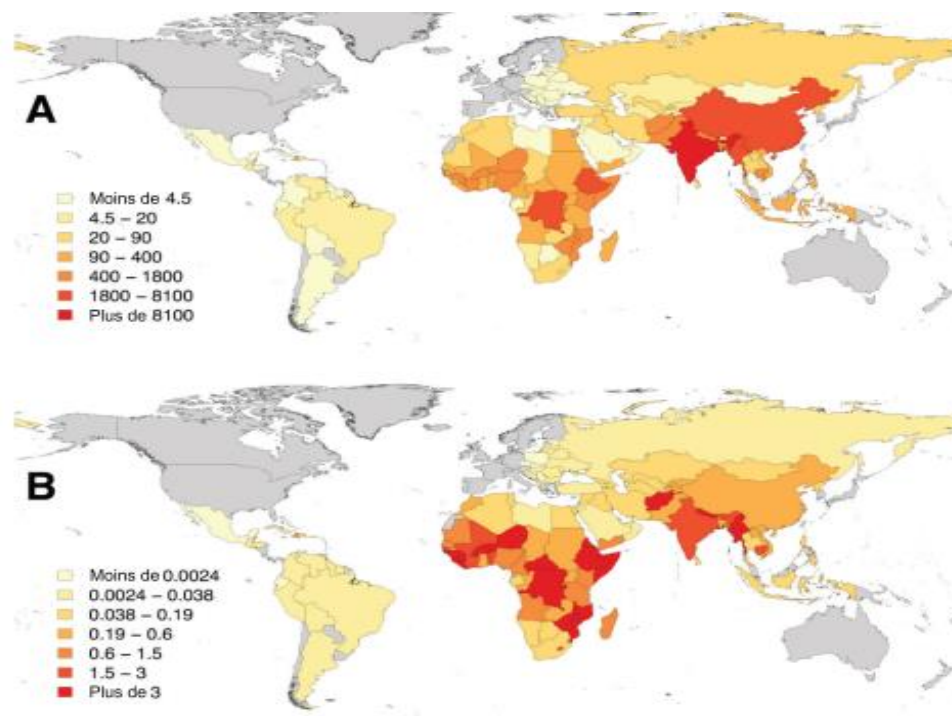


Figure 09 : Répartition géographique du risque de la rage dans le monde, A : Décès humains dus à la rage ; B : taux de décès pour 100 000 habitants, les pays ombrés en gris sont indemnes de rage. (OMS, 2018).

Dans le monde, les décès dus à la rage sont rarement notifiés et les enfants de 5 à 14 ans en sont fréquemment les victimes. Le traitement après une exposition, alors que le coût de la prophylaxie

post exposition (PPE) est de 40 dollars US en Afrique et de 49 dollars en Asie, peut représenter une charge financière catastrophique pour les familles touchées, dont les revenus quotidiens moyens tournent autour de 1 à 2 dollars par personne (**OMS, 2012**)

Chaque année, plus de 29 millions de personnes sont vaccinées après avoir été mordues. On estime qu'on évite ainsi des centaines de milliers de décès par an imputables à la rage. À l'échelle mondiale, le poids économique de la rage d'origine canine est estimé à 8,6 milliards de dollars US par an (**OMS, 2013**).

II.1.1. En Afrique

L'Afrique est aujourd'hui le deuxième continent le plus touché par la rage, après l'Asie.

En Afrique, le nombre de décès par rage transmise par le chien est estimé à plus de 20 000 par an, soit près de 36 % des cas mondiaux.

II.1.2. Prévalence de la rage animale

Le risque de la rage chez l'humain est associé à la prévalence de la rage chez les animaux.

Bien que la prévalence soit difficile à établir pour une espèce dans un secteur géographique donnée, la fréquence relative de résultats positifs pour rage parmi les animaux soumis pour analyse aide à faire une estimation semi-quantitative de la prévalence de la rage pour cette espèce (**PICARD et al., 2012**).

II.1.3. Mortalité

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), 55.000 décès sont enregistrés chaque année dans le monde et 25.000 cas de décès d'Afrique, deuxième continent le plus touché après l'Asie. La rage humaine reste un véritable problème de santé publique dans les pays en développement, malgré l'existence de vaccins efficaces tant pour les animaux que pour les hommes (**OMS, 2012**).

Plus de 3,3 milliards de personnes vivent dans les zones d'enzooties rabiques. En Afrique subsaharienne, Le nombre annuel de cas de rage humaine déclaré à l'OMS est de 0,01 à 3 cas pour 100 000 habitants dont la plupart sont des enfants. Plus de 95% des cas de rage humaine sont dues à des morsures de chiens infectes. Cependant il existe des moyens pour les éradiquer (**IPA, 2019**).

II.2. Epidémiologie analytique

II.2.1. Source virulente

-La salive est la source virulente la plus dangereuse, du fait que l'excrétion du virus rabique dans les glandes salivaires peut être commencée 8j avant l'apparition des premiers signes clinique.

-Le lait présente une virulence très faible et inconstante.

-Les autres substances (urine, fèces, sueur,) ont peu ou pas de rôle dans la transmission de la rage **(DUFOUR et al., 2018)**.

II.2.2. Facteur de réceptivité

II.2.2.1. Facteurs intrinsèques :

La réceptivité est variable selon l'espèce animale et selon la souche du virus.

-L'âge : les jeunes sont plus sensibles et développent souvent une maladie de courte durée après un temps d'incubation limité.

-Le sexe : le chien ou le renard mâle, plus combatif que la femelle dont l'infection était antérieurement latente, les modifications hormonales engendrées par la gestation et la lactation, peuvent jouer un rôle dans le déclenchement des symptômes.

-L'individu : chaque individu a une sensibilité différente au sein d'une même espèce.

I.2.2.2. Facteurs extrinsèques :

De nombreux facteurs d'agression, peuvent déclencher ou favoriser l'expression clinique des symptômes (Des souris inoculées et obligées à être en mouvement ont plus de risque de déclencher la maladie que les mêmes souris laissées au repos) **(Catherine et al.2003)**.

II.2.3. Cycle selvatique et urbain

Il existe deux cycles de la rage qui sont l'urbain et le selvatique.

Les principaux réservoirs de la rage urbaine sont les chiens. La rage selvatique, ou rage des animaux sauvages, coexiste vraisemblablement avec la rage canine. Les chiens errants sont les intermédiaires entre la rage sauvage et la rage urbaine, ils transmettent la rage à d'autres animaux

sauvages, aux herbivores et aux carnivores domestiques non vaccinés (chiens, chats) (**AUBRY et al., 2001**). Parallèlement à la rage des carnivores terrestres coexiste un cycle de la rage des chiroptères.

On distingue la rage des chauves-souris hématoiphages ou vampires, qui n'existent qu'en Amérique centrale et du Sud, la rage des chauves-souris insectivores est de répartition mondiale et celle des chauves-souris frugivores des régions tropicales (**AUBRY et al., 2001**).

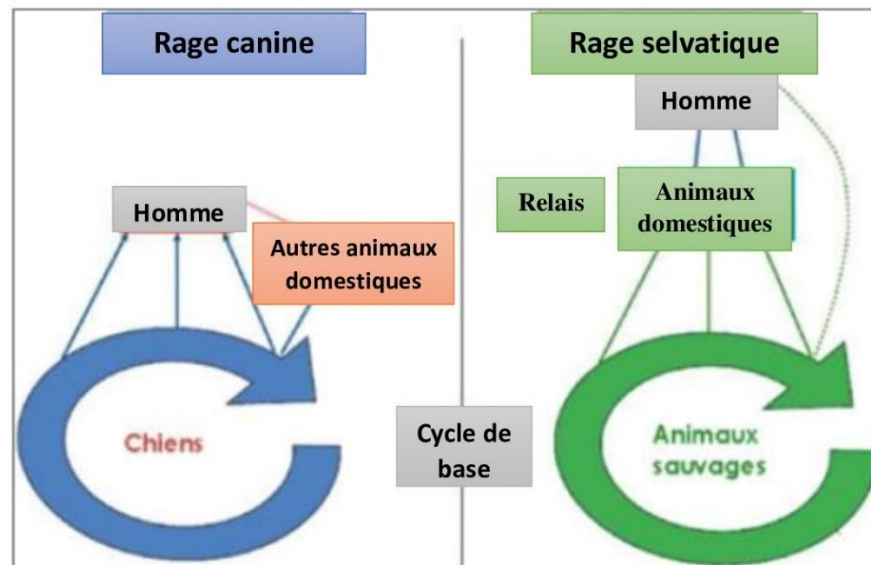


Figure 10 : Schéma représente la rage selvatique et canine (**Bourhy et al., 2015**).

II.2.4. Réservoirs :

D'un point de vue épidémiologique, on distingue plusieurs types de rage selon les espèces réservoirs.

- ⇒ La rage domestique, dont le réservoir est le chien (rage canine). Elle est responsable de 99 % des cas humains (**KNOBEL, 2005**).
- ⇒ La rage sylvatique, liée aux animaux sauvages, implique des réservoirs variables selon les zones géographiques. À titre d'exemple, on peut citer le renard roux responsable de la rage vulpine en Europe centrale et de l'Est, le chien viverrin en Europe de l'Est, le raton laveur dans l'ouest américain, les moufettes et les renards en Amérique du Nord et la mangouste en Afrique du Sud.
- ⇒ La rage des chiroptères (chauves-souris) est due à différentes espèces de lyssavirus suivant la localisation géographique (**LESLIE et al., 2006**).

II.2.5. Mode de transmission du virus :

Le virus de la rage se transmet par contact direct (comme par exemple à travers une peau lésée ou des muqueuses des yeux, du nez ou de la bouche) avec la salive ou les tissus du cerveau / du système nerveux d'un animal infecté. Les gens contractent généralement la rage après avoir été mordu par un animal enragé. Il est également possible, mais rare, que des personnes contractent la rage par d'autres lésions, ce qui peut inclure des égratignures, des écorchures ou des plaies ouvertes exposées à la salive ou à d'autres matières potentiellement infectieuses provenant d'un animal enragé. D'autres types de contact, tels que caresser un animal enragé ou avec le sang, l'urine ou les matières fécales d'un animal enragé, ne sont pas associés à un risque d'infection et ne sont pas considérés comme des expositions préoccupantes pour la rage (NCEZID et al., 2017).

Les autres modes de transmission, à part les morsures et les égratignures, sont rares. L'inhalation du virus de la rage en aérosol est une voie d'exposition potentielle, mais à l'exception des travailleurs de laboratoire, la plupart des gens ne rencontreront pas un aérosol du virus de la rage (NCEZID et al., 2017).

Un contact occasionnel, comme toucher une personne atteinte de la rage ou un contact avec un liquide ou un tissu non infectieux (urine, sang, selles), n'est pas associé à un risque d'infection. Le contact avec une personne qui reçoit un vaccin antirabique ne constitue pas une exposition à la rage, ne présente pas de risque d'infection et ne nécessite pas de prophylaxie post-exposition (NCEZID, et al., 2017). Le virus de la rage devient non infectieux lorsqu'il se dessèche et lorsqu'il est exposé au soleil. Différentes conditions environnementales affectent la vitesse à laquelle le virus devient inactif, mais en général, si le matériel contenant le virus est sec, le virus peut être considéré comme non infectieux (NCEZID et al., 2017).

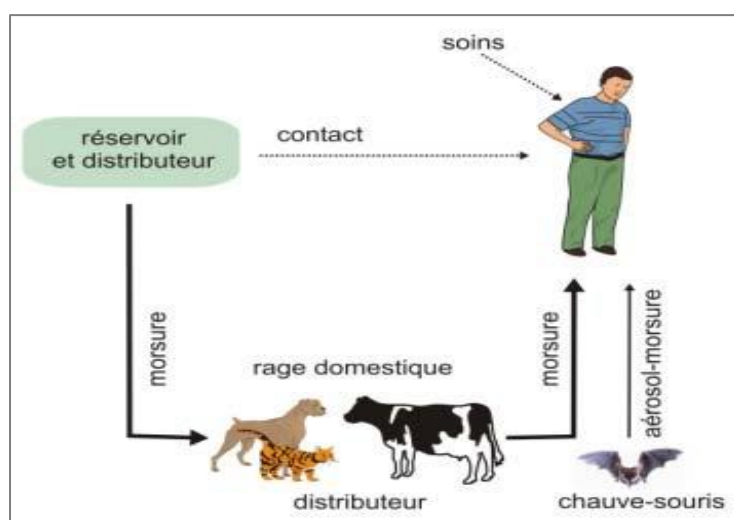


Figure 11 : Mode de transmission du virus rabique (www.microbes-etudes.org.fr)

II.2.6. Conditions de transmission du virus :

Tous les animaux à sang chaud peuvent être contaminés. Les mammifères tels que le chat, le raton laveur, le renard, la chauve-souris, la vache et surtout le chien sont les plus sensibles. Avant d'infecter l'homme, le virus rabique est généralement présent chez les animaux sauvages puis domestiques. Le virus est déjà présent dans la salive de l'animal avant l'apparition des premiers symptômes. Généralement, cette période dite d'incubation est très variable, elle peut aller de quelques jours à un ou deux mois et même jusqu'à un an chez les ratons laveurs (**TPE LA RAGE. 2013**).

Les conditions de transmission du virus sont alors multiples et pour la plupart directe. Soit aux herbivores comme les bovins. Ces ruminants peuvent être en contact avec l'homme et ne mordent pas. Cependant, un fermier peut être contaminé par une de ses vaches lors d'un léchage à cause de coupures au niveau de ses mains (**TPE LA RAGE, 2013**) L'homme peut alors être qualifié de "cul-de-sac" de la maladie : il ne transmet plus la maladie (aucun cas recensé de morsure d'homme à homme), la chaîne d'infection s'arrête.

La transmission du virus d'homme à homme peut être cependant possible lors d'une greffe d'organe d'un individu atteint de la rage par exemple. Des cas extrêmement rares ont été recensés, par exemple aux Etats-Unis. Un patient est décédé un an après une transplantation d'organe. Après de multiples analyses chez le donneur et le receveur, il s'est avéré que le donneur était atteint de la rage après avoir été mordu par un raton laveur. Ces cas peuvent être possibles car la rage n'est pas dépistée chez les donneurs d'organes étant donné la rareté de cette maladie (**TPE LA RAGE.2013**).

II.2. Pathogénie :

Dans la presque totalité des cas, la transmission de la rage se fait par voie cutanée ou muqueuse, soit le plus souvent par contact direct à la suite de morsure, griffure, léchage sur peau excoriée, soit quelque fois par manipulation d'objets souillés par la bave virulente imprégnant de petites excoriations de la peau.

En effet, le virus ne traverse pas la peau saine et une solution de continuité est indispensable pour qu'il pénètre dans l'organisme. Il traverse par contre les muqueuses saines. Cependant d'autres voies de pénétration sont possibles. Quoi qu'exceptionnellement :

- ⇒ **La voie aérienne** : avec les chauves-souris par l'intermédiaire des gouttelettes ou particules en suspension dans l'air se chargeant de virus. Au contact de l'air expiré par ces animaux et venant imprégner les muqueuses (expérience de la grotte de Frio Cave).
 - ⇒ **La voie digestive** : propre aux rats et souris et aux chiroptères qui sont riches en virus.
 - ⇒ **La transplacentaire** : chez les chiens, les bovins, les chauves-souris, mais jamais, tout au moins jusqu'à présent, chez la femme.
-
- Le virus de rage pénètre dans le système nerveux libre et des jonctions neuromusculaires, soit directement, soit après une courte étape de multiplication au niveau du site d'inoculation dans les cellules musculaires.
 - Le transport du virus est ensuite strictement neural. Le virus est d'abord détectable dans les cellules des neurones périphériques innervant la région mordue : 18 à 24 h après l'inoculation.
 - Tous les neurones, moteurs et sensoriels innervant la région inoculée par le flux axonal rétrograde vers le corps du neurone où il se multiplie : puis il se propage de neurone en neurone par les synapses, le transport axonal rétrograde est rapide, de l'ordre de 25 à 50 mm/j.
 - Dans le système nerveux central, le virus d'une part lèse les cellules nerveuses, plus particulièrement dans le mésencéphale et le bulbe, d'autre part provoque la prolifération du tissu névralgique et une inflammation périvasculaire.
 - Le virus rabique déclenche aussi la formation d'inclusions dans certaines régions du système nerveux central et principalement dans les cornes d'Ammon, dans le cytoplasme des cellules motrices. Ces inclusions portent le nom de celui qui les a découvertes : corps de Negri sont absolument caractéristiques de la rage, mais on explique leur formation de différentes façons.
 - La plupart des auteurs pensent que la substance anhisté ; est le produit élaboré par la cellule malade qui englobe et isole du protoplasme, les particules de virus, qui apparaissent sous forme de petits grains. D'autres, par contre, considèrent que les corps de Negri sont des produits de dégénérescence cellulaire et en fait, soit des fragments de mitochondries, soit des nucléoles dégénérés.
 - Après la multiplication et les lésions qui provoquent sur le système nerveux central, le virus est réacheminé par le flux axoplasmique antérograde vers divers tissus, extra neuraux. Les tissus les plus proches des centres nerveux sont les premiers atteints : rétine, cornée, glandes salivaires, lacrymale, surrénales, intestins, et les follicules pileux et aussi la peau et la tête participent activement au cycle de la maladie, en permettant sa transmission entre individus.
 - L'excrétion du virus rabique s'effectue dans la salive avant les premiers symptômes. Un animal en fin d'incubation de la rage peut donc excréter du virus rabique et contaminer une personne

mordue, sans que son comportement attire l'attention, c'est ce risque qui a conduit à la règle de mise en observation de tout animal mordeur pendant 15 jours en France (10 jours aux Etats-Unis et dans beaucoup d'autres pays), afin de vérifier le maintien de son état de santé et par conséquent, d'obtenir la confirmation a posteriori qu'il n'était pas excréteur de virus au moment de la morsure et éviter ainsi la PPE humaine. La figure 12 illustre la pathogénie de la rage animale.

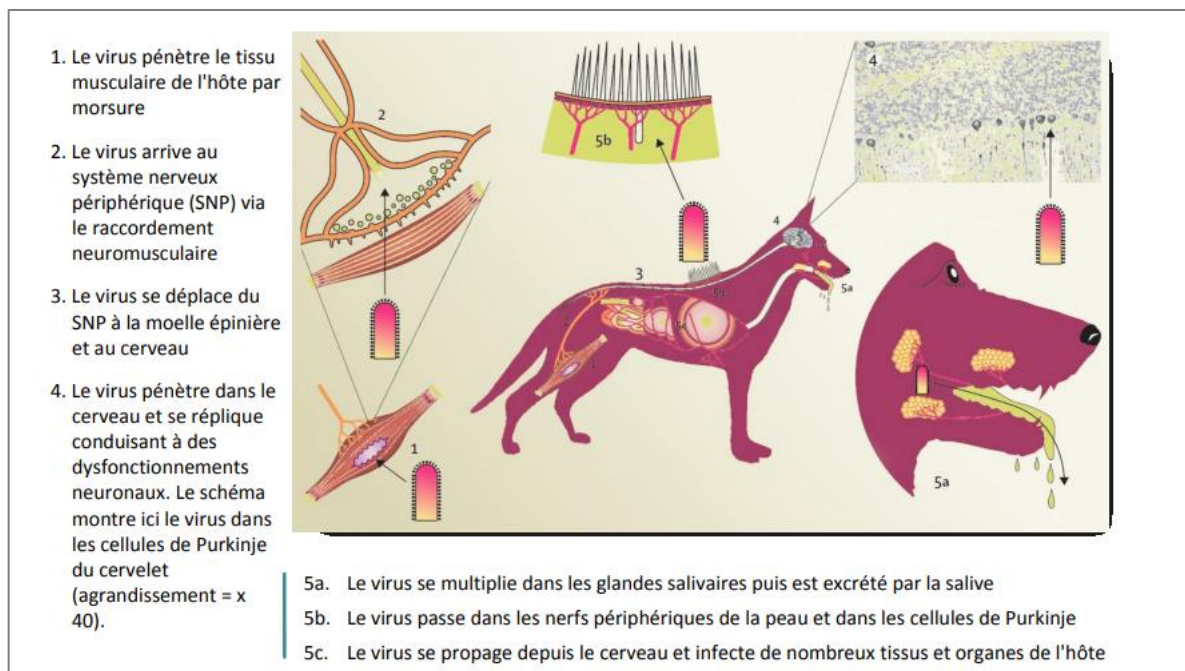


Figure 12 : Pathogénie de la rage animale (FOOKS et al., 2014).

-Un contact occasionnel, comme toucher une personne atteinte de la rage ou un contact avec un liquide ou un tissu non infectieux (urine, sang, selles), n'est pas associé à un risque d'infection. Le contact avec une personne qui reçoit un vaccin antirabique ne constitue pas une exposition à la rage, ne présente pas de risque d'infection et ne nécessite pas de prophylaxie post-exposition (NCEZID ,2013).

-Le virus de la rage devient non infectieux lorsqu'il se dessèche et lorsqu'il est exposé au soleil. Différentes conditions environnementales affectent la vitesse à laquelle le virus devient inactif, mais en général, si le matériel contenant le virus est sec, le virus peut être considéré comme non infectieux (NCEZID, 2013).

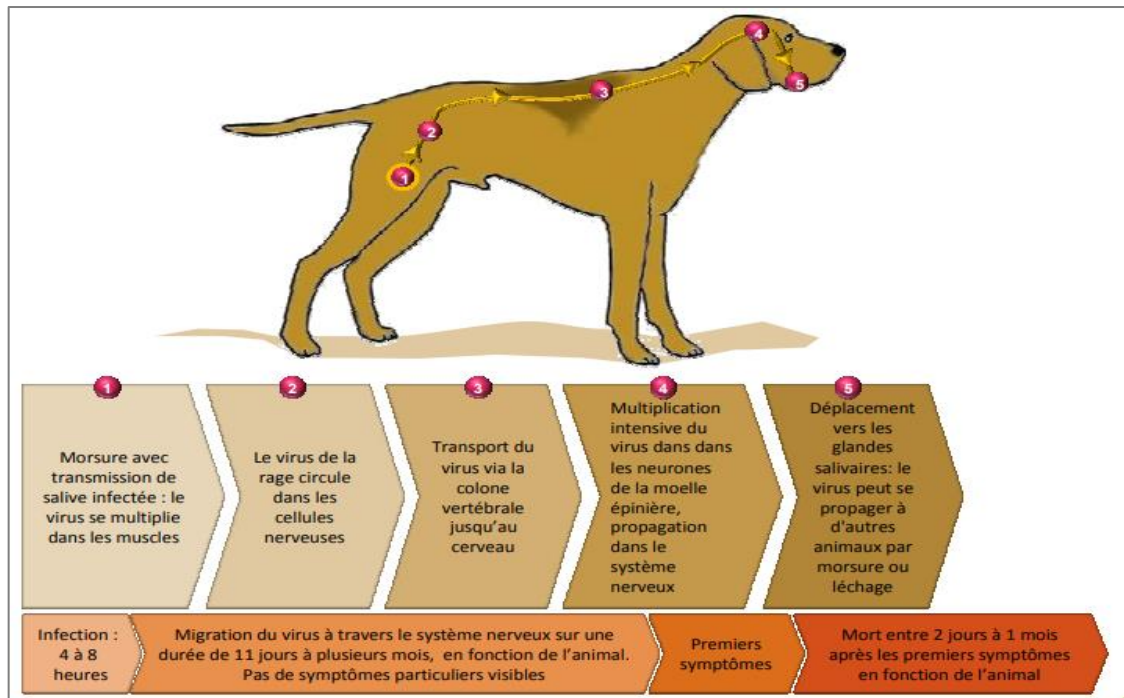


Figure 13 : Etapes de contamination de la rage animale (FOOKS et al., 2014).

L'absence de virus dans la salive :

- ne signifie pas que l'animal n'est pas enragé (car l'excrétion n'est pas régulière).
- ne permet pas de prédire depuis quand l'animal est excréteur.

II.3. Symptômes :

La durée d'incubation de la rage est habituellement de 10 jours à 6 mois chez les chiens et chats, la plupart c'est entre 2 semaines à 3 mois ; mais peut s'étendre à 6 mois en fonction de facteurs tels que le site de pénétration du virus, la charge virale, l'immunité de l'hôte et la sévérité de la morsure. La période d'incubation est raccourcie dans le cas où le site est proche de la tête et très innervé, par rapport à celle où le site d'inoculation est situé aux extrémités. De façon similaire, des morsures profondes et multiples avec une concentration virale élevée vont provoquer une installation rapide et sévère de la maladie (GARG, 2014).

Les symptômes diffèrent selon les espèces, ce qui conditionne la forme de la maladie exprimée. En outre, certains signes peuvent être si subtils qu'ils passent souvent inaperçus.

Généralement, c'est une encéphalite aiguë dont le résultat est toujours fatal. L'un des premiers signes initiaux chez un animal, c'est le changement de comportement. D'autres symptômes peuvent comporter de la fièvre accompagnée de douleurs ou de fourmillements, démangeaisons ou

sensations de brûlure inexplicable à l'endroit de la blessure. La propagation du virus dans le système nerveux central entraîne une inflammation progressive et mortelle de l'encéphale et de la moelle épinière (**Rabies s.d, 2010**).

La gravité et le site des lésions décident en grande partie du tableau clinique de la maladie. En fonction de ceux-ci, la maladie peut présenter des signes d'irritation (forme furieuse) ou paralytique (forme muette ou paralytique). Beaucoup de cas se situent quelque part entre ces deux formes cliniques (**GARG, 2014**).

Les virus issus des chauves-souris causent presque toujours une forme paralytique. Le virus dit « fixe » qui a été modifié après plusieurs passages intracérébraux cause une paralysie ascendante à l'opposé de la souche « sauvage ». Il y a aussi une différence géographique dans la proportion d'animaux atteints de la forme furieuse ou paralytique.

En Amérique, la plupart des cas sont paralytiques. En Afrique et en Inde, la plupart des cas d'animaux de ferme présentent la forme furieuse (**GARG, 2014**).



Figure 14 : Un chien enragé avec de la salive dégoulinant de la bouche (**Al Haouz, 2021**)

II.2.1. La forme furieuse :

Les troubles du comportement s'accroissent avec l'apparition d'hallucinations. Le chien mord tout ce qui se trouve à sa portée qu'il s'agisse d'objets, d'animaux, ou de personnes jusqu'au bâton qu'on lui présente et qu'il ne lâchera pas. Il fait des fugues. Des spasmes laryngés altèrent sa voix et l'aboiement devient rauque, bitonal.

L'hyper salivation, d'abord claire et hyaline, devient spumeuse. Toutefois, le chien ne présente pas d'hydrophobie et peut boire jusqu'à la fin. Les phases de dépression qui alternent avec les fugues deviennent de plus en plus importantes.

Les paralysies apparaissent progressivement, touchant l'oropharynx, la mâchoire inférieure, les pattes postérieures, et provoquent des troubles respiratoires. Enfin, l'animal épuisé et prostré meurt paralysé en 2 à 10 jours.

II.2.2. La forme paralytique :

La période d'état débute par une paralysie des pattes postérieures qui s'étend progressivement aux membres antérieurs, puis à la nuque et à la mâchoire. La rage est dite « mue » lorsque la paralysie débutant par les muscles masséters empêche l'animal d'aboyer et de mordre.

La mort survient dans un tableau de paralysie générale en 5 à 8 jours. Cette forme est moins dangereuse pour l'homme, mais des propriétaires de chien se sont fait mordre en essayant de retirer un corps étranger inexistant auquel ils attribuent les difficultés de déglutition de leur animal.

On peut rencontrer également des formes atypiques, épileptiques, purgeuses ou cachectiques. Seuls les examens de laboratoire peuvent alors préciser le diagnostic.

II.4. Signes cliniques de la rage :

L'évolution clinique de la rage comporte 3 phases :

La phase prodromique : qui se présente par : Vagues signes neurologiques ; Changement de comportement ; Fièvre ; Réflexes oculaires lents ; Mordillements au niveau de la blessure ; la suit la **phase excitative** qui se manifeste par : Aggression ; attaque imprévisible d'humains, d'animaux ou d'objets ; Crainte ; Désorientation ; Aboiements ; Difficulté à avaler ; Errances inexplicables,

Enfin **la phase paralytique** : l'animal est Incapable à avaler et « Écume à la bouche » ; Comportement excessif ; Bave ; Dépression, coma ; Mort par paralysie respiratoire et Comportement anormal.

Remarque : exemples pour comportement anormal :

- un animal qui « attaque » les meubles
- un animal agressif paraît tout à coup affectueux
- un animal qui refuse de se nourrir.

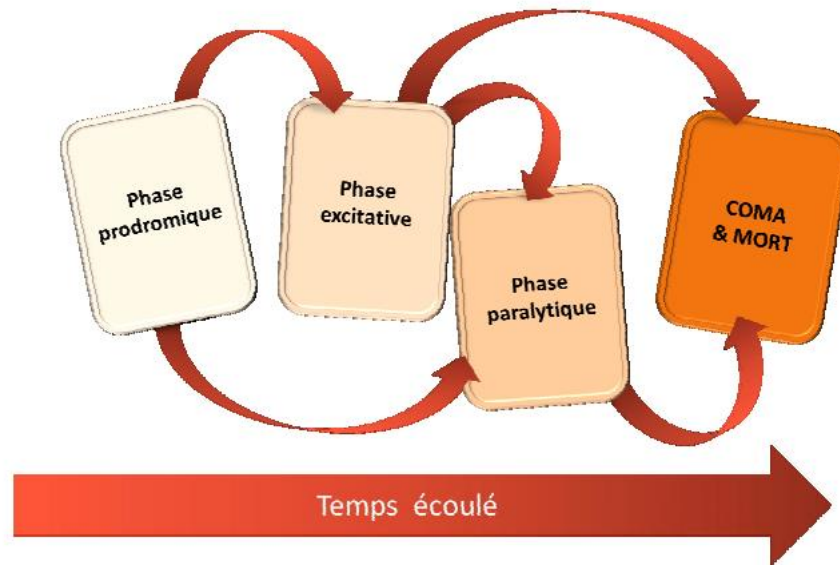


Figure 15 : Schéma représente l'évolution clinique des 3 phases (RECOMSA.2015)

Les signes cliniques les plus couramment constaté chez un chien :

- Mâchoire pendante.
- Aboiement anormal.
- Langue sèche et pendante.
- Difficulté pour boire.
- Régurgitation.
- Modification du comportement.
- Mord et essaye de manger des choses anormales.
- Agressivité.
- Morsure sans provocation.
- Marche en avant sans but apparent .
- Raideur de la marche ou de la course.

- Morsure des grillages en quarantaine.
- Ne tient pas en place.
- Semble dormir tout le temps.
- Difficulté à trouver son équilibre.
- Souvent en position assise.
- Boit son urine (**RECOMSA, 2015**).

Chapitre III

Chapitre III : Diagnostic de la rage animale

II.1. Diagnostic sur le terrain

III.1.1. Diagnostic Clinique

Il est très difficile, car il n'existe pas de symptôme spécifique de la rage : « tout est rage, et rien n'est rage ». En région d'enzootie, la suspicion clinique entre en jeu face à un animal au comportement inhabituel (agressif, très abattu...) ou qui présente une gêne à la mastication et à la déglutition.

Le seul élément clinique permettant de s'orienter vers un diagnostic de rage est l'évolution rapidement mortelle de la maladie, en moins de 15 jours.

Lors de suspicion clinique, il conviendra donc d'être extrêmement prudent pour l'examen clinique, et surtout de maintenir l'animal en vie pour pouvoir suivre l'évolution de la maladie dans son entier : sachant qu'il n'existe pas de diagnostic expérimental du vivant de l'animal, le meilleur moyen diagnostique consiste à observer son état de santé au cours des 15 jours suivant la morsure ou l'apparition de signes cliniques suspects.

Si au-delà de ces 15 jours l'animal est en pleine forme, il n'était ni excréteur ni malade. Bien sûr, s'il s'agit d'un animal sauvage ou dangereux, il est préférable d'effectuer un diagnostic expérimental après l'avoir immédiatement abattu. (ABDOU et al, 2007)

III.1.2. Diagnostic épidémiologique

Les éléments épidémiologiques doivent obligatoirement être confrontés à la clinique. Il est important de savoir si l'animal vit en région d'enzootie rabique, s'il a séjourné en zone d'enzootie au cours des 12 derniers mois, s'il a pu avoir un contact avec un animal enragé, et enfin s'il est vacciné contre la rage, comment et depuis quand.

On retiendra que les cas de rage sont généralement sporadiques, et apparaissent rarement de façon simultanée : en présence d'un cheptel entier présentant les mêmes signes cliniques suspects, on s'orientera plus facilement vers une autre maladie que si un seul animal est suspect. (ABETTI et al., 2001)

III.1.3. Diagnostic différentiel

De nombreuses maladies engendrent des symptômes pouvant évoquer la rage. Sans entrer dans les détails, nous citerons :

- ⇒ **Chez le chien** : maladie de Carré, toxoplasmose, maladie d'Aujeszky, tétanos, corps étranger dans l'estomac ou l'intestin, devant être différenciés d'une rage furieuse ; maladie de Carré en fin d'évolution (avec parésie ou paralysie), paralysie ou luxation de la mâchoire inférieure, corps étranger dans la gorge, intoxication par le métaldéhyde, botulisme ou encore trauma médullaire, ne devant pas être confondus avec une rage paralytique.
- ⇒ **Chez le chat** : maladie d'Aujeszky, corps étranger, angine, intoxication par métaldéhyde ou par organo-chlorés...
- ⇒ **Chez les bovins** : fièvre vitulaire, tétanie d'herbage, corps étranger dans la gorge, listériose, intoxication par sels de plomb, paralysie du pharynx...
- ⇒ **Chez le cheval** : encéphalomyélites, coliques, tétanos...
- ⇒ **Chez les ovins et les caprins** : listériose...
- ⇒ **Chez le porc** : maladie d'Aujeszky, maladie de Talfan, maladie de Teschen, peste porcine classique sous forme nerveuse ... **(ABETTI et al., 2001)**.
- ⇒

III.1.4. Diagnostic expérimental

III.1.4.1. Prélèvements

Les analyses de laboratoire portent sur la corne d'Ammon, le cervelet, le bulbe et le cortex : il est donc possible d'envoyer le cadavre entier pour des animaux de petite taille, ou plus simplement la tête entière, voire l'encéphale.

Il est important d'avoir des commémoratifs détaillés et que les prélèvements soient expédiés sous protection du froid. **(ABDOU et al., 2007)**

III.1.4.2. Principales techniques utilisées

- ⇒ **L'immunofluorescence directe** : présente l'avantage d'être rapide, peu onéreuse et très fiable (moins de 2% de réactions faussement négatives à l'AFSSA). Elle se pratique sur des calques de corne d'Ammon, qu'on soumet à l'action d'un conjugué fluorescent antinucléocapside du virus rabique. Au microscope à fluorescence, on repère les amas d'antigène du virus rabique, sous la forme de points plus ou moins gros, colorés en vert brillant sur fond noir, avec un liseré plus lumineux.

⇒ **L'inoculation aux cultures cellulaires de neuroblastomes** : a remplacé l'inoculation aux souris. La réponse est plus rapide, mais la difficulté réside dans l'entretien de la lignée cellulaire, qui s'avère délicat.

Ces deux techniques, bien que très fiables, ne permettent pas, individuellement, de conclure à l'absence de rage. (**WIDDOWSON et al., 2002**)

III.1.4.3. Autres techniques

⇒ **La coloration de Sellers** : cette technique, très rapide, nécessite un encéphale bien frais. Elle consiste à appliquer le colorant de Sellers sur un calque de corne d'Ammon encore humide, ce qui fait apparaître les corps de Négri en rouge violacé au microscope.

⇒ **Le test immunoenzymatique** : on ajoute au matériel suspect (ex : corne d'Ammon) un sérum antirabique marqué par une enzyme, la peroxydase, puis on révèle la réaction antigène-anticorps par addition du substrat de l'enzyme. La réaction est lisible au spectrophotomètre, voire à l'œil nu.

⇒ **L'histopathologie** : cette technique présente moins d'intérêt que les autres, car elle nécessite des prélèvements en excellent état de conservation, et présente un délai relativement long (une semaine) pour l'obtention des résultats. Après coloration de coupes d'encéphales, on recherche les corps de Négri au microscope. Mais ces corps de Négri peuvent manquer si la conservation du prélèvement n'est pas optimale ou si l'animal a été sacrifié, ou on peut les confondre avec d'autres inclusions existant chez des animaux sains ou atteints d'autres virus.

⇒ **L'inoculation aux souris** : cette technique est très fiable, mais coûte très cher, et sa réponse est très lente : on inocule par voie intra-cérébrale le prélèvement broyé à des souris de 3 à 4 semaines, qu'on observe ensuite pendant au moins 28 jours. Pour essayer d'obtenir des résultats plus rapides, on peut sacrifier deux souris aux jours 6, 12 et 18, et rechercher la présence d'antigène rabique sur un calque de leur cerveau par immunofluorescence.

⇒ **La sérologie (séroneutralisation, immunofluorescence indirecte, ELISA...)** : la sérologie est peu utilisée dans un but diagnostique, mais permet de contrôler l'immunité postvaccinale ou de réaliser des études épidémiologiques. Les anticorps monoclonaux sont également utiles pour déterminer le type de virus en cause lors de cas de rage erratiques. (**Abdou et al, 2007**)

Chapitre IV

Chapitre IV Prophylaxie

I. Proxphylaxie de la rage

1. Appréciation du risque à l'exposition de rage animale :

La prise en charge de l'exposition humaine à un animal mordeur doit avant tout passer par le vétérinaire qui va juger du degré du risque de la rage animale en premier.

L'animal mordeur est l'élément essentiel dans l'appréciation du risque rabique. Il faut absolument le rechercher et le placer sous surveillance vétérinaire. Il ne faut jamais abattre un animal qui vient de mordre, mais si l'animal est difficile à capturer, il peut être abattu en évitant de tirer dans la tête. Si l'animal mordeur a disparu, éventualité fréquente (animal sauvage, chien errant), le risque est considéré comme maximum. Les règles de la surveillance vétérinaire s'appliquent à tous les animaux mordeurs même correctement vaccinés contre la rage car la protection vaccinale n'étant pas absolue. Elle doit débiter le plus tôt possible après la morsure et durer dix jours selon les recommandations de l'OMS et 15 jours en France selon les recommandations d'AFSSA. Puisque le virus rabique n'est jamais présent dans la salive de l'animal plus de dix à quatorze jours avant l'installation des signes cliniques.) **(MICOND et al. 1999), (NICOLAS et al ,1993)**. On doit tenir compte en plus, du secteur géographique, lorsqu'il y a une exposition significative à un animal domestique n'étant pas disponible pour une observation ou pour une analyse de détection de la rage.

Le niveau de risque de présence de rage chez les mammifères terrestres dans les municipalités du sud du Québec varie selon deux variables : la distance et le temps.

Chaque municipalité située dans un rayon de 50 km d'un animal rabique se voit attribuer un niveau de risque. Le risque est « élevé » durant les 24 mois complétés suivant la découverte d'un animal rabique (0 à 2 ans). Le risque est « moyen » pour la période des 25 à 60 mois subséquents (plus de 2 ans à 5 ans) et « faible » de 61 mois et plus (plus de 5 ans). De plus, cette évaluation peut tenir compte d'autres facteurs et particularités locales qui peuvent moduler le risque. La présence de rage dans le nord du Québec est définie par une documentation du nombre de cas de

rage. Les risques sont nuls lorsque les contacts sont directs ou indirects sur peau saine. Ils sont faibles lorsqu'il y a eu simplement un léchage sur peau excoriée ou des morsures superficielles (en dehors de la tête et des extrémités). Par contre, les risques sont élevés lorsqu'il s'agit de morsures de la face, des extrémités, des organes génitaux, de morsures profondes ou multiples ou encore de 29 contacts muqueux.

Le risque de transmission du virus par morsure est évalué de 10 à 70 % pour le visage, de 5 à 20 % pour les mains, de 3 à 10 % pour les membres. Ce risque est variable selon la profondeur de la plaie et la dose infectieuse reçue. La prophylaxie post-exposition recommandée par l'OMS dépend du type de contact avec l'animal suspect selon le tableau 2 (SENN et al, 2004) (ANONYME al, 2010)

Tableau 02 : PPE recommandée en fonction du type de contact (Haut Autorité de Santé France,2018)

Categories d'exposition	Type de contact	Indication de la sera-vaccinale antirabique
I	Contact simple Léchage de la peau intacte Ingestion de viande cuite	Aucune si une anamnèse faible peut être obtenue
II	Mordillage peau découverte, griffure bénigne ou exoriation sans saignement	Vacciner**immédiatement Ne pas poursuivre la vaccination si l'animal est confirmé négatif pour la rage à l'issue de la période d'observation**ou si la recherche de rage au laboratoire par une technique suffisamment sensibles est négative

III	Morsure ou griffure transdermique Léchage des muqueuses Léchage d'une peau érodée Exposition a des chauves-souris	Vacciner et administrer immédiatement les immunoglobulines antirabiques Ne pas poursuivre la vaccination si l'animal est confirmé négatif pour la rage à l'issu de la période d'observation ***ou si la recherche de rage au laboratoire
-----	---	--

Un contact avec des rongeurs, lapins, lièvre, exige de façon exceptionnelle un traitement ceux-ci n'étant nulle part dans le monde un réservoir de la rage

S'il s'agit d'un chat, d'un chien ou d'un furet identifié provenant d'un secteur à faible risque au vacciné et qu'il est placé en observation on pourra retarder la mise en route du traitement.

La période d'observation vétérinaire est de 10 jours selon l'OMS (14 jours en France) et ne s'applique qu'aux chiens, aux chats et aux furets pour lesquels la phase de contagiosité précédents les signes cliniques ne dépasse pas cette durée. On peut tenir compte des résultats de la période d'observation en pratique clinique si un anima autre que le chien, le chat ou le furet est impliqué. Les animaux domestiques ou sauvages suspects de rage seront euthanasiés (à l'exception des espèces protégées) pour permettre la réalisation des examens de laboratoire appropriés

2. Prophylaxie sanitaire

2.1. Chez les carnivores

2.1.1. Animal atteint

Un animal est reconnu atteint lorsqu'il présente les symptômes caractéristiques de la rage, donc il est considéré comme atteint quand la suspicion du vétérinaire devient une quasi-certitude et est abattu, même s'il est mordeur. L'appréciation clinique du vétérinaire décide donc de l'avenir de l'animal et après sa mort par un laboratoire agréé confirmation par analyse de sa tête par un test d'immunofluorescence au minimum.

2.1.2 Suspicion avec ou sans morsure

Suspect clinique pur : il se définit comme tout animal sensible à la rage qui présente des symptômes non sensibles d'être rattachés de façon certaine à une autre maladie. Il est placé sous surveillance, jusqu'à l'infirmité ou la confirmation de la rage (déclaration de l'infection).

L'animal est abattu, dans le cas où il présenterait un danger pour les personnes ou lorsque les circonstances locales ne permettent pas la mise en œuvre effective et immédiate des mesures de surveillance. Le cadavre si c'est un petit animal ou sa tête, sera envoyé au laboratoire en vue du diagnostic.

Le mordeur suspect : il s'agit de tout animal sensible à la rage qui en quelque lieu que ce soit, a sans raison apparente et contrairement à son comportement habituel mordu ou griffé une personne, soit un animal domestique. Il doit être placé à la fois sous surveillance par arrêté et sous surveillance vétérinaire de quinze jours.

Le mordeur pur : il peut se définir comme tout animal qui, en zone indemne, a pour une raison quelque, mordu ou griffé une personne. Il est mis sous surveillance vétérinaire de 15 jours en vue de diagnostic de la rage. En cas de disparition d'un animal mordeur, il est impératif de le signaler. En zone atteinte cette disposition est considérée comme une figure et le mordeur comme suspect clinique. Si l'animal n'est pas retrouvé dans les 15 jours, il est considéré comme atteint et les animaux et les personnes en contact comme contaminées.

2.1.3. Animal contaminé

Est considéré comme contaminé

- Tout animal ayant été en contact avec un animal chez qui le diagnostic de rage a été confirmé.
- Tout animal sensible à la maladie (ayant été mordu ou griffé par un animal chez qui le diagnostic de rage a été confirmé).

La contamination donne lieu à la déclaration et à l'abattage obligatoire et sans délai. Néanmoins, il est soumis au sursis à l'abattage des animaux contaminés qui ont mordu ou griffé une personne, à la demande de leurs propriétaires si ces derniers, ont une grande valeur économique, ou s'ils sont correctement vaccinés, ces animaux sont placés sous surveillance au même titre que les animaux suspects (**KRAOUCHI et al ,1984**)

Tableau 3 : Récapitulatif des mesures sanitaires de la rage chez les carnivores (**www.entente rage.zoonoses.com**)

Atteints	Avec propriétaire		Errants	
	Déclaration, abattage, prélèvement pour diagnostic et déclaration de l'infection		Zone indemne	Zone atteinte
			Abattage	Abattage
Suspects	Suspect clinique	Déclaration Mise sous surveillance et déclaration de l'infection	Abattage - Après jours pour les animaux non identifiés	Abattage - immédiat pour le chat - Après 2 jours
	Animal mordeur	Surveillance de 15 jours par un vétérinaire sanitaire.	- Après 8 jours pour les animaux identifiés (animaux éventuellement rendus à leur propriétaire	pour le chien (rendus au propriétaire si vaccinés)
Contaminés	Déclaration Abattage - Immédiat -Retardé de 15 jours si mordeur.			

2.2 Prophylaxie obligatoire chez les humains :

2.2.1-Dans les zones exemptes de rage terrestre :

La vaccination pré expositionnelle est indiquée pour les groupes de personnes suivants :

-Vétérinaires, étudiants vétérinaires, assistants vétérinaires, autres personnes exposées : personnes qui soignent des animaux, marchands d'animaux, et le personnel engagé dans la lutte contre les épizooties.

-Scientifiques effectuant des recherches sur les chiroptères, protecteurs ou amateurs de chauves-souris et autres personnes ayant plus d'un contact physique par année avec des chauves-souris; Personnel des laboratoires qui diagnostiquent la rage, des laboratoires de recherche sur la rage et des laboratoires qui fabriquent des vaccins antirabiques.

2.2.2-Dans les zones où la rage terrestre est présente :

La vaccination pré-expositionnelle est également indiquée pour les groupes de personnes suivants:

9 Gardes-chasse, taxidermistes, ouvriers forestiers, gardes forestiers, chasseurs et personnel d'abattoirs; – Personnel médical amené à traiter, dans des zones où sévit la rage canine, des patients suspects de rage ou enrégés; 9 Voyageurs particulièrement exposés (randonneurs) personnes séjournant plus de 4 semaines dans une zone à haut risque (Asie du sud), ou plus de 3 mois dans un pays comptant des zones enzootiques (personnes actives dans l'aide au développement et leurs enfants, dont l'incidence est importante doivent être prioritairement vaccinées (ANONYME al ,2008)

3. Lutte contre les chiens errants

La prophylaxie sanitaire contre la rage doit accompagner la vaccination des chiens et chats à propriétaire en contrôlant leurs reproductions par des méthodes de stérilisations médicales quotidiennes soit chirurgicale par castration et pour errants, elle doit être basée sur le contrôle des populations des carnivores errants en générale et des chiens surtout donc il est nécessaire de contrôler la densité de leurs populations par des moyens et des techniques humaines qui veillent au bien-être des animaux selon les recommandations du manuel terrestre de l'OIE en évitent

toute brutalité si on a recours à les éliminer. Parmi ces méthodes, on a des méthodes diverses, pour l'euthanasie on devrait choisir des médicaments les moins douloureux comme la strychnine

(ANONYME al, 2013)

4. -Prophylaxie médicale chez les animaux

4.1-Types de Vaccins utilisés :

Dans cette partie, nous ne discuterons que les vaccins utilisés chez les animaux domestiques.

Deux types de vaccins sont utilisés en médecine vétérinaire, vivants ou atténués.

4.1.1-Vaccins à virus vivant

Deux souches de virus modifiés sont utilisées :

La souche **Fleury** et la souche SAD (Street Alabama Dufferin). Pour la souche Fleury, le virus est modifié par passages successifs sur œuf embryonné.

xFleury LEP (Low Egg Passage) : utilisable uniquement chez les chiens de plus de 3 mois.

xFleury HEP (High Egg Passage) pouvant être utilisé chez le chien, le chat et les bovins, (**KONE & al, 2010**). Les vaccins Fleury peuvent être produits en culture cellulaire ou sur œuf embryonné. La souche SAD ou Kelev, après adaptation à des cultures cellulaires de porc, elle a été dénommée ERA (E, Gaynar, Rokitniki et Abelseth) et est préparé pour la vaccination de diverses espèces domestiques (sauf le chat) (**KONE al, 2010**), Les vaccins à virus vivants sont en général présentés lyophilisés, sans adjuvant et sans association avec d'autres antigènes (**ANONYME. al .2008**)

4.1.2-Vaccins à virus inactivés

C'est un virus inactivé par des moyens chimiques ou physiques ou bien encore un vaccin recombinant, les vaccins ont été améliorés par l'adjonction d'adjuvant de l'immunité (hydroxyde d'aluminium) qui a permis de réduire la primo vaccination à une seule injection chez les carnivores domestiques. Ces vaccins peuvent être présentés sous forme lyophilisée ou liquide et associés à d'autres valeurs vaccinales. Leur innocuité est absorbée (pas de rage vaccinale) (**KONE O, 2010**),

Ces vaccins doivent protéger contre la rage pendant au moins un an (**ANONYME al.,2008**).

4.2-Protocole recommandé de Vaccinations antirabique de voyage

Le protocole de vaccination antirabique recommandé diffère d'un pays à statut indemne à un autre, pour introduire d'un autre pays des animaux chez eux en fonction du risque de la rage maîtrisé dans ce pays ou non. Le protocole recommandé pour prévenir l'introduction de la rage dans leur pays oblige ces derniers à suivre leurs exigences.

L'exemple du Royaume Uni qui à partir du 1er janvier 2012, harmonise les conditions d'entrée des carnivores domestiques (chiens, chats et furets) sur son territoire avec celles de l'Union Européenne (UE). Les chiens et autres animaux domestiques devront toujours être vaccinés contre la rage. Le test sérologique ne sera plus nécessaire pour les animaux en provenance de l'UE des USA et de l'Australie, seule contrainte : un délai de 21 jours après la primo-vaccination contre la rage. En plus de l'identification de l'animal et un passeport ou un certificat sanitaire rédigé par un vétérinaire moins de dix jours avant le retour.

Cependant, les animaux en provenance de pays n'appartenant pas à l'UE (tels que l'Inde, le Brésil et l'Afrique du Sud, etc.) devront, après vaccination contre la rage, subir un test sanguin et attendre 3 mois avant leur entrée au Royaume-Uni en plus de l'identification de l'animal et un passeport ou un certificat sanitaire rédigé par le vétérinaire moins de dix jours avant le retour (**La rage al, 2012**)

4.2.1- Vaccination des animaux domestiques

Pour les carnivores domestiques, la primo-vaccination se fait en une seule injection pour les vaccins adjuvés, en deux injections à 15 à 30 jours d'intervalle pour les vaccins non adjuvés. Le premier rappel se fait un an après la primo-vaccination.

Pour les herbivores, la primo-vaccination se fait généralement en une seule injection, avec un rappel au bout d'un an.

La vaccination des animaux domestiques peut poser différents problèmes :

- élimination salivaire de virus rabique par des animaux vaccinés, puis contaminés et exprimant une rage clinique mortelle : il est possible de retrouver du virus dans la salive de tels animaux.
- élimination salivaire de virus rabique par des animaux vaccinés, puis contaminés mais demeurant cliniquement normaux : le risque d'excrétion salivaire est très faible, mais semble exister.
- conduite à tenir devant un animal vacciné, puis contaminé : un tel animal peut, de façon exceptionnelle, développer la rage, en cas de rupture de l'immunité ; pour éviter de courir ce risque, on peut sacrifier l'animal, ou effectuer une injection de rappel le plus tôt possible et surveiller l'animal au cours des mois suivants.
- conduite à tenir devant un animal contaminé, non vacciné : il ne faut en aucun cas commencer une vaccination après la contamination.
- efficacité de la vaccination antirabique des animaux domestiques au plan d'un pays : En France la vaccination antirabique des animaux domestiques ne change rien à la progression de l'enzootie de rage vulpine, mais diminue fortement l'incidence de la rage vulpine chez les animaux domestiques, et contribue donc à protéger l'homme.
- choix de la nature du vaccin : on préférera un vaccin élaboré en culture cellulaire. Concernant le choix entre virus vivant et virus inactivé, on prendra en compte la situation épidémiologique, le coût des deux types de vaccins, l'innocuité, la bonne stabilité et le bon pouvoir immunogène des vaccins à virus inactivé, adjuvés, et le bon pouvoir immunogène des vaccins à virus vivants, lorsqu'ils sont bien conservés.
-

4.2.2- Vaccination des animaux sauvages

À la fin des années 1970, la prophylaxie de la rage selvatique s'est orientée essentiellement vers la vaccination des animaux sauvages par distribution d'appâts. Ces appâts dissimulaient un virus rabique modifié, ou un vaccin recombinant, contenus dans une capsule plastique sous un volume de 1 à 2 ml. Les résultats de cette vaccination ont été spectaculaires et, depuis la fin des années 1980, la rage vulpine n'a cessé de reculer en Europe (AUBRY et al., 2010).

La vaccination du renard par voie orale en France a été couronnée de succès, puisqu'elle a permis l'éradication de la rage vulpine principale réservoir de la rage dans ce pays. Elle a été pratiquée jusqu'à la fin de l'année 2002 dans les zones frontalières menacées, grâce au vaccin recombinant vaccine-rage et à la souche SAG2 (**THEVENOT et al., 2003**)

5. Recommandations de l'OIE pour un programme de lutte contre efficace :

Que fait-on pour prévenir et contrôler cette maladie ?

Dans les pays où la maladie est endémique, des Mesures sont mises en œuvre pour gérer et réduire le risque d'infection chez les populations sensibles (faune sauvage, animaux errants et domestiques) et créer une barrière entre la source animale de la maladie et l'homme. Ces mesures comprennent:

- La surveillance et la déclaration des suspicions de rage chez les animaux
- Les programmes de vaccination des animaux domestiques
- Les recherches sur la dynamique de la maladie, les vaccins et les systèmes d'administration dans les populations cibles. Les programmes de prophylaxie de la rage chez les animaux sauvages, y compris la vaccination (piégeage /vaccination / libération, ou administration de vaccins oraux).
- Le contrôle et la vaccination des populations d'animaux errants. (Fiches résumées d'information sur les maladies animales).

L'épidémie surveillance sur laquelle est basée la réussite du programme de lutte et le maintien du statut indemne de rage d'un pays. Tous les détails d'un programme de lutte efficace contre la rage a été établi dans les lignes directrices du livre blanc de l'OIE (**ANONYME al, 2013**)

Conclusion

Conclusion

Les recherches bibliographique nous a permis de conclure que :

- La rage est une zoonose majeure due à un virus neurotrope du genre *Lyssavirus*. Elle se caractérise cliniquement, après une longue période d'incubation, par le développement d'une encéphalomyélite aiguë avec des signes nerveux variés diversement associés, évoluant vers une paralysie précédant de peu la mort. et peut se présenter sous deux formes, une forme furieuse et une forme paralytique.
- Le pouvoir biologique du virus dépend de plusieurs facteurs parmi eux : L'espèce, la température, la zone atteinte, l'Age et le sexe
- Que les animaux sauvages sont les réservoirs mais aussi les vecteurs premiers
- Que les saisons peuvent avoir un effet sur la contamination et la transmission du virus
- La rage humaine reste un véritable problème de santé publique dans les pays en développement, malgré l'existence de vaccins efficaces tant pour les animaux que pour les hommes. Plus de 3,3 milliards de personnes vivent dans les zones d'enzooties rabiques.
- La rage sévit en Afrique, au Moyen-Orient et à moins degré en Amérique du Sud, l'Asie reste le premier pays touché par la rage, suivi de l'Afrique
- Si la première vaccination contre la rage fut l'œuvre de Louis Pasteur en 1885, la maladie demeure encore invaincue et négligée dans nos pays. rage canine est rare dans les pays développés. Cependant, elle demeure l'apanage des pays en voie de développement.
- Le nombre de pays touchés par la rage canine régresse trop lentement en raison d'une implication souvent insuffisante des états concernent. La trop grande perméabilité des frontières conduit à des cas sporadiques en zone libre de rage.
- L'accessibilité à la sérovaccination doit être améliorée, principalement dans les zones rurales des pays en développement, pour éviter le lourd et évitable tribut payé par celles-ci à la rage.

References bibliographiques

Liste des Références :

A

Abdou Ganiyi MIGAN (2007), CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EPIDEMIOLOGIE DE LA RAGE AU SENEGAL AU COURS DE LA PERIODE DE 1996 A 2005 ; These doctorat

ABETTI P., BOSSI A., FABBRI T., WEIMER L.E., GIBERTINI W., 2001 Rabies infection: Epidemiology and prophylaxis. Clin. Ter. 2001 Mar-Apr, 152(2): 123-9.

ACKSON A.C., ZHEN F.F. (2013) Pathogenesis. In Rabies: Scientific Basis of the Disease and its Management. 3ème éd, San Diego, Elsevier, pp 299-350

AFION M. (2013) Immunology. In Rabies: Scientific Basis of the Disease and Its Management. Eds Jackson A.C. 3ème éd, San Diego, Elsevier, pp 387-408

Aubry, P et Rotivel, Y 2001. Rage. EMC (Editions Scientifiques et Médicale Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 8-065-C-10. 16p

BALOUL L., CAMELO S., LAFON M. (2004) Up-regulation of Fas ligand (FasL) in the central nervous system: a mechanism of immune evasion by rabies virus. J. Neurovirol. 10, 372-382

B

Baltzer, T. (2018). Etat des lieux sur la rage (thèse de Doctorat). Université de Nantes.

BELL J.F., MOORE G.J. (1974) Effects of high ambient temperature on various stages of rabies virus infection in mice. Infect. Immun. 10, 510-515

BENDIB, K., MAKHLOUFI, M. (2006)

Benelmouffok, A. (2004). Epidémiologie de la rage en Algérie. Communication présentée Alger, Algérie, Repéré à <https://core.ac.uk/download/pdf/15524383.pdf>

BLANCOU J. (1988) Ecology and epidemiology of fox rabies. Rev. Infect. Dis. 10 (Suppl. 4), 606-609

BLANCOU J., 1985 Rage animale de Pasteur à nos jours : évolution de son épidémiologie et de sa prophylaxie. Bull. Acad. Vét. France, 31 (5): 285-288.

BRONNERT J., WILDE H., TEPsumETHANON V., LUMLERTDACHA B., HEMACHUDHA T. (2007) Organ Transplantations and Rabies Transmission. Journal of Travel Medicine.14, 177-180

C

Catherine, Paule, Martine THEVENOT, L'ENTENTE INTERDEPARTEMENTALE DE LUTTE CONTRE LA RAGE ET LES AUTRES ZOONOSES : SON HISTOIRE, SES ACTIONS. 2003

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Contribution à l'étude de la rage. Mém doct vét, Constantine,p85.

Cora, C. (2009). La rage chez les chiroptères en France métropolitaine, (thèse de Doctorat). Université de LORRAINE.

D

DE SOUZAA., MADHUSUDANA S.N. (2014) Survival from rabies encephalitis. Journal of the Neurological Sciences.339, 8-14

Del valle, J. (2000). Consultation Antirabique Au CHU de NANCY (Thèse de Doctorat).UniversitéHENRI POINCARÉ, NANCY.

direction des communications du ministère de la santé et des services sociaux. Québec. 219p

Dufour, et all 2018. La rage. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises, Boehringer-Ingelheim (Lyon), p 15-22.

F

FINKE S., COX J.H., CONZELMANN K.-K. (2000) Differential Transcription Attenuation of Rabies Virus Genes by Intergenic Regions: Generation of Recombinant Viruses Overexpressing the Polymerase Gene. Journal of Virology.74, 7261-7269

G

Garg, SudhiRanjan. 2014. Rabies in Man and Animals. New Delhi: Springer India.

H

HADDAD N., BOURHY H. (2015)La rage animale: risques autochtones et d'importation, mesures à prendre. Revue Francophone des Laboratoires. n°472, 35-49HAMPSON

Hampson K et al. 2015 :Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. Trop Dis.;9 (5):e0003786

<https://doi.org/10.1007/978-81-322-1605-6>.

https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/pp_rabies_summary_2018.pdf

J

Jackson, Alan C., éd. 2013. *Rabies: Scientific Basis of the Disease and Its Management*. Third edition. Amsterdam ; Boston: Elsevier/Academic Press.

JOHNSON N., UN H., FOOKS A.R., et al.(2010) Rabies epidemiology and control in Turkey: past and present. Epidemiology and Infection.138, 305-312

K

Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG et al (2005) Re-evaluating burden of rabies in Africa and Asia. Bull World Health Organ 83(5):360–368

Knobel, L. D., Cleaveland, S., Coleman, G. P., Fèvre, M. E., Meltzer, I. M., Elizabeth, G., Meslin, F. (s.d). Réévaluation de la charge que représente la rage en Afrique et en Asie, Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé humaine.

L

LESLIE et al., 2006 69 :Page rage(en ligne) . www.entente.rage.zoonoses.com/.04.htm-29k.consulté le02/12/2013

LODMELL D.L. (1983) Genetic control of resistance to street rabies virus in mice. Journal of Experimental Medicine.157, 451-460

M

MAMMETTE, A. 1980

N

Namoun, H., Rebehaoui, A. (2019). Etude bibliographique sur la rage animale et humaine dans la wilaya de Blida thèse de doctorat). Université Saad Dahlab-Blida-1.

Nel L.H., 2013. Discrepancies in data reporting for rabies, Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 19, 529-533.

O

Organisation mondiale de la santé animale. (2014).

Organisation mondiale de la santé humaine. (2018). Nouveau plan stratégique mondial pour éliminer la rage humaine d'origine canine d'ici à 2030.

Pathology (DHCPP)

P

Picard, J et al. 2012.Guide d'intervention visant la prévention de la rage humaine. La

R

ROY A., HOOPER D.C. (2007) Lethal silver-haired bat rabies virus infection can be Prevented by opening the blood-brain barrier. Journal of Virology.81, 7993-7998

Rupprecht CE et al. 2016. Current Status and Development of Vaccines and Other Biologics for Human Rabies Prevention. Expert Rev Vaccines. 2016;15(6):731–749.

S

SCOTT T., NEL L. (2016) Subversion of the Immune Response by Rabies Virus. Viruses.8, 231-247

SHIMIZU K., ITO N., SUGIYAMA M., MINAMOTO N. (2006) Sensitivity of Rabies Virus to Type I Interferon Is Determined by the Phosphoprotein Gene. Microbiology and Immunology.50, 975-978

T

Tarantola A. 2017 Four Thousand Years of Concepts Relating to Rabies in Animals and Humans, Its Prevention and Its Cure. Trop Med Infect Dis.

TRAORÉ et al., 2013 La rage canine et humaine à Conakry : aspects épidémiologique et prophylactique Canine and human rabies in Conakry: epidemiology and preventive aspects *Virologie médicale à l'usage des étudiants en médecine*,1, 9ème éd., Crouan et Roques, 298 p

W

WHO | Other rabies biological products s. d. WHO. World Health Organization. Consulté le 20 octobre 2020 https://www.who.int/rabies/resources/other_rabies_biolog_product/en/

WHO, 2018. position April Rabies vaccines and immunoglobulins:

WIDDOWSON M.A., MORALES G.J., CHAVES S., Mc GRANE J., 2002 Epidemiology of urban canine rabies, Santa Cruz, 1972-1997. Emerging Infectious Diseases 2002, vol.8(5): 458-461.

WILLIAM H.,et all . (2013) Rabies Virus. In Rabies: Scientific Basis of the Disease and Its Management. Eds Jackson A.C. 3ème éd, San Diego, Elsevier, pp 17-60
WILLOUGHBY R.E., HOFFMAN G.M., AMLIE-LEFOND C.M., CHUSID M.J. (2005) Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma. The New England Journal of Medicine.352, 2508-2514

Winkler, William G DVM; Thomas R. Fashinell, MD; Lois Leffingwell, PhD; et al 1973 Article Airborne Rabies Transmission in a Laboratory Worker.

Z

Zezima ,2010 :lutte contre la rage : mise en place d'un plan de vaccination antirabique en mangolie .thèse :Doctorat vétérinaire , faculté de medecine de créteil .Ecole nationale vétérinaire d'Alfort ,97 p

ZHANG D., HE F., BI S., et al.(2016) Genome-wide transcriptional profiling reveals two distinct outcomes in central nervous system infections of rabies virus. *Frontiers in Microbiology*. 7, 751 Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and

ELIZ, 2011 Proudly powered by WordPress. Weaver by WeaverTheme.com

(REVUE FRANCOPHONE de LABORATOIRES, 2011). LaurentDacheuxHervéBourhy
[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(11\)70823-1](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(11)70823-1)

.FOOKS A.R., CLIQUET F., FINKE S., et al.(2017) Rabies. *Nat. Rev. Dis.Primers*.3, 17091