

## ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE VÉTÉRINAIRE

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur  
en  
Médecine Vétérinaire

### THEME

**Etude bibliographique sur la rage : Etat  
des connaissances, tendances actuelles et  
perspectives de prévention et de contrôle**

Présenté par :

GHOZLANE Lydia

Soutenu publiquement le : 10 / 07 / 2023

#### Devant le jury composé de :

- Pr KHELEF	Professeur (ENSV)	Président
- Dr MIMOUNE	MCA (ENSV)	Examinatrice
- Dr BAAZIZI	MCA (ENSV)	Promotrice
- Dr RAMDANI	Inspectrice (DSV-MADR)	Co-promotrice

Année universitaire : 2022 /2023



## ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE VÉTÉRINAIRE

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur  
en  
Médecine Vétérinaire

### THEME

**Etude bibliographique sur la rage : Etat  
des connaissances, tendances actuelles et  
perspectives de prévention et de contrôle**

Présenté par :

GHOZLANE Lydia

Soutenu publiquement le : 10 / 07 / 2023

#### Devant le jury composé de :

- Pr KHELEF	Professeur (ENSV)	Président
- Dr MIMOUNE	MCA (ENSV)	Examinatrice
- Dr BAAZIZI	MCA (ENSV)	Promotrice
- Dr RAMDANI	Inspectrice (DSV-MADR)	Co-promotrice

Année universitaire : 2022 /2023

## Déclaration sur l'honneur

Je soussignée GHOZLANE Lydia, 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 utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'GHOZLANE' with a long horizontal stroke extending to the right.

## Remerciements

Je voudrais dans un premier temps présenter ma gratitude à ma promotrice Mme BAAZIZI Ratiba pour sa haute bienveillance et sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils.

Mes sincères reconnaissances s'adressent à Mme Ramdani Leila, ma Co –promotrice pour sa gentillesse et son aide dans ce travail.

Mes plus vifs remerciements et ma profonde reconnaissance s'adressent à :

Mr KHELEF Djamel, qui nous fait l'honneur de présider le jury

Mme MIMOUNE Nora qui nous fait l'honneur d'examiner ce travail

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire et les intervenants professionnels responsables de ma formation, pour avoir assuré la partie théorique et pratique de celle-ci.

Je remercie la responsable du service d'épidémiologie de l'INSP pour sa gentillesse.

Et surtout, mes chers parents pour leurs collaborations dans ce mémoire, leurs conseils, leur soutien constant ainsi leurs encouragements.

Veillez accepter mes remerciements les plus sincères

## Dédicaces

Ce mémoire est le fruit de plusieurs années d'études acharnées, de recherches incessantes et d'efforts inlassables. Je tiens à vous dédier ce travail, car vous avez été ma source de soutien et d'inspiration tout au long de ce parcours.

À mes parents, "Lazhar" et "Zahira"

Vous m'avez toujours encouragé et soutenu mes aspirations académiques, je vous suis infiniment reconnaissante. Votre amour inconditionnel, vos encouragements constants et vos sacrifices ont été les fondations sur lesquelles j'ai pu construire cette thèse. Votre présence a été une lumière qui a illuminé les moments les plus sombres de ce voyage.

À mon frère, Anis

Depuis notre enfance, tu as été présent à mes côtés, partageant avec moi les rires, les larmes et les précieux souvenirs qui ont tissé notre lien indéfectible. Je suis fière d'avoir un frère aussi brillant, généreux et attentionné que toi. Je te remercie d'être toujours là pour moi, prêt à offrir ton aide.

À mes amis,

Qui ont partagé avec moi les hauts et les bas de cette aventure intellectuelle, je vous adresse mes sincères remerciements. Vos discussions animées et votre soutien indéfectible ont été des éléments essentiels pour mon développement personnel et académique. Vous m'avez rappelé l'importance de l'équilibre, de la camaraderie et surtout la joie de nos merveilleuses fêtes d'anniversaires à chaque saison.

À mes professeurs, qui ont guidé mes pas et nourri ma curiosité, je vous suis profondément reconnaissante. Votre expertise et vos conseils éclairés ont été d'une valeur inestimable.

Cette dédicace est un témoignage de mon appréciation et de ma reconnaissance envers chacun d'entre vous. Votre soutien, votre amour et votre présence ont été les piliers qui ont soutenu ma quête du savoir.

Avec une profonde gratitude,

Lydia

## Résumé :

La rage est l'une des maladies virales les plus anciennes et les plus redoutées avec une infection provoquant une encéphalite invariablement mortelle responsable de plus de 60 000 décès humains par an. La rage est une zoonose transmise à l'homme dans 99% des cas suite à une morsure d'un animal infecté et souvent d'un chien enragé. Le virus est hautement neurotrope et sa réplication dans le système nerveux central représente un obstacle majeur au traitement. Une approche à multiples facettes pour l'éradication de la rage humaine qui implique le soutien du gouvernement et les autorités sanitaires, l'éducation et la sensibilisation à la maladie, la vaccination des populations humaines à risque et, surtout, la lutte contre la rage canine, nécessaires pour atteindre l'objectif de l'OMS d'éliminer la rage humaine transmise par les chiens d'ici 2030.

Mots clés : Rage, Zoonose, Encéphalite, Morsure, chiens, Vaccination, Santé publique, Une seule santé.

## Abstract :

Rabies is one of the oldest and most feared viral diseases, causing a invariably fatal encephalitis infection responsible for over 60,000 human deaths annually. Rabies is a zoonotic disease transmitted to humans in 99% of cases through bites from infected animals, often rabid dogs. The virus has a high neurotropism, and its replication in the central nervous system poses a major obstacle to treatment. A multifaceted approach to eradicating human rabies is required, involving government support and health authorities, education and awareness about the disease, vaccination of at-risk human populations, and, most importantly, the control of canine rabies, in order to achieve the World Health Organization's goal of eliminating human rabies transmitted by dogs by 2030.

Key words : Rabies, Zoonosis, Encephalitis, Bite, Dogs, Vaccination, Public health, One health.

## ملخص:

يُعتبر داء الكلب أحد أقدم الأمراض الفيروسية المخيفة، حيث تسبب الإصابة به التهابًا في الدماغ مؤديًا في معظم الحالات إلى الموت. يعتبر مسؤول عن أكثر من 60,000 حالة وفاة سنويًا. ينتقل هذا المرض من الحيوان إلى الإنسان في 99% من الحالات من خلال عضات الحيوانات المصابة، غالباً من الكلاب المسعورة. يتميز الفيروس بقوة في الاستهداف للجهاز العصبي المركزي، مما يشكل عقبة كبيرة أمام عمليات العلاج. لذا يتطلب القضاء على هذا الداء في البشر نهجًا متعدد الجوانب، يشمل دعم الحكومة والسلطات الصحية، توعية الناس حول المرض، تطعيم السكان المعرضين للخطر، والأهم من ذلك كله مكافحة هذا المرض عند الكلاب، بهدف تحقيق هدف منظمة الصحة العالمية في القضاء على داء الكلب التي يتم نقله عند البشر المنقول بواسطة الكلاب بحلول عام 2030

كلمات مفتاحية: داء الكلب، أمراض حيوانية المنشأ، التهاب الدماغ، عضه، كلاب، تطعيم، الصحة العامة، صحة واحدة.

## Abréviations

**ICTV** : Le Comité international de taxonomie des virus (International Committee on Taxonomy of Viruses)

**RABV** : Virus rabique

**Kb** : Kilobite

**ARN** : Acide Ribonucléique

**N** : Nucléoprotéine

**P** : Phosphoprotéine

**M** : Protéine de la Matrice

**G** : Glycoprotéine

**RNP** : Ribonucléoprotéine

**KDa** : Kilodaltons (Poids moléculaire)

**VNA** : Virus neutralizing antibodies

**HLA** : Antigène Leucocytaire Humain (Human Leucocyte Antigen)

**IRF3** : facteur de transcription IRF3 (interferon regulatory factor 3)

**AC** : anticorps

**IFN** : Interféron

**SNC** : Système Nerveux Central

**nAChR** : récepteur nicotinique de l'acétylcholine (Nicotinic Acetylcholine Receptor /channel (nAChR))

**NCAM** : protéine d'adhésion cellulaire neurale (Neural Cell Adhesion Molecule)

**p75NTR** : Protéine 75 du récepteur des neurotrophines (Protein 75 NeuroTrophin Receptor)

**mGluR2** : récepteur métabotrope du glutamate (Metabotropic glutamate receptor 2)

**ARNss** : l'Acide Ribonucléique single-stranded (simple brin)

**ARNm** : l'Acide Ribonucléique Messenger

**RE** : Réticulum endoplasmique

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OMSA** : Organisation Mondiale de la Santé Animale

**SNP** : Système nerveux périphérique

**°C** : Degré Celsius

**CN** : Corps de Negri

**BSL-2** : Bio-Safety Level 2

**FAT** : Essai d'anticorps par fluorescence directe (direct fluorescent antibody test)

**LCR** : Liquide céphalo-Rachidien

**RFFIT** : Épreuve d'inhibition rapide des foyers fluorescents (rapid fluorescent focus inhibition test)

**FAVN** Épreuve de neutralisation virale par anticorps fluorescents (fluorescent antibody virus neutralization)

**ELISA** : Essai d'immunoabsorption enzymatique (enzyme-linked immunosorbent assay)

**RT-PCR** : Réaction de polymérisation en chaîne et transcription inverse (reverse transcriptase polymerase chain reaction)

**RTCIT** : Test d'infection de cultures de tissus par la rage (Rabies Tissue Culture Infection Test)

**DRIT** : Test immunochimique direct rapide (direct rapid immunohistochemical test)

**Mab** : Anticorps monoclonal (monoclonal antibody)

**IM** : Intra Musculaire

**ID** : Intra Dermique

**PrEP** : Prophylaxie Pré-Exposition

**PPE** : Prophylaxie Post-Exposition

**RIG** Immunoglobulines antirabiques (rabies immunoglobulin)

**MLV** : Virus vivant modifié (Modified Live Virus)

**FAO** : Organisation de l'alimentation et de l'agriculture (Food and Agriculture Organisation)

**GARC** : Alliance globale contre la rage (Global Alliance for Rabies Control)

## Liste des tableaux :

<b><u>Tableau 01</u></b> : Classification des 17 espèces virales du genre Lyssavirus (ICTV 2023).....	5
<b><u>Tableau 02</u></b> : Conduite à tenir de la rage selon la situation de l'animal.....	45
<b><u>Tableau 03</u></b> : Recommandations de l'OMS en prophylaxie post-exposition.....	48
<b><u>Tableau 04</u></b> : prophylaxie post-exposition en fonction des catégories de risque d'exposition.....	49

## Liste des figures :

<b>Figure 01</b> : A) Arbre phylogénétique basé sur les séquences complètes du génome des représentants des 17 espèces différentes de lyssavirus.....	7
<b>Figure 02</b> : Classification des Lyssavirus (Chenjuan Shi 2022).....	7
<b>Figure 03</b> : Virions rabiques sous microscope optique avec fort grossissement (x70 000).....	8
<b>Figure 04</b> : Représentation schématique de la particule du virus de la rage.....	9
<b>Figure 05</b> : Organisation du génome de virus rabique.....	10
<b>Figure 06</b> : schéma représentant le cycle de la réplication du virus rabique.....	15
<b>Figure 07</b> : différents modes de réception de la rage chez les vertébrés à sang chaud.....	17
<b>Figure 08</b> : répartition mondiale de la rage canine.....	18
<b>Figure 09</b> : répartition mondiale de la rage sylvatique.....	18
<b>Figure 10</b> : Les réservoirs-distributeurs de la rage dans le monde.....	18
<b>Figure 11</b> : Distribution des taux de mortalité causé par la rage pour 100 000 personnes/année (2017).....	20
<b>Figure 12</b> : Représentation schématique de la probabilité d'excrétion du virus dans la salive.....	22
<b>Figure 13</b> : Transmission de la maladie par des chiens excréteurs via morsure ou léchage.....	24
<b>Figure 14</b> : Schéma montrant les étapes séquentielles après une morsure d'animal/inoculation périphérique de RABV.....	27
<b>Figure 15</b> : la pathogénie de la rage chez l'animal montrant l'importance de la localisation de la morsure ainsi les différentes voies d'infection.....	28
<b>Figure 16</b> : la pathogénie de la rage chez l'animal, le chien.....	28
<b>Figure 17</b> : Lésions macroscopiques et histopathologiques dans la rage.....	37
<b>Figure 18</b> : Follicule pileux humain provenant d'une biopsie cutanée nucale.....	40
<b>Figures 19 A, B</b> : Détection de l'antigène du virus de la rage dans les empreintes cérébrales par test d'anticorps fluorescent direct.....	42
<b>Figure 20</b> : Education des enfants sur la rage (Global Alliance for rabies).....	53
<b>Figure 21</b> : Répartition géographique des OHN (One Health Networks).....	55

## SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	4
I. Le virus de la rage .....	5
I.1 Nomenclature :.....	5
I.2 Taxonomie :.....	5
I.3 Classification sérologique : .....	7
I.4 Architecture du virus rabique : .....	7
I.4.1 Morphologie :.....	7
I.4.2 Structure et composition du virus : .....	8
I.4.3 Les protéines virales : .....	10
I.4.3.1 La nucléoprotéine : .....	10
I.4.3.2 La phosphoprotéine P : .....	11
I.4.3.3 ARN polymérase associée au virion ou protéine large (L) :.....	11
I.4.3.4 Protéine de la matrice M : .....	11
I.4.3.5 La glycoprotéine G : .....	12
I.4.4 Lipides et glucides viraux .....	12
I.4.5 Cycle de vie du virus de la rage : .....	13
I.4.5.1 Partie I : Fixation, pénétration et décapage .....	13
I.4.5.2 Partie II : Transcription, traduction et réplication .....	13
I.4.5.3 Partie III : Maturation et libération par bourgeonnement.....	14
II. Épidémiologie .....	16
II.1 Epidémiologie descriptive :.....	16
II.1.1 La rage humaine : .....	17
II.1.2 La rage canine ou citadine :.....	17
II.1.3 La rage des animaux sauvages : .....	18
II.2 Epidémiologie analytique :.....	20
II.2.1 Sources virulentes :.....	20
II.2.2 Matières virulentes :.....	20
II.2.2.1 Virulence interne .....	20
II.2.2.2 Virulence externe.....	21
II.2.3 Réceptivité.....	22
II.2.4 Facteurs de risque de la rage humaine : .....	23
II.2.5 Modalités de contamination et voies de pénétration .....	23
III. Pathogénie.....	25

III.1	Pénétration du virus :	25
III.2	Invasion centripète du système nerveux :	26
III.3	Diffusion centrifuge par le système nerveux :	27
IV.	Etude clinique	30
IV.1	Signes cliniques :	30
IV.1.1	Chez les animaux sauvages :	31
IV.1.2	Chez les animaux domestiques :	31
IV.1.2.1	Le chien :	31
IV.1.2.2	Le chat :	32
IV.1.2.3	Les bovins :	32
IV.1.2.4	Les petits ruminants :	33
IV.1.2.5	Le cheval :	33
IV.1.3	Chez l'homme :	34
IV.1.3.1	Rage encéphalitique :	34
IV.1.3.2	Rage paralytique :	35
IV.2	Pathologie et lésions :	36
IV.2.1	Lésions macroscopiques :	36
IV.2.2	Lésions microscopiques :	36
IV.3	Diagnostic :	37
IV.3.1	Basé sur l'épidémiologie et la clinique :	37
IV.3.2	Diagnostic différentiel :	38
IV.3.3	Diagnostic de laboratoire :	38
IV.3.3.1	Les prélèvements :	38
IV.3.3.2	Techniques de diagnostic ante-mortem de la rage chez l'homme : Selon l'OMS :	39
IV.3.3.3	Techniques de diagnostic post-mortem de la rage chez l'homme et chez l'animal : Selon l'OMS :	41
V.	PRONOSTIC ET TRAITEMENT :	44
VI.	PROPHYLAXIE	44
VI.1	Prophylaxie sanitaire :	44
VI.2	Prophylaxie médicale :	46
VI.2.1	Prophylaxie préexposition :	46
VI.2.2	Prophylaxie post-exposition :	47
VI.2.2.1	La prise en charge initiale de la morsure :	47
VI.2.2.2	La vaccination antirabique en post-exposition :	47
VI.3	Différents types de vaccins :	50
VI.3.1	Vaccins antirabiques vétérinaires :	50

VI.3.2	Vaccins antirabiques à usage humain : .....	52
VI.4	Gestion des personnes à risque en santé publique : .....	52
VI.5	Gestion de la population canine : .....	53
VI.6	Approche «One Health» et le control de la rage «Zéro d'ici 30 » : .....	54
<b>En conclusion,</b>	.....	<b>56</b>

## INTRODUCTION

---

Dans un monde où les progrès de la science et la médecine ont permis de contrôler et d'éradiquer de nombreuses maladies infectieuses, il existe encore une menace insidieuse qui persiste et cause encore une misère indicible et plusieurs milliers de vies humaines, animales perdues chaque année : La rage.

La rage, maladie virale transmissible des animaux à l'homme, est depuis longtemps un sujet de préoccupation majeure dans le domaine de la santé publique. Cette infection neurologique, souvent mortelle une fois les symptômes apparus, continue de menacer de nombreuses régions du monde, notamment, des régions d'Afrique et d'Asie où 95% des cas mortels de rage s'expriment dans ces deux continents (**OMSA 2018**).

La rage est responsable de plus de 60000 cas de décès humains chaque année (**Hampson et al., 2015**), 99% de ces cas sont dues à des morsures par des animaux infectés et dont 40% sont des enfants âgés de <15 ans (**OMS 2018 ; OMSA 2018 ; Fooks et al 2014**).

La majorité de ces cas survient dans des régions où la rage canine est endémique (**Fooks et al 2014**), dans des zones rurales où l'accès à des campagnes de sensibilisations ou aux traitements post-prophylaxiques est limité voir, inexistant.

L'étude de la rage dépasse largement le simple aspect médical, car elle soulève également des questions d'ordre socioculturel et éthique. Nous nous pencherons sur les mesures préventives existantes, les politiques de vaccination, ainsi que sur les efforts déployés à travers le monde pour contrôler et éliminer la rage, tant chez les animaux que chez les êtres humains.

Ce projet de fin d'étude s'attache à explorer en profondeur le thème de la rage en faisant une revue bibliographique actualisée des informations, mettant en évidence les principales caractéristiques du virus de la rage, l'épidémiologie, sa pathogénie, étude clinique chez l'homme et chez l'animal ainsi les stratégies actuelles de prévention de la rage et ses perspectives futures en vue d'élimination de la rage.

Il s'agit d'une invitation à plonger dans l'univers complexe de cette maladie, à comprendre ses origines, sa propagation et à prendre conscience de l'ampleur de la menace qu'elle représente sur la santé humaine et animale dans une approche One Health.

## I. Le virus de la rage

---

### Introduction :

Le virus rabique, agent causale de la rage chez les animaux et l'homme, un virus hautement neurotrope chez l'hôte mammifère causant invariablement une encéphalomyélite mortelle une fois l'infection est établie et atteint le cerveau (**Fooks AR et al 2014**).

Pour intégrer l'ensemble des sources potentielles de virus agents de rage, il est indispensable d'inclure l'ensemble des Lyssavirus pouvant constituer un danger pour l'homme dans ce contexte, et tout d'abord de faire un rappel sur l'état actuel des connaissances relatives aux Lyssavirus, sur le plan phylogénique, architectural et virologique.

### I.1 Nomenclature :

Les lyssavirus (de Lyssa : esprit grec de la folie furieuse) appartiennent à l'ordre des mononegavirales (regroupant des virus à ARN négatif et non segmenté) et à la famille des rhabdoviridae (virus en « stries », en « baguette »). (**ICTV**).

### I.2 Taxonomie :

Actuellement, il existe 17 espèces de Lyssavirus classifiées comme entités distinctes en fonction de la divergence entre les séquences génomiques, officiellement reconnues par le comité international de taxonomie des virus (**ICTV 2023**).

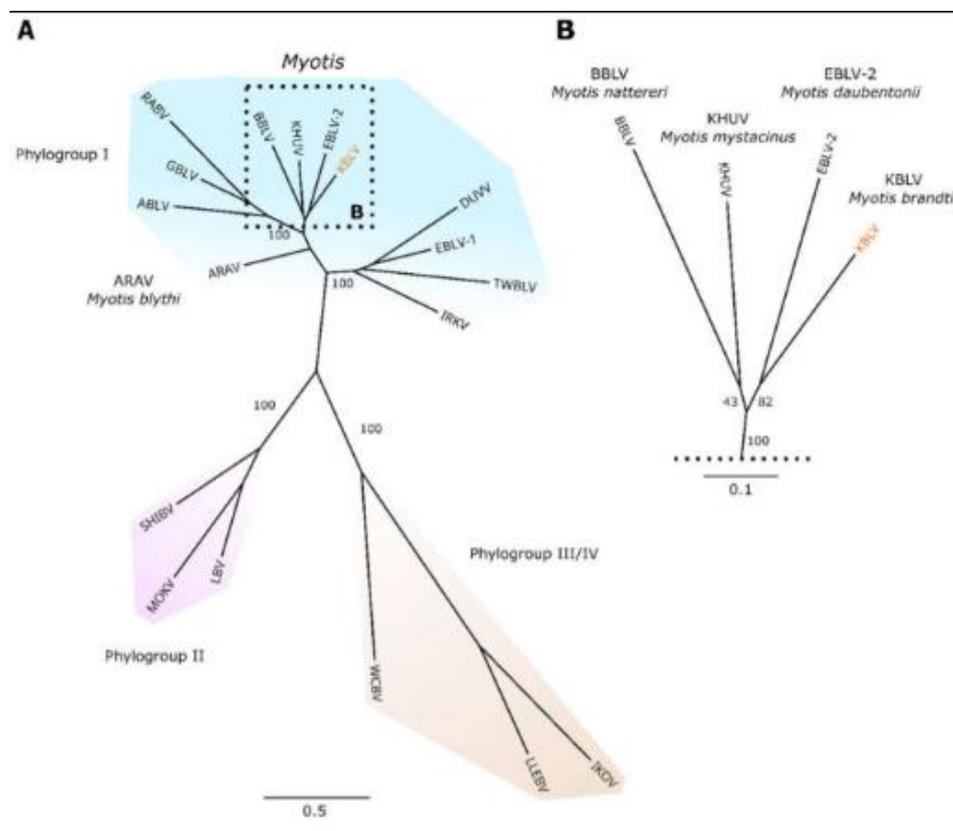
**Tableau 01** : Classification des 17 espèces virales du genre Lyssavirus (ICTV 2023)

Aravan lyssavirus (ARAV)	Australian bat lyssavirus (ABLV)	Bokeloh bat lyssavirus (BBLV)	Duvenhage lyssavirus (DUVV)
European bat -1 lyssavirus (EBLV-1)	bat -2 lyssavirus (EBLV-2)	Gannoruwa bat lyssavirus (GBLV)	Ikoma lyssavirus (IKOV)
Irkut lyssavirus (IRKV)	Khujand lyssavirus (KHUV)	Lagos bat lyssavirus (LBV)	Lleida bat lyssavirus (LLEBV)
Mokola lyssavirus (MOKV)	Rabies lyssavirus (RABV)	Shimoni lyssavirus (SHIBV)	West Caucasian bat lyssavirus (WCBV)
Taiwanese bat lyssavirus (TWBLV)			

Au cours des cinq dernières années, plusieurs espèces de lyssavirus ont été identifiées dans le monde (Gunawardena PS 2016 ; Hu SC 2018 et al ; Nokireki T et al 2018 ; Coertse J 2020) et y compris le Taiwan bat lyssavirus 2 (Hu S C et al 2022) et le Kotalahti bat virus (KBLV) (Nokireki T et al 2018) et le Matlo bat lyssavirus (MTLV) (Coertse J 2020) qui ne sont pas encore reconnus par l'ICTV.

Les lyssavirus sont divisés en au moins trois phylogroupes, en fonction de leurs propriétés immunogènes et phylogéniques (W Markotter 2018 ; R.Fooks 2020).

En raison de la diversité des glycoprotéines parmi les phylogroupes, les vaccins antirabiques et les immunoglobulines mentionnés en chapitre 5 (de ce PFE) n'offrent une protection que contre le phylogroupe I (Malerczyk C 2009 ; Brooks S M 2014 ; W Markotter 2018).



**Figure 01** : A) Arbre phylogénétique basé sur les séquences complètes du génome des représentants des 17 espèces différentes de lyssavirus et leur affiliation respective à l'un des trois/quatre phylogroupes désignés (I-IV). B) Partie agrandie de l'arbre montrant les lyssavirus les plus étroitement liés au KBLV et les espèces de chauves-souris dont ils ont été isolés. **Source : Calvelage S et al 2021 [Viruses](#)** (ISSN 1999-4915).

Il convient de noter que sur les 17 lyssavirus reconnus, seul le RABV possède plusieurs réservoirs d'hôtes et le seul adapté et propagé par les carnivores en tant qu'hôtes réservoirs, tandis que les autres lyssavirus sont exclusivement associés aux réservoirs des chauves-souris

(Marston et al., 2018 ; William H Wunner et Conzelmann K K 2020), donc le (RABV), le virus prototype du genre Lyssavirus , est de loin l'agent causal le plus courant de la rage (Afonso, C. L. et al. 2016).

### 1.3 Classification sérologique :

Pour le moment, le genre Lyssavirus est subdivisé en sept sérotypes chacun d'eux contient divers biotypes et variants destinées à des réservoirs spécifiques, mammifères, chauve-souris où rongeurs (Chenjuan Shi 2022). Un degré très limité où variable de séroneutralisation croisée a été mis en évidence entre des virus appartenant à des phylogroupes différents.

(Hanlon et al 2005 ; Brooks S M 2014 ; Nokireki, T 2017 ; WHO, 2018).

Species	Abbreviation	Serotype	Reservoir host
<b>Phylogroup I</b>			
Rabies Lyssavirus	RABV	Serotype 1	All mammals
Australian Bat Lyssavirus	ABLV	Serotype 7	Bats
Duvenhage Lyssavirus	DUVV	Serotype 4	Bats
Aravan Lyssavirus	ARAV	–	Bats
Bokeloh Bat Lyssavirus	BBLV	–	Bats
Irkut Lyssavirus	IRKV	–	Bats
Khujand bat Lyssavirus	KHUV	–	Bats
Gannoruwa Bat Lyssavirus	GBLV	–	Bats
European Bat 1 Lyssavirus	EBLV-1	Serotype 5	Bats
European Bat 2 Lyssavirus	EBLV-2	Serotype 6	Bats
Taiwanese Bat Lyssavirus	TWBLV	–	Bats
Kotalahti Bat virus	KBLV	–	Bats
<b>Phylogroup II</b>			
Shimoni Bat Lyssavirus	SHIBV	–	Bats
Lagos Bat Lyssavirus	LBV	Serotype 2	Bats
Mokola Bat Lyssavirus	MOKV	Serotype 3	Rodents and domestic animals
<b>Phylogroup III</b>			
West Caucasian Bat Lyssavirus	WCBV	–	Bats
Ikoma Lyssavirus	IKOV	–	African civet
Lleida Bat Lyssavirus	LLEBV	–	Bats

**Figure 02** : Classification des Lyssavirus (Chenjuan Shi 2022).

### 1.4 Architecture du virus rabique :

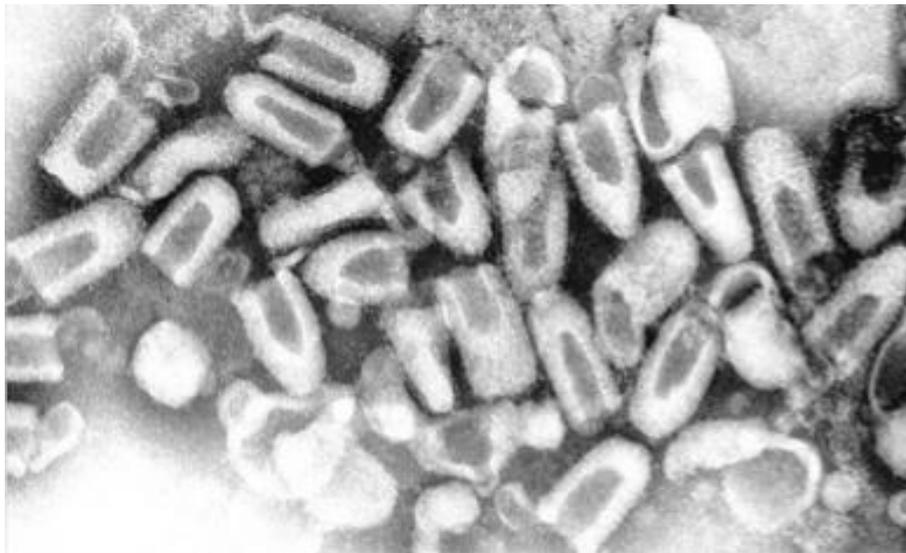
#### 1.4.1 Morphologie :

Comme l'ensemble des virus de la famille des Rhabdoviridae, les Lyssavirus ont une morphologie caractéristique dite "en baguette " avec une extrémité conique (arrondie) (hémisphérique) et l'autre aplatie. En microscope électronique, il est bacilliforme en forme de "bâtonnet" ou de "balle de fusil". (Matsumoto., 1962 ; Tordo et Poch., 1986).

La longueur moyenne des virions rabiques infectieux de taille standard mesure 180 nm (130–250 nm) et le diamètre moyen est de 75 nm (60–110 nm) (Davies, Englert, Sharpless, & Cabasso, 1963 ; Hummeler, Koprowski et Wiktor, 1967).

La cryo-électromicroscopie de RABV indique une longueur moyenne de 198 nm (plage : 183–222 nm) et un diamètre moyen de 86 nm (plage : 77–95 nm) (Riedel et al, 2019).

Les variations de sa taille sont dues aux différentes souches et à la présence de particules défectives interférentes. (BALTZER 2018).



**Figure 03** : Virions rabiques sous microscope optique avec fort grossissement (x70 000), ici purifiés à partir d'une culture de cellules infectées prélevées sur un renard roux et colorées négativement.  
- Crédit : Fred Murphy / Université du Texas

#### **I.4.2 Structure et composition du virus :**

Les lyssavirus, comme les autres rhabdovirus, sont principalement constitués de protéines (67 % à 74 %), de lipides (20 % à 26 %), des glucides (3 %) et de l'ARN (2 % à 3 %), en tant que composants intégraux (pourcentage de la masse totale) de leur structure (William H Wunner et Conzelmann K K 2020).

Le génome viral d'environ 12 Kb comporte 5 gènes organisés comme suit (Tordo N et al 1986 ; Shnell MJ et al 2010 ; William H Wunner et Conzelmann K K 2020) :

Gène N (codant pour la nucléoprotéine associée à l'ARN pour former la nucléocapside hélicoïdale).

Gène P (codant pour la phosphoprotéine, cofacteur de la protéine L).

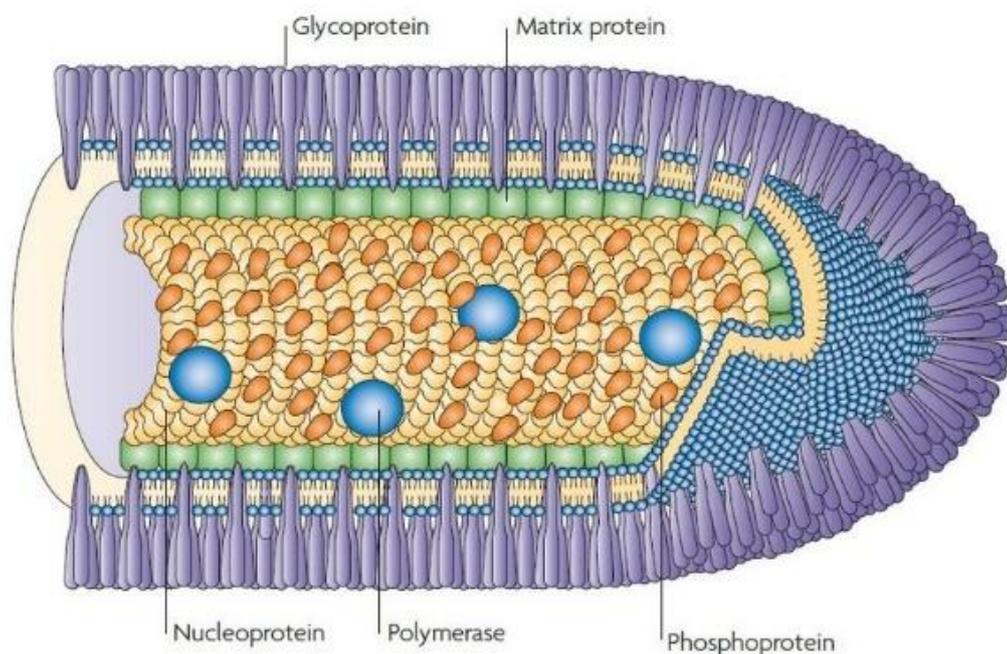
Gène M (codant pour la protéine de matrice, qui tapisse la face interne de l'enveloppe).

Gène G (codant pour la glycoprotéine de surface).

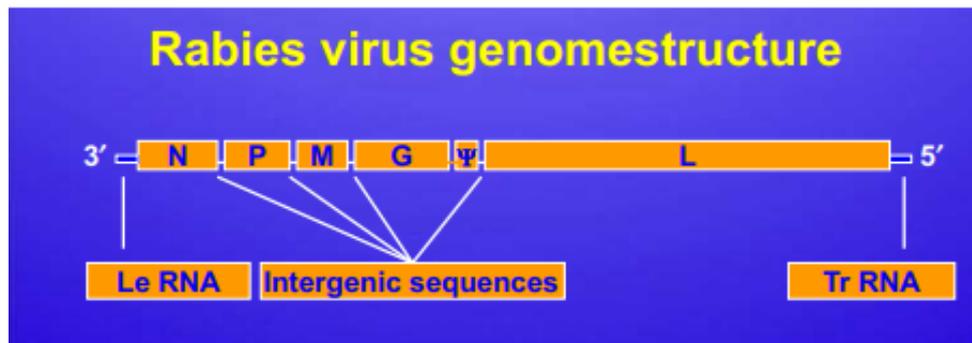
Gène L = large (codant pour l'ARN polymérase, qui forme le complexe viral de transcription et de réplication avec le cofacteur P).

Les cinq gènes viraux de l'ARN viral, qui codent les protéines structurales du virus sont disposés dans un ordre strictement conservé (3'-N-P-M-G-L-5') (**Tordo N et al 1986 ; Shnell MJ et al 2010 ; William H Wunner et Conzelmann K K 2020**).

Le noyau RNP comprend les composants protéiques N, P et L, qui sont entourés par les protéines membranaires virales, M et G, et un mélange de composants lipoprotéiques dérivés de la membrane cellulaire qui forment l'enveloppe externe ou «membrane matrice» du virion (**Tordo N et al 1986 ; Mebatsion, Weiland, & Conzelmann, 1999 ; Shnell MJ et al 2010**). Chaque projection ou pointe 'Spike' contient trois molécules (un trimère) du G viral (**Gaudin, Ruigrok, Tuffereau, Knossow, & Flamand, 1992**).



**Figure 04** : Représentation schématique de la particule du virus de la rage. (**SCHNELL et al**)



**Figure 05 :** Organisation du génome de virus rabique. (FOOKS et Al 2020)

La nucléoprotéine (N), la phosphoprotéine (P), la protéine matricielle (M), la glycoprotéine (G) et les grands gènes de la protéine ARN-polymérase (L) sont séparés par des séquences intergéniques di- et penta-nucléotides et la longue séquence pseudogène ( $\psi$ ) et sont flanqués de l'ARN leader (Le) et de l'ARN remorque (Tr) séquences aux extrémités 30 et 50, respectivement.

### I.4.3 Les protéines virales :

Les trois protéines virales situées dans le noyau RNP viral, le N, P et L associée à l'ARN polymérase sont impliquées dans l'activité ARN polymérase du virion (Shnell MJ et al 2010 ; William H Wunner et Conzelmann K K 2020)

La protéine la plus abondante dans le noyau RNP est N (1325 ou 1800 copies) suivie de P (691 ou 950 copies) et L (25 ou 72 copies) (Flamand, Raux, Gaudin, & Ruigrok, 1993 ; Madore & England, 1977).

Les deux protéines structurelles restantes du RABV, G et M, sont associées à la bicouche lipidique de l'enveloppe qui entoure le noyau RNP. Le nombre de molécules G et M par virion a été estimé à 1205 et 1148 (Flamand et al., 1993) et 1800 et 1547 (Madore & England, 1977).

#### 1.4.3.1 La nucléoprotéine :

La souche virale RABV N contient 450 acides aminés avec un poids moléculaire de 57KDA (William H Wunner et Conzelmann K K 2020). La séquence d'acides aminés de N est la plus conservée des protéines virales parmi les lyssavirus (Marston et al, 2007 ; Warrilow, Smith, Harrower, & Smith, 2002).

L'exploitation de la diversité qualitative dans le gène N au niveau des nucléotides a également conduit à une analyse approfondie des relations phylogénétiques des lyssavirus et a suggéré des critères quantitatifs pour la définition des espèces de lyssavirus à l'aide de la réaction en chaîne par polymérase (PCR) et des technologies de séquençage des nucléotides (Kuzmin et al., 2005).

Donc la protéine N est la cible principale du diagnostic (William H Wunner et Conzelmann K K 2020).

Certaines des propriétés et réponses trouvées non seulement chez l'homme mais aussi chez la souris qui sont attribuables au RABV N dans le rôle de super antigène comprend (Lafon et al., 1992) : (1) sa puissante activation des lymphocytes du sang périphérique chez les humains vaccinés, (2) sa capacité à produire une réponse immunitaire des ANV plus rapide et plus intense lors de l'injection de vaccins antirabiques inactivés, (3) son induction des premières étapes d'activation des lymphocytes T et l'expansion et la mobilisation des lymphocytes T CD4+ Vb8 pour déclencher et soutenir la production de VNA, et (4) sa capacité à se lier aux antigènes HLA de classe II exprimés à la surface des cellules .

#### *1.4.3.2 La phosphoprotéine P :*

La RABV P (souche Pasteur) contient 297 acides aminés (38-kDa), la moins conservée des cinq protéines RABV mais avec une bonne diversité (William H Wunner et Conzelmann K K 2020).

Elle interagit avec N pour former des complexes N-P et agit comme un chaperon pour les composés N nouvellement synthétisés empêchant leur polymérisation et leur liaison non spécifique à l'ARN cellulaire (Mavrakakis et al., 2003).

Un rôle bien établi et critique de la protéine RABV P est de contrecarrer la réponse immunitaire innée de l'hôte en empêchant l'activation des facteurs régulateurs latents de l'interféron (IRF-3), le facteur de transcription clé initial pour l'expression de l'IFN en paralysant les cascades de signalisation (Honda & Taniguchi, 2006).

#### *1.4.3.3 ARN polymérase associée au virion ou protéine large (L) :*

Le RABV L (Souche Pasteur) contient 2142 acides aminés (244 kDa) et comme dans tous les virus à ARN à brin négatif, L'ARN polymérase virale, au début de l'infection, initie la transcription primaire de l'ARN du génome après la libération du noyau RNP dans le cytoplasme de la cellule infectée (ICTV 2011 ; William H Wunner et Conzelmann K K 2020).

#### *1.4.3.4 Protéine de la matrice M :*

Le RABV M (souche Pasteur) est la plus petite des protéines du virion avec 202 acides aminés (25 kDa) (Bourhy et al., 1993 ; Conzelmann et al., 1990 ; Gould et al., 1998 ;

**Hiramatsu, Mannen, Mifune, Nishizono, & Takita-Sonoda, 1993 ; Tordo, Poch, Hermine et Keith, 1986).**

De manière intéressante, la M multifonctionnel s'associe à la fois au RNP et la G viral, collaborant avec G dans les cellules infectées, pour produire des virions descendants dans le processus de bourgeonnement au niveau de la membrane cellulaire (**Mebatsion et al., 1999 ; Nakahara et al., 1999**).

#### *1.4.3.5 La glycoprotéine G :*

La G mature de toutes les souches de RABV pour lesquelles la séquence d'acides aminés telle qu'elle a été déterminée a 505 AA (65 kDa), (**Benmansour et al., 1992 ; Bourhy et al., 1993**).

Elle produit les projections trimériques en forme de pointes à la surface de l'enveloppe virale (**Gaudin et al., 1992**).

La glycoprotéine G permet au virus de se lier aux récepteurs neuronaux en représentant donc un déterminant majeur de la virulence des Lyssavirus (neurotropisme) (**Anilionis, A et al 1981 ; Li C, H. Zhang, L. Ji, et al 2021 ; Li C et al 2019**).

Elle est capable d'induire des anticorps neutralisant les virus (VNA) qui jouent un rôle protecteur en empêchant la liaison de la G (et donc du virus) aux récepteurs cellulaires (**Perrin P et 1985**). Le titre en Ac neutralisants chez un individu vacciné est donc utilisé comme un élément prédictif de sa protection contre une contamination par le virus rabique (**Zhang et al 2013**).

### **I.4.4 Lipides et glucides viraux**

La bicouche lipoprotéique forme l'enveloppe virale (ou matrice membranaire) entourant le noyau RNP hélicoïdal et les lipides, qui constituent 20 à 26 % de l'enveloppe des lipoprotéines virales, sont entièrement dérivés de la cellule hôte (**William H Wunner et Conzelmann K K., 2020**).

En général, la membrane de RABV contient un mélange de lipides, comprenant des phospholipides (principalement de la sphingomyéline, de la phosphatidyléthanolamine et de la phosphatidylcholine), des lipides neutres (principalement des triglycérides et du cholestérol), et glycolipides (**revu dans Wunner, 1991**).

## **I.4.5 Cycle de vie du virus de la rage :**

Généralement le RABV est transmis à l'hôte soit par une morsure ou par une griffure, où il va se situer d'abord en périphérie puis il va migrer vers le système nerveux central (SNC).

Le cycle de vie du RABV est entièrement cytoplasmique, c'est un virus lytique et comme pour la plupart des virus, le cycle de vie du virus rabique peut être divisé en trois phases (**Shnell et al., 2009**) :

Fixation, pénétration et décapage.

Transcription, traduction et réplication du génome viral.

Maturation et libération de nouveaux virus.

### *1.4.5.1 Partie I : Fixation, pénétration et décapage*

Le virus de la rage se fixe à la surface des cellules via une glycoprotéine G (**Anilionis, A et al 1981 ; Li C, H. Zhang, L. Ji, et al 2021**). Le RABV déficient en G ne peut pas être transmis dans des cultures cellulaires des souris infectées étudiées, révélant le rôle critique de la Protéine G dans l'infection virale (**Mebatsion et al., 1996 ; Eteessami et al., 2000**)

Cette fixation a lieu à la jonction neuromusculaire possédant le récepteur de l'acétylcholine nicotinique (nAChR) premier récepteur identifié (**Lentz TL et al., 1982**), la molécule d'adhésion cellulaire neuronale (NCAM) (**Thoulouze MI. et al., 1998**), le récepteur de la neurotrophine P75 (p75NTR) (**Tuffereau, C. et al., 1998**) et le sous-type 2 du récepteur métabotropique du glutamate (mGluR2) nouvellement identifié (**Wang et al., 2018**).

Après la fixation le virus pénètre dans la cellule hôte par endocytose et fusionne avec l'endosome, libérant ainsi le complexe ribonucléoprotéique (RNP) dans le cytoplasme (**Shnell et al., 2009**).

### *1.4.5.2 Partie II : Transcription, traduction et réplication*

L'induction d'une cytotoxicité dans le neurone infecté empêcherait probablement le transport neuronal (**Shnell et al 2009**), et la production accrue de glycoprotéines induirait de fortes réponses immunitaires humorales (**Fabre M et al 2002**). Ce qui va neutraliser et bloquer le cycle de vie du virus (**Shnell et al 2009**). Par conséquent, le virus de la rage a développé des mécanismes de régulation qui produisait des composants viraux aux quantités optimales

suffisamment faibles pour ne pas être reconnus par le système immunitaire ou pour interférer avec les fonctions vitales de ses cellules hôtes (Shnell et al 2009).

La réplication et la transcription s'effectuent dans une "usine à virus" spécialisée, le corps de Negri, avec le RNP comme model. **(Lahaye et al., 2009)**. L'ARNss de sens négatif est transcrit par l'ARN polymérase associée au virion en ARNm de sens positif qui code pour la protéine structurelle et le complexe polymérase.

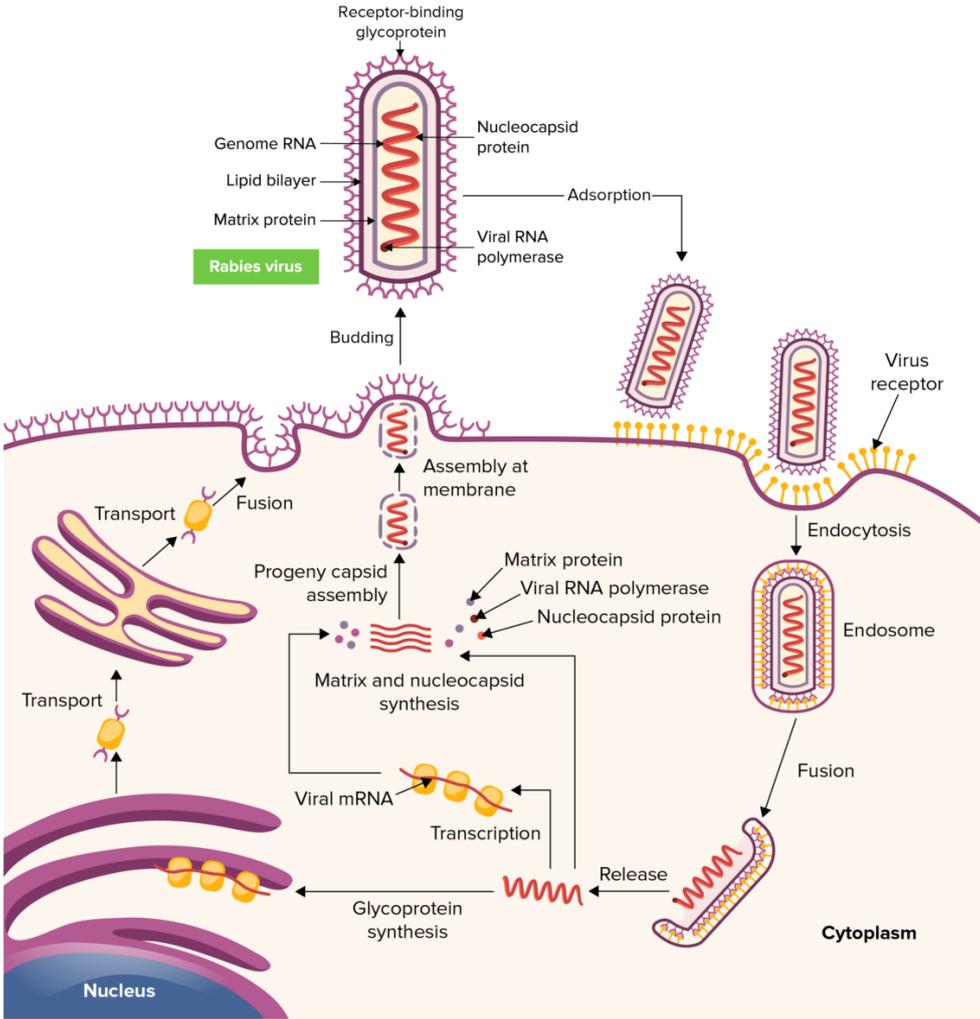
La traduction, qui implique la synthèse des protéines N, P, M, G et L, se produit sur des ribosomes libres dans le cytoplasme. Bien que la synthèse de la protéine G soit initiée sur des ribosomes libres, l'achèvement de la synthèse et de la glycosylation (traitement de la glycoprotéine) se produit dans le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi **(Gaudin 1997)**. L'ARN sens positif sert comme model pour la synthèse du génome viral et de l'ARNm + qui donne naissance à différentes protéines virales.

#### *1.4.5.3 Partie III : Maturation et libération par bourgeonnement*

Après réplication, les virions intacts sont assemblés avec de l'ARN génomique et des protéines dans les corps d'inclusion - les corps de Negri - puis libérés hors de la cellule par bourgeonnement **(Albertini et al., 2011)**.

Dans ce processus, l'ARN nouvellement répliqué s'associe à la protéine polymérase virale pour former un noyau RNP enroulé et condensé dans le cytoplasme **(Rose et Whitt., 2000)**.

RNP s'assemble ensuite avec la protéine M de la surface cellulaire, ce complexe M-RNP se lie à la glycoprotéine et acquiert finalement l'enveloppe en bourgeonnant à travers la surface cellulaire **(Mebatsion et al., 1996, 1999)**.



**Figure 06** : schéma représentant le cycle de la réplication du virus rabique. Source : [Lecturio](#)

## II. Épidémiologie

---

Par définition, l'épidémiologie est l'étude (scientifique, systématique et basée sur les données) de la distribution (fréquence, motifs) et des déterminants (causes, facteurs de risque) des événements liés à la santé (pas seulement les maladies) dans des populations spécifiques. C'est aussi l'application de cette étude à la lutte contre les problèmes de santé.

(Source: [Principles of Epidemiology, 3rd Edition](#)).

Le mot « épidémiologie » provient du grec *epi* = « au-dessus » ; *demos* = « peuple-population »; et *logos* = « étude ou connaissance ».

Les méthodes épidémiologiques sont utilisées par les vétérinaires ainsi que par les professionnels de la médecine préventive et de la santé publique lors des programmes de surveillance des maladies, des enquêtes sur les foyers et des études appliquées en vue d'identifier les facteurs de risque de zoonoses pour les populations humaine et animale et aussi l'évaluation des effets économiques d'une maladie (**Michael Throsfield 2012**). La connaissance de ces facteurs de risque permet d'orienter les enquêtes ultérieures et de mettre en œuvre des mesures de prévention (**P.C. Bartlett & L.J. Judge 1997**).

La rage peut toucher plusieurs espèces, sauvages ou domestiques et en particulier l'espèce canine.

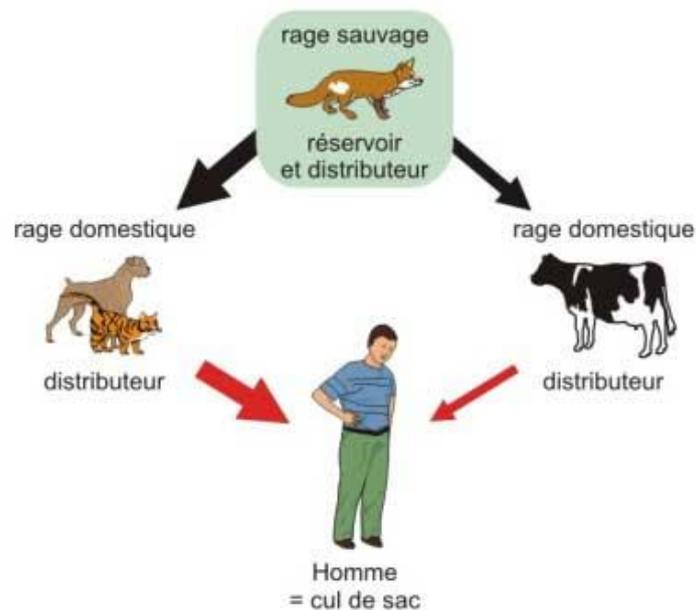
**‘La rage est une maladie à déclaration obligatoire’**

**(OMS)**

Dans ce chapitre, nous aborderons l'épidémiologie de la rage terrestre et non pas la rage des chiroptères.

### II.1 Épidémiologie descriptive :

**La rage est une anthroponose**, qui peut affecter tous les animaux à sang chaud et y compris l'homme (**Fooks AR et al 2017**).



**Figure 07** : différents modes de réception de la rage chez les vertébrés à sang chaud. ([www.microbes-edu.org](http://www.microbes-edu.org) )

### II.1.1 La rage humaine :

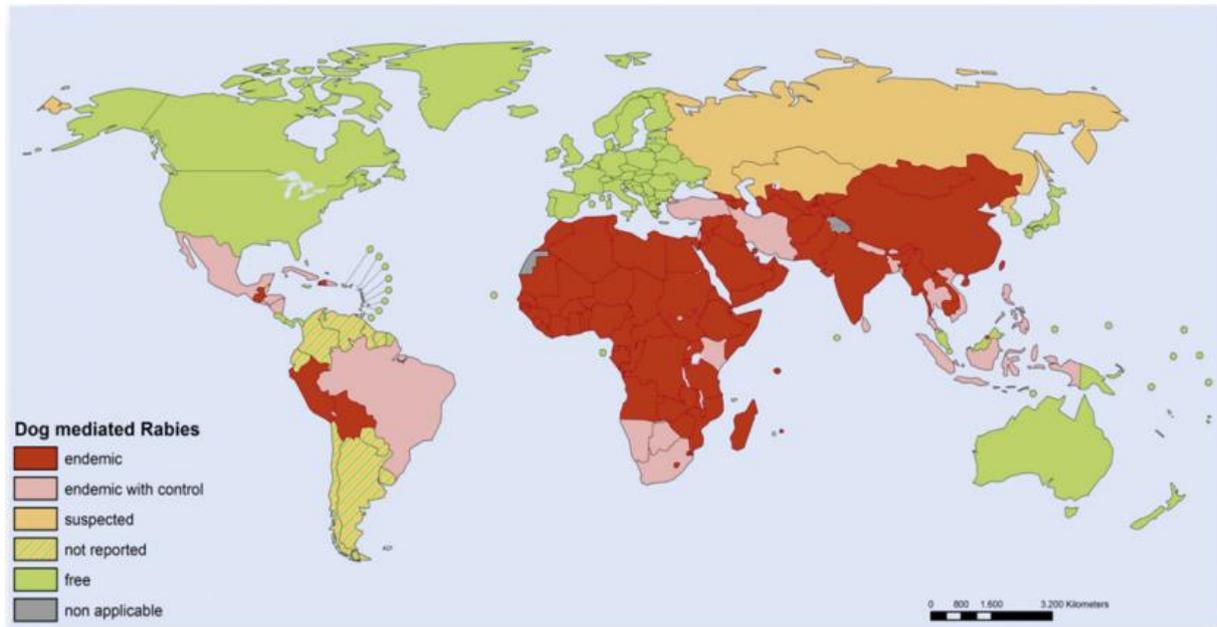
La rage humaine demeure un problème de santé publique important dans de nombreux pays en développement où la rage canine est endémique (Fooks et al., 2014 ; WHO 2018). Dans le monde, il y a au moins 60 000 décès humains chaque année dus à la rage et la grande majorité sont liés à la rage canine endémique (Fooks et al 2014 ; Hampson et al., 2015), avec de nombreux décès d'êtres humains survenus en Afrique et en Asie chez les enfants de moins de 15 ans (OMS 2018 ; OMSA 2018 ; Fooks et al 2014). La rage est considérée comme sous-déclarée dans de nombreuses régions (Fooks AR 2005).

On peut trouver aussi des cas où la contamination prévient des animaux sauvages et sont les cas les plus rares (Fitzpatrick, Dyer, Blanton, Kuzmin, & Rupprecht, 2014 ; Ryan MacLaren Wallace, Jesse Blanton 2020).

### II.1.2 La rage canine où citadine :

Appelée aussi «rage des rues ». Elle est transmise par les chiens qui constituent le réservoir principal du virus dans le monde (Darryn L. Knobel et al 2020). Les chiens errants, puisqu'ils ne sont pas vaccinés, sont l'intermédiaire entre la rage sauvage et la rage des carnivores domestiques proches de l'homme (Reece JF 2007 ; Ryan MacLaren Wallace, Jesse Blanton 2020). On la rencontre essentiellement en Afrique (Algérie y compris) et en Asie, où elle sévit de manière enzootique, mais aussi en Amérique du Sud et dans quelques

pays d'Europe (**Ryan MacLaren Wallace, Jesse Blanton 2020 ; WHO 2018**). Le chien enragé peut parcourir de grandes distances, et donc disséminer la maladie dans un autre pays, ce type épidémiologique est en régression dans les pays possédant un système sanitaire vigoureux et très présent dans les pays en voie de développement (**Fooks et al 2014**). Elle est responsable de plus de 99% des cas de rage humaine dans le monde (**WHO 2018**).

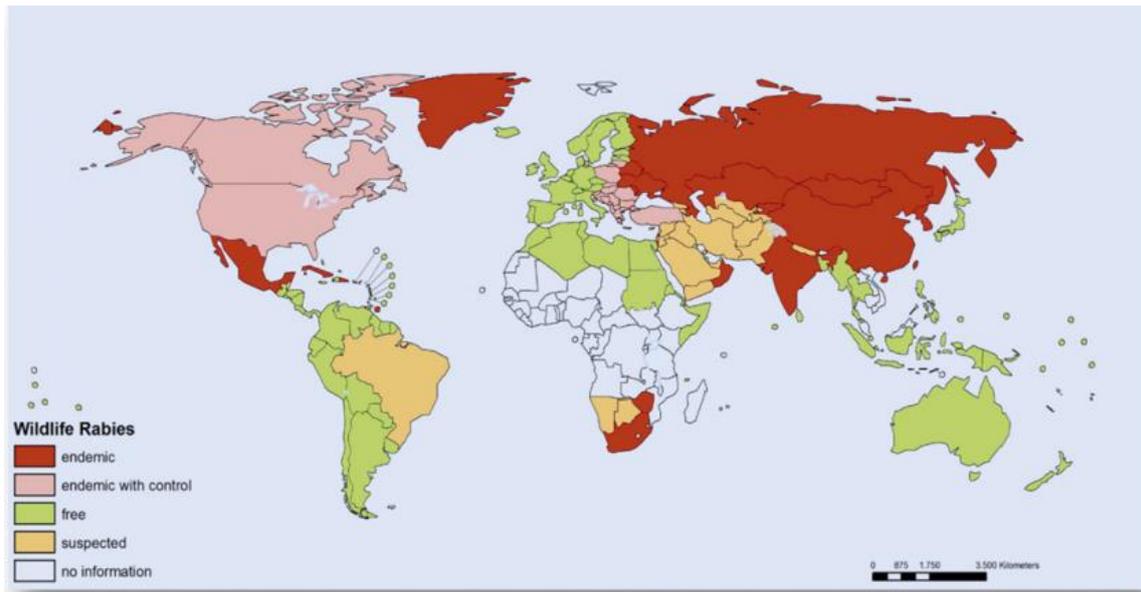


**Figure 08** : répartition mondiale de la rage canine. [Rabies - Bulletin - Europe | Rabies Information System of the WHO \(who-rabies-bulletin.org\)](https://www.who-rabies-bulletin.org/)

### II.1.3 La rage des animaux sauvages :

Ou « rage sylvatique » infecte de nombreuses espèces carnassières sauvages qui vont assurer sa transmission mais avec une variation d'espèce importante selon les pays : Chacal en Afrique, Renard en Europe centrale et occidentale et en Asie, chiens viverrins laveurs en Extrême-Orient russe et dans le nord de la Chine , blaireau furet dans le sud de la Chine et à Taïwan, Mangouste au Caraïbe et en Afrique Australe, Loups en Orient, Mouffette en Amérique et pour la Chauve-souris vampire en Amérique, Asie centrale et récemment en Europe (**Ryan MacLaren Wallace, Jesse Blanton 2020**).

L'espèce locale la plus abondante et la plus sensible joue un rôle prépondérant et fera également varier les caractéristiques particulières épidémiologiques. (**TOMA, 2006**).



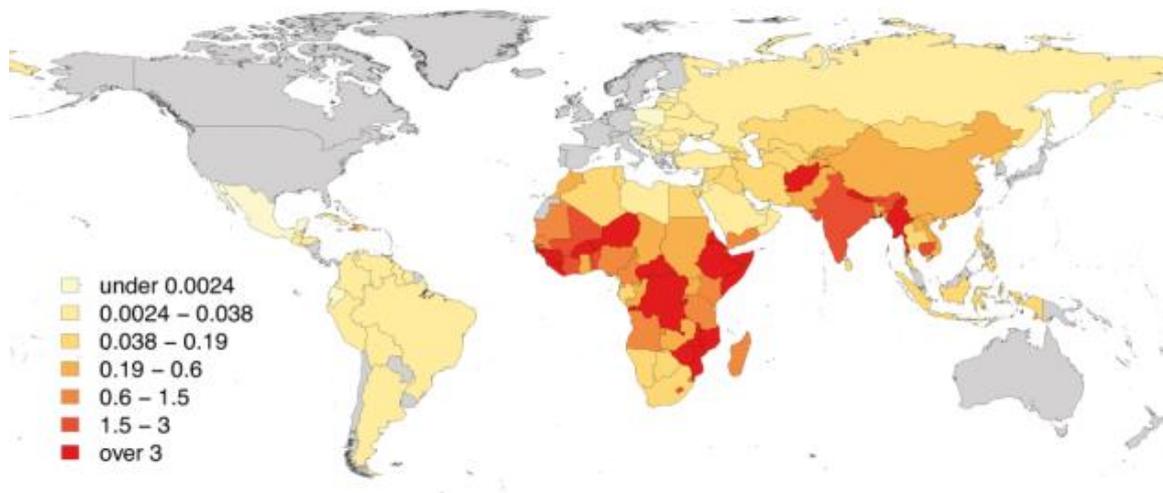
**Figure 09** : répartition mondiale de la rage sylvatique. [Rabies - Bulletin - Europe | Rabies Information System of the WHO \(who-rabies-bulletin.org\)](#)



**Figure 10** : Les réservoirs-distributeurs de la rage dans le monde. ([www.microbes-edu.org](http://www.microbes-edu.org) )

La rage est présente sur tous les continents (touche plus de 150 pays et territoires) sauf l’Antarctique, mais plus de 95 % des cas humains mortels surviennent en Asie et en Afrique, dont 40 % sont des enfants de moins de 15 ans (OMS 2023). Cependant, les cas de rage sont rarement notifiés et les chiffres enregistrés sont très différents de la charge estimée (OMS 2023).

Le coût de la rage à l'échelle mondiale est estimé à 8,6 milliards de dollars des États-Unis (USD) par an (OMS 2023).



**Figure 11** : Distribution des taux de mortalité causé par la rage pour 100 000 personnes/année (2017)  
Source : OMSA (OIE).

## II.2 Epidémiologie analytique :

### II.2.1 Sources virulentes :

Les principales sources du virus de la rage sont : les animaux malades qui représentent une source principale et les animaux excréteurs prés symptomatiques. Ces derniers sont les plus dangereux à cause de l'excrétion virale dans la salive qui débute de quelques heures à 8 jours avant l'apparition des premiers symptômes, ce qui permet une contamination insidieuse par un animal apparemment en bonne santé (Moreno & Baer, 1980).

### II.2.2 Matières virulentes :

On peut distinguer, en fonction de leur importance épidémiologique, une virulence « interne » correspondant aux tissus qui renferment le virus restant dans l'organisme, et une virulence « externe » responsable de l'excrétion du virus.

#### II.2.2.1 Virulence interne

Système nerveux : On trouve le virus rabique dans le système nerveux central et périphérique. Ainsi, tout le névraxe est virulent mais à des degrés variables, les zones d'élection sont : cervelet, corne d'Ammon de l'hippocampe, bulbe rachidien, noyaux pontiques, moelle épinière et cortex cérébral (Dupont and Earle 1965). Ces zones d'élections conditionnent la nature des prélèvements dans le cadre du diagnostic épidémiologique de la rage.

Sang : la virémie semble être très rare et de titre très faible ce qui ne permet pas la transmission par les arthropodes hématophages, bien qu'une étude récente utilisant le virus de la rage des chauves-souris ait montré que le virus se propage dans le sang et envahit le SNC à la jonction neuro-vasculaire de l'hypothalamus (**Preuss M A et al 2009**).

\* Autres organes : L'exposition par transplantation est possible mais rare, elle s'est déjà produite par la transplantation de tissus infectés ou d'organes provenant de donneurs humains qui n'ont pas été reconnus comme étant infectés par la rage (**Lu, Zhu, & Wu, 2018 ; Saeed & Al-Mousawi, 2017 ; Zhang et al., 2018**).

L'importance de la virulence interne est faible par rapport à la virulence externe qui reste beaucoup plus grande. (**TOMA. 2006**).

#### *11.2.2.2 Virulence externe*

• **Salive** : La salive joue **un rôle majeur** dans la transmission de la maladie du fait de son excrétion possible vers l'extérieur et de son niveau de virulence qui est très élevé (**Baer & Bales, 1967; Fekadu, Shaddock, & Baer, 1982 ; Niezgoda, M., Briggs, D. J., Shaddock, J., & Rupprecht, C. E. 1998 ; Fooks et al 2014**).

Le titre du virus rabique dans la salive s'élève au fur et à mesure qu'on se rapproche du moment d'apparition des symptômes, ainsi son excrétion débute généralement avant la fin de la phase d'incubation. On comprend donc que, même si les animaux enrégés présentant déjà les symptômes de la maladie sont la principale source du virus rabique, le rôle des animaux excréteurs pré symptomatiques est également essentiel.

En général, des temps d'incubation plus longs du RABV se sont avérés associés à une diffusion plus large du virus et à des titres plus élevés dans la glande salivaire (**Baer & Bales, 1967 ; Fekadu, Shaddock, & Baer, 1982**). En revanche, des temps d'incubation plus courts ont tendance à entraîner des titres plus faibles ou même la mort de l'hôte avant que le virus n'atteigne les glandes salivaires (**Baer & Bales, 1967 ; Fekadu et al., 1982 ; Sikes, 1962**).

Ceci dit il est important de souligner les trois phases clés de la maladie:

L'incubation, d'une durée pouvant être très longue, la période de virulence pré symptomatique potentielle de la salive et l'expression clinique, ou la salive est en général virulente (**TOMA. 2015**).

On estime que, chez le chien le virus apparaît dans la salive :

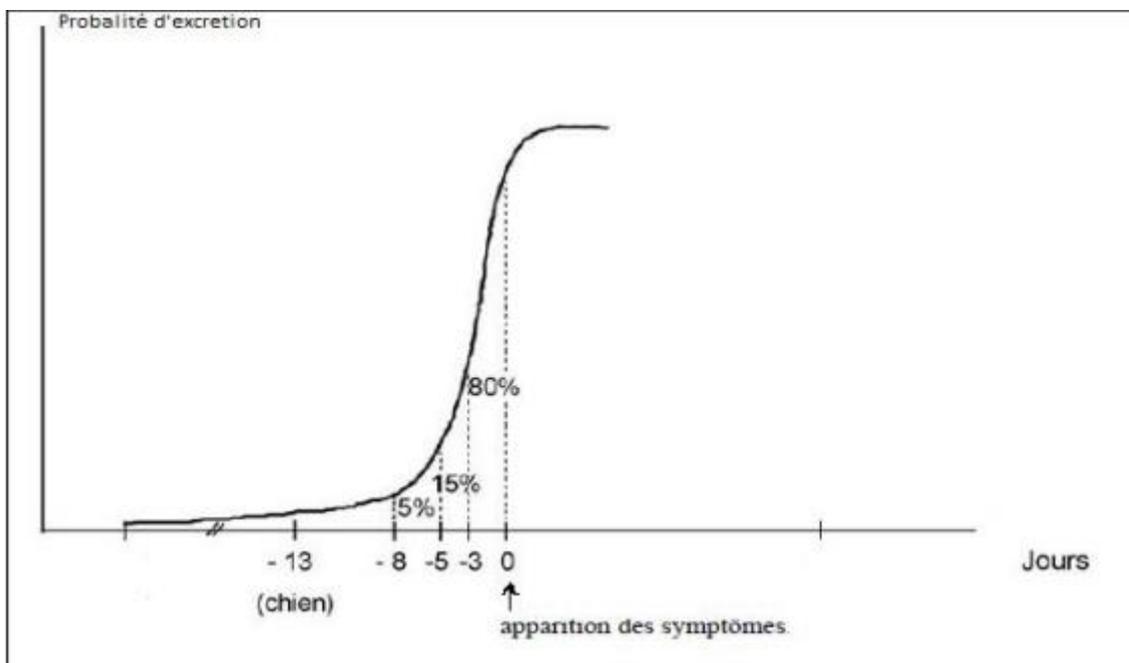
Dans 80% des cas, de quelques heures à 3 jours avant les premiers symptômes.

Dans 15% des cas, de 4 à 5 jours avant les premiers symptômes.

Dans 5% des cas de 5 à 8 jours avant les premiers symptômes.

- **Lait** : La virulence est très inconstante et très faible et la consommation du lait d'un animal infecté ne présente pas un risque de transmission (**Ryan MacLaren Wallace, Jesse Blanton 2020**).

- **Autres substances** : Urine, fèces ; sueur, larmes : rôle minime ou nul dans la transmission de la rage (**Dandale et al., 2012, 2013**).



**Figure 12:** Représentation schématique de la probabilité d'excrétion du virus dans la salive (CHAIX.2009)

### II.2.3 Réceptivité

La réceptivité dépend de :

a. Facteurs intrinsèques :

**Espèces** : la réceptivité varie avec les espèces animales mais également avec la souche du virus. Ainsi, Le renard est plus sensible que le chien à une souche vulpine du virus rabique.

**Age** : les jeunes sont plus sensibles et développent souvent une maladie de courte durée après un temps d'incubation limité, la sensibilité décroît avec l'âge jusqu'à 3 - 4 mois.

**Sexe** : Il peut y avoir une influence indirecte : le chien ou le renard mâle, plus combatif que la femelle qui est aussi plus exposée aux contaminations : les modifications hormonales engendrées par la gestation ou la lactation peuvent jouer un rôle déclencheur des symptômes chez une femelle dont l'infection était antérieurement latente.

\* Individu : Au sein d'une espèce sensible, de rares individus peuvent résister à une inoculation virulente qui tue la majorité des sujets de la même espèce.

b. Facteurs extrinsèques :

L'expression clinique des symptômes semble être déclenchée ou favorisée par divers facteurs d'agression : ainsi, les souris inoculées, obligées d'être en mouvement ont plus de risque de déclencher la maladie que les mêmes souris laissées au repos (**TOMA, 2008**).

#### **II.2.4 Facteurs de risque de la rage humaine :**

Les chiens sont le réservoir le plus important pour la rage, donc les régions endémiques de la rage canine sont considérées comme un facteur de risque de la rage humaine.

Ainsi, les facteurs de risque de transmission du RABV de la chauve-souris vampire commune à l'homme comprennent : les mauvaises conditions de logement, les petites communautés vivant dans des régions éloignées avec un accès limité aux services de santé, le manque de sensibilisation ou les barrières culturelles concernant la transmission de la maladie, la disponibilité restreinte des proies du bétail et les changements dans les pratiques de production (**Schneider et al., 2009**).

#### **II.2.5 Modalités de contamination et voies de pénétration**

La transmission de la rage s'effectue majoritairement par voie directe (morsure d'un animal infecté) (**Fooks et al., 2014**). On distingue différents modes de contamination :

Voie cutanée : c'est la modalité la plus fréquente (99% des cas), le virus ne traverse pas une peau saine, il est souvent transmis par la morsure d'un animal infecté, après que la salive chargée de virus a été inoculée dans une zone innervée du corps (**Fooks et al., 2014**).

Rarement : lors de léchage sur une plaie fraîche, griffure (chat) par des griffes souillées où manipulation d'un animal enragé mort ou vivant.

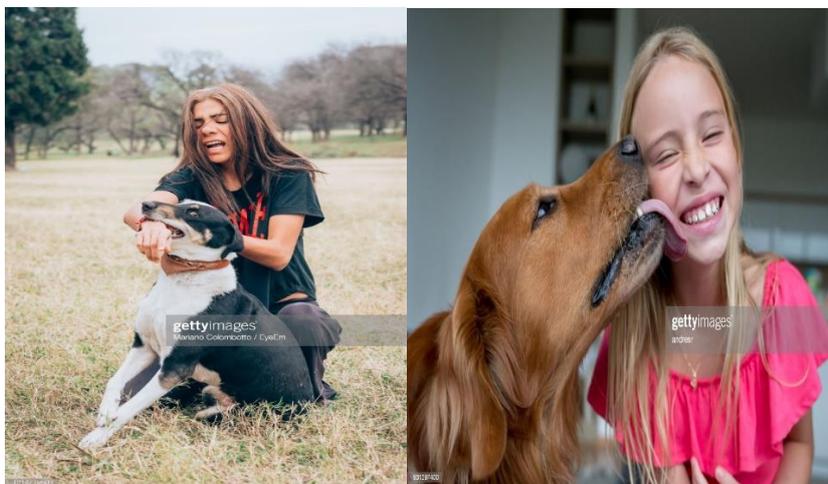
Contact avec la muqueuse : les muqueuses constituent normalement une barrière infranchissable par le virus rabique, mais la moindre lésion peut suffire à sa pénétration.

Inhalation : La propagation de la rage par un aérosol infectieux aux humains et à d'autres mammifères a été signalée, mais ce type d'exposition est rare (**Gibbons, 2002 ; Winkler, Fashinell, Leffingwell, Howard, & Conomy, 1973**). À partir des années 1990, jusqu'à six cas humains de rage ont été diagnostiqués chaque année aux États-Unis, et un nombre de ces infections ont été acquises localement à la suite d'expositions méconnaissables à des chauves-souris insectivores (**Noah et al., 1998**).

Transmission in utero : elle a été décrite chez le chien, le lapin, le cobaye et la souris. Elle survient d'autant plus fréquemment que le temps entre la mise-bas et les premiers symptômes chez la mère est court. (**Toma, 2008**).

Ingestion où manipulation : La manipulation et le dépouillement des carcasses infectées et la consommation de viande crue infectée ont entraîné la transmission du RABV ((**Kureishi, Xu, Wu, & Stiver, 1992; Tariq, Shafi, Jamal, & Ahmad, 1991; Wallerstein, 1999**).

Transplantation d'organes : l'exposition est possible mais rare, elle s'est déjà produite par la transplantation de tissus infectés ou d'organes provenant de donneurs humains qui n'ont pas été reconnus comme étant infectés par la rage (**Lu, Zhu, & Wu, 2018 ; Saeed & Al-Mousawi, 2017 ; Zhang et al., 2018**).



**Figure 13** : Transmission de la maladie par des chiens excréteurs via morsure ou léchage.

### III. Pathogénie

---

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, le virus de la rage affecte à la fois la santé animale et humaine depuis l'Antiquité. Il cause encore chaque année d'énormes décès avec des traitements partiellement efficaces.

Au fil des années, grâce à de nombreuses expériences et études utilisant des souches fixées de RABV sur des modèles animaux, les chercheurs et les chercheuses ont parvenus à mieux identifier les différentes étapes de la pathogénèse de cette maladie, et la compréhension approfondie de la pathogénèse du virus de la rage est nécessaire pour obtenir de meilleures options de traitement et prophylaxie voir l'élimination éventuelle de la maladie.

#### III.1 Pénétration du virus :

Étant peu résistant à l'extérieur, le virus de la rage pénètre chez l'hôte par voie transcutanée et il est le plus souvent inoculé lors de la morsure par un animal infecté (**Fooks et al 2014**). Il se multiplie d'abord dans les cellules musculaires striées (**Charlton & Casey, 1979, 1981**) puis il pénètre dans le système nerveux par endocytose (**Charlton & Casey, 1979b ; Iwasaki & Clark, 1975**) au niveau des terminaisons nerveuses libres et des jonctions neuromusculaires, au niveau de la synapse neuromusculaire (**Lewis, Fu, & Lentz, 2000**).

Le virus rabique se fixe sur des récepteurs neurospécifiques : récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) (**Lentz, Burrage, Smith, Crick, & Tignor, 1982**), récepteur de la molécule d'adhésion cellulaire neurale (NCAM) (**Thoulouze et al., 1998**), récepteur de la neurotrophine p75 de faible affinité (**Tuffereau, Benejean, Blondel, Kieffer, & Flamand, 1998**), sous-type 2 des récepteurs métabotropiques du glutamate mGluR2 récemment démontré (**Wang et al., 2018**).

Il est aussi prouvé que les fractions glucidiques, les phospholipides, les ganglions hautement sialylés et d'autres protéines associées à la membrane pourraient contribuer à la structure du récepteur membranaire cellulaire pour le RABV (**Broughan & Wunner, 1995 ; Conti, Superti et Tsiang, 1986 ; Superti et al., 1986 ; Superti, Seganti, Tsiang et Orsi., 1984**).

Après l'entrée médiée par les récepteurs, le virus est contenu dans des vésicules de transport endosomales (**Klingen, Y., et al 2008 ; Gluska, S. et al., 2014**).

Outre les jonctions neuromusculaires, les neurones sensoriels pourraient également servir de voies d'entrée, car le RABV a été détecté dans les nerfs sensoriels (**Velandia-Romero, M. L., et al 2013**).

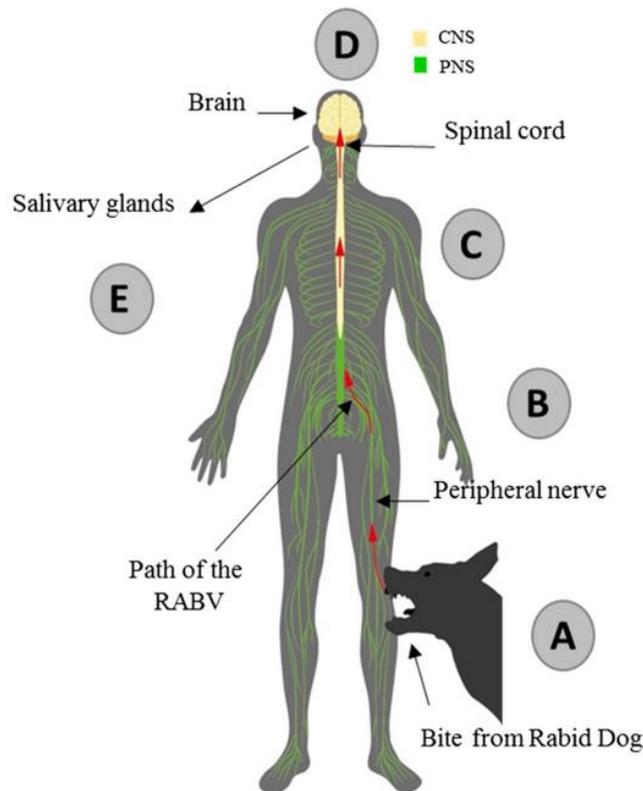
### III.2 Invasion centripète du système nerveux :

Le RABV se propage des sites d'inoculation périphérique au SNC par transport axonal rapide rétrograde et cela été prouvé par une étude de **Tsiang, H. (1979)**. Cette phase cliniquement silencieuse correspond à l'incubation (**Baer & Cleary, 1972**) qui peut varier dans le temps de 10 jours jusqu'à six mois selon le type de souche RABV, la sensibilité et le statut immunitaire de l'hôte, la dose d'inoculation virale, le site d'entrée dans le corps, la densité des plaques motrices au site de la plaie et la proximité de l'entrée du virus dans le SNC (**Hemachudha, Laothamatas, & Rupprecht., 2002; Hemachudha et al., 2013; Ugolini., 2011**).

Les virions sont transportés dans l'axone par la dynéine vers le corps cellulaire où il y aura la libération du RNP des vésicules (**Tsiang H 1979 ; Piccinotti, S. & Whelan, S. P. 2016**) ou la transcription primaire se produit, conduisant à la production de protéines virales, avec l'accumulation de ces derniers, des corps d'inclusion cytoplasmiques se forment, qui sont des sites de synthèse d'ARN viral (transcription secondaire) (**Lahaye, X. et al. 2009**).

Après la réplication et l'assemblage des nouveaux virions, ces derniers qui bourgeonnent du neurone infecté, sont libérés dans l'espace inter synaptique et infectent le neurone post-synaptique suivant (**Charlton, K. M. & Casey, G. A. 1979**). Le virus parvient le cerveau et la zone du cerveau infectée est déterminée par les motoneurones qui innervent le site d'entrée (**Fooks et al 2017**).

Cliniquement, on peut voir ceci comme une paralysie ascendante et expérimentalement comme un front d'onde ascendant d'infectiosité virale et sa localisation dans le cerveau est la cause la plus probable de signes cliniques spécifiques, y compris la fureur (**Johnson, Ga 1968**)



**Figure 14 :** Schéma montrant les étapes séquentielles après une morsure d'animal/inoculation périphérique de RABV. (Katz ISS et al 2017)

(A) Réplication du virus dans le muscle et (B) déplacement du virus dans les axones du SNP via le transport axonal rétrograde. (C) Réplication dans les neurones moteurs de la moelle épinière et ascension rapide vers le cerveau, (D) infection du cerveau et (E) diffusion centrifuge le long des nerfs jusqu'aux glandes salivaires et autres organes

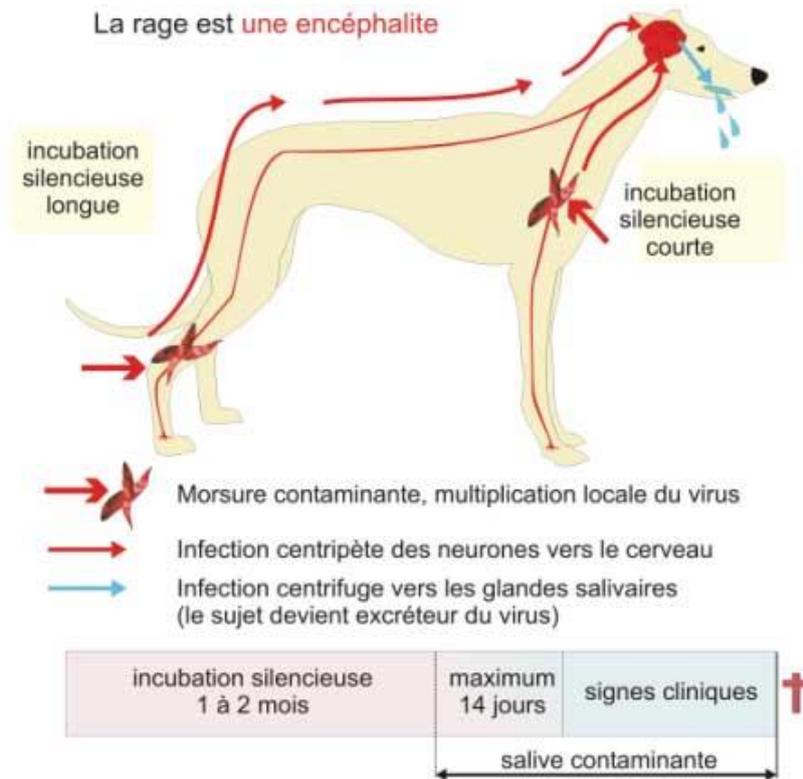
### III.3 Diffusion centrifuge par le système nerveux :

Le virus se propage ensuite du SNC vers les nerfs périphériques via un flux axoplasmique antérograde centrifuge (**Murphy, Harrison, Winn, & Bauer, 1973**), entraînant une infection où le dysfonctionnement des nerfs périphériques est responsable de la faiblesse dans la rage paralytique (**Fooks et al 2017**).

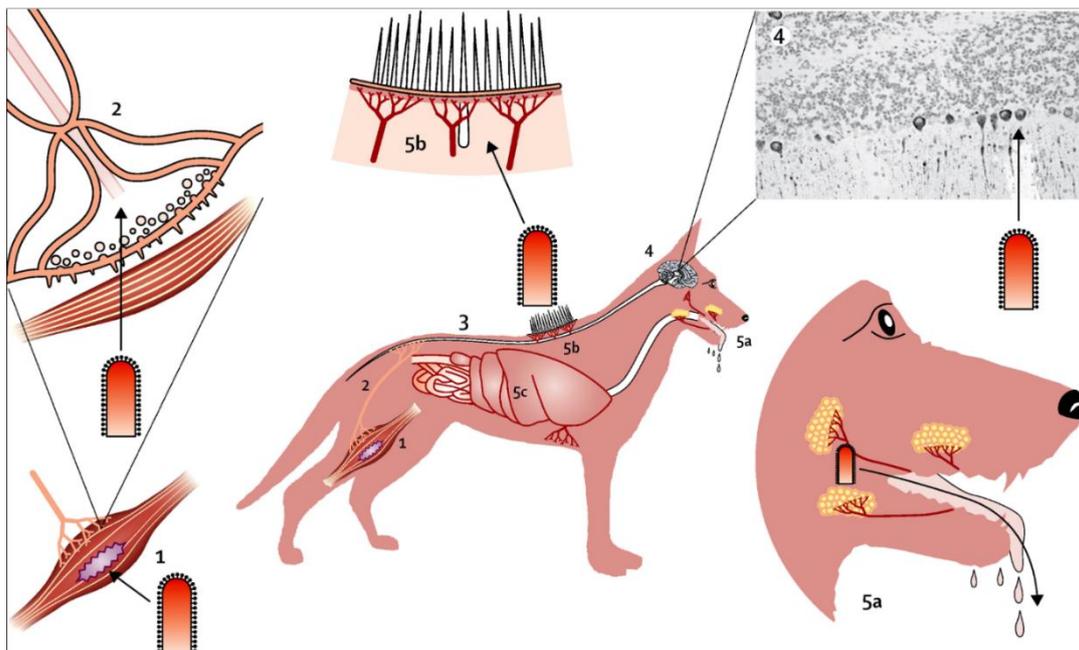
Des études sur la rage naturelle et expérimentale ont démontré une infection impliquant des neurones dans une variété d'organes extra neuraux, y compris la médullosurrénale, les ganglions cardiaques et les plexus dans le tractus gastro-intestinal luminal, le foie, le pancréas exocrine et les glandes salivaires majeures (**Balachandran & Charlton, 1994; Debbie & Trimarchi, 1970 ; Jackson et al., 1999**).

Pour l'expression clinique dans cette phase, les symptômes locaux commencent après la dissémination du virus par centrifugation et l'atteinte des ganglions de la racine dorsale

correspondant aux nerfs du site d'entrée ; où la réplication virale provoque une inflammation qui déclenche des douleurs, des paresthésies (sensation de picotement) et/ou des prurits (démangeaisons) (Hemachudha, T. *et al.*2014).



**Figure 15** : la pathogénie de la rage chez l'animal montrant l'importance de la localisation de la morsure ainsi les différentes voies d'infection. [Rhabdoviridae \(microbes-edu.org\)](http://Rhabdoviridae (microbes-edu.org))



**Figure 16** : la pathogénie de la rage chez l'animal, le chien. **Source** : SK Singh et Ruzek 2013

- 1) Pénétration du virus dans le tissu musculaire de l'hôte par la morsure, puis 2) pénètre dans le système nerveux périphérique (SNP) via la jonction neuromusculaire, puis 3) se déplace du SNP à la moelle épinière et au cerveau. 4) Le virus pénètre dans le cerveau et subit une réplication étendue conduisant à un dysfonctionnement neuronal (la diapositive montre le virus dans les cellules de Purkinje du cervelet avec un grossissement de 40x). 5a) Le virus se réplique dans les glandes salivaires et est excrété dans la salive, 5b) pénètre dans les nerfs périphériques de la peau et les cellules de Purkinje, et 5c) se propage à partir du cerveau pour infecter de nombreux tissus et organes chez l'hôte

## IV. Etude clinique

---

Dans ce chapitre on se focalise sur l'étude clinique de la maladie en développant les signes cliniques chez les animaux et chez l'homme ; nature des lésions et le diagnostic pour déterminer efficacement l'affection.

### IV.1 Signes cliniques :

Comme déjà cité, le virus de la rage est neurotrope où il modifie le fonctionnement normal du système nerveux (**Fooks AR et al 2014**).

La durée d'incubation de la rage est très variable, peut s'étendre de moins d'une semaine à 1 an (généralement 2 à 3 mois), en fonction de type de la souche RABV, la sensibilité et le statut immunitaire de l'hôte, la dose d'inoculation virale, le site d'entrée dans l'organisme et sa proximité du SNC et la densité des plaques motrice au site de la plaie (**Hemachudha, Laothamatas, & Rupprecht, 2002; Hemachudha et al., 2013; Ugolini, 2011**).

La rage se présente sous deux formes différentes Paralytique et furieuse chez l'homme (**Hemachudha T et Phuapradit P 1997 ; Hemachudha et al. 2002**). Chez les animaux, elle est divisée en deux/trois phases : la phase prodromique et la phase excitante (phase d'état et terminale) (**Blanton et al. 2009**), généralement les deux formes sont présentes chez le même animal mais se développent progressivement, les premiers symptômes persistent pendant 2 à 5 jours puis évoluent vers des versions paralytiques dans près de 75% des cas de chiens (**Awan, Tayyaba & Aziz., et al 2023**) :

- **La rage paralytique** appelé aussi rage muette : Cette forme provoque une paralysie musculaire au fur et à mesure que le virus migre vers le cerveau. L'animal/l'homme aura donc de plus en plus de mal à respirer, jusqu'à ce qu'il succombe d'asphyxie.
- **La rage furieuse** : Cette forme de rage est beaucoup plus dangereuse que la première, l'animal présente de l'excitation extrême et de l'agressivité, parfois en alternance avec des périodes de dépression.

#### **IV.1.1 Chez les animaux sauvages :**

Elle se manifeste sous les deux formes, l'animal infecté présente souvent un changement de comportement ou une paralysie progressive. Ils perdent généralement leur prudence naturelle, se déplacent en plein jour, s'approchent des habitations d'une démarche chancelante, et ne fuient pas à la vue de l'homme.

Le renard attaque les animaux domestiques, rarement l'homme, il meurt en 3 à 4 jours après une phase de paralysie terminale.

Les chauves-souris frugivores et insectivores peuvent voler en plein jour, attaquer les personnes et les mordre quand ils les approchent, les animaux, notamment les bovins et le cheval. Les vampires infectés peuvent présenter des symptômes de rage furieuse ou paralytique, l'évolution se poursuit vers la mort.

#### **IV.1.2 Chez les animaux domestiques :**

D'un point de vue épidémiologique dans les régions asiatiques et africaines, après les chiens, les bovins, les ovins et les chèvres sont les espèces domestiques les plus touchées suivies des équidés (**Hikufe et al. 2019**).

##### *IV.1.2.1 Le chien :*

La période d'incubation chez le chien varie de 4 à 92 jours (**Bindrich and Olechnowski 1959 ; Hammami et al. 1999**). La rage se présente dans les deux formes, furieuse ou paralytique avec prédominance de la première (**Lackay, Kuang, & Fu, 2008**).

Pour la rage furieuse, après l'incubation du virus (sa migration de la zone d'infection au cerveau), elle évolue en 3 phases :

**Phase prodromique :** le changement de comportement et les modifications d'habitudes du chien comptent parmi les premiers signes de rage. Cette phase dure 24h.

**Phase d'état :** Il y a apparition simultanée ou successive de signes psychiques d'agressivité ou et nerveux

- le chien se met à "régresser" en termes d'intelligence, incapable de comprendre des ordres qu'il comprenait parfaitement bien avant.
- En plus de son humeur changeante, le chien se met à développer une paranoïa aiguë, le poussant à se cacher et s'isoler constamment.

- La voix du chien se modifie, devenant de plus en plus rauque.
- Certains cas des hallucinations, pouvant faire pousser des hurlements au chien ‘‘ cri rabique ‘‘.
- La salive deviendra extrêmement abondante et mousseuse, et sera accompagnée d’une déglutition difficile à cause du pharynx paralysé.
- Une soif extrême poussera le chien à boire abondamment, parfois jusqu’à l’étouffement.
- une agressivité accrue, où le moindre contact physique peut pousser le chien à être agressif et donc à mordre ou griffer.

**Phase terminale** : une paralysie ascendante débute, d’abord par l’arrière train ensuite vers l’appareil respiratoire causant une asphyxie et donc la mort, qui survient généralement en quatre à cinq jours après l’apparition des premiers symptômes.

Quant à la rage paralytique ou mue, le chien a une mâchoire pendue où il ne peut ni mordre, ni manger, ni boire, ni crier. Cette forme est rare, évolue vers la mort en quatre jours.

#### *IV.1.2.2 Le chat :*

L’incubation de la rage chez les chats est de 14 à 43 jours (**Richards 1962 ; Soulebot et al. 1981**). L’évolution de la maladie est très similaire à celle du chien, cependant, les symptômes sont parfois moins évidents à cause des habitudes solitaires de l’animal.

#### *IV.1.2.3 Les bovins :*

La période d’incubation chez les bovins est de 10 à 15 jours (Hudson, Weinstock, Jordan, et Bold-Fletcher 1996a). Selon P.GRAVIERE et al, les symptômes chez le bovin peuvent être classés en deux groupes, constants et inconstants :

##### Signes constants : selon leur intensité

- Meuglements rauques et continus.
- Dysphagie traduisant une parésie du masséter : le veau ne peut téter, le sujet adulte conserve entre les mâchoires des bouchons de paille ou de fumier.
- Ralentissement du transit avec des coliques, efforts de défécation et de miction, le tout simulant l’obstruction intestinale, arumination, anorexie et météorisation.

- « Chaleurs » et excitation gènesique même chez les femelles pleines de 7 mois.

Signes inconstants « complémentaires ».

Ils sont extrêmement variés et parfois opposés. Un état d'apathie qui est rompu et fait place à une instabilité et une excitation jointes au meuglement, ça peut être provoqué par la vue d'un chien (classique « signe du chien »), d'un chat, d'une feuille de papier qui vole... Le regard est neutre, vide, effrayant dans sa fixité. Les sujets peuvent aussi montrer une continuelle anxiété et agitation où la tête frappe le sol en brisant les cornes. On peut noter aussi une salivation abondante ou non mais permanente, des contractions des muscles et de la pollakiurie.

*IV.1.2.4 Les petits ruminants :*

La période d'incubation de la rage chez les ovins varie d'un minimum de 9 jours et un maximum de 40 jours (**Hudson et al. 1996a ; Soria Baltazar, Artois, et Blancou 1992**). Les symptômes chez les petits ruminants sont discrets et plutôt y a des signes généraux : ptyalisme, agitation, agressivité où apathie (**Awan, Tayyaba & Aziz., et al 2023**). Des troubles digestifs, et une incoordination motrice et de la parésie peuvent aussi être présents.

*IV.1.2.5 Le cheval :*

La période d'incubation de la rage chez les chevaux est de 6 à 27 jours (**Hudson, Weinstock, Jordan, and Bold-Fletcher 1996b**). Les symptômes décrits précisément par **Nocard et Leclainche (1903)** restent d'actualité :

- Les signes cliniques débutent par de l'**inquiétude** et de l'**agitation** , puis une **exacerbation de la sensibilité** vers la lumière et les bruits qui provoquent des défenses et des mouvements désordonnés. Regard anxieux et pupille dilatée.
- **Excitation gènesique** : l'étalon hennit d'une voix rauque, a des érections fréquentes / la jument se campe et prend les attitudes des bêtes nymphomanes.
- **Tremblements**
- **Grincements de dents**
- **Coliques**
- **Démangeaisons** au site de morsure : si le cheval peut l'atteindre, il le mord jusqu'à arracher la peau
- L'**appétit** est **capricieux**. Le malade laisse l'avoine ou les fourrages pour ingérer la litière et le fumier, il lèche les murs et déglutit la terre et des corps étrangers. La déglutition est gênée dès le début, parfois ce symptôme précède d'un ou de deux jours

les autres manifestations. Plus tard, les aliments, et surtout les boissons ne peuvent plus franchir le pharynx et sont rejetés par les naseaux. La gorge est douloureuse, la salive s'échappe en filets par la commissure des lèvres.

- **Accès de fureur** provoqué par la moindre stimulation : le cheval se précipite pour mordre, voire se mord sévèrement lui-même. Ces crises sont à intervalles de plus en plus rapprochés, entrecoupées de phases de rémission où il reste calme et docile. La respiration devient pénible, les muqueuses bleuâtres, la fréquence cardiaque élevée (80 à 100 battements par minute), la température s'élève au-dessus de 40°C.
- **Puis la faiblesse devient extrême**, la démarche chancelante, des sueurs, des paralysies apparaissent : région inoculée ou d'emblée tout le train postérieur. Le cheval tombe pendant une crise, fait de vains efforts pour se relever et meurt par asphyxie.

La mort survient en 3 à 6 jours après apparition des symptômes.

#### **IV.1.3 Chez l'homme :**

La période d'incubation de la rage humaine est généralement de 20 à 90 jours après l'exposition, bien que la maladie se développe parfois après quelques jours seulement (**Anderson, Nicholson, Tauxe, & Winkler, 1984**).

Environ 80 % des patients développent une forme encéphalitique ou classique de la rage et environ 20 % ont une forme paralytique (**Wilde H et al 1990**).

Les symptômes prodromiques de la rage chez l'homme comprennent des démangeaisons, des douleurs ou des paresthésies au site de la morsure et des troubles gastro-intestinaux.

Les symptômes prodromiques non spécifiques de la rage, y compris la fièvre, les frissons, les malaises, la fatigue, la somnolence, l'anorexie, les maux de tête, l'anxiété et l'irritabilité, peuvent durer jusqu'à 10 jours avant l'apparition des symptômes neurologiques (**Warrell, 1976**).

##### *IV.1.3.1 Rage encéphalitique :*

Chez l'individu atteint, il peut se produire des épisodes intermittents avec confusion, hallucinations, agitation et un comportement agressif, qui durent généralement pendant des périodes de 1 à 5 minutes (**Hattwick, 1974 ; Hemachudha, 1997 ; Warrell & Warrell, 1991**).

La fièvre, peut être assez élevée (plus de 42°C), des signes de dysfonctionnement autonome y compris l'hypersalivation, larmoiement, transpiration, horripilation, pupilles dilatées, des troubles du mouvement ont été notés (**Alan C.Jackson 2020**).

Environ 50 à 80 % des patients développent une hydrophobie, qui est une manifestation caractéristique de la rage, où même chez certains une aérophobie (**Warrell, 1976 ; Alan C Jackson 2020**). Les patients évitent de boire pendant de longues périodes, même malgré une soif intense, ce qui entraîne une déshydratation (**Alan C.Jackson 2020**).

Les patients peuvent initialement ressentir des douleurs dans la gorge ou des difficultés de déglutition, ils éprouvent des contractions du diaphragme, des sternocléidomastoïdiens, des scalènes et d'autres muscles accessoires de l'inspiration, qui durent environ 5 à 15 s (**Alan C.Jackson 2020**). Il y a un grand risque de mourir à cause de ces spasmes sévères et du développement d'un arrêt cardio-respiratoire si les soins de soutiens ne sont pas initiés (**Warrell & Warrell, 1991**).

La rage est presque toujours mortelle souvent dans les 14 jours suivant le début des manifestations cliniques, après une paralysie flasque sévère et défaillance multiviscérale (**Alan C.Jackson 2020**).

#### *IV.1.3.2 Rage paralytique :*

La forme paralytique, aussi appelée rage apathique ou muette, terme référence aux caractéristiques cliniques plus calmes et à la faiblesse proéminente plutôt qu'à la présence spécifique d'anarthrie (**Editorial, 1978 ; Mills, Swanepoel, Hayes, & Gelfand, 1978**).

L'évolution de la maladie est un peu plus longue et progressive (sans une phase furieuse initiale) commençant par des picotements ou une paralysie du membre mordu. Des fasciculations musculaires peuvent être présentes (**Phuapradit, Manatsathit, Warrell et Warrell, 1985**).

Le dysfonctionnement des nerfs périphériques est responsable de la faiblesse dans la rage paralytique alors que dans la rage furieuse, même en l'absence de faiblesse clinique, des potentiels de dénervation abondants avec des études de conduction nerveuse sensorielle normales et des latences motrices proximales suggèrent un dysfonctionnement des cellules de la corne antérieure (**Hemachudha, T. et al 2021**).

Selon des statistiques, cette forme de rage est plus fréquente après des morsures de chauve-souris vampires enrégées et chez les personnes qui ont reçu une vaccination post-exposition (**Fishbein DB 1991**).

## IV.2 Pathologie et lésions :

### IV.2.1 Lésions macroscopiques :

Bien que la rage se caractérise par son issue fatale et ses signes neurologiques sévères, les changements macroscopiques dans le SNC sont relativement moindres ou absents en raison d'une légère réaction inflammatoire (**Rajendra Singh et al 2017**). Y a des lésions non spécifiques, le plus souvent divers corps étrangers tels que des matières fécales, de la paille, des bâtons et des cailloux dans l'estomac, en particulier chez les chiens et les ruminants (**Muller T, Conrad M. Freuling 2020**).

### IV.2.2 Lésions microscopiques :

#### Non spécifiques :

Après l'infection par le RABV, les nerfs périphériques, la moelle épinière et le cerveau présentent une dégénérescence des cellules ganglionnaires, une infiltration périneurale et périvasculaire de cellules mononucléaires et une neuronophagie (**Rajendra Singh et al 2017**). La dégénérescence neuronale entraînant un dysfonctionnement des neurones, plutôt que la mort des neurones, est responsable de la production de la maladie (**Jackson 2007**).

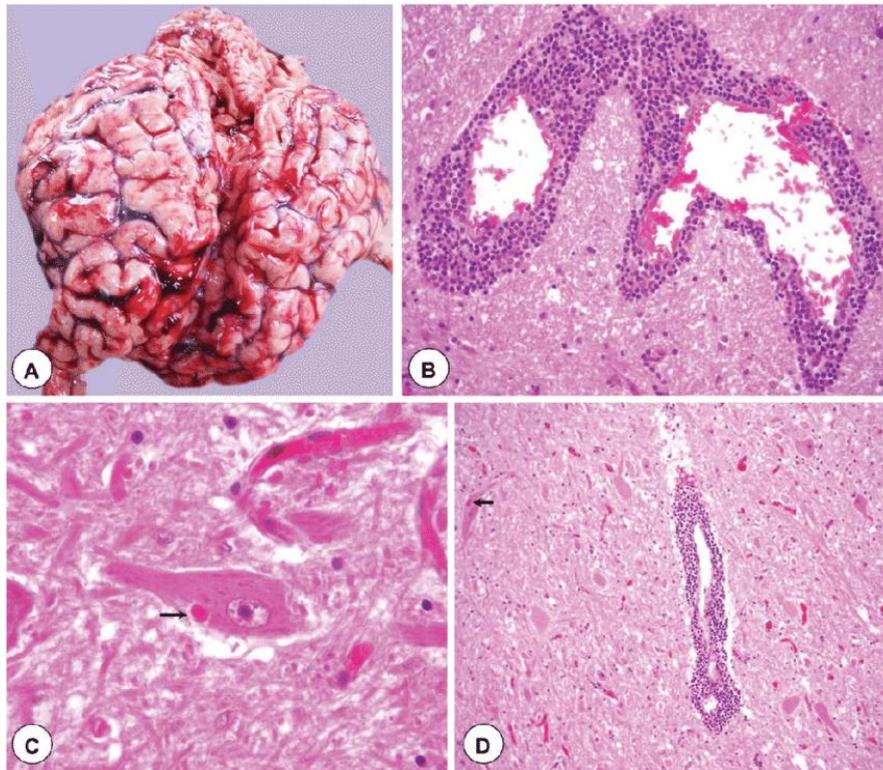
#### Spécifiques :

Au cours de l'infection rabique, des inclusions caractéristiques apparaissent dans le cytoplasme des cellules infectées. Décrites dès 1903 par le microbiologiste italien **Adelchi Negri**, elles furent dénommées corps de Negri (CN) :

Ce sont des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques correspondant aux sites de réplication du virus rabique dans le cytoplasme des neurones, les CN sont donc considérés comme les usines virales du virus de la rage (**Negri, 1903a, 1903b**). Ces inclusions sont colorées en rouge par la technique de Mann (bleu de méthylène : éosine) (**Lepine & Atanasiu, 1996**), elles ont une forme ovale où arrondie, de 0.25 à 30µm (**Negri, 1903a**).

Les zones d'élection sont la corne d'Ammon, les cellules pyramidales de l'écorce cérébrale, le cervelet (cellules de Purkinje) (**Tierkel, 1973a**).

A proximité des CN, on détecte un deuxième type de compartimentation cellulaire induit par le virus de la rage, les granules de stress (impliquées dans la réponse cellulaire au stress) qui ont un rôle dynamique antiviral (recrutement d'ARNm viraux et répression de leur traduction) (Nikolic J 2016).



**Figure 17** : Lésions macroscopiques et histopathologiques dans la rage. **Source : Rajendra Singh et Al 2017**

- A. Congestion marquée des vaisseaux sanguins dans les sillons des hémisphères cérébraux enflés.
- B. Infiltration périvasculaire massive de cellules mononucléaires (lymphocytes et macrophages) autour de vaisseaux sanguins dilatés dans la substance blanche du cerveau de chameau. H&E x400.
- C. Corps de Negri éosinophiles denses et aux contours nets (flèche) de différentes tailles dans le cytoplasme du neurone intact d'une coupe d'un tronc cérébral du chameau. H&E x400.
- D. Coupe du cerveau montrant des neurones dégénérés, un brassage sévère avec des cellules mononucléaires et un œdème. Un corps de Negri est également visible dans le neurone dégénéré (flèche) présentant une légère gliose diffuse. H&E x200.

#### IV.3 Diagnostic :

##### IV.3.1 Basé sur l'épidémiologie et la clinique :

Les données recueillies sur le terrain permettent non seulement de conforter un diagnostic mais amènent également des informations sur le risque encouru pour la population humaine et animale.

Pour la clinique, au terrain, du fait du polymorphisme clinique de la maladie, il est difficile de diagnostiquer un animal car il n'existe pratiquement pas d'élément critère clinique de rage ‘

tout est rage, rien n'est rage'' et les signes cliniques de la rage sont confondus avec d'autres signes neurologiques provoqués par d'autres agents étiologiques neurotropes.

Seule l'évolution rapide et mortelle (après manifestation des symptômes), avec paralysie progressive, possède une très grande valeur diagnostique.

D'une façon générale, en zone d'enzootie, on suspecte une rage devant :

- Toute modification du comportement habituel d'un animal.
- Tout gêne de la mastication où de la déglutition.

### **IV.3.2 Diagnostic différentiel :**

La maladie doit être différenciée de : la maladie de Carré, l'encéphalite canine, équine et bovine, encéphalopathie hépatique, carence en thiamine (chats), intoxication au plomb et aux composés organochlorés et à l'acide benzoïque, intoxication à la strychnine, pseudorage, encéphalopathie spongiforme et listériose (**Campbell et Charlton 1988; Baer 1991; Sura weera et al. 2012**).

Chez l'homme, la forme furieuse de la rage doit être différenciée du delirium tremens, du botulisme, de la diphtérie, de l'ingestion de médicaments (phénothiazines et amphétamines) et de plantes (*Datura fas tuosa*), tandis que la rage paralytique doit être différenciée du syndrome de Guillain-Barré. , polio et herpesvirus simiae (**Leung et al. 2007**).

### **IV.3.3 Diagnostic de laboratoire :**

#### *IV.3.3.1 Les prélèvements :*

Un équipement de protection individuelle et une barrière de protection doivent être utilisés lors du prélèvement des échantillons et cela protégera le professionnel de laboratoire médical de l'exposition à la rage si le patient est infecté. Les échantillons de rage sont traités comme BSL-2 par les laboratoires cliniques (**RODNEY E. ROHDE 2020**).

#### **Prélèvement pour le diagnostic intra-vitam chez l'homme :**

Les sécrétions, les fluides biologiques (la salive, le liquide céphalo-rachidien, les larmes) et les tissus (échantillons de biopsie cutanée et follicules pileux de la nuque) peuvent être utilisés pour diagnostiquer la rage au cours de la vie (**Dacheux L et al 2010, Meslin et Al 1996**).  
Idéalement, les échantillons doivent être conservés à  $-20^{\circ}\text{C}$  ou moins. (**WHO expert consultation on rabies 1012 third report**).

### **Prélèvement pour le diagnostic post-mortem chez l'homme et l'animal :**

Les biopsies cutanées sont non seulement un matériel utile pour le diagnostic ante-mortem mais aussi pour le diagnostic post-mortem de la rage chez les humains (**Blenden et al. 1986**) et les animaux (**Blenden et al. 1983**).

L'antigène viral a été identifié dans les nerfs périphériques entourant les follicules pileux, et le taux de diagnostic positif s'est amélioré à mesure que l'infection progresse (**Blenden et al. 1986**). Les poils tactiles (complexe follicule-sinus) dans la peau du museau des chiens peuvent être utilisés comme matériau alternatif pour le diagnostic post-mortem de la rage (**Singh 2017**).

Le tissu cérébral est l'échantillon préféré pour le diagnostic post-mortem chez les humains et les autres animaux (**Meslin et Al 1996, WHO 2017**).

#### *IV.3.3.2 Techniques de diagnostic ante-mortem de la rage chez l'homme : Selon l'OMS :*

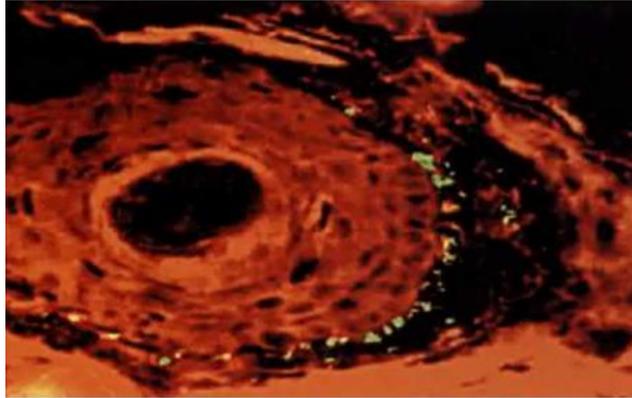
Il y a plusieurs méthodes de laboratoire (cité en dessous) utilisées pour le diagnostic de la rage mais l'utilisation des techniques ante mortem pour le diagnostic de la rage chez les animaux est fortement déconseillée.

La sensibilité d'une technique de diagnostic est très variable selon le stade de la maladie, le statut immunologique, l'excrétion virale intermittente et la formation du personnel technique. Alors qu'un résultat positif est indicatif de la rage, un résultat négatif n'exclut pas nécessairement l'infection.

#### Détection de l'antigène viral :

*Le test d'anticorps fluorescents (FAT)* est une méthode rapide, sensible et spécifique pour le diagnostic de la rage chez les animaux et les humains (**Meslin 1996 ; Robardet E et al 2011 ; WHO 2017**), il est le test 'golden standard' approuvé par l'OMS et l'OMSA.

Les antigènes viraux peuvent être détectés avec le FAT dans des échantillons de biopsie cutanée ou des follicules pileux de patients atteints de rage clinique (**Crepin P 1998**). La qualité des échantillons est primordiale, car l'absence de follicules diminue la sensibilité du test (**WHO 2019**). Cette technique peut ne pas être praticable dans tous les contextes, car un cryostat est nécessaire pour préparer des coupes de peau congelées d'où recours à la détection de l'ARN viral s'il y a un manque d'équipement (**Faye M et al 2017 ; Mani RS 2014 ; Dacheux L et al 2016**).



**Figure 18** : Follicule pileux humain provenant d'une biopsie cutanée nucale. Les fibres nerveuses entourant le follicule sont colorées par fluorescence spécifique indiquant la présence de l'antigène RABV (méthode d'anticorps à fluorescence directe sur coupe congelée ; grossissement 250). Source : **Trimarchi, C. V., & Nadin-Davis, S. A. (2007).**

#### Détection d'anticorps viraux :

Les anticorps spécifiques au RABV peuvent être présents dans le sérum et le LCR uniquement au stade tardif de l'infection humaine, donc il est difficile de diagnostiquer en utilisant le sérum (**WHO 2019**)

Les anticorps neutralisants dans le sérum des patients non vaccinés ou dans le LCR peuvent être mesurés à l'aide d'un test de séroneutralisation, tel que le *test d'inhibition de foyers fluorescents (RFFIT)* et le *test de neutralisation du virus par anticorps fluorescent (FAVN)* (**Cliquet F et al 1998**). Cependant, la sensibilité de ces tests est faible à cause de l'apparition des AC neutralisants 7-8 jours après les premiers symptômes (**WHO 2019**). L'*ELISA* est aussi plus facile à réaliser en routine (**Welch RJ et al 2009, Feysaguet M et al 2007**).

#### Détection d'ARN viral :

Les techniques de détection moléculaire sont extrêmement sensibles pour le diagnostic de la rage (**Dacheux L et al 2010, Meslin FX 1996**). L'ARN du lyssavirus peut être détecté et amplifié à partir de nombreux fluides biologiques et échantillons de tissus lors de l'excrétion intermittente du virus avec une sensibilité la plus élevée est observée avec les biopsies cutanées (y compris les follicules pileux) et la salive (**WHO 2019, Fooks 2020**).

La RT-PCR a d'abord été utilisée sur des échantillons de LCR puis sur de la salive pour confirmer un diagnostic de rage (**Crepin et al., 1998 ; Kamolvarin et al., 1993 ; McColl et al., 1993**).

Isolement du virus :

Dans le diagnostic ante-mortem, Le RABV peut parfois être isolé de la salive et rarement du LCR ou des sédiments urinaires (**Anderson et al., 1984**) et cela dépend du statut immunitaire du patient, l'isolement du virus est plus probable au début de la maladie avant l'apparition des anticorps neutralisants, car ils produisent une « auto-stérilisation » des tissus (**WHO 2019, Fooks et al 2020**). Ça dépend aussi de l'intermittence de l'excrétion virale et le nombre de passages consécutifs en culture cellulaire ou encore la qualité du prélèvement (**WHO 2019**).

L'isolement du RABV chez des souris albinos nouveau-nées ou dans des lignées cellulaires sont les méthodes les plus fiables de diagnostic de la rage (**Pal Singh et al 2017**).

La réplication du virus est révélée par un test d'anticorps fluorescent direct (dFAT) en utilisant la lignée cellulaire de neuroblastome CCL 131 (ATCC) et les résultats sont obtenus après 18 heures d'ensemencement, le test d'infection de culture tissulaire de la rage (RTCIT) sur les cellules BHK21/C13 donne également un résultat dans les 24 à 48 h après coloration avec dFAT (**Zavadova et Svrcek 1994**).

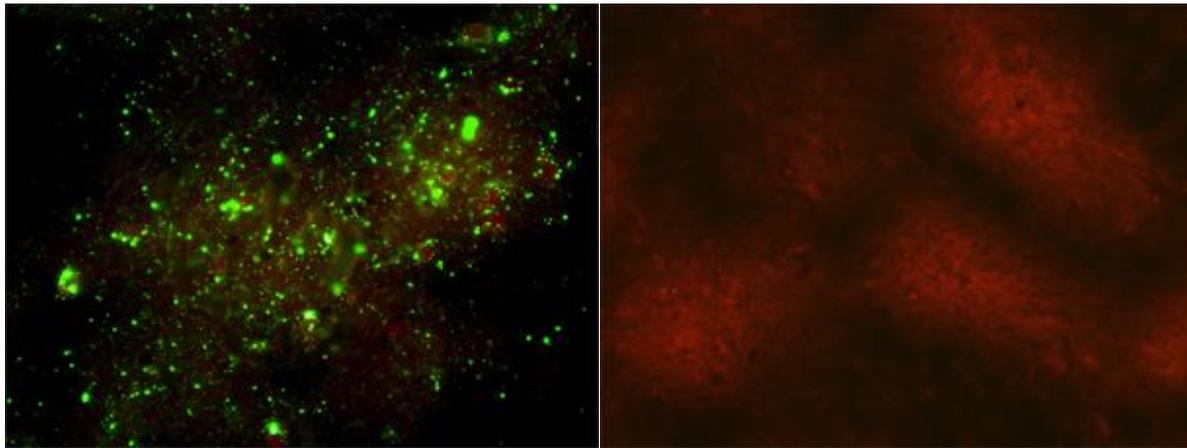
*IV.3.3.3 Techniques de diagnostic post-mortem de la rage chez l'homme et chez l'animal : Selon l'OMS*

Détection d'antigène viral :

\*test d'anticorps fluorescent direct :

Le test est basé sur l'examen microscopique d'empreintes ou de frottis de tissu cérébral après incubation avec de la globuline polyclonale antirabique ou des anticorps monoclonaux à réaction largement croisée conjugués à l'isothiocyanate de fluorescéine (**WHO 2019**). 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.

D'autres méthodes de détection des antigènes de lyssavirus, telles que les dosages immunoenzymatiques (ELISA) et le test d'immunohistochimie rapide direct (DRIT) (**WHO 2019**).



(A) : FAT positive

(B) : FAT négative

**Figures 19 A , B** : Détection de l'antigène du virus de la rage dans les empreintes cérébrales par test d'anticorps fluorescent direct. Source : CDC

\*Test immunohistochimique rapide direct : DRIT

A une sensibilité et spécificité comparables à celles du FAT (Coetzer A et al 2014, Rupprecht C et al 2014). Il est conseillé par l'OMS et l'OMSA comme alternative au FAT pour une surveillance améliorée, décentralisée et en laboratoire (OMS 2018 ; OMSA 2019). Le DRIT peut être complété en moins d'une heure et devient rapidement une alternative rentable aux tests DFA, en particulier dans la surveillance sur le terrain (Rupprecht et al., 2018 ; Patrick et al., 2019).

\*Immunohistochimie sur tissus inclus en paraffine fixés au formol :

Des inclusions intracytoplasmiques typiques dans le tissu cérébral fixé au formol peuvent être détectées dans les neurones par des méthodes immunohistochimiques (Stein LT et al 2010). Cependant, la fixation au formol du tissu cérébral n'est pas une méthode appropriée pour le diagnostic de routine, car elle retarde les résultats du test et est moins sensible que le FAT ou le DRIT (OMS 2019)

\*Coloration histologique :

Les corps de Negri de couleur magenta et des granules basophiles intérieurs en bleu foncé par la coloration de Seller (Sellers, 1923; Young & Sellers, 1927) et la couleur rouge à la coloration de Mann (Lepine & Atanasiu, 1996), mais cette méthode doit être abandonnée due à sa faible sensibilité (Singh et al 2017).

\*Dosage immuno-enzymatique :

Un test immuno-enzymatique de capture (ELISA) basé sur des anticorps monoclonaux (MAb) est également disponible pour le diagnostic de la rage dans des échantillons suspects (**Xu et al., 2007**). Cette technique utilise un cocktail de quatre anticorps monoclonaux de souris dirigés contre la nucléocapside du virus de la rage et a été validé en utilisant des représentants du genre lyssavirus et de diverses origines géographiques et lignées phylogénétiques, c'est un test très sensible et spécifique, mais n'est approuvé par l'OMSA que dans des circonstances limitées (**Fooks et al 2020**).

\*Tests de flux latéral :

Des tests de flux latéral ont été développés pour la détection rapide des antigènes RABV dans des conditions de terrain, et certains montrent de bons résultats (**Servat A et al 2012, Eggerbauer E et al 2016, Léchenne M 2016**). L'échantillon en question est ajouté au dispositif de test et des anticorps détecteurs conjugués fixés à deux zones différentes sur une membrane indiquent la présence d'antigène viral (**Rodney E Rhode 2020**). Les tests n'ont pas encore été approuvés par l'OMSA (**Fooks et al 2020**).

Isolement du virus :

Il peut être nécessaire d'isoler le virus pour confirmer les résultats des tests de détection d'antigène et pour une amplification ou une caractérisation plus poussée d'un isolat (**Meslin FX et al 1996**). Comme déjà mentionné, les lyssavirus peuvent être isolés dans les cultures cellulaires, telles que les cellules de neuroblastome, ou par inoculation intra crânienne à des souris en allaitement (souriceaux). La période d'observation peut être raccourcie par l'inoculation d'un nombre suffisant de souris pour permettre la mise à mort séquentielle et l'examen des cerveaux par le FAT, en commençant 4 jours après l'inoculation (**Webster WA et al 1976**).

Détection d'ARN viral :

Les techniques moléculaires, telles que la chaîne de polymérase de transcription inverse (RT-PCR) et d'autres techniques d'amplification, jouent un rôle de plus en plus important dans de nombreux pays (**Webster WA 1976, Faye M 2017, WHO 2019**). Si on a un échantillon d'un tissu cérébral, le FAT ou DRIT doit être utilisé pour le diagnostic primaire des antigènes viraux (**Meslin FX 1996**). Les techniques moléculaires peuvent être utilisées pour les tests de confirmation et les enquêtes épidémiologiques dans des laboratoires avec des procédures de contrôle de qualité strictes (**WHO 2019**).

## V. PRONOSTIC ET TRAITEMENT :

---

Une fois les symptômes déclarés, le pronostic est sombre et redoutable (**Fooks et al 2020, WHOA 2019**).

Chez l'animal il n'existe aucun traitement contre la rage. Chez l'homme lorsque la rage est cliniquement déclarée, on peut allonger le temps de survie par l'administration de sérum antirabique, l'injection d'interféron ou l'hospitalisation en réanimation (**TOMA, 2006**).

Cependant, chez l'homme, il est possible de recevoir un vaccin juste après une morsure, pendant la période d'incubation et avant que les symptômes apparaissent pour empêcher leur développement et cela est dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition (**Office fédéral de la santé publique Suisse 2021**)

## VI. PROPHYLAXIE

---

La lutte contre la rage comprend deux grands volets :

Prophylaxie sanitaire

Prophylaxie médicale

### VI.1 Prophylaxie sanitaire :

Elle se base sur des mesures défensives et offensives qui découlent des différentes notions d'épidémiologie et selon le statut sanitaire du pays (indemne ou infecté)

#### **Dans un pays indemne :**

Les mesures défensives peuvent consister, selon le niveau de protection désiré :

En une interdiction pure d'importation (ex : Australie, Nouvelle-Zélande..)

En une mise en quarantaine prolongée (ex : Grande Bretagne : 6 mois pour les carnivores domestiques provenant de pays d'enzootie rabique avec vaccination en début de la quarantaine avec contrôle sérologique).

En un certificat sanitaire attestant un animal en bonne santé, correctement vacciné , qu'il provient d'un pays indemne de rage.

#### **Dans un pays infecté :**

Pour qu'on puisse éliminer une infection d'une zone donnée, les stratégies de contrôle de la rage doivent cibler la population animale principalement responsable du maintien du virus et de sa transmission à l'homme (l'hôte réservoir) (**Fooks et al 2020**)

### **Sur le plan général :**

Pour empêcher cette transmission, il importe de limiter les possibilités de rencontre entre les animaux de cette espèce en mettant :

Un strict contrôle de la circulation des chiens et chats, chiens doivent être tenus en laisse avec muselière.

Par ailleurs, mêmes mesures qu'en pays sain vis-à-vis des animaux importés.

### **Sur le plan individuel :**

Selon l'organisation mondiale de la santé animale, il existe une conduite à tenir selon la situation de l'animal :

**Tableau 02 :** Conduite à tenir de la rage selon la situation de l'animal (source : OMSA)

Statut de l'animal	Conduite à tenir
Animal déclaré enragé	Sacrifice immédiat
Animal suspect de rage	Mise en observation pour suivre l'évolution clinique, si celle-ci risquait d'être la cause de contaminations humaines
Animal contaminé	Sacrifice si l'animal contaminé était en état d'immunité antirabique au moment de la morsure et si l'on peut contrôler correctement ses mouvements au cours des mois suivants, on peut envisager un rappel de vaccination et une conservation de l'animal
Animal mordeur	Tout animal mordeur doit être mis en observation afin de vérifier l'évolution de son état de santé, mise sous surveillance pendant 15 jours (Visite J0, J7, J15)

## VI.2 Prophylaxie médicale :

Prévention de la rage chez l'homme :

Trois outils de prévention de la rage chez l'homme sont connus : la vaccination préexposition, la vaccination post-exposition et l'administration d'immunoglobulines antirabiques (**Zabee 2018, WHO 2019, Fooks et al 2020**).

Les vaccins antirabiques peuvent être administrés avant ou après une exposition et peuvent également être administrés par voie intramusculaire (IM) ou intradermique (ID) (**Kessels, Tarantola, Salahuddin, Blumberg et Knopf, 2019 ; OMS, 2018c**).

### VI.2.1 Prophylaxie préexposition :

La prophylaxie préexposition est recommandée à toute personne qui présente un risque continu et fréquent d'exposition aux lyssavirus en raison de sa profession, de son activité ou de sa résidence, comme les travailleurs de laboratoire qui s'occupent d'isoler ou de propager les lyssavirus, vétérinaires, animaliers et ceux qui préoccupent des animaux (**Thirumeni Nagarajan et Hildegund C.J. Ertl 2020, Fooks et al 2020**). Les voyageurs qui se rendent dans des régions à risque élevé devraient également envisager la PrEP (**Rupprecht et al., 2010; WHO, 2013 ; Warrell & Warrell, 2015**) .

La principale modalité de protection contre la maladie est médiée par les anticorps neutralisants du virus (ANV), qui vont éliminer le virus de la rage (RABV) avant qu'il n'atteigne le système nerveux central (SNC) (**Thirumeni Nagarajan et Hildegund C.J. Ertl 2020, Fooks et al 2020**).

Non seulement les vaccins de la PrEP sont efficaces par les ANV circulants résiduels, mais aussi permettant un rappel rapide de la réponse immunitaire à la suite d'une vaccination de rappel qui est recommandé en cas d'exposition à un animal enragé, donc la PrEP simplifie le traitement après l'exposition, car elle évite le besoin d'immunisations passives et réduit le nombre de doses de vaccins nécessaires pour la protection (**Thirumeni Nagarajan et Hildegund C.J. Ertl 2020, Fooks et al 2020**).

La PrEP est usuellement administrée par voie intramusculaire (IM) en trois injections de 1 ml ou de 0,5 ml de vaccin sur culture cellulaire ou sur œuf embryonné aux jours 0, 7 et 21 ou 28, bien que des calendriers plus courts aient été proposés (**Wieten et coll., 2013, Zabée 2018**).

La voie intradermique (ID) est considérée comme une alternative économique et acceptable à la vaccination IM (**Madhusudana & Mani, 2014**).

L'immunisation initiale (consistait en trois doses administrées aux jours 0, 7 et 21 ou 28). Cela a récemment été changé (**Kessels et coll., 2017**) pour deux doses administrées par voie intramusculaire (IM) ou à une quantité inférieure par voie intradermique (ID) dans 2 sites aux jours 0 et 7, puisque les deux voies d'administration sont immunogènes et efficaces (**Denis et al., 2018**). Un régime à trois doses est recommandé pour les personnes immunodéficientes (**Hildegund C.J. Ertl 2020, Fooks et al 2020**).

## **VI.2.2 Prophylaxie post-exposition :**

### *VI.2.2.1 La prise en charge initiale de la morsure :*

L'OMS recommande que toutes les plaies et égratignures subies lors d'une exposition soient soigneusement lavées avec du savon ou du détergent et de grandes quantités d'eau pendant environ 15 minutes (**OMS, 2017, 2018c**). Un lavage soigneux de la plaie avec du savon ou du détergent et de l'eau et/ou des agents virucides réduit l'inoculum viral au niveau de la plaie (**Kaplan MM et al 1962**). En outre, une prophylaxie antitétanique et un traitement antibactérien (antibiotiques sont presque toujours indiqués pour les plaies à haut risque) devraient également être initiés pour toutes les morsures d'animaux qui causent des lésions tissulaires (**OMS, 2018c, 2018d**).

### *VI.2.2.2 La vaccination antirabique en post-exposition :*

Les anticorps induits par la vaccination post-exposition réduisent le risque que le virus rabique atteigne les nerfs périphériques après une morsure d'un animal enragé (**Franka R et al 2009, Wilde H 2007**).

L'OMS classe l'exposition à la rage en trois catégories de contacts (**OMS TRS, 2013**), qui déterminent le type de traitement nécessaire, d'où la décision de la PPE dépend d'une évaluation du risque d'infection selon la nature et la localisation précise de l'exposition, sa gravité, le site de la plaie ou la morsure, le comportement et ainsi le statut vaccinal de l'animal mordeur.

Tableau 03 : Recommandations de l'OMS en prophylaxie post-exposition (Source : OMS-relevé épidémiologique hebdomadaire, 2010).

Catégorie d'exposition	Type de contact*	Indication de la séro-vaccinale antirabique
I	Contact simple Léchage de la peau intacte Ingestion de viande cuite	<b>Aucune</b> si une anamnèse fiable peut être obtenue
II	Mordillage peau découverte, griffure bénigne ou excoriation Sans saignement	<b>Vacciner**</b> immédiatement <b>Ne pas poursuivre</b> 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 sensible est négative.
III	Morsure ou griffure transdermique Léchage des muqueuses Léchage d'une peau érodée Exposition à des chauves-souris	<b>Vacciner et administrer</b> immédiatement les <b>immunoglobulines</b> antirabiques <b>Ne pas poursuivre</b> 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 sensible est négative.

\* Un contact avec des rongeurs, lapins, lièvres 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 ou 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 précédant les signes cliniques ne dépasse pas cette durée. On ne peut tenir compte des résultats de la période d'observation en pratique clinique si un animal 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.

La vaccination en post exposition selon les recommandations de l'OMS :

Pour un sujet naïf : Il y a 3 schémas de vaccination

-Injections par voie ID en 2 sites aux jours J0, J3 et J7.

- Injections par voie IM en 1 site, c'est le schéma classique (schéma de Zagreb) avec un total de cinq doses de vaccin antirabique administrées sur une période de 28 jours aux jours : J0, J3, J7, J14 et J28.

-Injections par voie IM en 2 sites au jour J0 et en 1 site aux jours J7 et J21.

Pour un sujet exposé a bénéficié d'une prophylaxie préexposition : 3 schémas plus simplifiés

-Schéma à 1 dose par voie ID à J0 et J3.

-Schéma à 4 doses en 4 sites par voie ID à J0

-schéma à 1 dose par voie IM à J0 et à J3.

**Tableau 04** : prophylaxie post-exposition en fonction des catégories de risque d'exposition

(source : OMS)

	Catégorie I d'exposition	Catégorie II d'exposition	Catégorie III d'exposition
Sujet naïf, de tout groupe d'âge	Laver la zone d'exposition Aucune PEP n'est nécessaire.	Laver la plaie et vacciner immédiatement : -ID en 2 sites aux jours J0, J3 et J7. -IM en 1 site aux jours J0, J3, J7 et entre J14 et J28. -IM en 2 sites au jour J0 et en 1 site aux jours J7 et J21.  -RIG ne sont pas indiquées.	Laver la plaie et vacciner immédiatement : -ID en 2 sites aux jours J0, J3 et J7. -IM en 1 site aux jours J0, J3, J7 et entre J14 et J28. -IM en 2 sites au jour J0 et en 1 site aux jours J7 et J21.  -RIG sont recommandées.
Sujet déjà immunisé, de tout groupe d'âge	Laver la zone d'exposition Aucune PEP n'est nécessaire.	Laver la plaie et vacciner immédiatement* : -ID à J0 et J3. -4 doses en 4 sites par voie ID à J0 -1 dose par voie IM à J0 et à J3.  -RIG ne sont pas indiquées.	Laver la plaie et vacciner immédiatement* : -ID à J0 et J3. -4 doses en 4 sites par voie ID à J0 -1 dose par voie IM à J0 et à J3.  -RIG ne sont pas indiquées.

\* : La vaccination immédiate n'est pas recommandée si une PPE complète a déjà été reçue depuis < 3 mois.

### **Immunoglobulines antirabiques (RIG) :**

L'immunisation passive avec des immunoglobulines antirabiques (RIG), combiné avec une immunisation active a été testée pour la première fois en 1953 dans un village iranien attaqué par un loup enragé (**Habel et Koprowski, 1955**).

L'utilisation des immunoglobulines au niveau mondial repose sur les nouvelles recommandations de l'**OMS** d'avril 2018 (**OMS 2018e**).

Le principe est d'avoir au niveau du site d'exposition (morsure, griffure, ou léchage) des immunoglobulines le temps que le patient puisse produire ses propres anticorps induit par la vaccination post-exposition.

Les immunoglobulines disponibles actuellement sont des fragments F(ab')<sub>2</sub> d'immunoglobulines d'origine équine (Sérum antirabique Pasteur®, Favirab®) et des immunoglobulines humaines (Imogam Rage®) (**Zabée 2018**).

La dose recommandée des RIG humaines est 20mg/kg, les RIG d'origine équine doivent être utilisées à 40mg/kg (**Hildegund C.J. Ertl 2020, Fooks et al 2020**).

Lorsque les immunoglobulines antirabiques sont indiquées, on doit les administrer au mieux en même temps que la première injection du vaccin, les RIG ne doivent pas être injectées après le septième jour du traitement vaccinal (**Zabée 2018**).

### VI.3 Différents types de vaccins :

#### **VI.3.1 Vaccins antirabiques vétérinaires :**

Les campagnes de vaccination vétérinaire actuelles sont largement axées sur les réservoirs canins, nécessitant une couverture vaccinale de plus de 70% de la population canine pour prévenir la transmission de la rage (**OMS 2018, OIE 2018**). Cependant, des vaccins ont également été mis au point et utilisés chez d'autres mammifères domestiques et espèces sauvages (**OMS 2018, OIE 2018**).

#### Vaccins à usage parentéral :

Selon l'OMS, il existe des vaccins à virus vivants modifiés (MLV) et des vaccins à virus inactivés qui peuvent être produits en culture cellulaire, en utilisant soit des cellules primaires, soit des lignées cellulaires continues.

Les vaccins à virus vivants modifiés avaient été largement utilisés pour une utilisation parentérale, mais ils sont maintenant déconseillés car plusieurs de ces produits ont été

documentés pour induire la rage (**OMS 2018**). Les vaccins dérivés des tissus nerveux sont moins immunogènes et comportent des effets indésirables plus graves, et à ce titre, l'**OMS** et l'**OMSA** recommandent vivement l'arrêt des vaccins sur les tissus nerveux et recommandent leur remplacement par des vaccins modernes de culture cellulaire (**OMS 2018**).

Les vaccins combinés sont déjà utilisés pour l'immunisation des chiens et des chats. Plusieurs antigènes différents sont incorporés dans le vaccin antirabique canin, tels que : la maladie de Carré, l'hépatite canine, la leptospirose et le parvovirus canin. Les vaccins antirabiques combinés pour les chats peuvent inclure divers autres antigènes tels que : le virus de la panleucopénie féline, le calicivirus félin et les parvovirus félines. Un vaccin combiné contre la rage et la fièvre aphteuse est disponible pour les bovins, les ovins et les caprins (**OMS 2018**).

*Vaccins antirabiques vivants modifiés pour l'immunisation orale des animaux sauvages :*

La distribution à grande échelle des vaccins antirabiques oraux en Europe et en Amérique du Nord en tant que la stratégie d'intervention pour le contrôle et l'élimination de la circulation du RABV chez les carnivores sauvages, s'est avérée efficace pour une diversité d'espèces et d'habitats dans des conditions écologiques et épidémiologiques variables. (**Elmore et al 2017 ; Freuling et al 2013 ; Muller, Demetriou et al 2012 ; Muller, Freuling et al 2015 ; Muller & Freuling 2018 ; Rupprecht et al 2008 ; Rupprecht & Slate 2012 ; Sidwa et al 2005 ; Slate et al 2008, 2005 ; Vos, 2003**).

Actuellement, on utilise des vaccins antirabiques vivants modifiés dérivés du virus SAD original (Street Alabama Dufferin) pour la vaccination des renards et des rats laveurs (**OMS 2018, OIE 2018**).

Le vaccin liquide habituellement contenu dans un sachet ou une plaquette thermoformée doit être incorporé dans un appât de préférence adapté à l'espèce cible en ce qui concerne le goût, la taille et la texture (**OMS 2018**). En cas d'exposition humaine accidentelle à ces vaccins atténués, il est nécessaire d'avoir des soins médicaux et d'envisager une prophylaxie post-exposition (**OMS 2018**).

*Vaccin antirabique à base d'ARNm :*

L'utilisation de la technologie d'ARN Messenger est un avènement récent dans le traitement des maladies infectieuses et du cancer (**Jackson NAC et al 2020, Mascola JR et al 2020**).

Une étude récente, utilisant une construction optimisée de vaccin à ARNm (LVRNA001) exprimant la glycoprotéine du virus de la rage (RABV-G) a été développée in vitro, puis

évaluée in vivo pour son immunogénicité et sa capacité de protection chez la souris et le chien, en évaluant les taux de survie des chiens recevant deux doses de 25 µg de LVRNA001 par rapport à cinq doses de vaccin inactivé sur une période de trois mois. Le taux de survie dans le groupe LVRNA001 était de 100%, tandis que le taux de survie dans le groupe témoin du vaccin inactivé n'était que de 33,33%. Les résultats ont démontré que LVRNA001 induisait de fortes réponses immunitaires protectrices chez la souris et le chien, ce qui fournit une nouvelle stratégie prophylactique prometteuse pour la rage ([Jianglong Li et al 2022](#)).

### **VI.3.2 Vaccins antirabiques à usage humain :**

Tous les vaccins antirabiques actuellement approuvés pour utilisation chez les humains sont inactivés (**OIE 2017**)

Actuellement, les vaccins de culture cellulaire constituent la grande majorité des vaccins disponibles. Il existe quatre variétés générales basées sur la méthode de production :

Le vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines(VCDH)

Le vaccin purifié sur cellules embryonnaires de poussin (VCEPP)

Le vaccin primaire sur les cellules rénales de hamster (PHKCV) (F Lin et al 1983)

Le vaccin antirabique à cellules Vero purifié (PVRV), qui a commencé à être produit dans les années 1980 (**Suntharasamai P et al 1986**) et plus récemment, confirmé pour son aptitude à la prophylaxie antirabique et son hétérogénéité dans le terrain (**Moulenat T et al 2020**).

Selon une étude avec certaine limitation, le VCDH a démontré une bonne innocuité et une bonne immunogénicité, et a été recommandé d'être en premier pour la PPE par rapport à PVRV ET VCEPP (**Shi-Yuan Wang et al 2022**).

### **VI.4 Gestion des personnes à risque en santé publique :**

Selon l'**OMS**, les vaccins antirabiques humains sont parmi les vaccins les plus efficaces produits pour prévenir les maladies infectieuses (**OMS 2017**). Malgré le fait que les décès humains dus à la rage continuent à se produire à un rythme alarmant toutes les 10-15 minutes (**Fooks 2018**), et c'est généralement 99% du à l'espèce canine réservoir de la maladie (**OMS 2018c**). De ce fait, il est nécessaire d'établir des programmes nationaux voir internationaux pour lutter contre la rage humaine.

La stratégie la plus efficace pour éliminer la rage humaine est de gérer la rage canine et de l'éradiquer (Elser, Hatch, Taylor, Nel, & Shwiff, 2018; Rupprecht, Kuzmin, Yale, Nagarajan, & Meslin, 2019; WHO, 2018f).

Donc, le principal objectif des responsables de la santé publique est de cibler une vaccination massive des chiens, corrélée avec un meilleur accès à la PPE des humains surtout en régions rurales éloignées (Rupprecht et al., 2018; Rupprecht et al., 2019; Tarantola, Bianchi, et al., 2018; Tarantola, Ly, et al., 2018). Car, un meilleur accès à la PPE sans mettre en place des programmes durables visant à éliminer la transmission du virus rabique chez les chiens entraînera une augmentation continue des besoins budgétaires d'achat des produits biologiques contre la rage (Mindekem et al., 2017).



**Figure 20** : Education des enfants sur la rage (Global Alliance for rabies)

Par ce que les enfants sont les plus touchés par la rage (OMS), il est nécessaire d'intégrer des informations sur la prévention contre cette maladie dans le programme scolaire (fooks et al 2020) et cela s'est avéré être une bonne méthode pour améliorer la sensibilisation à un âge précoce dans les pays où la rage canine est endémique (LeRoux et al., 2018 ; Pai et al., 2018 ; Amparo et al., 2019).

#### VI.5 Gestion de la population canine :

La gestion de la population canine désigne une combinaison de mesures qui améliorent le bien-être et les soins aux chiens et influencent la dynamique de la population canine, la santé et la sécurité publiques et l'environnement, visent aussi à stabiliser ou à réduire la taille ou la densité de la population tout en tenant compte des avantages et des coûts économiques connexes (Ma GC et al 2020 ; OIE 2022 ; Taylor, wallace et al 2017).

Recommandations de l'OMSA pour les mesures DPM (dog population management) :

– enregistrement et identification des chiens ;

- réglementation commercial de l'élevage et de la vente de chiens ;
- contrôle des mouvements nationaux et internationaux de chiens ;
- promouvoir la possession responsable de chiens ;
- contrôle de la reproduction ;
- 'Attraper, stériliser, vacciner et retourner' ;
- réunion et adoption ;
- l'accès aux soins vétérinaires ;
- contrôles environnementaux ;
- l'éducation sur l'interaction chien-homme en toute sécurité.

#### VI.6 Approche «One Health» et le control de la rage «Zéro d'ici 30 » :

Selon l'OMS, le concept « *One Health* » vise à mettre en lumière les relations entre la santé humaine, la santé animale et les écosystèmes et à faire le lien entre l'écologie et la médecine humaine et vétérinaire. L'approche « *une seule santé* » se concentre principalement sur les maladies infectieuses, qu'elles se transmettent des animaux aux humains ou inversement, leur émergence en lien avec les changements globaux, la résistance aux antimicrobiens, et la sécurité sanitaire des aliments.

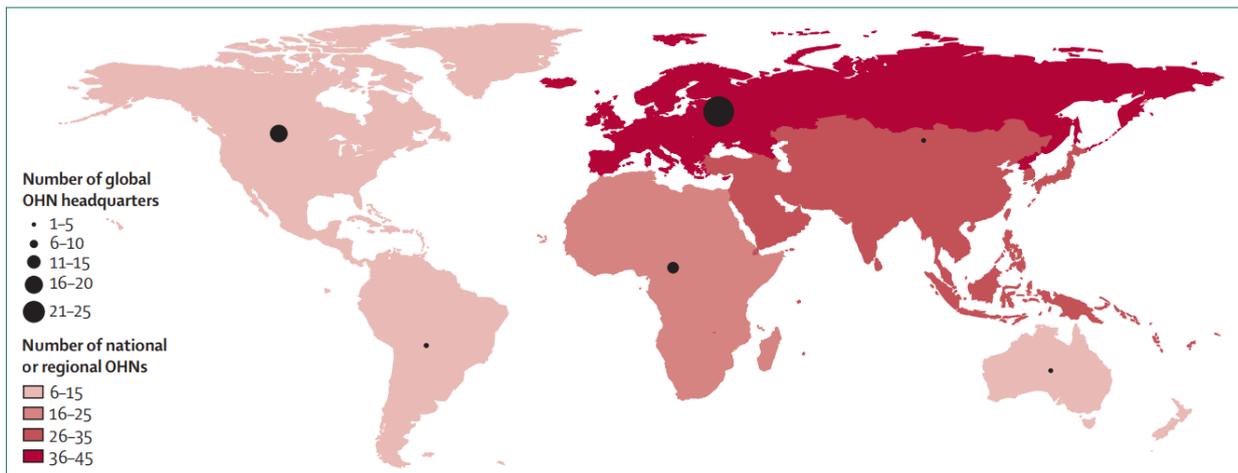
Cette approche s'applique à la conception et la mise en œuvre de programmes, de politiques, législations et travaux de recherche pour lesquels plusieurs secteurs communiquent et collaborent en vue d'améliorer les résultats en matière de **santé publique (OMS 2017)**.

En 2018, l'OMS, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA ou OIE anciennement) et l'Alliance mondiale contre la rage (GARC) se sont unis pour mettre en place la **Collaboration « Tous unis contre la rage »** en créant un plan stratégique mondial pour **éliminer la rage humaine d'origine canine d'ici à 2030 (OMS 2018, OMSA 2018)**.

Le Plan stratégique mondial fixe trois objectifs aux pays touchés (OMS) :

1. utiliser efficacement les vaccins, les médicaments, les outils et les technologies qui stopperont la transmission de la rage canine et réduiront le risque de décès dus à la rage humaine ;
2. produire des orientations fondées sur l'expérience et des données de qualité pour mesurer l'impact et éclairer les décisions politiques ; et
3. mobiliser l'action multipartite pour maintenir l'engagement et les ressources

De plus, l'élimination de cette maladie tropicale négligée s'aligne sur différents objectifs de développement durable fixés par l'organisation des nations unies (Objectif 1 : Pas de pauvreté. Objectif 3 : Bonne santé et bien-être. Objectif 10 : Inégalités réduites. Objectif 17 : Partenariat pour la réalisation des objectifs).



**Figure 21** : Répartition géographique des OHN (One Health Networks) (Athman Mwantondo et al 2023)

**En conclusion**, ce projet de fin d'étude sur la rage a permis d'explorer les multiples dimensions de cette maladie dévastatrice. Nous avons pris conscience de l'ampleur de la menace que représente la rage, tant pour les animaux que pour les êtres humains, et des conséquences tragiques qui en découlent. Nous avons pu conclure que :

La rage est causée par un virus du genre Lyssavirus caractérisée par son neurotropisme, 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.

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 et que les animaux sauvages sont les réservoirs mais aussi les vecteurs premiers.

Il est clair que la rage demeure un défi de santé publique majeur, en particulier dans les régions où elle est endémique et dans lesquelles les ressources sont limitées. Cependant, nous avons également constaté des avancées significatives dans la recherche, notamment dans le développement de nouveaux traitements et vaccins prometteurs.

La prévention reste la pierre angulaire de la lutte contre la rage. La vaccination des animaux domestiques, la sensibilisation du public sur les dangers de la maladie et l'adoption de mesures de contrôle épidémiologique sont des éléments essentiels pour réduire la propagation de la rage.

Il est important de souligner que la lutte contre la rage ne peut être menée de manière isolée. Une collaboration internationale, avec des partenariats solides entre les organismes de santé, les chercheurs, les vétérinaires et les acteurs de terrain, est nécessaire pour faire face à ce défi de manière efficace et coordonnée.

Enfin, ce mémoire a mis en lumière l'importance de la sensibilisation continue du public, de la formation des professionnels de la santé et de l'allocation de ressources adéquates pour lutter contre la rage. Il est impératif de maintenir les efforts dans la recherche de nouvelles solutions et dans la mise en place de politiques de santé publique solides afin d'éradiquer la rage et de prévenir de nouvelles tragédies. En continuant d'unir nos forces, nous pouvons aspirer à un avenir où la rage ne sera plus qu'un lointain souvenir, laissant place à une coexistence harmonieuse entre les humains et les animaux, exempte de cette maladie dévastatrice.

## Références bibliographiques

- AFSHAR, Abdollah, 1979. A Review of Non-Bite Transmission of Rabies Virus Infection. *British Veterinary Journal*. [en ligne]. 1 mars 1979. Vol. 135, n° 2, pp. 142-148. DOI 10.1016/s0007-1935(17)32935-4.
- ALBERTINI, Aurélie A., RUIGROK, Rob W.H. et BLONDEL, Danielle, 2011. Rabies Virus Transcription and Replication. In : *Elsevier eBooks*. [en ligne]. pp. 1-22.
- AMPARO, Anna Charinna B., MENDOZA, Eunice Charis B., LICUAN, Dianne A., VALENZUELA, Loida M., MADALIPAY, Jholeeh Charls, JAYME, Sarah I. et TAYLOR, Louise H., 2019. Impact of Integrating Rabies Education Into the Curriculum of Public Elementary Schools in Ilocos Norte, Philippines on Rabies Knowledge, and Animal Bite Incidence. *Frontiers in Public Health*. [en ligne]. 24 mai 2019. Vol. 7. DOI 10.3389/fpubh.2019.00119.
- ANDERSON, Larry J., 1984. Human Rabies in the United States, 1960 to 1979 : Epidemiology, Diagnosis, and Prevention. *Annals of Internal Medicine*. [en ligne]. 1 mai 1984. Vol. 100, n° 5, pp. 728. DOI 10.7326/0003-4819-100-5-728.
- ANILIONIS, Algis, WUNNER, William H. et CURTIS, Peter S., 1981. Structure of the glycoprotein gene in rabies virus. *Nature*. [en ligne]. 1 novembre 1981. Vol. 294, n° 5838, pp. 275-278. DOI 10.1038/294275a0.
- AWAN, Tayyaba, AZIZ, Shamreza, YOUNUS, Muhammad, HAFZA, Qamar Un Nisa, AKHTAR, Tayyaba et SHAHBAZ, Muhammad Saim, 2023. Rabies : The Vet-verse of Madness. *International Journal of Agriculture and Biosciences*. [en ligne]. 1 janvier 2023. Vol. 1, n° 1, pp. 106-115. DOI 10.47278/book.oht/2023.17.
- BAER, George M. et BALES, Garry L., 1967. Experimental Rabies Infection in the Mexican Freetail Bat. *The Journal of Infectious Diseases*. [en ligne]. 1 février 1967. Vol. 117, n° 1, pp. 82-90. DOI 10.1093/infdis/117.1.82.
- BAER, George M. et CLEARY, William F., 1972. A Model in Mice for the Pathogenesis and Treatment of Rabies. *The Journal of Infectious Diseases*. [en ligne]. 1 mai 1972. Vol. 125, n° 5, pp. 520-527. DOI 10.1093/infdis/125.5.520.
- BALACHANDRAN, A. et CHARLTON, K., 1994. Experimental Rabies Infection of Non-nervous Tissues in Skunks (*Mephitis mephitis*) and Foxes (*Vulpes vulpes*). *Veterinary Pathology*. [en ligne]. 1 janvier 1994. Vol. 31, n° 1, pp. 93-102. DOI 10.1177/030098589403100112.
- BENMANSOUR, Abdenour, BRAHIMI, M., TUFFEREAU, Christine, COULON, P., LAFAY, F. et FLAMAND, Anne, 1992. Rapid sequence evolution of street rabies glycoprotein is related to the highly heterogeneous nature of the viral population. *Virology*. [en ligne]. 1 mars 1992. DOI 10.1016/0042-6822(92)90292-w.
- BLANCOU, Jean, 1988. Ecology and Epidemiology of Fox Rabies. *Clinical Infectious Diseases*. [en ligne]. 1 novembre 1988. Vol. 10, n° Supplement\_4, pp. S606-S609. DOI 10.1093/clinids/10.supplement\_4.s606.
- BLANTON, Jesse D., ROBERTSON, Kis, PALMER, Dustyn et RUPPRECHT, Charles E., 2009. Rabies surveillance in the United States during 2008. *Javma-journal of The American Veterinary Medical Association*. [en ligne]. 15 septembre 2009. Vol. 235, n° 6, pp. 676-689. DOI 10.2460/javma.235.6.676.

- BLENDEN, D. C., BELL, James F., TSAO, A T et UMOH, Jarlath U., 1983. Immunofluorescent examination of the skin of rabies-infected animals as a means of early detection of rabies virus antigen. *Journal of Clinical Microbiology*. [en ligne]. 1 septembre 1983. Vol. 18, n° 3, pp. 631-636. DOI 10.1128/jcm.18.3.631-636.1983.
- BLENDEN, D. C., CREECH, W. et TORRES-ANJEL, Manuel J., 1986. Use of Immunofluorescence Examination to Detect Rabies Virus Antigen in the Skin of Humans with Clinical Encephalitis. *The Journal of Infectious Diseases*. [en ligne]. 1 octobre 1986. Vol. 154, n° 4, pp. 698-701. DOI 10.1093/infdis/154.4.698.
- BOTH, Gerald W., MOYER, Sue A. et BANERJEE, Amiya K., 1975. Translation and identification of the mRNA species synthesized in vitro by the virion-associated RNA polymerase of vesicular stomatitis virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. [en ligne]. 1 janvier 1975. Vol. 72, n° 1, pp. 274-278. DOI 10.1073/pnas.72.1.274.
- BOURHY, Hervé, KISSI, B. et TORDO, Noël, 1993. Molecular Diversity of the Lyssavirus Genus. *Virology*. [en ligne]. 1 mai 1993. Vol. 194, n° 1, pp. 70-81. DOI 10.1006/viro.1993.1236.
- BROOKES, S.M., PARSONS, G., JOHNSON, N., MCELHINNEY, L.M. et FOOKS, A.R., 2005. Rabies human diploid cell vaccine elicits cross-neutralising and cross-protecting immune responses against European and Australian bat lyssaviruses. *Vaccine*. [en ligne]. 1 juillet 2005. Vol. 23, n° 32, pp. 4101-4109. DOI 10.1016/j.vaccine.2005.03.037.
- BROUGHAN, J. H. et WUNNER, William H., 1995. Characterization of protein involvement in rabies virus binding to BHK-21 cells. *Archives of Virology*. [en ligne]. 1 janvier 1995. Vol. 140, n° 1, pp. 75-93. DOI 10.1007/bf01309725.
- Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France tome 122 n°1, 1969., [sans date]. *Persée*. [en ligne]. Disponible à l'adresse : [https://www.persee.fr/issue/bavf\\_0001-4192\\_1969\\_num\\_122\\_1](https://www.persee.fr/issue/bavf_0001-4192_1969_num_122_1)
- C, Gemma, MA, WITHERS, Ann-Margret, SPENCER, Jessica B., NORRIS, Jacqueline M. et WARD, Michael D., 2020. Evaluation of a Dog Population Management Intervention : Measuring Indicators of Impact. *Animals*. [en ligne]. 19 juin 2020. Vol. 10, n° 6, pp. 1061. DOI 10.3390/ani10061061.
- CALVELAGE, Sten, TAMMIRANTA, Niina, NOKIREKI, Tiina, GADD, Tuija, EGGERBAUER, Elisa, ZAECK, Luca M., POTRATZ, Madlin, WYLEZICH, Claudia, HÖPER, Dirk, MÜLLER, Thomas, FINKE, Stefan et FREULING, Conrad M., 2021. Genetic and Antigenetic Characterization of the Novel Kotalahti Bat Lyssavirus (KBLV). *Viruses*. [en ligne]. 6 janvier 2021. Vol. 13, n° 1, pp. 69. DOI 10.3390/v13010069.
- Centers for Disease Control and Prevention - Rabies, [sans date]. *CDC*. [en ligne]. [Consulté le 22 novembre 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.cdc.gov/rabies/index.html>
- CHARLTON, K M, 1981. Experimental rabies in skunks : persistence of virus in denervated muscle at the inoculation site. *PubMed Central (PMC)*. [en ligne]. 1 octobre 1981. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1320163/>

- CHARLTON, K M, 1983. Experimental rabies in skunks : mechanisms of infection of the salivary glands. *PubMed Central (PMC)*. [en ligne]. 1 juillet 1983. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1235954/>
- CHARLTON, K M et CASEY, G. A., 1979. Experimental oral and nasal transmission of rabies virus in mice. *PubMed*. [en ligne]. 1 janvier 1979. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/427634/>
- CHARLTON, K M et CASEY, G A, 1979. Experimental rabies in skunks : immunofluorescence light and electron microscopic studies. *PubMed*. [en ligne]. 1 juillet 1979. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/376938/>
- CLIQUET, Florence, AUBERT, Michel L. et SAGNÉ, L., 1998. Development of a fluorescent antibody virus neutralisation test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralising antibody. *Journal of Immunological Methods*. [en ligne]. 1 janvier 1998. Vol. 212, n° 1, pp. 79-87. DOI 10.1016/s0022-1759(97)00212-3.
- COERTSE, Jessica, GROBLER, Carla, SABETA, Claude T., SEAMARK, Ernest C.J., KEARNEY, Teresa, PAWESKA, Janusz T. et MARKOTTER, Wanda, 2020. Lyssaviruses in Insectivorous Bats, South Africa, 2003–2018. *Emerging Infectious Diseases*. [en ligne]. 1 décembre 2020. Vol. 26, n° 12, pp. 3056-3060. DOI 10.3201/eid2612.203592.
- COETZER, Andre, SABETA, Claude T., MARKOTTER, Wanda, RUPPRECHT, Charles E. et NEL, Louis Hendrik, 2014. Comparison of Biotinylated Monoclonal and Polyclonal Antibodies in an Evaluation of a Direct Rapid Immunohistochemical Test for the Routine Diagnosis of Rabies in Southern Africa. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. [en ligne]. 25 septembre 2014. Vol. 8, n° 9, pp. e3189. DOI 10.1371/journal.pntd.0003189.
- CONTI, Claudio, SUPERTI, Fabiana et TSIANG, Henri, 1986. Membrane Carbohydrate Requirement for Rabies Virus Binding to Chicken Embryo Related Cells. *Intervirology*. [en ligne]. 1 janvier 1986. Vol. 26, n° 3, pp. 164-168. DOI 10.1159/000149696.
- CONZELMANN, Karl-Klaus, COX, James D., SCHNEIDER, Lothar G. et THIEL, Heinz-Jürgen, 1990. Molecular cloning and complete nucleotide sequence of the attenuated rabies virus SAD B19. *Virology*. [en ligne]. 1 avril 1990. Vol. 175, n° 2, pp. 485-499. DOI 10.1016/0042-6822(90)90433-r.
- CRÉPIN, P., AUDRY, Laurent, ROTIVEL, Y., GACOIN, Alexandre, CAROFF, C. et BOURHY, Hervé, 1998a. Intravital Diagnosis of Human Rabies by PCR Using Saliva and Cerebrospinal Fluid. *Journal of Clinical Microbiology*. [en ligne]. 1 avril 1998. Vol. 36, n° 4, pp. 1117-1121. DOI 10.1128/jcm.36.4.1117-1121.1998.
- CRÉPIN, P., AUDRY, Laurent, ROTIVEL, Y., GACOIN, Alexandre, CAROFF, C. et BOURHY, Hervé, 1998b. Intravital Diagnosis of Human Rabies by PCR Using Saliva and Cerebrospinal Fluid. *Journal of Clinical Microbiology*. [en ligne]. 1 avril 1998. Vol. 36, n° 4, pp. 1117-1121. DOI 10.1128/jcm.36.4.1117-1121.1998.
- DACHEUX, Laurent, LARROUS, Florence, LAVENIR, Rachel, LEPelletier, Anthony, FAOUZI, Abdellah, TROUPIN, Cécile, NOURLIL, Jalal, BUCHY, Philippe et BOURHY, Hervé, 2016. Dual Combined Real-Time Reverse

- Transcription Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis of Lyssavirus Infection. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. [en ligne]. 5 juillet 2016. Vol. 10, n° 7, pp. e0004812. DOI 10.1371/journal.pntd.0004812.
- DACHEUX, Laurent, WACHARAPLUESADEE, Supaporn, HEMACHUDHA, Thiravat, MESLIN, François-Xavier, BUCHY, Philippe, REYNES, Jean-Marc et BOURHY, Hervé, 2010. More Accurate Insight into the Incidence of Human Rabies in Developing Countries through Validated Laboratory Techniques. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. [en ligne]. 30 novembre 2010. Vol. 4, n° 11, pp. e765. DOI 10.1371/journal.pntd.0000765.
- DAVIES, Michael, ENGLERT, Mary E., SHARPLESS, George R. et CABASSO, Victor J., 1963. The electron microscopy of rabies virus in cultures of chicken embryo tissues. *Virology*. [en ligne]. 1 décembre 1963. DOI 10.1016/0042-6822(63)90238-1.
- DAVIS, Benjamin G., RALL, Glenn F. et SCHNELL, Matthias J., 2015. Everything You Always Wanted to Know About Rabies Virus (But Were Afraid to Ask). *Annual Review of Virology*. [en ligne]. 9 novembre 2015. Vol. 2, n° 1, pp. 451-471. DOI 10.1146/annurev-virology-100114-055157.
- DEBBIE, John G. et TRIMARCHI, Charles V., 1970. Pantropism of Rabies Virus in Free-Ranging Rabid Red Fox *Vulpes fulva*. *Journal of Wildlife Diseases*. [en ligne]. 1 octobre 1970. Vol. 6, n° 4, pp. 500-506. DOI 10.7589/0090-3558-6.4.500.
- DENIS, Martine, KNEZEVIC, Ivana, WILDE, Henry, HEMACHUDHA, Thiravat, BRIGGS, Deborah J. et KNOF, Lea, 2019. An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. *Vaccine*. [en ligne]. 1 octobre 2019. Vol. 37, pp. A99-A106. DOI 10.1016/j.vaccine.2018.11.072.
- DUPONT, Jean Michel et EARLE, Kenneth M., 1965. Human rabies encephalitis : A study of forty-nine fatal cases with a review of the literature. *Neurology*. [en ligne]. 1 novembre 1965. Vol. 15, n° 11, pp. 1023. DOI 10.1212/wnl.15.11.1023.
- EGGERBAUER, Elisa, DE BENEDICTIS, Paola, BEER, Martin, METTENLEITER, Thomas C., SCHLOTTAU, Kore, NGOEPE, Ernest, SABETA, Claude T., FREULING, Conrad M. et MÜLLER, Thomas, 2016. Evaluation of Six Commercially Available Rapid Immunochromatographic Tests for the Diagnosis of Rabies in Brain Material. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. [en ligne]. 23 juin 2016. Vol. 10, n° 6, pp. e0004776. DOI 10.1371/journal.pntd.0004776.
- ELMORE, Stacey A., CHIPMAN, Richard B., SLATE, Dennis, HUYVAERT, Kathryn P., VERCAUTEREN, Kurt C. et GILBERT, Amy T., 2017. Management and modeling approaches for controlling raccoon rabies : The road to elimination. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. [en ligne]. 16 mars 2017. Vol. 11, n° 3, pp. e0005249. DOI 10.1371/journal.pntd.0005249.
- ELSER, Julie L., HATCH, B. G., TAYLOR, L. H., NEL, Louis Hendrik et SHWIFF, Stephanie A., 2017. Towards canine rabies elimination : Economic comparisons of three project sites. *Transboundary and Emerging Diseases*. [en ligne]. 15 mars 2017. Vol. 65, n° 1, pp. 135-145. DOI 10.1111/tbed.12637.

- ESPOSITO, Susanna, PICCIOLLI, Irene, SEMINO, M. et PRINCIPI, Nicola, 2013. Dog and cat bite-associated infections in children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. [en ligne]. 14 février 2013. Vol. 32, n° 8, pp. 971-976. DOI 10.1007/s10096-013-1840-x.
- ETESSAMI, Reza, CONZELMANN, Karl-Klaus, FADAI-GHOTBI, Babak, NATELSON, Benjamin H., TSIANG, Henri et CECCALDI, Pierre-Emmanuel, 2000. Spread and pathogenic characteristics of a G-deficient rabies virus recombinant : an in vitro and in vivo study. *Journal of General Virology*. [en ligne]. 1 septembre 2000. Vol. 81, n° 9, pp. 2147-2153. DOI 10.1099/0022-1317-81-9-2147.
- FABER, Milosz, PULMANAUSAHAKUL, Rojjanaporn, HODAWADEKAR, Suchita S., SPITSIN, Sergei, MCGETTIGAN, James P., SCHNELL, Matthias J. et DIETZSCHOLD, Bernhard, 2002. Overexpression of the Rabies Virus Glycoprotein Results in Enhancement of Apoptosis and Antiviral Immune Response. *Journal of Virology*. [en ligne]. 1 avril 2002. Vol. 76, n° 7, pp. 3374-3381. DOI 10.1128/jvi.76.7.3374-3381.2002.
- FAYE, Martin, DACHEUX, Laurent, WEIDMANN, Manfred, SA, Diop, LOUCOUBAR, Cheikh, BOURHY, Hervé, SALL, Amadou A. et FAYE, Ousmane, 2017. Development and validation of sensitive real-time RT-PCR assay for broad detection of rabies virus. *Journal of Virological Methods*. [en ligne]. 1 mai 2017. Vol. 243, pp. 120-130. DOI 10.1016/j.jviromet.2016.12.019.
- FEKADU, Makonnen, SHADDOCK, John H. et BAER, George M., 1982. Excretion of Rabies Virus in the Saliva of Dogs. *The Journal of Infectious Diseases*. [en ligne]. 1 mai 1982. Vol. 145, n° 5, pp. 715-719. DOI 10.1093/infdis/145.2.715.
- FEYSSAGUET, Muriel, DACHEUX, Laurent, AUDRY, Laurent, COMPOINT, A., MORIZE, J.L., BLANCHARD, I. et BOURHY, Hervé, 2007. Multicenter comparative study of a new ELISA, PLATELIA™ RABIES II, for the detection and titration of anti-rabies glycoprotein antibodies and comparison with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) on human samples from vaccinated and non-vaccinated people. *Vaccine*. [en ligne]. 1 mars 2007. Vol. 25, n° 12, pp. 2244-2251. DOI 10.1016/j.vaccine.2006.12.012.
- FITZPATRICK, Jill L., DYER, Jessie L., BLANTON, Jesse D., KUZMIN, Ivan V. et RUPPRECHT, Charles E., 2014. Rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1995–2010. *Javma-journal of The American Veterinary Medical Association*. [en ligne]. 1 août 2014. Vol. 245, n° 3, pp. 333-337. DOI 10.2460/javma.245.3.333.
- FLAMAND, Anne, RAUX, Hélène, GAUDIN, Yves et RUIGROK, Rob W.H., 1993. Mechanisms of Rabies Virus Neutralization. *Virology*. [en ligne]. 1 mai 1993. Vol. 194, n° 1, pp. 302-313. DOI 10.1006/viro.1993.1261.
- FOOKS, Anthony R., 2005. Rabies remains a 'neglected disease'. *Eurosurveillance*. [en ligne]. 1 novembre 2005. Vol. 10, n° 11, pp. 1-2. DOI 10.2807/esm.10.11.00574-en.
- FOOKS, Anthony R., BANYARD, Ashley C. et ERTL, Hildegund C.J., 2019. New human rabies vaccines in the pipeline. *Vaccine*. [en ligne]. 1 octobre 2019. Vol. 37, pp. A140-A145. DOI 10.1016/j.vaccine.2018.08.039.

- FOOKS, Anthony R., BANYARD, Ashley C., HORTON, Daniel L., JOHNSON, Nicholas, FOOKS, Anthony R. et JACKSON, Alan, 2014a. Current status of rabies and prospects for elimination. *The Lancet*. [en ligne]. 1 octobre 2014. Vol. 384, n° 9951, pp. 1389-1399. DOI 10.1016/s0140-6736(13)62707-5.
- FOOKS, Anthony R., BANYARD, Ashley C., HORTON, Daniel L., JOHNSON, Nicholas, FOOKS, Anthony R. et JACKSON, Alan, 2014b. Current status of rabies and prospects for elimination. *The Lancet*. [en ligne]. 1 octobre 2014. Vol. 384, n° 9951, pp. 1389-1399. DOI 10.1016/s0140-6736(13)62707-5.
- FOOKS, Anthony R., CLIQUET, Florence, FINKE, Stefan, FREULING, Conrad M., HEMACHUDHA, Thiravat, MANI, Reeta S., MÜLLER, Thomas, NADIN-DAVIS, Susan A., PICARD-MEYER, Evelyne, WILDE, Henry et BANYARD, Ashley C., 2017a. Rabies. *Nature Reviews Disease Primers*. [en ligne]. 30 novembre 2017. Vol. 3, n° 1. DOI 10.1038/nrdp.2017.91.
- FOOKS, Anthony R., CLIQUET, Florence, FINKE, Stefan, FREULING, Conrad M., HEMACHUDHA, Thiravat, MANI, Reeta S., MÜLLER, Thomas, NADIN-DAVIS, Susan A., PICARD-MEYER, Evelyne, WILDE, Henry et BANYARD, Ashley C., 2017b. Rabies. *Nature Reviews Disease Primers*. [en ligne]. 30 novembre 2017. Vol. 3, n° 1. DOI 10.1038/nrdp.2017.91.
- FOOKS, Anthony R. et JACKSON, Alan, 2020. Future developments and challenges. In : *Elsevier eBooks*. [en ligne]. pp. 689-698.
- FOOKS, R et JACKSON, 2020. *Rabies scientific basis of the disease and its management*. [en ligne].
- FRANKA, Richard, WU, Xianfu, JACKSON, Felix R., VELASCO-VILLA, Andres, PALMER, Dustyn, HENDERSON, Heather A., HAYAT, Wajid, GREEN, Douglas R., BLANTON, Jesse D., GREENBERG, Lauren et RUPPRECHT, Charles E., 2009. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine*. [en ligne]. 1 novembre 2009. Vol. 27, n° 51, pp. 7149-7155. DOI 10.1016/j.vaccine.2009.09.034.
- FREULING, Conrad M., HAMPSON, Katie, SELHORST, Thomas, SCHRÖDER, Ronald, MESLIN, F. X., METTENLEITER, Thomas C. et MÜLLER, Thomas, 2013. The elimination of fox rabies from Europe : determinants of success and lessons for the future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. [en ligne]. 5 août 2013. Vol. 368, n° 1623, pp. 20120142. DOI 10.1098/rstb.2012.0142.
- GARC, [sans date]. Zero by 30 : Our catalytic response. *Global Alliance for Rabies Control*. [en ligne]. Disponible à l'adresse : [https://rabiesalliance.org/policy/united\\_against\\_rabies](https://rabiesalliance.org/policy/united_against_rabies)
- GAUDIN, Yves, 1997. Folding of rabies virus glycoprotein : epitope acquisition and interaction with endoplasmic reticulum chaperones. *Journal of Virology*. [en ligne]. 1 mai 1997. Vol. 71, n° 5, pp. 3742-3750. DOI 10.1128/jvi.71.5.3742-3750.1997.
- GAUDIN, Yves, RUIGROK, Rob W.H., TUFFEREAU, Christine, KNOSSOW, Marcel et FLAMAND, Anne, 1992. Rabies virus glycoprotein is a trimer. *Virology*. [en ligne]. 1 avril 1992. Vol. 187, n° 2, pp. 627-632. DOI 10.1016/0042-6822(92)90465-2.

- GIBBONS, Robert D., 2002. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. *Annals of Emergency Medicine*. [en ligne]. 1 mai 2002. Vol. 39, n° 5, pp. 528-536. DOI 10.1067/mem.2002.121521.
- GLUSKA, Shani, ZAHAVI, Eitan, CHEIN, Michael, GRADUS, Tal, BAUER, Anja, FINKE, Stefan et PERLSON, Eran, 2014. Rabies Virus Hijacks and Accelerates the p75NTR Retrograde Axonal Transport Machinery. *PLOS Pathogens*. [en ligne]. 28 août 2014. Vol. 10, n° 8, pp. e1004348. DOI 10.1371/journal.ppat.1004348.
- GORMAN, Barry M., 1991. The natural history of rabies. *Virus Research*. [en ligne]. 1 octobre 1991. Vol. 21, n° 2, pp. 163-164. DOI 10.1016/0168-1702(91)90006-h.
- GOULD, Allan R., HYATT, Alex D., LUNT, Ross A., KATTENBELT, Jackie A, HENGSTBERGER, S. G. et BLACKSELL, Stuart D., 1998. Characterisation of a novel lyssavirus isolated from Pteropid bats in Australia. *Virus Research*. [en ligne]. 1 avril 1998. Vol. 54, n° 2, pp. 165-187. DOI 10.1016/s0168-1702(98)00025-2.
- GUNAWARDENA, Panduka, MARSTON, Denise A., ELLIS, Richard S., WISE, Emma L., KARAWITA, Anjana C., BREED, Andrew C., FOOKS, Anthony R., JOHNSON, Nicholas et BANYARD, Ashley C., 2016. Lyssavirus in Indian Flying Foxes, Sri Lanka. *Emerging Infectious Diseases*. [en ligne]. 1 août 2016. Vol. 22, n° 8, pp. 1456-1459. DOI 10.3201/eid2208.151986.
- GUO, Yidi, DUAN, Ming, WANG, Xinping, GAO, Jie, GUAN, Zhenhong et ZHANG, Maolin, 2019. Early events in rabies virus infection—Attachment, entry, and intracellular trafficking. *Virus Research*. [en ligne]. 1 avril 2019. Vol. 263, pp. 217-225. DOI 10.1016/j.virusres.2019.02.006.
- HABEL, K., & KOPROWSKI, H., 1955. Laboratory data supporting the clinical trial of anti-rabies serum in persons bitten by a rabid wolf. *PubMed*. [en ligne]. 1955. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13284557/>
- HAMPSON, Katie, COUDEVILLE, Laurent, LEMBO, Tiziana, SAMBO, Maganga, KIEFFER, Alexia, ATTLAN, Michaël, BARRAT, Jacques, BLANTON, Jesse D., BRIGGS, Deborah J., CLEVELAND, Sarah, COSTA, Peter, FREULING, Conrad M., HIBY, Elly, KNOPF, Lea, LEANES, Fernando, MESLIN, François-Xavier, METLIN, A. E., MIRANDA, Mary Elizabeth, MÜLLER, Thomas, NEL, Louis Hendrik, RECUENCO, Sergio, RUPPRECHT, Charles E., SCHUMACHER, Carolin L., TAYLOR, Louise H., VIGILATO, Marco Antonio Natal, ZINSSTAG, Jakob et DUSHOFF, Jonathan, 2015. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. [en ligne]. 16 avril 2015. Vol. 9, n° 4, pp. e0003709. DOI 10.1371/journal.pntd.0003709.
- HANLON, Cathleen A., KUZMIN, Ivan V., BLANTON, Jesse D., WELDON, William C., MANANGAN, Jamie et RUPPRECHT, Charles E., 2005. Efficacy of rabies biologics against new lyssaviruses from Eurasia. *Virus Research*. [en ligne]. 1 juillet 2005. Vol. 111, n° 1, pp. 44-54. DOI 10.1016/j.virusres.2005.03.009.
- HEMACHUDHA, Thiravat, LAOTHAMATAS, Jiraporn et RUPPRECHT, Charles E., 2002. Human rabies : a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurology*. [en ligne]. 1 juin 2002. Vol. 1, n° 2, pp. 101-109. DOI 10.1016/s1474-4422(02)00041-8.
- HEMACHUDHA, Thiravat, UGOLINI, Gabriella, WACHARAPLUESADEE, Supaporn, SUNGKARAT, Witaya, SHUANGSHOTI, Shanop et LAOTHAMATAS, Jiraporn, 2013. Human rabies : neuropathogenesis, diagnosis, and

- management. *The Lancet neurology*. [en ligne]. 1 mai 2013. Vol. 12, n° 5, pp. 498-513. DOI 10.1016/s1474-4422(13)70038-3.
- HEMACHUDHA, Thiravat, WACHARAPLUESADEE, Supaporn, MITRABHAKDI, Erawady, WILDE, Henry, MORIMOTO, Kinjiro et LEWIS, Richard J., 2005. Pathophysiology of human paralytic rabies. *Journal of NeuroVirology*. [en ligne]. 16 février 2005. Vol. 11, n° 1, pp. 93-100. DOI 10.1080/13550280590900409.
- HIKUFU, Emmanuel H., FREULING, Conrad M., ATHINGO, Rauna, SHILONGO, Albertina, NDEVAETELA, Emmy-Else, HELAO, Maria, SHIINDI, Mathews, HASSEL, Rainer, BISHI, Alec S., KHAISEB, Siegfried, KABAJANI, Juliet, VAN DER WESTHUIZEN, Jolandie, TORRES, Gregorio, BRITTON, Andrea J., LETSHWENYO, Moatlhodi Wise, SCHWABENBAUER, Karin, METTENLEITER, Thomas C., DENZIN, Nicolai, AMLER, Susanne, CONRATHS, Franz Josef, MÜLLER, Thomas et MASEKE, Adrianatus, 2019. Ecology and epidemiology of rabies in humans, domestic animals and wildlife in Namibia, 2011-2017. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. [en ligne]. 16 avril 2019. Vol. 13, n° 4, pp. e0007355. DOI 10.1371/journal.pntd.0007355.
- HILDEGUND, Ertl C.J., 2019. New Rabies Vaccines for Use in Humans. *Vaccines*. [en ligne]. 20 juin 2019. Vol. 7, n° 2, pp. 54. DOI 10.3390/vaccines7020054.
- HIRAMATSU, Kazufumi, MANNEN, Kazuaki, MIFUNE, Kumato, NISHIZONO, Akira et TAKITA-SONODA, Yoshiko, 1993. Comparative sequence analysis of the M gene among rabies virus strains and its expression by recombinant vaccinia virus. *Virus Genes*. [en ligne]. 1 février 1993. Vol. 7, n° 1, pp. 83-88. DOI 10.1007/bf01702350.
- HONDA, Kenya et TANIGUCHI, Tadatsugu, 2006. IRFs : master regulators of signalling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. *Nature Reviews Immunology*. [en ligne]. 1 septembre 2006. Vol. 6, n° 9, pp. 644-658. DOI 10.1038/nri1900.
- HU, Shu-Chia, HSU, Chao-Lung, LEE, Fan, TU, Yang-Chang, CHEN, Yen-Wen, CHANG, Jen-Chieh et HSU, Wei-Cheng, 2022. Novel Bat Lyssaviruses Identified by Nationwide Passive Surveillance in Taiwan, 2018–2021. *Viruses*. [en ligne]. 18 juillet 2022. Vol. 14, n° 7, pp. 1562. DOI 10.3390/v14071562.
- HU, Shu-Chia, HSU, Chao-Lung, LEE, Ming-Shiuh, TU, Yang-Chang, CHANG, Jen-Chieh, WU, Chieh-Hao, LEE, Shu-Hwae, TING, Lu-Jen, TSAI, Kwok-Rong, CHENG, Ming-Chu, TU, Wen-Jane et HSU, Wei-Cheng, 2018. Lyssavirus in Japanese Pipistrelle, Taiwan. *Emerging Infectious Diseases*. [en ligne]. 1 avril 2018. Vol. 24, n° 4, pp. 782-785. DOI 10.3201/eid2404.171696.
- HUDSON, Lola C., WEINSTOCK, David M., JORDAN, Thomas H. et BOLD-FLETCHER, N. O., 1996a. Clinical Features of Experimentally Induced Rabies in Cattle and Sheep. *Journal of Veterinary Medicine Series B-infectious Diseases and Veterinary Public Health*. [en ligne]. 12 janvier 1996. Vol. 43, n° 1-10, pp. 85-95. DOI 10.1111/j.1439-0450.1996.tb00292.x.
- HUDSON, Lola C., WEINSTOCK, David M., JORDAN, Thomas H. et BOLD-FLETCHER, N. O., 1996b. Clinical presentation of experimentally induced rabies in horses. *Journal of Veterinary Medicine Series B-infectious*

- Diseases and Veterinary Public Health*. [en ligne]. 1 juillet 1996. Vol. 43, n° 5, pp. 277-85. DOI 10.1111/j.1439-0450.1996.tb00315.x.
- HUMMELER, Klaus, KOPROWSKI, Hilary et WIKTOR, Tadeusz J., 1967. Structure and Development of Rabies Virus in Tissue Culture. *Journal of Virology*. [en ligne]. 1 février 1967. Vol. 1, n° 1, pp. 152-170. DOI 10.1128/jvi.1.1.152-170.1967.
- ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses., [sans date]. *ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses*. [en ligne]. [Consulté le 27 mars 2023]. Disponible à l'adresse : <https://ictv.global/report/chapter/rhabdoviridae/rhabdoviridae/lyssavirus>
- IWASAKI, Y et CLARK, H F, 1975. Cell to cell transmission of virus in the central nervous system. II. Experimental rabies in mouse. *PubMed*. [en ligne]. 1 octobre 1975. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1186120/>
- JACKSON, Alan, 2002. Rabies pathogenesis. *Neurovirology*. [en ligne]. 1 janvier 2002. Vol. 8, n° 4, pp. 267-269. DOI 10.1080/13550280290100725.
- JACKSON, Alan, 2020. Human disease. In : *Elsevier eBooks*. [en ligne]. pp. 277-302.
- JACKSON, Alan et REIMER, D.L., 1989. Pathogenesis of experimental rabies in mice : an immunohistochemical study. *Acta Neuropathologica*. [en ligne]. 1 janvier 1989. Vol. 78, n° 2, pp. 159-165. DOI 10.1007/bf00688204.
- JACKSON, Nicholas, KESTER, Kent E., CASIMIRO, Danilo R., GURUNATHAN, Sanjay et DEROSA, Frank, 2020. The promise of mRNA vaccines : a biotech and industrial perspective. *npj vaccines*. [en ligne]. 4 février 2020. Vol. 5, n° 1. DOI 10.1038/s41541-020-0159-8.
- JOHNSON, N., MCELHINNEY, L. M., SMITH, J., LOWINGS, P. et FOOKS, A. R., 2002. Phylogenetic comparison of the genus Lyssavirus using distal coding sequences of the glycoprotein and nucleoprotein genes. *Archives of Virology*. [en ligne]. 1 octobre 2002. Vol. 147, n° 11, pp. 2111-2123. DOI 10.1007/s00705-002-0877-4.
- JOHNSON, Simon R. et GA, Mims, 1968. Pathogenesis of Viral Infections of the Nervous System. *The New England Journal of Medicine*. [en ligne]. 11 janvier 1968. Vol. 278, n° 2, pp. 84-92. DOI 10.1056/nejm196801112780205.
- KAPLAN MM ET AL, 1962. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies. *PubMed*. [en ligne]. 1962. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14453773/>
- KELLY, Roberta M. et STRICK, Peter L., 2000. Rabies as a transneuronal tracer of circuits in the central nervous system. *Journal of Neuroscience Methods*. [en ligne]. 1 novembre 2000. Vol. 103, n° 1, pp. 63-71. DOI 10.1016/s0165-0270(00)00296-x.
- KESSELS, Jocelyn A, RECUENCO, Sergio, NAVARRO-VELA, Ana Maria, DERAY, Raffy, VIGILATO, Marco Antonio Natal, ERTL, Hildegund C.J., DURRHEIM, David N, REES, Helen, NEL, Louis Hendrik, ABELA-RIDDER, Bernadette et BRIGGS, Deborah J., 2016. Pre-exposure rabies prophylaxis : a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*. [en ligne]. 25 novembre 2016. Vol. 95, n° 3, pp. 210- 219C. DOI 10.2471/blt.16.173039.

- KESSELS, Joss, TARANTOLA, Arnaud, SALAHUDDIN, Naseem, BLUMBERG, Lucille et KNOPF, Lea, 2019. Rabies post-exposure prophylaxis : A systematic review on abridged vaccination schedules and the effect of changing administration routes during a single course. *Vaccine*. [en ligne]. 1 octobre 2019. Vol. 37, pp. A107-A117. DOI 10.1016/j.vaccine.2019.01.041.
- KISSI, B., TORDO, Noël et BOURHY, Hervé, 1995. Genetic Polymorphism in the Rabies Virus Nucleoprotein Gene. *Virology*. [en ligne]. 1 juin 1995. Vol. 209, n° 2, pp. 526-537. DOI 10.1006/viro.1995.1285.
- KLINGEN, Yvonne, CONZELMANN, Karl-Klaus et FINKE, Stefan, 2008. Double-Labeled Rabies Virus : Live Tracking of Enveloped Virus Transport. *Journal of Virology*. [en ligne]. 1 janvier 2008. Vol. 82, n° 1, pp. 237-245. DOI 10.1128/jvi.01342-07.
- KNOBEL, Darryn L., HAMPSON, Katie, LEMBO, Tiziana, CLEVELAND, Sarah et DAVIS, Alicia J., 2020. Dog rabies and its control. In : *Elsevier eBooks*. [en ligne]. pp. 567-603.
- KUREISHI, A., 1992. Rabies in China : recommendations for control. [en ligne]. 1992. Disponible à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/261564>
- KUZMIN, Igor Valentinovich, HUGHES, G., AD, Botvinkin, SV, Gribencha et RUPPRECHT, Charles E., 2007. Arctic and Arctic-like rabies viruses : distribution, phylogeny and evolutionary history. *Epidemiology and Infection*. [en ligne]. 29 juin 2007. Vol. 136, n° 4, pp. 509-519. DOI 10.1017/s095026880700903x.
- KUZMIN, I.V., 2014. Chapter One-Basic Facts about Lyssaviruses. In : *Current Laboratory Techniques in Rabies Diagnosis, Research and Prevention*. 1. Amsterdam : Academic Press. pp. 3-21.
- KUZMIN, Ivan V., HUGHES, Gareth, BOTVINKIN, Alexandr D., ORCIARI, Lillian A. et RUPPRECHT, Charles E., 2005. Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the Lyssavirus genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition. *Virus Research*. [en ligne]. 1 juillet 2005. Vol. 111, n° 1, pp. 28-43. DOI 10.1016/j.virusres.2005.03.008.
- LACKAY, Sarah N., KUANG, Yi et FU, Zhen F., 2008. Rabies in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America-small Animal Practice*. [en ligne]. 1 juillet 2008. DOI 10.1016/j.cvsm.2008.03.003.
- LAFON, Monique, LAFAGE, Mireille, MARTINEZ-ARENDTS, A., RAMIREZ, Rafael, VUILLIER, Françoise, CHARRON, Dominique, LOTTEAU, Vincent et SCOTT-ALGARA, Daniel, 1992. Evidence for a viral superantigen in humans. *Nature*. [en ligne]. 1 août 1992. Vol. 358, n° 6386, pp. 507-510. DOI 10.1038/358507a0.
- LAHAYE, Xavier, VIDY, Aurore, POMIER, Carole, OBIANG, Linda, HARPER, Francis, GAUDIN, Yves et BLONDEL, Danielle, 2009a. Functional Characterization of Negri Bodies (NBs) in Rabies Virus-Infected Cells : Evidence that NBs Are Sites of Viral Transcription and Replication. *Journal of Virology*. [en ligne]. 15 août 2009. Vol. 83, n° 16, pp. 7948-7958. DOI 10.1128/jvi.00554-09.
- LAHAYE, Xavier, VIDY, Aurore, POMIER, Carole, OBIANG, Linda, HARPER, Francis, GAUDIN, Yves et BLONDEL, Danielle, 2009b. Functional Characterization of Negri Bodies (NBs) in Rabies Virus-Infected Cells : Evidence that

- NBs Are Sites of Viral Transcription and Replication. *Journal of Virology*. [en ligne]. 15 août 2009. Vol. 83, n° 16, pp. 7948-7958. DOI 10.1128/jvi.00554-09.
- LÉCHENNE, Monique, NAISSENGAR, Kemdongarti, LEPELLETIER, Anthony, ALFAROUKH, Idriss O., BOURHY, Hervé, ZINSSTAG, Jakob et DACHEUX, Laurent, 2016. Validation of a Rapid Rabies Diagnostic Tool for Field Surveillance in Developing Countries. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. [en ligne]. 5 octobre 2016. Vol. 10, n° 10, pp. e0005010. DOI 10.1371/journal.pntd.0005010.
- LENTZ, Thomas L., BURRAGE, Thomas F., SMITH, Abigail M., CRICK, Joan et TIGNOR, Gregory H., 1982a. Is the Acetylcholine Receptor a Rabies Virus Receptor ? *Science*. [en ligne]. 8 janvier 1982. Vol. 215, n° 4529, pp. 182-184. DOI 10.1126/science.7053569.
- LENTZ, Thomas L., BURRAGE, Thomas F., SMITH, Abigail M., CRICK, Joan et TIGNOR, Gregory H., 1982b. Is the Acetylcholine Receptor a Rabies Virus Receptor ? *Science*. [en ligne]. 8 janvier 1982. Vol. 215, n° 4529, pp. 182-184. DOI 10.1126/science.7053569.
- LEUNG, Alexander K. C., DAVIES, Hywel A. et HON, Kam Lun, 2007. Rabies : Epidemiology, pathogenesis, and prophylaxis. *Advances in Therapy*. [en ligne]. 1 novembre 2007. Vol. 24, n° 6, pp. 1340-1347. DOI 10.1007/bf02877781.
- LEWIS, P et LENTZ, T, 2000. Rabies virus entry at the neuromuscular junction in nerve-muscle cocultures. *PubMed*. [en ligne]. 1 mai 2000. DOI 10.1002/(sici)1097-4598(200005)23 : 5.
- LI, Chi Kong, WANG, Yongzhi, LIU, Huiting, ZHANG, Xinghua, BAOLIGE, Dalai, ZHAO, Shihua, HU, Wei et YANG, Yang, 2021. Change in the Single Amino Acid Site 83 in Rabies Virus Glycoprotein Enhances the BBB Permeability and Reduces Viral Pathogenicity. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. [en ligne]. 9 février 2021. Vol. 8. DOI 10.3389/fcell.2020.632957.
- LI, Chi Kong, ZHANG, H. Y., JI, Li-Na, WANG, Xiao, WEN, Yong-Jun, LI, Guangpeng, FU, Zhen F. et YANG, Yang, 2019. Deficient Incorporation of Rabies Virus Glycoprotein into Virions Enhances Virus-Induced Immune Evasion and Viral Pathogenicity. *Viruses*. [en ligne]. 4 mars 2019. Vol. 11, n° 3, pp. 218. DOI 10.3390/v11030218.
- LI, Jianglong, LIU, Qi, LIU, Jun, WU, Xiaohong, LEI, Yixin, LI, Shuang, ZHAO, Danhua, LI, Zhiwei, LUO, Liping, PENG, Sophia, OU, Yen-Chuan, YANG, Hong, JIN, Jing, LI, Yuhua et PENG, Yucai, 2022. An mRNA-based rabies vaccine induces strong protective immune responses in mice and dogs. *Virology Journal*. [en ligne]. 12 novembre 2022. Vol. 19, n° 1. DOI 10.1186/s12985-022-01919-7.
- LU, Xue-Xin, ZHU, Wuyang et WU, Guizhen, 2018. Rabies virus transmission via solid organs or tissue allotransplantation. *Infectious Diseases of Poverty*. [en ligne]. 15 août 2018. Vol. 7, n° 1. DOI 10.1186/s40249-018-0467-7.
- MADHUSUDANA, Shampur Narayan et MANI, Reeta S., 2014. Intradermal vaccination for rabies prophylaxis : conceptualization, evolution, present status and future. *Expert Review of Vaccines*. [en ligne]. 21 mars 2014. Vol. 13, n° 5, pp. 641-655. DOI 10.1586/14760584.2014.901893.

- MADORE, H P et ENGLAND, J.B.A., 1977. Rabies virus protein synthesis in infected BHK-21 cells. *Journal of Virology*. [en ligne]. 1 avril 1977. Vol. 22, n° 1, pp. 102-112. DOI 10.1128/jvi.22.1.102-112.1977.
- MALERCZYK, Claudius, SELHORST, Thomas, TORDO, Noël, MOORE, Susan M. et MÜLLER, Thomas, 2009. Antibodies induced by vaccination with purified chick embryo cell culture vaccine (PCECV) cross-neutralize non-classical bat lyssavirus strains. *Vaccine*. [en ligne]. 1 août 2009. Vol. 27, n° 39, pp. 5320-5325. DOI 10.1016/j.vaccine.2009.06.095.
- MANI, Reeta S., MADHUSUDANA, Shampur Narayan, MAHADEVAN, Anita, REDDY, Vijayalakshmi, BELLUDI, Ashwin Yajaman et SHANKAR, Susarla K., 2014. Utility of real-time Taqman PCR for antemortem and postmortem diagnosis of human rabies. *Journal of Medical Virology*. [en ligne]. 1 octobre 2014. Vol. 86, n° 10, pp. 1804-1812. DOI 10.1002/jmv.23814.
- MARKOTTER, Wanda et COERTSE, Jessica, 2018. Bat lyssaviruses. *Revue Scientifique Et Technique De L Office International Des Epizooties*. [en ligne]. 1 août 2018. Vol. 37, n° 2, pp. 385-400. DOI 10.20506/rst.37.2.2809.
- MARSTON, Denise A., BANYARD, Ashley C., FOOKS, Anthony R., FREULING, Conrad M., FINKE, Stefan, DE LAMBALLERIE, Xavier, MÜLLER, Thomas et FOOKS, Anthony R., 2018. The lyssavirus host-specificity conundrum — rabies virus — the exception not the rule. *Current Opinion in Virology*. [en ligne]. 1 février 2018. Vol. 28, pp. 68-73. DOI 10.1016/j.coviro.2017.11.007.
- MARSTON, Denise A., FOOKS, Anthony R., JOHNSON, N. M., MÜLLER, T., CONZELMANN, Karl-Klaus et TORDO, Noël, 2007. Comparative analysis of the full genome sequence of European bat lyssavirus type 1 and type 2 with other lyssaviruses and evidence for a conserved transcription termination and polyadenylation motif in the G–L 3' non-translated region. *Journal of General Virology*. [en ligne]. 1 avril 2007. Vol. 88, n° 4, pp. 1302-1314. DOI 10.1099/vir.0.82692-0.
- MASCOLA, John R. et FAUCI, Anthony S., 2019. Novel vaccine technologies for the 21st century. *Nature Reviews Immunology*. [en ligne]. 11 novembre 2019. Vol. 20, n° 2, pp. 87-88. DOI 10.1038/s41577-019-0243-3.
- MATSUMOTO, Seiichi, 1962. Electron microscopy of nerve cells infected with street rabies virus. *Virology*. [en ligne]. 1 mai 1962. Vol. 17, n° 1, pp. 198-202. DOI 10.1016/0042-6822(62)90099-5.
- MAVRAKIS, Manos, ISENI, Frédéric, MAZZA, Catherine, SCHOEHN, Guy, EBEL, Christine, GENTZEL, Marc, FRANZ, Thomas et RUIGROK, Rob W.H., 2003. Isolation and Characterisation of the Rabies Virus N°-P Complex Produced in Insect Cells. *Virology*. [en ligne]. 1 janvier 2003. Vol. 305, n° 2, pp. 406-414. DOI 10.1006/viro.2002.1748.
- MEBATSION, Teshome, HELLERSTEIN, Joseph L. et CONZELMANN, Karl-Klaus, 1996. Budding of Rabies Virus Particles in the Absence of the Spike Glycoprotein. *Cell*. [en ligne]. 1 mars 1996. Vol. 84, n° 6, pp. 941-951. DOI 10.1016/s0092-8674(00)81072-7.
- MEBATSION, Teshome, WEILAND, Frank et CONZELMANN, Karl-Klaus, 1999. Matrix Protein of Rabies Virus Is Responsible for the Assembly and Budding of Bullet-Shaped Particles and Interacts with the Transmembrane Spike

- Glycoprotein G. *Journal of Virology*. [en ligne]. 1 janvier 1999. Vol. 73, n° 1, pp. 242-250.  
DOI 10.1128/jvi.73.1.242-250.1999.
- MESLIN, F. X, 1996. Laboratory techniques in rabies. [en ligne]. 1996. Disponible à l'adresse :  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/38286>
- MINDEKEM, Rolande, LÉCHENNE, Monique, OUSSIGUERE, Assandi, KEBKIBA, Bidjeh, MOTO, Daugla Doumagoum, ALFAROUKH, Idriss O., OUEDRAOGO, Laurent, SALIFOU, Sahidou et ZINSSTAG, Jakob, 2017. Cost Description and Comparative Cost Efficiency of Post-Exposure Prophylaxis and Canine Mass Vaccination against Rabies in N'Djamena, Chad. *Frontiers in Veterinary Science*. [en ligne]. 3 avril 2017. Vol. 4.  
DOI 10.3389/fvets.2017.00038.
- MORENO, Javier et BAER, George M., 1980. Experimental Rabies in the Vampire Bat \*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. [en ligne]. 1 mars 1980. Vol. 29, n° 2, pp. 254-259. DOI 10.4269/ajtmh.1980.29.254.
- MOULENAT, Thomas, PETIT, Celine, CASTELLS, Valérie Bosch et HOUILLO, Guy, 2020. Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV, Verorab®) : A Systematic Review of Intradermal Use Between 1985 and 2019. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. [en ligne]. 7 mars 2020. Vol. 5, n° 1, pp. 40. DOI 10.3390/tropicalmed5010040.
- MÜLLER, F T et FREULING, Conrad M., 2018. Rabies control in Europe : an overview of past, current and future strategies. *Revue Scientifique Et Technique De L'Office International Des Epizooties*. [en ligne]. 1 août 2018. Vol. 37, n° 2, pp. 409-419. DOI 10.20506/rst.37.2.2811.
- MÜLLER, Thomas et FREULING, Conrad M., 2020. Rabies in terrestrial animals. In : *Elsevier eBooks*. [en ligne]. pp. 195-230.
- MÜLLER, Thomas, FREULING, Conrad M., WYSOCKI, Patrick, M, Roumiantzeff, FRENEY, Jean, METTENLEITER, Thomas C. et VOS, Adriaan, 2015. Terrestrial rabies control in the European Union : Historical achievements and challenges ahead. *Veterinary Journal*. [en ligne]. 1 janvier 2015. Vol. 203, n° 1, pp. 10-17.  
DOI 10.1016/j.tvjl.2014.10.026.
- MURPHY, F A, HARISSON, A. K, WINN, W. C et BAUER, S. P., 1973. Comparative pathogenesis of rabies and rabies-like viruses : infection of the central nervous system and centrifugal spread of virus to peripheral tissues. *PubMed*. [en ligne]. 1 juillet 1973. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4580585/>
- MURPHY, F.V., 1985. The pathogenesis and pathology of rabies virus infection. *Annales de l'Institut Pasteur / Virologie*. [en ligne]. 1 octobre 1985. Vol. 136, n° 4, pp. 373-386. DOI 10.1016/s0769-2617(85)80129-5.
- MWATONDO, Athman, RAHMAN-SHEPHERD, Afifah, HOLLMANN, Lara, CHIOSSI, Scott, MAINA, Josphat, KURUP, Karishma Krishna, HASSAN, Osama Ahmed, COATES, Beatrice, KHAN, Mishal S, SPENCER, Julia, MUTONO, Nyamai, THUMBI, Samuel M, MUTURI, Matthew, MUTUNGA, Mumbua, ARRUDA, Liã Bárbara, AKHBARI, Melika, ETTEHAD, Dena, NTOUMI, Francine, SCOTT, Terence P, NEL, Louis H, ELLIS-IVERSEN, Johanne, SÖNKSEN, Ute Wolff, ONYANGO, Diana, ISMAIL, Zuleka, SIMACHEW, Keadu, WOLKING, David J., KAZWALA, Rudovick, SIJALI, Zikankuba, BETT, Bernard, HEYMANN, David, KOCK, Richard, ZUMLA,

- Alimuddin et DAR, Osman, 2023. A global analysis of One Health Networks and the proliferation of One Health collaborations. *The Lancet*. [en ligne]. 1 février 2023. Vol. 401, n° 10376, pp. 605-616. DOI 10.1016/s0140-6736(22)01596-3.
- NAITO, Shigetaka et MATSUMOTO, Seiichi, 1978. Identification of cellular actin within the rabies virus. *Virology*. [en ligne]. 1 novembre 1978. DOI 10.1016/0042-6822(78)90363-x.
- NIEZGODA, BRIGGS, SHADDOCK et RUPPRECHT, 1998. Viral excretion in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*) inoculated with a raccoon rabies isolate. *PubMed*. [en ligne]. décembre 1998. [Consulté le 22 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9858418/>
- NIKOLIC, Jovan et BLONDEL, Danielle, 2017. Le virus de la rage induit la formation de granules de stress en contact étroit avec les usines virales. *M S-medicine Sciences*. [en ligne]. 1 novembre 2017. DOI 10.1051/medsci/20173311002.
- NIKOLIC, Jovan, CIVAS, Ahmet, LAMA, Zoé, LAGAUDIÈRE-GESBERT, Cécile et BLONDEL, Danielle, 2016. Rabies Virus Infection Induces the Formation of Stress Granules Closely Connected to the Viral Factories. *PLOS Pathogens*. [en ligne]. 17 octobre 2016. Vol. 12, n° 10, pp. e1005942. DOI 10.1371/journal.ppat.1005942.
- NOAH, Donald L., DRENZEK, Cherie, SMITH, Jean B., KREBS, John R., ORCIARI, Lillian A., SHADDOCK, John H., SANDERLIN, Dane W., WHITFIELD, Sylvia G., FEKADU, Makonnen, OLSON, James M., RUPPRECHT, Charles E. et CHILDS, James E., 1998. Epidemiology of Human Rabies in the United States, 1980 to 1996. *Annals of Internal Medicine*. [en ligne]. 1 juin 1998. Vol. 128, n° 11, pp. 922. DOI 10.7326/0003-4819-128-11-199806010-00012.
- NOKIREKI, Tiina, TAMMIRANTA, Niina, KOKKONEN, Ulla-Maija, KANTALA, Tuija et GADD, Tuija, 2018. Tentative novel lyssavirus in a bat in Finland. *Transboundary and Emerging Diseases*. [en ligne]. 15 février 2018. Vol. 65, n° 3, pp. 593-596. DOI 10.1111/tbed.12833.
- OMS Principaux repères de l'OMS sur la rage, 2023. [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rabies>
- PAI, Deepika, KAMATH, Abhay Taranath, PANDURANGA, Kottala, KAMATH, Ramchandra, CHAKRAVARTHY, Kalyana, NAYAK, Rashmi, CHITRA, K. et KUMAR, Saurabh, 2018. Survey of knowledge of school children towards the prevalence, severity, management of maxillofacial injuries, and rescue skills in the event of a dog bite. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. [en ligne]. 1 janvier 2018. DOI 10.4103/jisppd.jisppd\_1110\_17.
- PÉPIN, Michel, BLANCOU, J, M.F.A. AUBERT, JOSIANE AMBERT et MARIE-JOSÉ BARRAT, 1984. RAGE EXPÉRIMENTALE DES BOVINS : SENSIBILITÉ, SYMPTÔMES, RÉACTIONS IMMUNITAIRES HUMORALES, LÉSIONS ET EXCRÉTION DU VIRUS. *HAL science*. 1984.
- PERRIN, Pierre, THIBODEAU, Lise et SUREAU, Pierre, 1985. Rabies immunosome (subunit vaccine) structure and immunogenicity. Pre- and post-exposure protection studies. *Vaccine*. [en ligne]. 1 septembre 1985. Vol. 3, n° 4, pp. 325-332. DOI 10.1016/s0264-410x(85)90224-5.

- PICCINOTTI, Silvia et WHELAN, Sean P. J., 2016. Rabies Internalizes into Primary Peripheral Neurons via Clathrin Coated Pits and Requires Fusion at the Cell Body. *PLOS Pathogens*. [en ligne]. 27 juillet 2016. Vol. 12, n° 7, pp. e1005753. DOI 10.1371/journal.ppat.1005753.
- PREUSS, Mirjam A. R., FABER, Marie-Luise, TAN, Gene S., BETTE, Michael, DIETZSCHOLD, Bernhard, WEIHE, Eberhard et SCHNELL, Matthias J., 2009. Intravenous Inoculation of a Bat-Associated Rabies Virus Causes Lethal Encephalopathy in Mice through Invasion of the Brain via Neurosecretory Hypothalamic Fibers. *PLOS Pathogens*. [en ligne]. 19 juin 2009. Vol. 5, n° 6, pp. e1000485. DOI 10.1371/journal.ppat.1000485.
- Rabies virus : Properties, life cycle, pathogenesis, diseases and diagnosis, [sans date]. *One Biology Notes*. [en ligne]. [Consulté le 22 novembre 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.onlinebiologynotes.com/rabies-virus-properties-life-cycle-pathogenesis-diseases-and-diagnosis/>
- ROBARDET, Emmanuelle, PICARD-MEYER, Evelyne, ANDRIEU, Sandrine, SERVAT, Alexandre et CLIQUET, Florence, 2011. International interlaboratory trials on rabies diagnosis : An overview of results and variation in reference diagnosis techniques (fluorescent antibody test, rabies tissue culture infection test, mouse inoculation test) and molecular biology techniques. *Journal of Virological Methods*. [en ligne]. 1 octobre 2011. Vol. 177, n° 1, pp. 15-25. DOI 10.1016/j.jviromet.2011.06.004.
- RUPPRECHT, Charles E., BAGHI, H Bannazadeh, DEL RIO VILAS, Victor J., GIBSON, Andrew, LOHR, Frank, MESLIN, F. X., SEETAHAL, Janine F.R., SHERVELL, Kate et GAMBLE, L., 2018. Historical, current and expected future occurrence of rabies in enzootic regions. *Revue Scientifique Et Technique De L Office International Des Epizooties*. [en ligne]. 1 août 2018. Vol. 37, n° 2, pp. 729-739. DOI 10.20506/rst.37.2.2836.
- RUPPRECHT, Charles E., KUZMIN, Ivan V., YALE, Gowri, NAGARAJAN, Thirumeni et MESLIN, François-Xavier, 2019. Priorities in applied research to ensure programmatic success in the global elimination of canine rabies. *Vaccine*. [en ligne]. 1 octobre 2019. Vol. 37, pp. A77-A84. DOI 10.1016/j.vaccine.2019.01.015.
- SCHNEIDER, Maria Paula Cruz, ROMIJN, Phyllis Catharina, UIEDA, Wilson, TAMAYO, Hugo, DE FÁTIMA TEIXEIRA DA SILVA, Daniela, BELOTTO, Albino, DA SILVA, Jarbas Barbosa et LEANES, Luis Fernando, 2009. Rabies transmitted by vampire bats to humans : an emerging zoonotic disease in Latin America ? *Revista panamericana de salud pública (Impresa)*. [en ligne]. 1 mars 2009. Vol. 25, n° 3. DOI 10.1590/s1020-49892009000300010.
- SCHNELL, Matthias J., MCGETTIGAN, James P., WIRBLICH, Christoph et PAPANERI, Amy B., 2009. The cell biology of rabies virus : using stealth to reach the brain. *Nature Reviews Microbiology*. [en ligne]. 30 novembre 2009. Vol. 8, n° 1, pp. 51-61. DOI 10.1038/nrmicro2260.
- SELLERS, T. F., 1923. STATUS OF RABIES IN THE UNITED STATES IN 1921. *American journal of public health*. [en ligne]. 1 septembre 1923. Vol. 13, n° 9, pp. 742-747. DOI 10.2105/ajph.13.9.742.
- SERVAT, Alexandre, PICARD-MEYER, Evelyne, ROBARDET, Emmanuelle, MUZNIECE, Zita, MUST, Kylli et CLIQUET, Florence, 2012. Evaluation of a rapid immunochromatographic diagnostic test for the detection of

- rabies from brain material of European mammals. *Biologicals*. [en ligne]. 1 janvier 2012. Vol. 40, n° 1, pp. 61-66. DOI 10.1016/j.biologicals.2011.12.011.
- SHI, Chenjuan, SUN, Peilu, YANG, Pan, LIU, Lele, TIAN, Li, LIU, Wenkai, WANG, Min, ZHENG, Xuexing et ZHENG, Wenwen, 2022. Research progress on neutralizing epitopes and antibodies for the Rabies virus. *Infectious Medicine*. [en ligne]. 1 décembre 2022. Vol. 1, n° 4, pp. 262-271. DOI 10.1016/j.imj.2022.09.003.
- SHIPLEY, Rebecca J., WRIGHT, Edward L., SELDEN, David, WU, Guanghui, AEGERTER, J.N., FOOKS, Anthony R. et BANYARD, Ashley C., 2019. Bats and Viruses : Emergence of Novel Lyssaviruses and Association of Bats with Viral Zoonoses in the EU. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. [en ligne]. 7 février 2019. Vol. 4, n° 1, pp. 31. DOI 10.3390/tropicalmed4010031.
- SINGH, Rajendra, SINGH, Karam B., CHERIAN, Susan, SAMINATHAN, Mani, KAPOOR, Sanjay, REDDY, G.B. Manjunatha, PANDA, Shibani et DHAMA, Kuldeep, 2017. Rabies – epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control : a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*. [en ligne]. 1 janvier 2017. Vol. 37, n° 1, pp. 212-251. DOI 10.1080/01652176.2017.1343516.
- SINGH, SK et RUZEK, D, 2013. *Neuroviral Infections*. [en ligne]. 1.
- SLATE, Dennis, RUPPRECHT, Charles E., ROONEY, Jane, DONOVAN, Dennis M., LEIN, Donald H. et CHIPMAN, Richard B., 2005. Status of oral rabies vaccination in wild carnivores in the United States. *Virus Research*. [en ligne]. 1 juillet 2005. Vol. 111, n° 1, pp. 68-76. DOI 10.1016/j.virusres.2005.03.012.
- SORIA BALTAZAR, R., ARTOIS, M., & BLANCOU, J., 1992. [Experimental infection of sheep with a rabies virus of canine origin : study of the pathogenicity for that species]. *PubMed*. [en ligne]. 1 septembre 1992. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1472729/>
- SOULEBOT, J. P., BRUN, A., CHAPPUIS, G., GUILLEMIN, F., PETERMANN, H. G., PRECAUSTA, P., & TERRE, J, 1981. Experimental rabies in cats : immune response and persistence of immunity. *PubMed*. [en ligne]. 1 juillet 1981. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7261592/>
- STEIN, L. T., RECH, Raquel R., HARRISON, Louis B. et BROWN, C. M., 2010. Immunohistochemical Study of Rabies Virus Within the Central Nervous System of Domestic and Wildlife Species. *Veterinary Pathology*. [en ligne]. 18 mai 2010. Vol. 47, n° 4, pp. 630-633. DOI 10.1177/0300985810370013.
- SUNTHARASAMAI, Pravan, WARRELL, David A., LOOAREESUWAN, Sornchai, WARRELL, M. J., VIRAVAN, Chaisin, SUPANARANOND, Wichai, CHANTHAVANICH, Pornthep, SUPAPOCHANA, Achara, TEPSUMETHANON, Weera et POURADIER-DUTEIL, X., 1986. NEW PURIFIED VERO-CELL VACCINE PREVENTS RABIES IN PATIENTS BITTEN BY RABID ANIMALS. *The Lancet*. [en ligne]. 1 juillet 1986. Vol. 328, n° 8499, pp. 129-131. DOI 10.1016/s0140-6736(86)91946-x.
- SUPERTI, Fabiana, SEGANTI, Lucilla, TSIANG, Henri et ORSI, Nicola, 1984. Role of phospholipids in rhabdovirus attachment to CER cells. *Archives of Virology*. [en ligne]. 1 septembre 1984. Vol. 81, n° 3-4, pp. 321-328. DOI 10.1007/bf01310002.

- SURAWEERA, Wilson, MORRIS, Shaun K., KUMAR, Rajesh, WARRELL, David A., WARRELL, Mary J. et JHA, Prabhat, 2012. Deaths from Symptomatically Identifiable Furious Rabies in India : A Nationally Representative Mortality Survey. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. [en ligne]. 4 octobre 2012. Vol. 6, n° 10, pp. e1847. DOI 10.1371/journal.pntd.0001847.
- TARANTOLA, Arnaud, BLANCHI, Sophie, CAPPELLE, Julien, LY, Sowath, CHAN, Malen, IN, Sotheary, PENG, Yiksing, HING, Chanthy, TAING, Chun Navy, LY, Sovann, BOURHY, Hervé, BUCHY, Philippe, DUSSART, Philippe et MARY, Jean-Yves, 2017. Rabies Postexposure Prophylaxis Noncompletion After Dog Bites : Estimating the Unseen to Meet the Needs of the Underserved. *American Journal of Epidemiology*. [en ligne]. 23 août 2017. Vol. 187, n° 2, pp. 306-315. DOI 10.1093/aje/kwx234.
- TARANTOLA, Arnaud, LY, Sowath, CHAN, Malen, IN, Sotheary, PENG, Yiksing, HING, Chanthy, TAING, Chun Navy, PHOEN, Chandara, LY, Sovann, CAUCHEMEZ, Simon, BUCHY, Philippe, DUSSART, Philippe, BOURHY, Hervé et MARY, Jean-Yves, 2019. Intradermal rabies post-exposure prophylaxis can be abridged with no measurable impact on clinical outcome in Cambodia, 2003–2014. *Vaccine*. [en ligne]. 1 octobre 2019. Vol. 37, pp. A118-A127. DOI 10.1016/j.vaccine.2018.10.054.
- TARIQ, W. U. Z., SHAFI, M S, JAMAL, Sameerah et AHMAD, Muhammad, 1991. Rabies in man handling infected calf. *The Lancet*. [en ligne]. 1 mai 1991. Vol. 337, n° 8751, pp. 1224. DOI 10.1016/0140-6736(91)92895-9.
- THOULOZE, Maria-Isabel, LAFAGE, Mireille, SCHACHNER, Melitta, HARTMANN, Ursula, CREMER, Harold et LAFON, Monique, 1998. The Neural Cell Adhesion Molecule Is a Receptor for Rabies Virus. *Journal of Virology*. [en ligne]. 1 septembre 1998. Vol. 72, n° 9, pp. 7181-7190. DOI 10.1128/jvi.72.9.7181-7190.1998.
- TORDO, Noël, POCH, Olivier, ERMINE, Alain et KEITH, Gérard, 1986. Primary structure of leader RNA and nucleoprotein genes of the rabies genome : segmented homology with VSV. *Nucleic Acids Research*. [en ligne]. 1 janvier 1986. Vol. 14, n° 6, pp. 2671-2683. DOI 10.1093/nar/14.6.2671.
- TORDO, Noël, POCH, Olivier, ERMINE, Alain, KEITH, Gérard et ROUGEON, François, 1986. Walking along the rabies genome : is the large G-L intergenic region a remnant gene ? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. [en ligne]. 1 juin 1986. Vol. 83, n° 11, pp. 3914-3918. DOI 10.1073/pnas.83.11.3914.
- Transmission and pathogenesis | Rabies - Bulletin - Europe, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 12 février 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/transmission-and-pathogenesis>
- TSIANG, Henri, 1979. EVIDENCE FOR AN INTRAAXONAL TRANSPORT OF FIXED AND STREET RABIES VIRUS. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. [en ligne]. 1 mai 1979. Vol. 38, n° 3, pp. 286-296. DOI 10.1097/00005072-197905000-00008.
- TUFFEREAU, Christine, SCHMIDT, Klaus M., LANGEVIN, Christelle, LAFAY, Florence, DECHANT, Georg et KOLTZENBURG, Martin, 2007. The Rabies Virus Glycoprotein Receptor p75<sup>NTR</sup> Is Not Essential for Rabies Virus Infection. *Journal of Virology*. [en ligne]. 15 décembre 2007. Vol. 81, n° 24, pp. 13622-13630. DOI 10.1128/jvi.02368-06.

- UGOLINI, Gabriella, 2011. Rabies Virus as a Transneuronal Tracer of Neuronal Connections. In : *Advances in Virus Research*. [en ligne]. Elsevier BV. pp. 165-202.
- VELANDIA-ROMERO, Myriam L., CASTELLANOS, Jaime E. et DE SOUSA, Damião Pergentino, 2013. In vivo differential susceptibility of sensory neurons to rabies virus infection. *Journal of NeuroVirology*. [en ligne]. 1 août 2013. Vol. 19, n° 4, pp. 367-375. DOI 10.1007/s13365-013-0179-5.
- VIGILATO, Marco Antonio Natal, MOLINA-FLORES, B., DEL RIO VILAS, Victor J., POMPEI, J. et COSIVI, Ottorino, 2018. Canine rabies elimination : governance principles. *Revue Scientifique Et Technique De L Office International Des Epizooties*. [en ligne]. 1 août 2018. Vol. 37, n° 2, pp. 707-709. DOI 10.20506/rst.37.2.2859.
- VOS, Ad, KRETZSCHMAR, Antje, ORTMANN, Steffen, LOJKIĆ, Ivana, HABLA, Christiane, MÜLLER, Thomas, KAISER, Christian M., HUNDT, Boris et SCHUSTER, Peter, 2013. Oral Vaccination of Captive Small Indian Mongoose (*Herpestes auropunctatus*) against Rabies. *Journal of Wildlife Diseases*. [en ligne]. 1 octobre 2013. Vol. 49, n° 4, pp. 1033-1036. DOI 10.7589/2013-02-035.
- WALLACE, Ryan M. et BLANTON, Jesse D., 2020. Epidemiology. In : *Elsevier eBooks*. [en ligne]. pp. 103-142.
- WALLERSTEIN, Claire, 1999. Rabies cases increase in the Philippines. *BMJ*. [en ligne]. 15 mai 1999. Vol. 318, n° 7194, pp. 1306. DOI 10.1136/bmj.318.7194.1306.
- WANG, Jin-Liang, WANG, Zilong, LIU, Renqiang, SHUAI, Lei, WANG, Xinxin, LUO, Jie, WANG, Chong, CHEN, Weiye, WANG, Xijun, GE, Jinying, HE, Xijun, WEN, Zhiyuan et BU, Zhigao, 2018. Metabotropic glutamate receptor subtype 2 is a cellular receptor for rabies virus. *PLOS Pathogens*. [en ligne]. 20 juillet 2018. Vol. 14, n° 7, pp. e1007189. DOI 10.1371/journal.ppat.1007189.
- WANG, Shiyuan, SUN, Jinfang, LIU, Pei, LUO, Li, LI, Jingxin, ZHU, Fengcai, SHEN, Xu-Xiang et MENG, Fan-Yue, 2022. Immunogenicity and safety of human diploid cell vaccine (HDCV) vs. purified Vero cell vaccine (PVRV) vs. purified chick embryo cell vaccine (PCECV) used in post-exposure prophylaxis : a systematic review and meta-analysis. *Meta-Analysis*. [en ligne]. 31 janvier 2022. Vol. 18, n° 1. DOI 10.1080/21645515.2022.2027714.
- WARRELL, David A., 1976. The clinical picture of rabies in man. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. [en ligne]. 1 janvier 1976. Vol. 70, n° 3, pp. 188-195. DOI 10.1016/0035-9203(76)90037-7.
- WARRELL, David A., DAVIDSON, N M, POPE, H M, BAILIE, W. E., LAWRIE, J. H., ORMEROD, L D, KERTESZ, A et LEWIS, Philip, 1976. Pathophysiologic studies in human rabies. *The American Journal of Medicine*. [en ligne]. 1 février 1976. Vol. 60, n° 2, pp. 180-190. DOI 10.1016/0002-9343(76)90427-7.
- WARRELL, Mary J., WARRELL, David A. et TARANTOLA, Arnaud, 2017. The Imperative of Palliation in the Management of Rabies Encephalomyelitis. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. [en ligne]. 4 octobre 2017. Vol. 2, n° 4, pp. 52. DOI 10.3390/tropicalmed2040052.
- WARRILOW, David, SMITH, Ina, HARROWER, Bruce et SMITH, Greg, 2002. Sequence Analysis of an Isolate from a Fatal Human Infection of Australian Bat Lyssavirus. *Virology*. [en ligne]. 1 mai 2002. Vol. 297, n° 1, pp. 109-119. DOI 10.1006/viro.2002.1417.

- WELCH, Ryan P., ANDERSON, Brian D. O. et LITWIN, Christine M., 2009. An evaluation of two commercially available ELISAs and one in-house reference laboratory ELISA for the determination of human anti-rabies virus antibodies. *Journal of Medical Microbiology*. [en ligne]. 1 juin 2009. Vol. 58, n° 6, pp. 806-810. DOI 10.1099/jmm.0.006064-0.
- WILDE, Henry, CHUTIVONGSE, Supawat, TEPSUMETHANON, Weera, CHOOMKASIEN, Pravit, POLSUWAN, Chaiyaporn et LUMBERTDACHA, Boonlert, 1991. Rabies in Thailand : 1990. *Clinical Infectious Diseases*. [en ligne]. 1 juillet 1991. Vol. 13, n° 4, pp. 644-652. DOI 10.1093/clinids/13.4.644.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019. Driving progress towards rabies elimination : new WHO recommendations on human rabies immunization and results of Gavi's learning agenda on rabies and 2nd international meeting of the Pan-African Rabies Control Network (PARACON) : meeting report, 12-14 September 2018, Johannesburg, South Africa. [en ligne]. 2019. Disponible à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/279495>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION : WHO, 2019. FAO, OIE, and WHO launch a guide for countries on taking a One Health approach to addressing zoonotic diseases. *OMSA*. [en ligne]. 11 mars 2019. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/news/item/11-03-2019-fao-oie-and-who-launch-a-guide-for-countries-on-taking-a-one-health-approach-to-addressing-zoonotic-diseases>
- WUNNER, William H. et CONZELMANN, Karl-Klaus, 2020. Rabies virus. In : *Elsevier eBooks*. [en ligne]. pp. 43-81.
- WUNNER, William H. et JACKSON, Alan C., 2010. *Rabies : Scientific Basis of the Disease and Its Management*. . Academic Press.
- XU, Gelin, WEBER, Patrick, HU, Qiaoling, XUE, Honggang, AUDRY, L, LI, Chengping, WU, Jie et BOURHY, Hervé, 2007. A simple sandwich ELISA (WELYSSA) for the detection of lyssavirus nucleocapsid in rabies suspected specimens using mouse monoclonal antibodies. *Biologicals*. [en ligne]. 1 octobre 2007. Vol. 35, n° 4, pp. 297-302. DOI 10.1016/j.biologicals.2006.10.002.
- YOUNG, C. C. et SELLERS, T. F., 1927. LABORATORY. *American Journal of Public Health*. [en ligne]. 1 octobre 1927. Vol. 17, n° 10, pp. 1080-1081. DOI 10.2105/ajph.17.10.1080.
- ZHANG, Guoqing, WANG, Hualei, MAHMOOD, Fazal et FU, Zhen F., 2013. Rabies virus glycoprotein is an important determinant for the induction of innate immune responses and the pathogenic mechanisms. *Veterinary Microbiology*. [en ligne]. 1 mars 2013. Vol. 162, n° 2-4, pp. 601-613. DOI 10.1016/j.vetmic.2012.11.031.