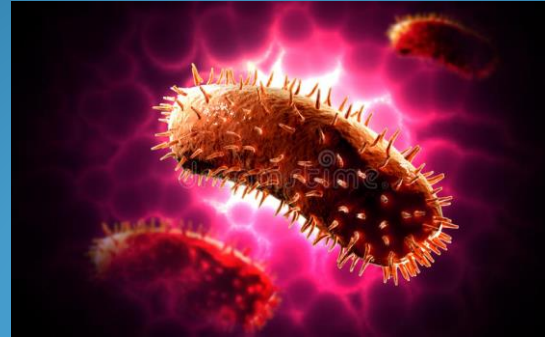


# LA RAGE

Cours A5 ZOUYED. I



## DÉFINITION

- maladie infectieuse, virulente, inoculable en général par **morsure**
- **maladie commune** à l'Homme et à la plupart des mammifères
- due à un **rhabdovirus neurotrope** : le virus rabique.

Sur le plan clinique,

- après une **longue période d'incubation**
- **une encéphalomyélite mortelle en règle générale** accompagnée, le plus souvent, de signes d'excitation, d'agressivité ou de paralysies.
- Sur le plan histologique, la signature de l'infection rabique est constituée par la présence d'inclusions cytoplasmiques acidophiles dans certaines cellules nerveuses : **les corps de Negri.**

L'une des maladies les plus anciennes  
Louis PASTEUR 1885 / 1<sup>er</sup> VACCIN  
Vaccin élaboré sur tissu nerveux de lapin



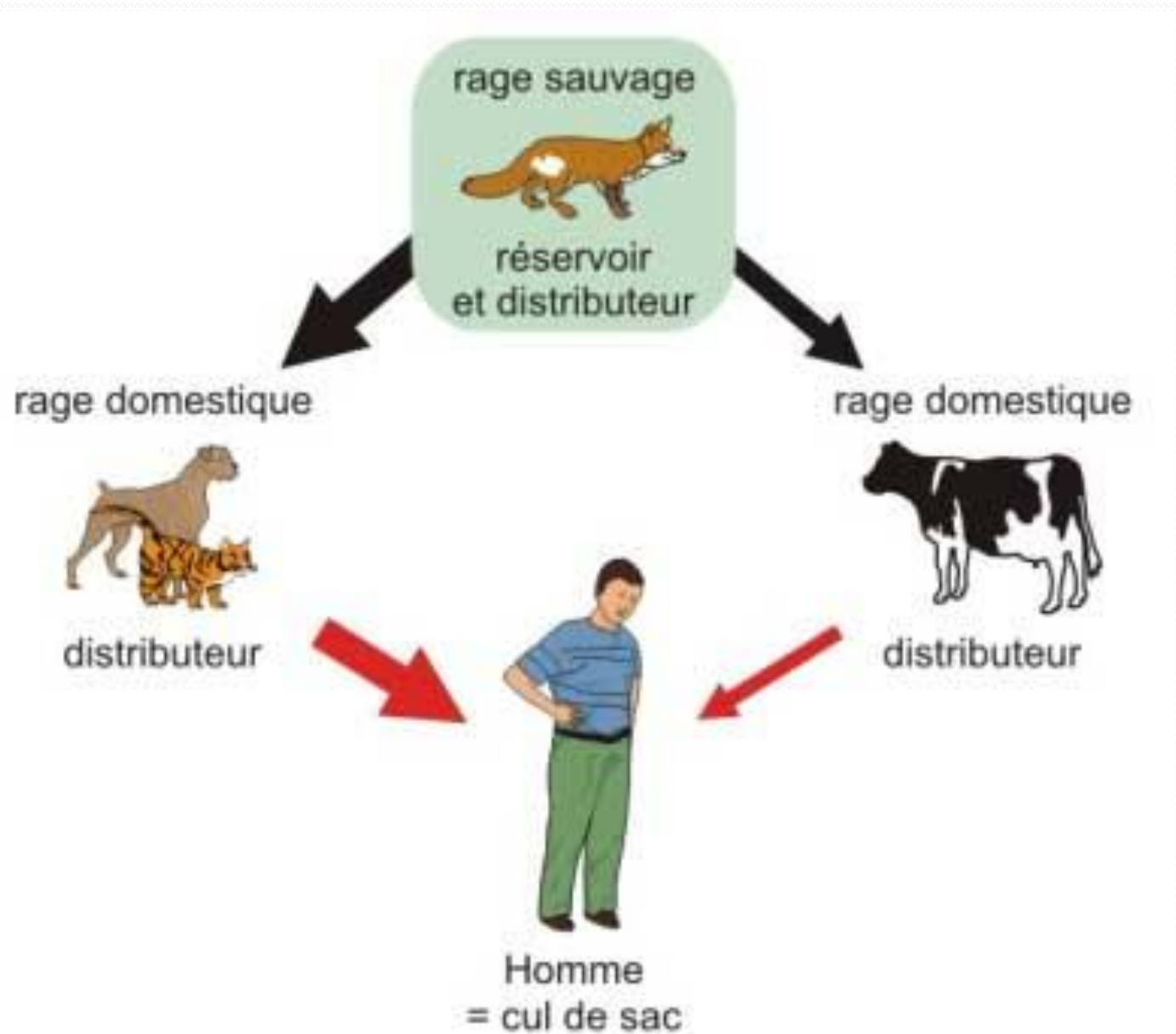
# Importance

- Zoonose virale largement répartie dans le monde
- Rage humaine déclarée est toujours mortelle
- 55.000 décès/an (1 personne chaque 10 mn) dont 95% en Afrique et en Asie: Afrique du Nord: plusieurs centaines de décès /an
- 15 millions de personnes / an sont traités après exposition
- Par la vaccination la rage peut être entièrement évité
- L'éradication totale de la rage est possible



# ESPÈCES AFFECTÉES

Tous les mammifères, domestiques ou sauvages, et l'Homme sont réceptifs au virus rabique et peuvent être infectés



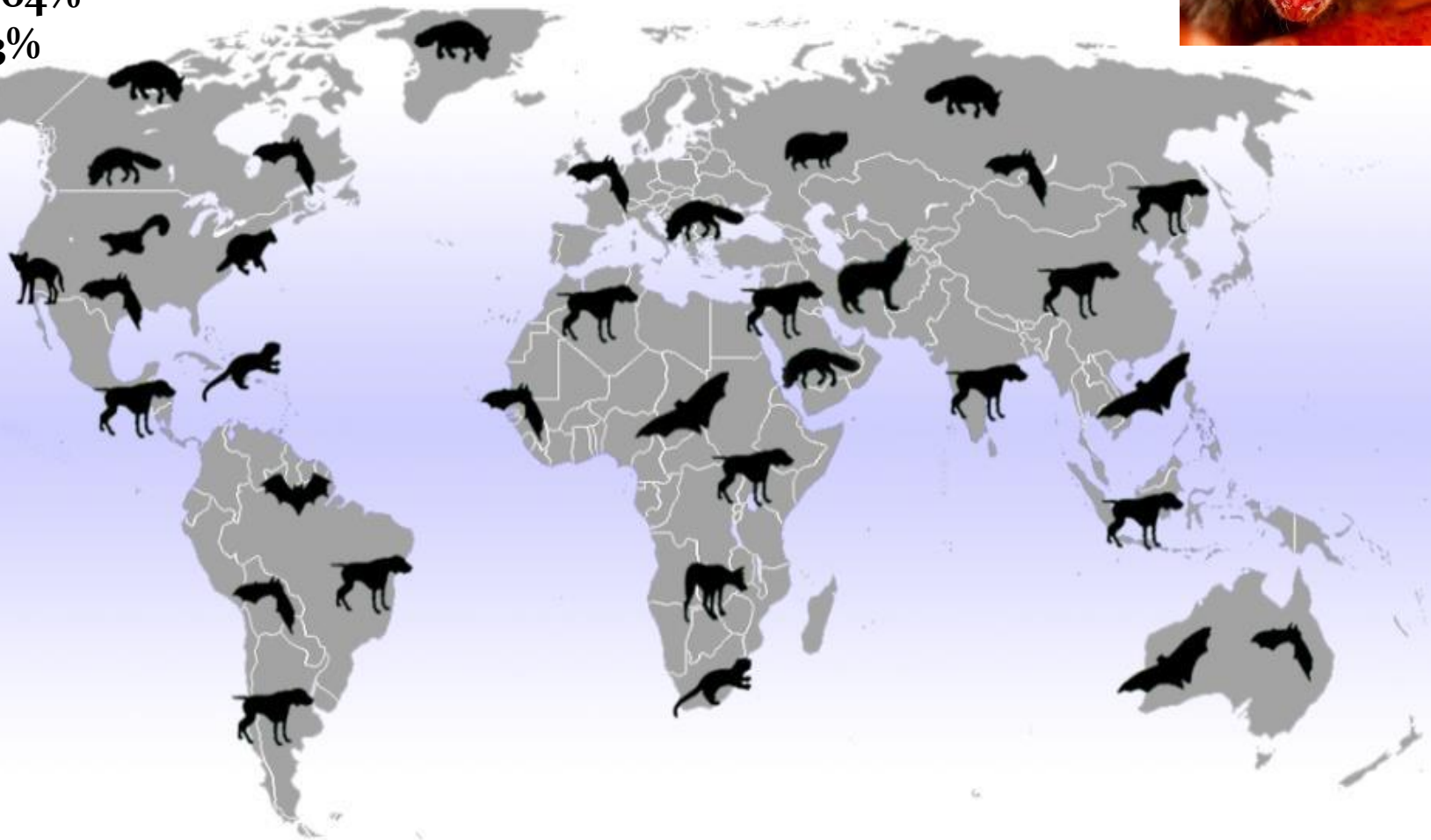
# RÉSERVOIRS



**Algérie:**

**Chien: 64%**

**Chat: 23%**



chien   
renard   
loup 

chauve-souris  
frugivore   
chauve-souris  
insectivore   
chauve-souris  
hématoophage 

renard  
arctique   
chien  
viverin   
chacal 

coyote   
raton laveur   
mangouste 

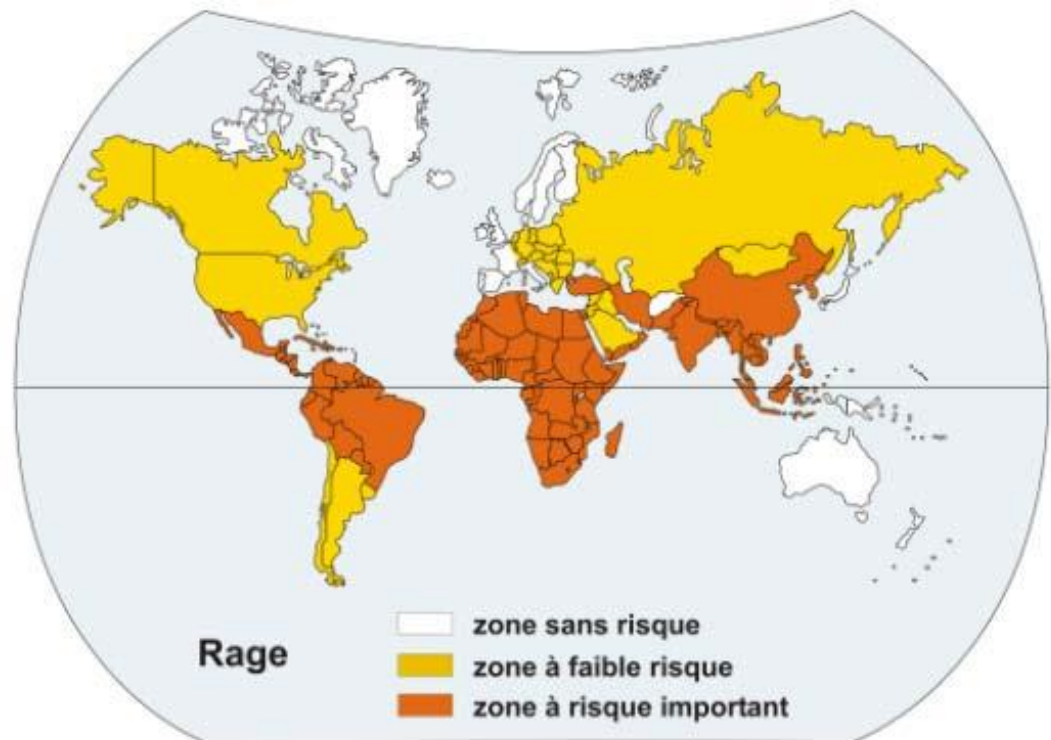
mouffette 

# DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE

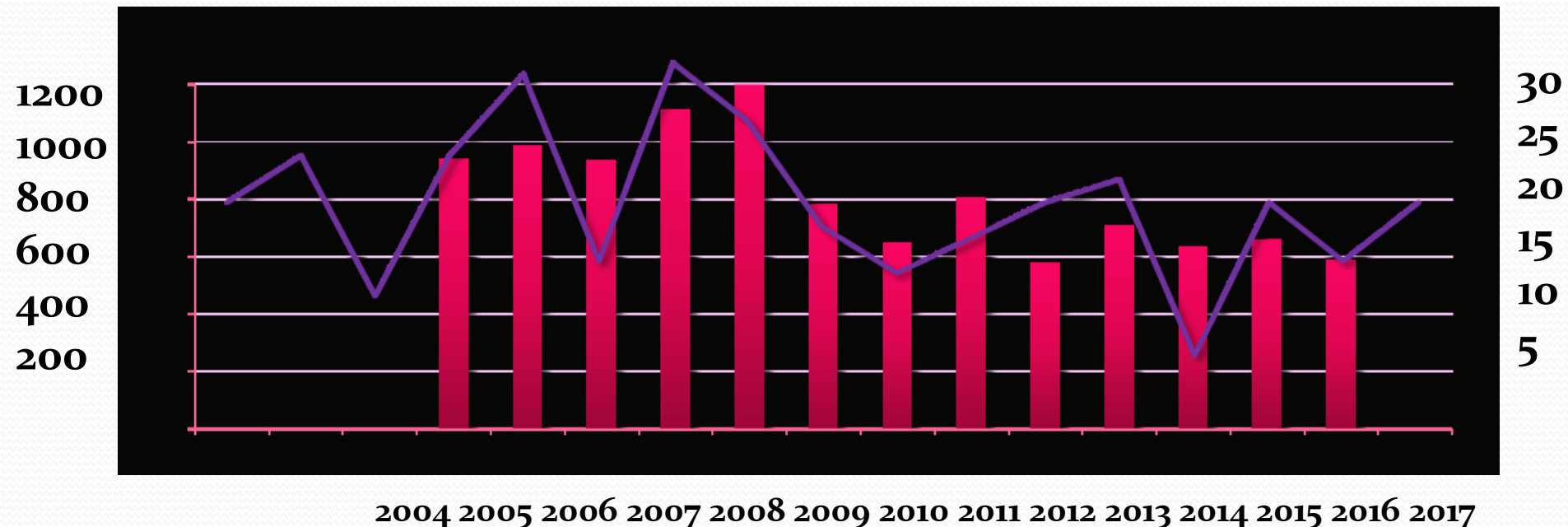
La rage sévit de façon **enzootique**, avec une **intensité variée** sur tous les continents et dans la plupart des pays.

Rares sont les pays indemnes de manière régulière. Exemples : Grande-Bretagne, Suède, Japon, Taïwan...

Pour la distribution géographique en Europe,  
La rage vulpine a refait son apparition dans l'Est de l'Italie du Nord, en provenance de la Slovénie et dans le nord de la Grèce.



# Évolution annuelle des cas de rage signalés en Algérie de 2001 à 2017



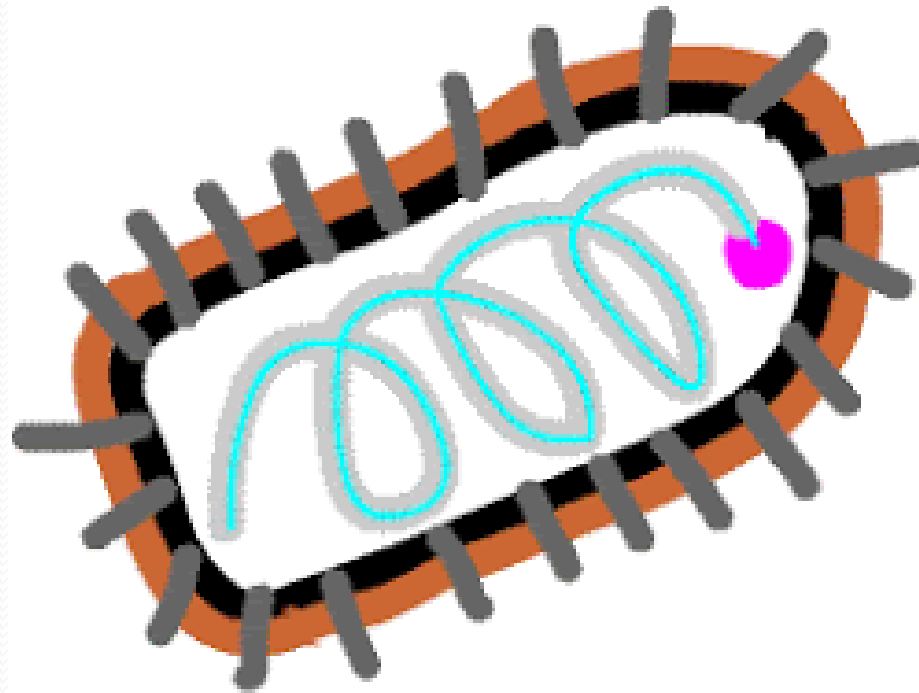
- Cas de rage animale
- Cas de rage humaine



# Carte d'identité des *Rhabdoviridae*

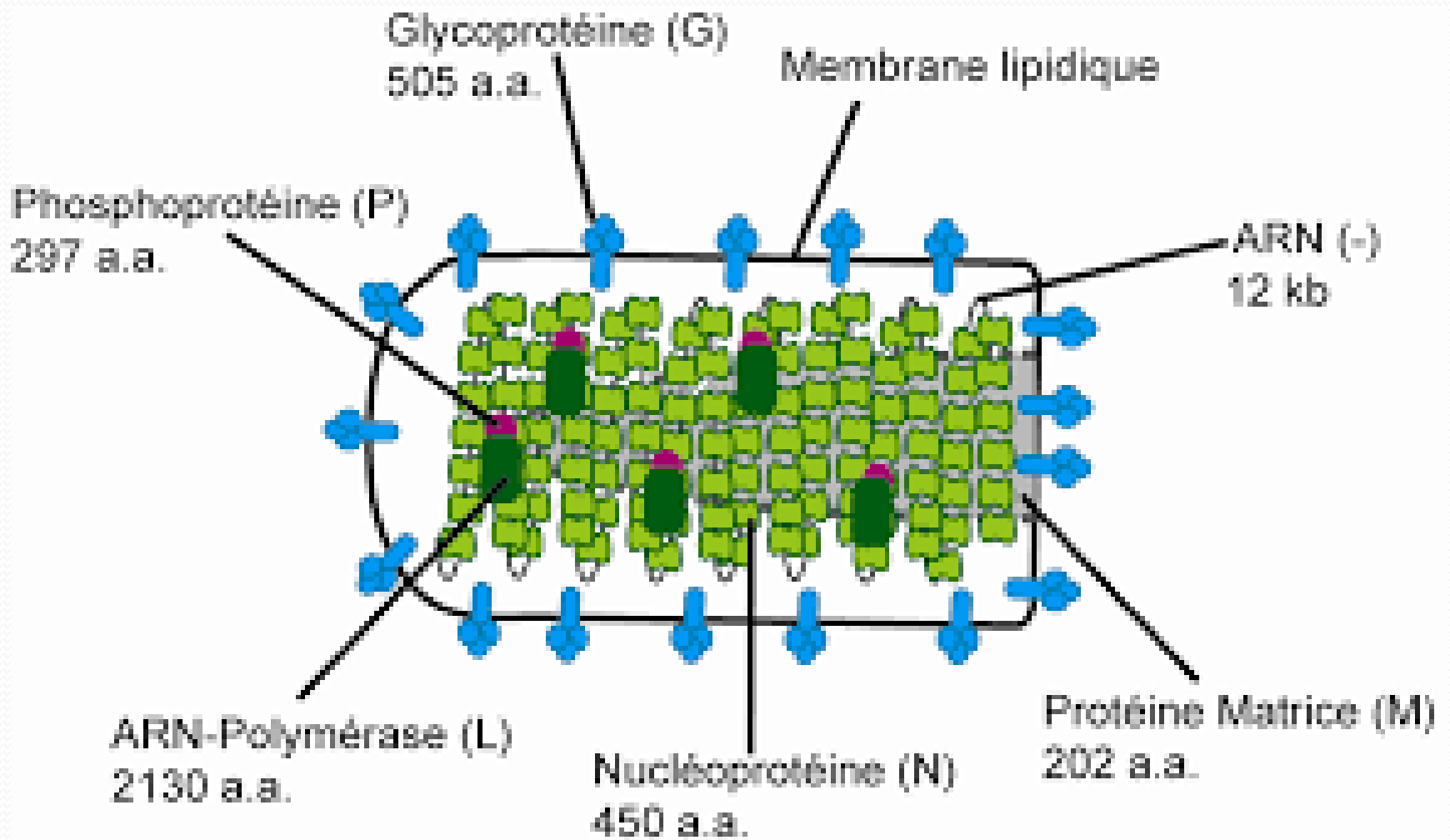
- Forme **allongée** (obus)
  - 1 extrémité plate
  - 1 extrémité arrondie
- **Enveloppe** + spicules (trimères de glycoprotéine G)
  - Anticorps neutralisants
- **Capside** tubulaire à symétrie hélicoïdale
- **ARN** monocaténaire non segmenté, polarité (-), 12kb
- Multiplication cytoplasmique
- **Rage** : Genre *Lyssavirus*, **7 génotypes**





- brin ARN (-)
- protéines de nucléocapside
- protéines de matrice **M**
- glycoprotéines intégrées dans l'enveloppe **G**
- ARN polymérase ARN dépendante
- enveloppe (bicouche phospholipidique)

## Structure d'un Rhabdovirus



# VIROLOGIE

## PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

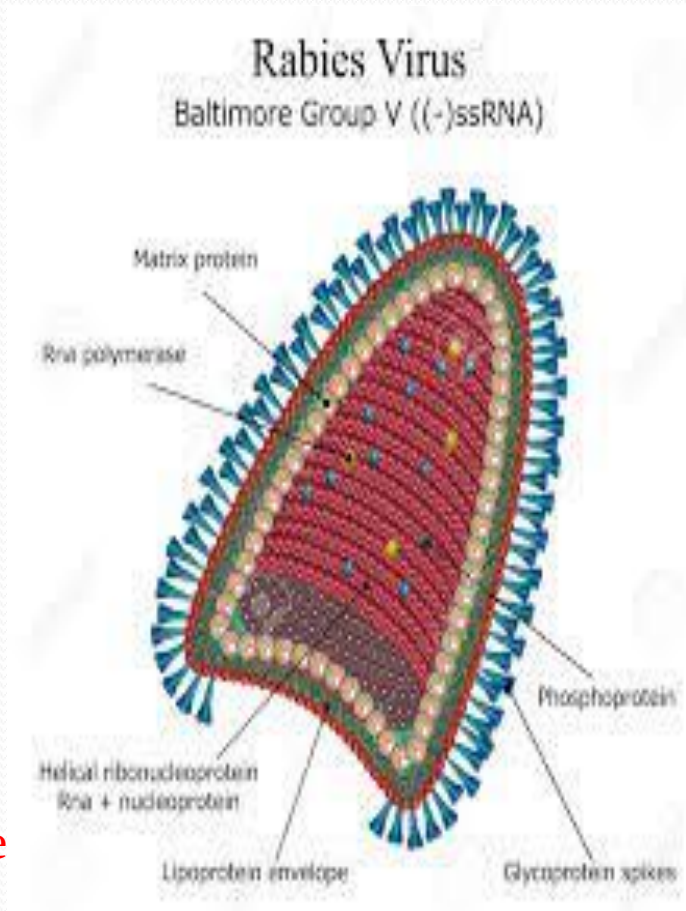
Le virus rabique est un rhabdovirus

- Détruit par
  - la chaleur (15mn à 50°C)
  - la lumière
  - les UV
- Inactivé par
  - ammonium quaternaire
  - solvants
  - savonnage précoce

Le virus rabique est extrêmement fragile:  
ne

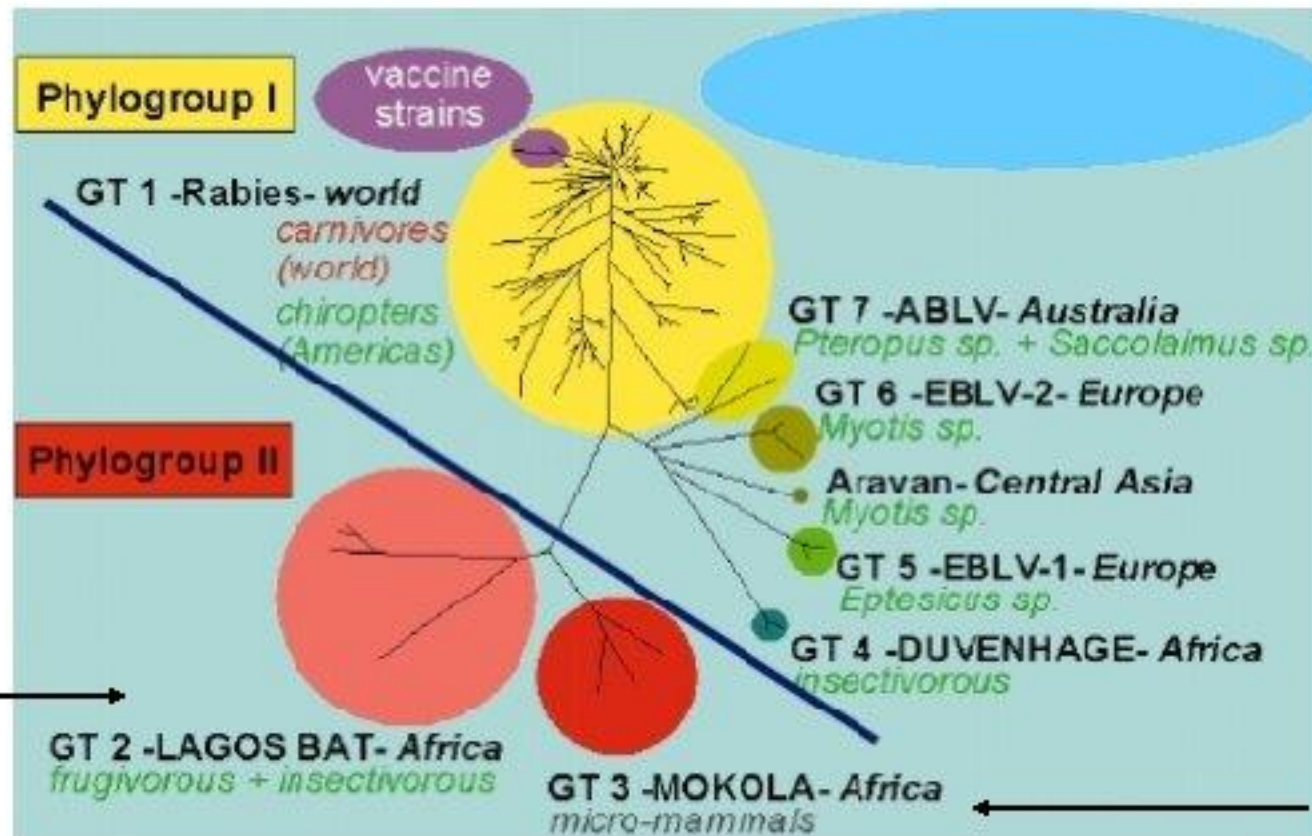
Survit pas dans le milieu extérieur: son mode de transmission transcutané lui permet de remédier à cette fragilité

- Neurotropisme marqué (corne d'Ammon)
- Grande malléabilité génétique



# Rage : classification

- **Genre *Lyssavirus***, 7 génotypes
  - Espèces sensibles : animaux à sang chaud (mammifères terrestres ou volants)



## DEVENIR DU VIRUS DANS L'ORGANISME

### 1. Pénétration au point d'inoculation

- ✓ Multiplication dans les cellules du muscle strié ou directement dans les cellules nerveuses
- ✓ Fixation: glycoprotéine- récepteur cellulaire+ pénétration par endocytose (terminaison nerveuse et jonction neuro-musculaire)
- ✓ Le neurone est la cellule de l'organisme la plus sensible au virus de la rage.

**LA DIFFUSION DU VIRUS DANS L'ORGANISME NE SE PRODUIT PAS PAR LA VOIE SANGUINE.**

### 2. Diffusion centripète vers SNC

- transport rétrograde dans l'axone (vitesse 8-22mm/j)= incubation variable de 6 jours à 1 an (jusqu'à 5 ans)

Incubation plus courte: = la morsure est plus près  
de la tête (cerveau)

Les zones richement innervées (doigt, organes  
génitaux)

L'innoculum est massif= morsure multiples  
Morsures profondes

Après introduction dans le système nerveux le virus échappe à la surveillance immunitaire de l'hôte

### 3. Atteinte du cerveau

Réplication dans le SNC avec altération du métabolisme des neurotransmetteurs

Multiplication du virus surtout le système limbique (altération du comportement)

Rend l'hôte agressif

### 4. Diffusion centrifuge

Vers SN périphérique + glandes salivaires: concentration intense

**Dans les glandes salivaires: virus en phase préclinique:  
transmission avant les signes cliniques**

**Chez l'animal enragé, la concentration du virus rabique dans la salive augmente au cours du temps ; l'excrétion du virus rabique dans la salive peut commencer avant les premiers symptômes de la maladie. La probabilité de trouver du virus rabique dans la salive d'un animal en fin d'incubation, ainsi que le titre du virus dans la salive augmentent au fur et à mesure que l'on se rapproche du moment de l'apparition des symptômes.**

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

- dans 80 p. cent des cas, de quelques heures à 3 jours avant les premiers symptômes,**
- dans 15 p. cent des cas, 4 à 5 jours avant les premiers symptômes,**
- dans 5 p. cent des cas, de 5 à 8 jours avant les premiers symptômes.**



Date de début des symptômes	Début d'excrétion	Fin d'excrétion
Connue	Animal <b>domestique</b> : <b>15 jours avant le début des symptômes</b> · Animal <b>sauvage*</b> : <b>30 jours avant le début des symptômes</b>	Mort de l'animal
Inconnue	Mammifère domestique, herbivore sauvage ou suidé sauvage : <b>20 jour</b> avant la mort · Carnivore sauvage : <b>40 jours avant la mort</b>	Mort de l'animal

# PHYSIOPATHOLOGIE

Comment le virus de la rage se propage de neurone à neurone, du muscle au système nerveux central ??

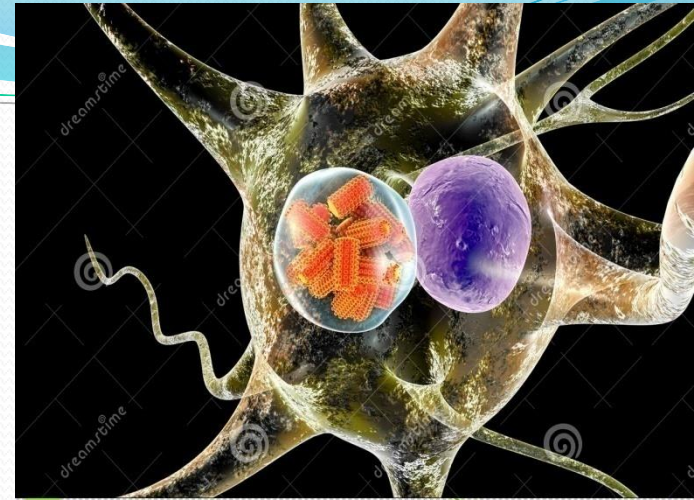
**Au niveau de la morsure**, la multiplication virale ne produit pas d'effet cytopathogène susceptible de présenter les antigènes viraux au système immunitaire

**Dans les neurones**, le virus les laisse survivre en faisant exprimer à leur surface des molécules qui permettent de le masquer vis-à-vis des cellules de l'immunité.

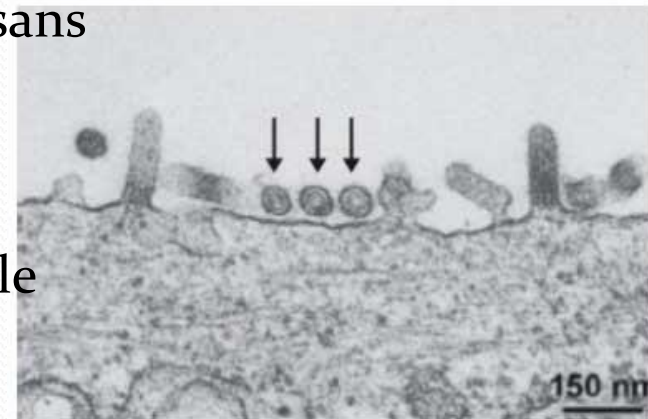
**Dans le SN**, les virus produits par un neurone infecté fusionnent immédiatement avec les neurones voisins sans provoquer de destruction cellulaire.

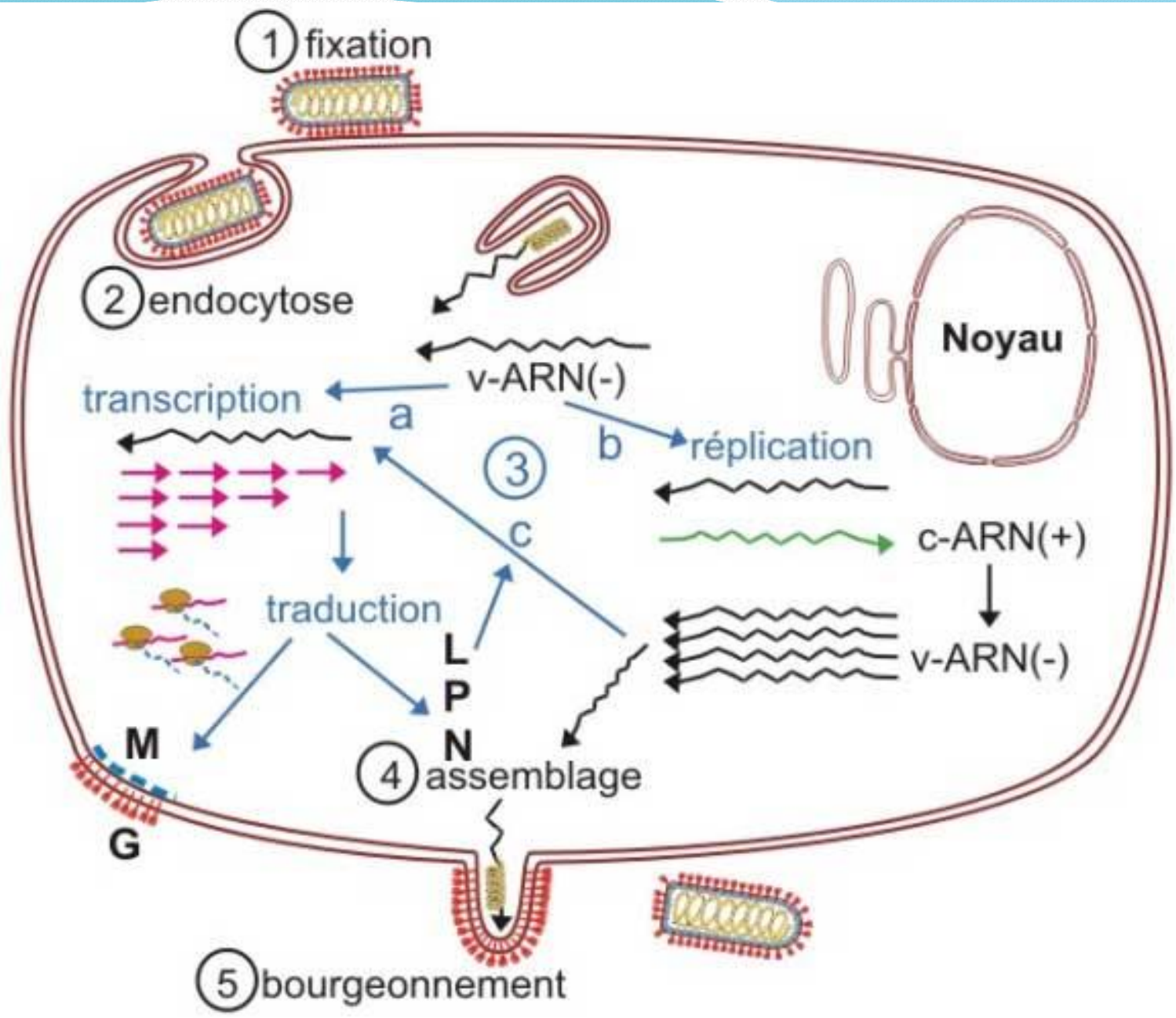
**Dans les glandes salivaires**, les virus formés par les cellules sont excrétés dans la salive au même titre que le mucus.

**Sortie des virus par bourgeonnement**



Download from  
Dreamstime.com





# La rage est une encéphalite

incubation  
silencieuse  
longue

incubation  
silencieuse  
courte



Morsure contaminante, multiplication locale du virus



Infection centripète des neurones vers le cerveau



Infection centrifuge vers les glandes salivaires  
(le sujet devient excréteur du virus)

incubation silencieuse  
1 à 2 mois

maximum  
14 jours

signes cliniques

salive contaminante



**5- Infection du cerveau**

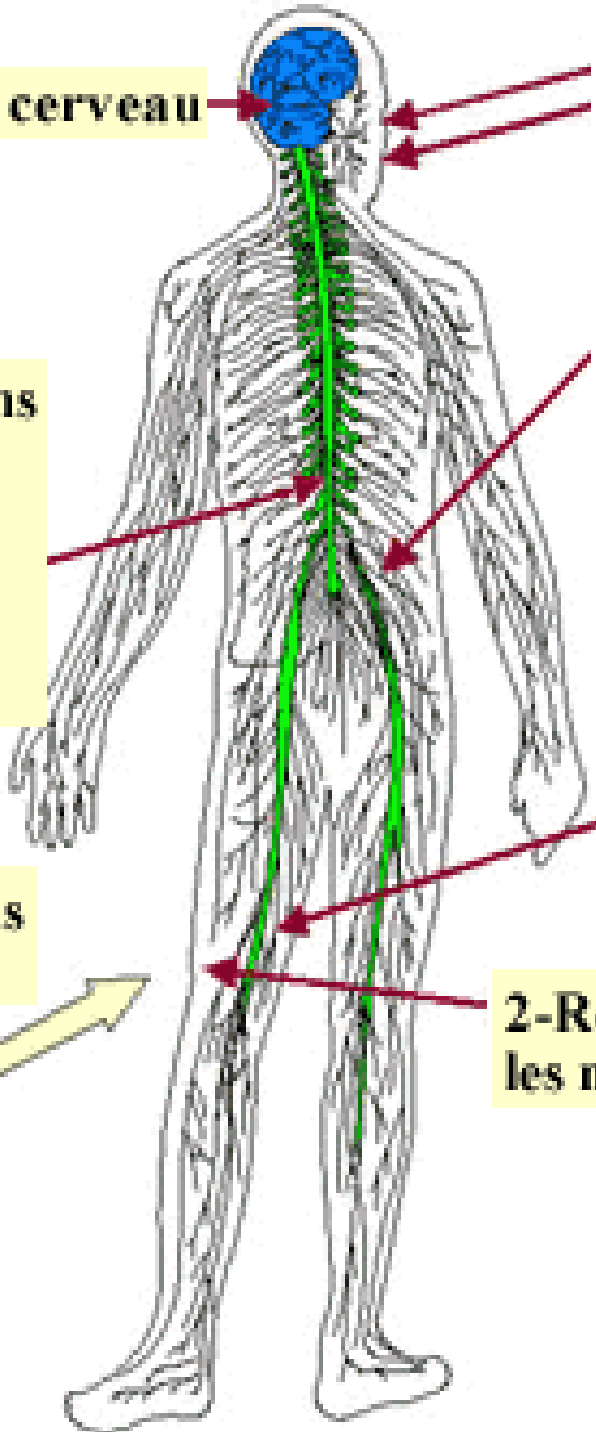
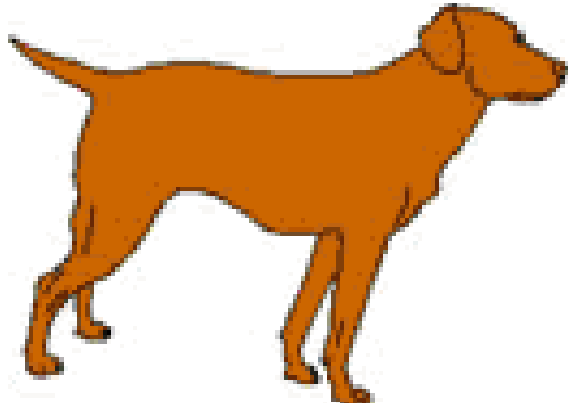
**6- Les virus voyagent du cerveau via les nerfs vers d'autres tissus comme les yeux, les glandes salivaires, les reins**

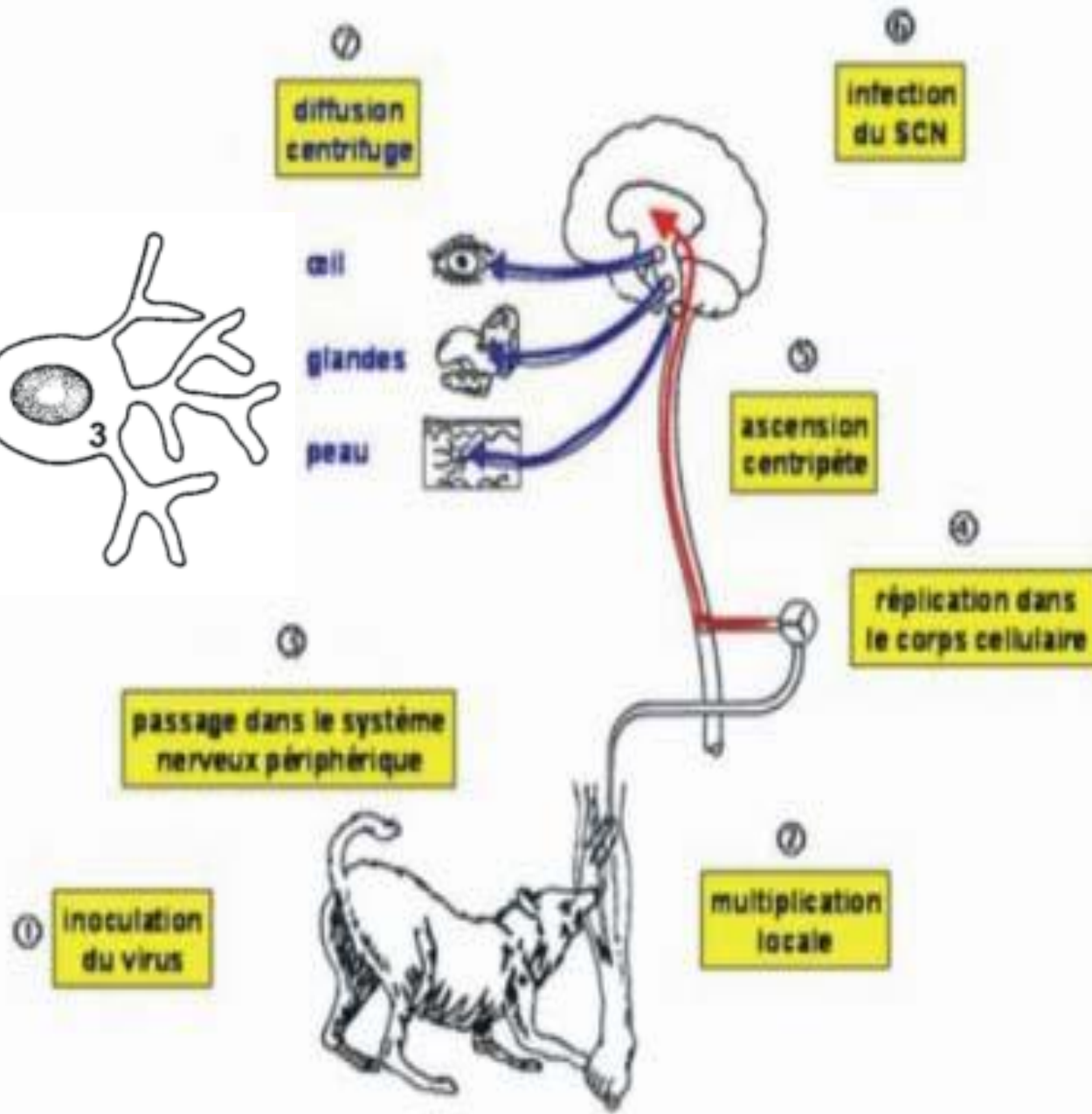
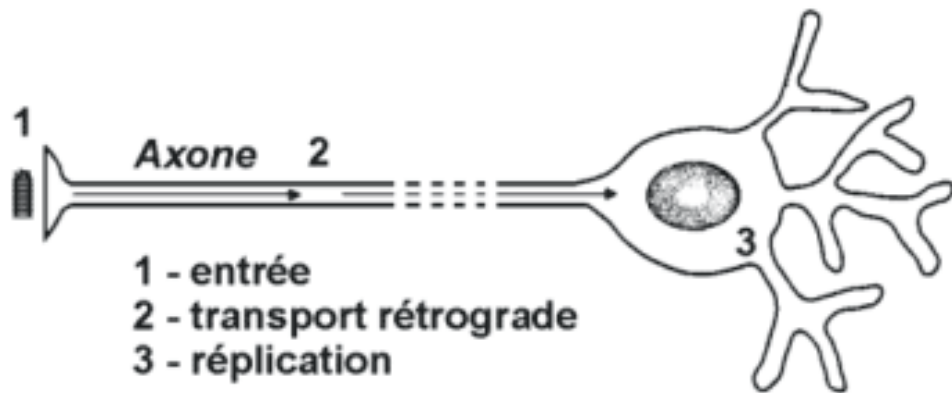
**4- Les virus se répliquent dans les ganglions des racines dorsales et voyagent via la moelle épinière (infection de la moelle) jusqu'au cerveau**

**3- Les virus infectent le système nerveux périphérique et progressent par transport rétrograde axonal**

**1- Entrée du virus via une morsure**

**2- Réplication du virus dans les muscles du site de morsure**





# TRANSMISSION

Comment peut-on être contaminé ?

**Tissus: SN, Glandes salivaires, surrénales**



**Virus retrouvé dans:**

~~Lait, Urine, Sueur, Larmes, Mucus nasal, Fèces~~

## ANTIGENES ET INDUCTION D'ANTICORPS

**l'unicité antigénique du virus rabique, ce qui signifie que toutes les souches de virus rabique possèdent la même spécificité antigénique.**

deux antigènes majeurs du virus rabique :

- **La protéine de la nucléocapside** : cet antigène interne entraîne la formation d'anticorps révélables par les techniques de précipitation, de fixation du complément et d'immunofluorescence et, dans une faible mesure, d'anticorps neutralisants. La spécificité antigénique de cette protéine est **commune à toutes les souches de virus de la rage** et également à d'autres rhabdovirus que le virus de la rage. Les différentes espèces de rhabdovirus possédant ce même antigène interne ont été rassemblées pour former le **genre Lyssavirus (ou « groupe » rabique) au sein des Rhabdoviridae.**

- **La glycoprotéine d'enveloppe entraîne la synthèse d'anticorps neutralisants.** Tous les virus de la rage possèdent la même spécificité antigénique de cette glycoprotéine (réactions croisées complètes en séroneutralisation). En revanche, la spécificité de la glycoprotéine des autres espèces virales du genre Lyssavirus est différente, et la réaction de neutralisation permet de distinguer plusieurs sérotypes au sein du genre Lyssavirus.



## IMMUNITE ANTIRABIQUE

**Unicité immunogénique du virus rabique:** la fois humorale et cellulaire :

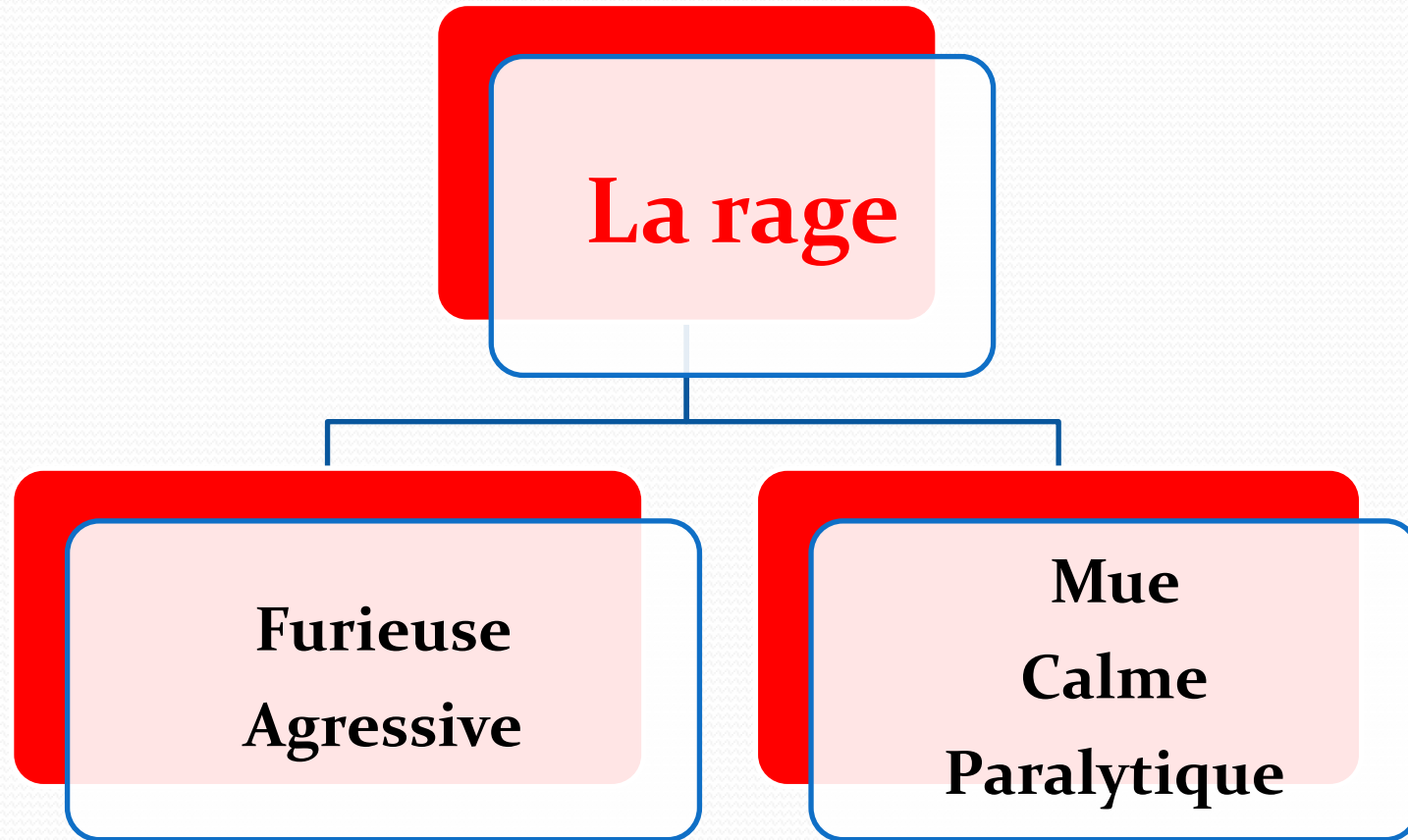
- **Immunité humorale :** l'élément immunogène majeur est la **glycoprotéine d'enveloppe qui induit la synthèse** d'anticorps neutralisants. Cette glycoprotéine peut être isolée, purifiée, et permet d'obtenir à elle seule, à titre expérimental, une bonne protection contre la rage. La nucléocapside peut également, dans certains cas, induire une réaction immunitaire protectrice.

Applications pratiques : utilisation de sérum antirabique riche en anticorps neutralisants, dans la prophylaxie de la rage humaine ; estimation du degré d'immunité chez les individus vaccinés, par titrage de leurs anticorps neutralisants.

- **Immunité cellulaire :** elle est mesurable expérimentalement par des tests *in vivo* (*hypersensibilité de type retardé*) ou *in vitro* (*TTL, TML, ...*) dont l'application pratique n'est pas apparue, à ce jour, supérieure à celle de la mesure des taux d'anticorps. Elle joue cependant certainement un rôle complémentaire de l'immunité humorale dans les mécanismes de protection et dans les phénomènes immunopathologiques.

- **Interféron :** le virus rabique vivant ou inactivé entraîne la production d'interféron ; par ailleurs, le virus rabique est sensible à l'action de l'interféron : il est possible de protéger des animaux contre le virus rabique par injection de substances inductrices d'interféron ou d'interféron homologues ; la protection conférée par la vaccination antirabique de l'Homme après contamination doit, en partie, reposer sur l'induction d'interféron

# Expression clinique



les deux types de la rage **se succèdent** chez un même animal et la **paralyse puis la mort** sont la terminaison constante dans toutes les formes

## **EXPRESSION CLINIQUE ET ISSUE DE L'INFECTION**

Les symptômes sont variables suivant l'espèce animale. Globalement, les carnivores développent une rage dite « furieuse » ou agressive suivie d'une phase paralytique, alors que les herbivores et les rongeurs font d'emblée une rage paralytique. Les modifications comportementales sont très importantes au cours de la rage ; des phases d'hyperactivité et de prostration peuvent alterner, ponctuées de périodes épileptiques pouvant conduire à une mort au cours d'une crise convulsive ou le plus souvent à la suite d'un coma.

L'atteinte du cerveau se caractérise parfois par des lésions minimales ou inapparentes, parfois par des lésions inflammatoires. La majorité des neurones infectés ne semblent pas être lysés par la multiplication virale.

Dans la très grande majorité des cas, la rage se conclut par la mort après une période de maladie de quelques jours.

La période d'incubation est variable et dépend de facteurs multiples. Il est tout à fait exceptionnelle, la rage peut se développer plusieurs années après la contamination

# Connaissez vous la rage?

- 1. Les 2 composantes antiéniques les plus importantes du rhabdovirus sont:**
  - a. La phosphoprotéine P et la protéine matrice M
  - b. La glycoprotéine externe et la nucléocapside interne
  - c. L'ARN et l'ARN messager
  - d. L'enveloppe et l'ARN
  
- 2. Les facteurs de virulence du rhabdovirus sont:**
  - a. la production de neurotoxine
  - b. L'absence d'effet cytopathogène au niveau du site de la morsure
  - c. La sortie dans la salive par bourgeonnement
  - d. La destruction des neurones

## SYMPTÔMES

La symptomatologie de la rage est dominée par les faits suivants :

- **La longueur et l'incertitude de la durée d'incubation de la maladie. Pour chaque espèce, des chiffres moyens** peuvent être cités, mais on constate des variations considérables, notamment vers des durées atteignant parfois plusieurs années.
- Le **polymorphisme des symptômes.**
- Le virus rabique, virus neurotrope, déclenche un ensemble de troubles parmi lesquels dominant des **troubles nerveux (psychiques, moteurs et organo-végétatifs).**
- Il est classique de distinguer une « **forme furieuse** » et une « **forme paralytique** ». Cette distinction artificielle n'est commode que dans un but didactique. En fait « entre ces deux extrêmes qui peuvent se retrouver chez les différentes espèces réceptives, il existe toutes les variantes et les combinaisons possibles »
- Enfin, on peut retenir comme règle fondamentale le caractère **inexorablement mortel de la maladie déclarée.**

### RAGE FURIEUSE

Les premiers signes de la rage consistent en de simples modifications dans les habitudes de l'animal.

*« Le chien devient triste, sombre, inquiet, taciturne ; en proie à une agitation continuelle, il va et vient constamment; de temps à autre, il se repose un instant et s'étend sur le sol, puis il se relève brusquement, comme frappé par une incitation vive pour reprendre des mouvements interrompus. L'animal ne cherche nullement à mordre ; il est encore docile, mais il obéit moins vite, distrait par quelque préoccupation dominante. Ces modifications s'accroissent d'heure en heure ; le chien cesse d'aboyer, recherche la solitude, se cache sous les meubles, s'enfuit sous la paille de sa niche. A de courtes périodes de calme ou de somnolence, succèdent des phases d'excitation ; le bruit, les attouchements, les émotions de toute espèce provoquent des réactions exagérées. Selon son caractère habituel, le chien répond aux appels et aux caresses par de vives démonstrations d'affection ou, au contraire, par des grognements et des révoltes.*

*Dès ce moment, la rage peut être soupçonnée et, dès ce moment aussi, les animaux sont dangereux par les caresses mêmes qu'ils prodiguent : le lèchement des mains et du visage peut être une cause d'inoculation. Parfois, le chien, irrité par des personnes étrangères, par des enfants, ou surpris par un attouchement imprévu, répond par une morsure aux provocations.*

*Pendant toute cette période du début, on n'observe aucune altération fonctionnelle grave ; l'appétit est conservé ou même exagéré.*

*Un peu plus tard, l'agitation se traduit par des signes évidents. L'animal enfermé dans une cage est toujours en mouvement ; il gratte le sol, retourne la paille et l'accumule en un tas qu'il éparpille bientôt après ; laissé dans un appartement, il se promène en tous sens, déchire les tapis et la literie. A certains moments, le chien semble voir des hallucinations ; il tombe en arrêt devant un corps imaginaire, happe dans l'espace ou se précipite, menaçant comme s'il poursuivait un ennemi. On observe encore à ce moment des rémittences pendant lesquelles le malade reste soumis et caressant, toutefois son attention ne peut être longtemps retenue et, subitement, il échappe à la domination du maître pour céder à de nouvelles visions.*

*La voix, modifiée dans son timbre, devient cassée, enrouée ; au lieu du jappement habituel, court et répété, on perçoit un hurlement prolongé, terminé par une note aiguë, analogue à la voix que donne le chien courant fatigué. Ce symptôme peut cependant manquer. A cette période apparaissent les troubles de la sensibilité générale, des frissons, des démangeaisons. Dans quelques cas, il existe du prurit au point d'inoculation ; le chien lèche la cicatrice, puis il mord et arrache les tissus. L'analgésie est complète en d'autres régions ; les piqûres, les brûlures, le pincement de la peau sont à peine perçus ; des animaux s'arrachent les muscles par lambeaux, mordant leurs chairs sans manifester d'autre impression que la sensation de bien-être qui résulte de la satisfaction du prurit. Le sens génital est excité ; le mâle entre en érection, et simule les mouvements du coït ou lèche à chaque instant ses parties génitales. Les aliments sont encore acceptés s'ils peuvent être déglutis sans mastication préalable ; ils sont rejetés après un court séjour dans la bouche si la mastication est nécessaire. La déglutition devient de plus en plus pénible ; le **chien semble avoir un os dans la gorge, mais il n'est nullement hydrophobe et il ne cessera de boire que lorsque les liquides ne pourront plus franchir le pharynx.***



*L'animal devient réellement **furieux** ; **laissé libre, il déchire les objets et déglutit les corps les plus divers** : de l'herbe, de la paille, des chiffons, des cailloux... Il fuit l'habitation de son maître, trottant à une allure rapide, la queue basse, l'oeil hagard, indifférent à ce qui l'entoure. Il se jette sur les chiens et sur les personnes, sans les rechercher cependant et sans s'acharner sur ses victimes. Les chiens mordus sont presque toujours venus d'eux mêmes flairer l'animal enragé ; de même, les personnes ont attiré son attention par quelque mouvement. Le chien enragé revient chez son maître après un ou deux jours, harassé, couvert de poussière et de sang, ou bien il poursuit sa route, pour tomber épuisé et mourant, après avoir parcouru jusqu'à cent kilomètres. Si l'animal est resté enfermé, les accès de fureur se montrent par intermittence ; ils sont provoqués par les coups, les menaces, les bruits, l'approche des personnes ou des animaux. Les hurlements, rares en certains cas, sont, en d'autres, répétés à chaque instant et ils persistent, de plus en plus affaiblis et voilés, jusque dans l'agonie. Laisse dans le calme, le malade s'agite, flaire les objets qui l'entourent, hurle de temps à autre, puis tombe dans une torpeur de plus en plus profonde. S'il est excité, il se précipite sur les objets qu'on lui présente et sur les barreaux de sa cage qu'il mord avec fureur.*

Dans une dernière période, l'animal peut à peine se tenir debout ; il chancelle au moindre mouvement ; les flancs sont levrettés à l'excès ; les yeux, ternes et enfoncés dans l'orbite, donnent à la physionomie une expression de douleur et d'angoisse. La voix est voilée ; mais le hurlement ébauché conserve sa forme particulière. A la parésie générale succède une **paralysie qui débute par le train postérieur ou par les mâchoires, pour envahir rapidement les autres régions** ; la station n'est plus possible ; l'animal reste étendu sur le côté ; s'il est excité violemment, il soulève encore la tête et les membres antérieurs pour retomber aussitôt. La respiration est pénible, courte et précipitée ; il se produit des contractions de certains groupes musculaires, des mouvements choréiques des membres et du tronc, de la tétanisation, et la mort survient dans une prostration complète. L'évolution est toujours rapide ; sa durée varie de **deux à dix jours** ; une période de quatre à cinq jours est le temps le plus ordinaire [Nocard et Leclainche]. »

## RAGE PARALYTIQUE

*« On peut grouper sous ce titre toutes les formes dans lesquelles la paralysie survient d'emblée ou dès les premières périodes. Dans le premier cas, les symptômes du début diffèrent de ceux de la rage furieuse en ce que les troubles sensoriels sont peu marqués ou font défaut. Il existe seulement de la tristesse, de l'inquiétude, une tendance à flairer et à lécher les objets. Les paralysies débutent par les régions les plus diverses ; on observe de la paraplégie, de l'hémiplégie ou encore des monoplégies limitées à un membre et plus souvent aux masséters. C'est à cette localisation dernière qu'est appliquée la qualification de « rage mue » ou « muette ».*

*Chacune de ces localisations donne au malade une physionomie particulière. Dans la « rage mue », la mâchoire inférieure est pendante, la langue sort de la bouche, une bave abondante s'écoule. Ces signes et l'expression égarée du regard donnent à l'animal un aspect tout spécial. La préhension des aliments est impossible ; la muqueuse buccale desséchée se couvre de poussière et revêt une teinte sombre. L'animal reste calme, il ne répond pas aux provocations ; il semble qu'il ait conscience de son impuissance « il ne peut pas et ne veut pas mordre », écrit Henri Bouley. "Impuissance physique de mordre et involonté de le faire, voilà les deux caractères qui différencient l'une de l'autre les deux formes de la rage canine ».*

***la mort arrive après deux ou trois jours, le plus souvent a noter la fréquence d'une intense congestion conjonctivale et Andral a souvent constaté une procidence du corps clignotant, chez le chien enragé.***

## RAGE DU CHAT

*« L'évolution est analogue à celle de la rage du chien, mais les symptômes sont peu évidents, en raison des habitudes solitaires de l'animal. Dès les premières périodes, le chat se cache en quelque endroit obscur, sous un meuble, dans une cave ; souvent, il ne sort pas de sa retraite et il meurt sans que la maladie ait pu être soupçonnée.*

*Dans ces conditions cependant, les animaux sont dangereux déjà ; ils infligent volontiers des morsures, si on cherche à les tirer de leur retraite ; les personnes qui ignorent leur présence sont menacées d'une attaque si elles touchent le malade ou si elles passent à sa portée.*

En d'autres cas, l'animal peut être observé et des symptômes assez nets sont constatés. Le chat est triste, inquiet, agité ; il sommeille pendant quelques instants, puis se relève brusquement, le regard fulgurant ; il flaire les objets et fait entendre des miaulements plaintifs. Le goût est perverti et l'appétit disparaît. **La déglutition devient difficile ; la voix est faible, voilée ; le chat est irritable ; il répond par des morsures aux caresses ou aux tentatives d'exploration.** Il est rare qu'il poursuive et attaque les personnes ou les animaux, mais il se précipite avec fureur s'il se croit menacé. Réfugié sous un meuble, dans un fossé, blotti derrière une haie, le chat se jette sur les individus qui passent à proximité. Il s'attache par ses griffes à la victime et **il mord avec une violence extrême, indifférent** aux menaces et aux coups, restant parfois suspendu par les dents implantées profondément.

Dans une dernière période, la paralysie s'établit ; le train postérieur vacille ; la déglutition est impossible ; une bave abondante s'écoule de la bouche. La mort arrive trois à six jours après la constatation des premiers symptômes.

La « rage mue » est exceptionnelle. Elle est exprimée, comme chez le chien, par l'écartement de la mâchoire inférieure et par l'impossibilité de la déglutition. Des signes de paralysie générale sont bientôt constatés et la **mort survient après 2 à 4 jours en moyenne** »

## Le chien

- Incubation .....
- Virulence pré symptomatique de la salive < 8 jours
- Comportement inhabituel: aboiement bitonal
- Forme furieuse agressive: danger pour l'homme
- **Fureur, paralysie langue et pharynx: hypersalivation**
- Forme paralytique:  
Parésie et prostration: risque pour l'homme
- Mort en 3 à 6 jours



## Le chat

- Forme agressive
- Se cache, ptyalisme



Recherche l'obscurité et émet des miaulements plaintifs paralysie et mort en 3 à 4 jours



## Les bovins

Incubation PLUS longue  
Arrêt de rumination

Meuglements rauques, salivation permanente, déglutition difficile faisant évoquer un corps étranger l'homme se contamine en tentant de l'extraire Paralyse puis Mort en 3 à 6 jours

Reflexe eugénésique!!



## **Fréquence des symptômes observés chez des bovins atteints de rage expérimentale**

Inappétence et anorexie, refus de boire

Inrumination

Ptyalisme

Meuglements répétés

Nervosité

Amaigrissement

Parésie

Hyperthermie

Prurit

Constipation

Tremblements musculaires

Bâillements

Grincements de dents

Paralyse

Pousser au mur

Epreintes

Hypothermie - Plainte

Excitation avec blessures

## RAGE DU CHEVAL

« La rage débute par de la tristesse, de l'inquiétude et de l'agitation. La sensibilité générale et les sensibilités spéciales sont exaltées ; les attouchements, la lumière, le bruit provoquent des défenses et des mouvements désordonnés. On observe de l'excitation génésique ; l'étalon hennit d'une voix rauque ; il a des érections fréquentes la jument se campe et prend les attitudes des bêtes nymphomanes. Des tremblements, des grincements de dents, des contractions spasmodiques des muscles abdominaux, des coliques, des claudications passagères peuvent être constatés. Il existe souvent du prurit au niveau de la morsure ; si l'animal peut atteindre la cicatrice avec ses dents, il la mord et cherche à arracher la peau de la région. L'appétit est capricieux et le goût pervers ; le malade laisse l'avoine ou les fourrages pour ingérer la litière et le fumier ; il lèche les murs et déglutit de la terre et des corps étrangers. La déglutition est gênée dès le début ; parfois ce symptôme précède d'un ou 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.

*Des accès de fureur sont provoqués par une excitation quelconque : les coups, les menaces, la vue d'une personne étrangère, l'impression brusque de la lumière, le bruit. Ultérieurement, la faiblesse devient extrême ; la démarche est titubante ; des sueurs inondent le corps. Des paralysies apparaissent, localisées au niveau de la région inoculée ou étendues d'emblée à tout le train postérieur ; elles progressent très vite ; le cheval tombe pendant une crise, fait de vains efforts pour se relever et meurt par asphyxie. La durée totale est de trois à six jours en moyenne »*

A côté de ces formes dramatiques, existent des formes beaucoup plus discrètes évoquant une intoxication, une indigestion, un traumatisme ou des crises de coliques.

## **Chez les animaux sauvages**

Perte de l'instinct de conservation (pas de méfiance)  
se rapproche de l'homme et de ses animaux  
domestiques et les contamine par morsure

# Chez l'HOMME

Période d'état

Phase encéphalitique

Signes neurologiques et psychiatriques



**Rage furieuse ou spastique**  
Excitation psychomotrice majeure

**Rage paralytique**  
Paralysies généralisées



# La rage chez l'homme

Incubation asymptomatique 10j à 1 an ou + moyenne 3 semaines à 3 mois

Incubation plus courte: morsures près de la tête ou profondes ou multiples

Incubation plus courte chez l'enfant

**Mise à profit pour la sérovaccination : aller plus vite que le virus**

## Prodrome

Insomnie,

Anxiété

Hyperesthésie généralisée

(ne supporte plus le contact de ses vêtements)



La rage furieuse ou spastique (90%)  
Troubles neuro-moteurs non spécifiques  
Modification du comportement

**Spasme pharyngo-laryngé: hyparsalivation s'installe à la vue d'un verre (signe du verre d'eau)**

=

**Hydrophobie**

**L'encéphalite proprement dite:**

Troubles de l'équilibre  
Excitabilité, irritabilité

La rage paralytique 10%  
paralysie ascendante

Agravation progressive 100% des cas  
Evolution progressive: paralysie complète et coma  
Décès dans les 5 jours





# ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

## **1. Sources virulentes**

### **a. Les organismes vivants**

#### **a1. Différentes catégories**

- Animaux malades : Ils constituent la source essentielle du virus, pendant la phase clinique de la maladie ;**
- Animaux excréteurs présymptomatiques : L'excrétion du virus est possible dans la salive avant les premiers signes cliniques de rage : source très insidieuse, à l'origine de la conduite à tenir en présence d'un animal mordeur**

**Donc, en résumé, ce sont essentiellement les animaux enragés, dans les jours précédant les symptômes et pendant la phase clinique, qui représentent la source du virus rabique.**

# TRANSMISSION

Comment peut-on être contaminé ?

Voie CUTANEE dans 99 % des cas

**Risque de transmission du virus: Morsure**

10 à 70 % pour le visage

5 à 20 % pour les mains

3 à 10 % pour les membres

**Griffure** par des griffes souillées de bave (Chat)

**Léchage** sur une peau excoriée ou une plaie fraîche

**Manipulation** d'animaux enragés morts ou vivants



Le virus persiste dans les tissus, prélèvements biologiques, les cadavres plusieurs jours si protégé de la lumière et de la chaleur du soleil

# TRANSMISSION

## Comment peut-on être contaminé ?

Voie aérienne exceptionnelle

**Inhalation d'un aérosol virus véhiculé par le nerf olfactif**

“Visite d'une grotte habitée par des colonies importantes de chauves-souris (1 cas aux USA)

“Manipulation au laboratoire (1 cas)



# TRANSMISSION

## Comment peut-on être contaminé ?

Contamination interhumaine

**Grefe de cornée 8 cas décrits**

**Projection de salive sur l'œil**

**Virus peut traverser une muqueuse saine**

Contamination professionnelle

**Soins à un homme enragé Risque théorique possible**

**Agriculteurs, éleveurs... (à travers les lésions cutanées)**

### **LESIONS SPECIFIQUES : CORPS DE NEGRI**

Inclusions éosinophiles intracytoplasmiques.

**Siège:** Les zones d'élection la corne d'Ammon (assise interne des cellules pyramidales), les cellules pyramidales de l'écorce cérébrale, le cervelet (cellules de Purkinje)...

**Forme et nombre :** forme ovale ou arrondie, de 0,25 à 30 microns, en moyenne 4-5 microns ; ils sont situés dans le cytoplasme à raison d'un ou de quelques-uns par cellule.

**Structure :** La substance fondamentale du corps de Negri, acidophile, est colorée en rouge par la technique de Mann (bleu de méthylène ; éosine) ; la structure du corps de Negri est hétérogène.

**Nature :** Les corps de Negri correspondent à des lieux de réplication intracytoplasmique du virus rabique ; au microscope électronique, on voit qu'ils sont formés d'une masse englobant des agrégats de virions rabiques.

**Intérêt :** Les corps de Negri sont spécifiques de la rage. Leur présence, leur taille, leur nombre sont en relation directe avec la durée de la maladie clinique.

Pendant longtemps, le diagnostic de laboratoire de la rage a reposé sur la recherche des corps de Negri.

# Diagnostic anapath

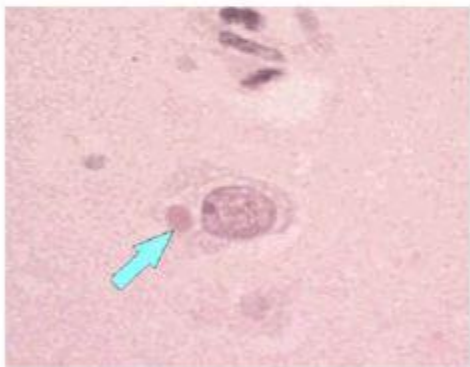
## Prélèvement

- La zone anatomique : Corne d'Ammon
- (corps cérébral, en zone postero-ventrale)

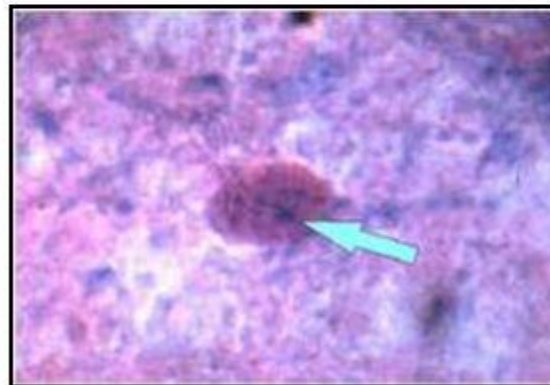


## Examen après coloration

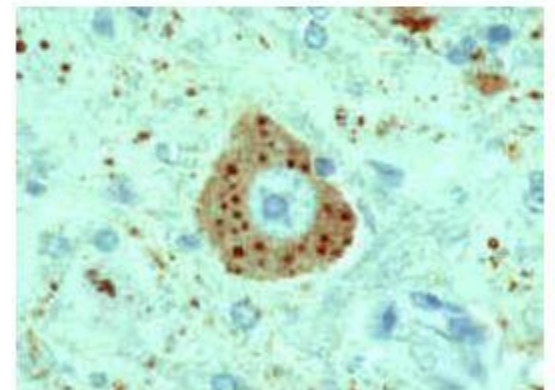
- Mise en évidence des Corps de Négri



Hemalun-éosine



Coloration de Sellers



Immunoperoxydase (RRE)

# DIAGNOSTIC SUR LE TERRAIN

## ÉLÉMENTS CLINIQUES

Le diagnostic de la rage sur le terrain est **très difficile**, étant donné le **polymorphisme clinique de la maladie**.

- **Toute modification du comportement habituel d'un animal (agressivité inhabituelle, abattement excessif...),**
- **Toute gêne de la mastication ou de la déglutition,**  
doit être considérée comme un élément de suspicion de la rage.

# DIAGNOSTIC EXPÉRIMENTAL

## A. PRÉLÈVEMENTS

Ils sont effectués sur le cadavre ; en cas de sacrifice par arme à feu, épargner la tête.

### **Cadavre entier**

Pour un animal de petite taille (jusqu'à la fouine), le cadavre entier peut être envoyé au laboratoire de diagnostic.

### **Tête entière**

Ce prélèvement, le plus simple, est à retenir pour les animaux de taille moyenne. La tête sera sectionnée à la base du cou afin de laisser le bulbe rachidien disponible pour le laboratoire.

En résumé, les techniques utilisées habituellement pour le diagnostic de la rage au laboratoire sont **l'immunofluorescence directe et l'inoculation aux cultures cellulaires.**

## COLORATION DE SELLERS

Le principe est d'appliquer le colorant de Sellers sur un calque encore humide de Corne d'Ammon ; on recherche ensuite, au microscope, les corps de Negri qui apparaissent en rouge violacé. Ce procédé permet une réponse très rapide (dans la demi-heure suivant la réception du prélèvement), mais ne donne pas de bons résultats sur des encéphales qui ne sont pas en excellent état de conservation ou avec des souches non négrigènes. Pour cette raison, il a cédé la place à l'immunofluorescence et n'est plus utilisé en France.



**Morsure**



**J<sub>1</sub>**

**J<sub>7</sub>**

**J<sub>15</sub>**

temps

V<sub>1</sub>

V<sub>2</sub>

V<sub>3</sub>

**Protocole ZAGHREB**  
**2 doses**

**1 dose**

**1 dose**

Morsure



**J1**

**J7**

**J15**

**J21**

temps

V1

V2

V3



En résumé :

**Animal suspect clinique de rage : mise en observation (quotidienne ou biquotidienne) pendant le temps nécessaire pour confirmer ou infirmer la suspicion.**

**Animal suspect car mordeur sans raison apparente : Idem au précédent, puis reprise de la surveillance mordeur si absence de signe clinique évocateur.**

**Animal mordeur non suspect : mise sous surveillance pendant 15 ou 30 jours (3 visites).**

**Animal suspect de rage (symptômes) et ayant mordu une personne : mise en observation (quotidienne ou biquotidienne) pendant le temps nécessaire pour confirmer ou infirmer la suspicion.**

En cas de mort : diagnostic expérimental.

En cas de guérison : poursuivre la surveillance jusqu'au 15ème ou 30ème jour après la morsure.

**Cas particulier des animaux sauvages : abattage immédiat.**

## Abattage pour la consommation

« Les **herbivores contaminés de rage** peuvent être abattus en vue de la **consommation**, à condition que l'abattage de ces animaux soit pratiqué dans un délai compris entre **quarante-huit heures et huit jours après la contamination**, et sous réserve d'appartenir à un effectif dans lequel la rage n'a pas été mise en évidence depuis au moins six mois. »

## PAYS INFECTÉS

### RAGE CANINE

#### Plan général

Pour empêcher la transmission du virus rabique par le chien, il importe de limiter les possibilités de rencontre entre animaux de cette espèce, ainsi qu'avec le chat

- **Capture et destruction des chiens et chats errants**
- Contrôle strict de la circulation des chiens et chats ; en particulier, circulation des chiens tenus en laisse, éventuellement avec muselière,

#### Plan individuel

- **Animal sûrement enragé (l'attention est attirée sur la difficulté d'être sûr qu'un animal est 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 très dangereux, échappé...) : sacrifice.**
- **Animal contaminé (c'est-à-dire ayant été mordu par, ou ayant eu un contact étroit avec un animal enragé) : 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 (possibilité ou non d'excrétion virulente salivaire au moment de la morsure) ; l'O.M.S. prévoit une surveillance pendant 10 jours ; En France, : 15 jours**

## EXEMPLES DE MORSURES DE CATEGORIE III





Nature de la blessure ou grade du contact	CONDUITE À TENIR
<p><b>CATEGORIE 1</b>  oContact direct (la personne a touché ou nourri l'animal)  oLéchage de la peau intacte</p>	<p><b>Pas de traitement</b></p>
<p><b>CATEGORIE 2</b>  Morsures, griffures superficielles sans saignement siégeant ailleurs qu'à la tête, aux extrémités et aux organes génitaux</p>	<p><b>Soins locaux -ATB</b>  <b>Traitement vaccinal immédiat, qui sera arrêté au 15ème jour d'observation si animal sain ; et poursuivre si rage confirmée</b></p>
<p><b>CATEGORIE 3</b>  morsures ou griffures même sans saignement siégeant à la face, la tête, le cou, les pieds les organes génitaux.  oMorsures ou griffures uniques ou multiples ayant traversé le derme, léchage sur peau lésée ( Morsures avec saignement)  oLéchage ou contamination des muqueuses par la salive, projection de baves sur les muqueuses en particulier oculaires  o Léchage sur peau lésée  oMorsure par animal sauvage</p>	<p><b>Soins locaux -ATB</b>  <b>Sérothérapie immédiate (1er jour) et vaccination arrêtée le 15ème jour.</b>  <b>Sérovaccination</b>  <b>Sérothérapie immédiate (1er jour) et vaccination complète</b></p> <p><b>Sérothérapie immédiate (1er jour) et vaccination complète.</b></p>



# PROPHYLAXIE DE LA RAGE CHEZ LES HUMAINS

## PROPHYLAXIE POST EXPOSITION

## PROPHYLAXIE PRE EXPOSITION

VACCINATION

Vaccination avec vaccin préparé sur culture cellulaire

Vaccination avec vaccin préparé sur tissu nerveux

### EXPOSITION Grade II

protocole (2-1-1)  
« ZAGREB »

Préparé sur culture cellulaire

2 doses

J<sub>0</sub>

1 dose

J<sub>7</sub>

1 dose

J<sub>21</sub>

7 doses de base à

J<sub>0</sub>, J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub>, J<sub>4</sub>, J<sub>5</sub> et J<sub>6</sub>

4 doses de rappel à

J<sub>10</sub>, J<sub>14</sub>, J<sub>29</sub> et J<sub>90</sub>

### EXPOSITION Grade III

protocole (2-1-1) « ZAGREB »

+

SERUM ANTIRABIQUE

Protocole « ESSEN »

7 doses de base à

J<sub>0</sub>, J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub>, J<sub>4</sub>, J<sub>5</sub> et J<sub>6</sub>  
région péri ombilicale

5 doses de rappel à

J<sub>10</sub>, J<sub>14</sub>, J<sub>24</sub>, J<sub>34</sub> et J<sub>90</sub>  
avant bras

## **PROTOCOLE MULTISITE COURT (protocole 2-1-1) « ZAGREB »**

Ce schéma suscite une réponse précoce en anticorps .

**Indicateur de protection le niveau est atteint au 14<sup>ème</sup> jour de traitement**

**Pour le protocole ESSEN**

**le pic n'est atteint qu'au 30<sup>ème</sup> jour**

## PROPHYTAXIE ANTIRABIQUE APRES EXPOSITION

La prophylaxie antirabique après exposition est un CAS D'URGENCE quel que soit l'ancienneté de l'exposition au risque rabique. Ainsi, les sujets qui se présentent en consultation, même des semaines après avoir été exposés au risque rabique, doivent recevoir le même traitement que dans le cas d'un Contact récent

L'immunoprophylaxie n'est plus indiquée après un délai de 8 jours après le début de la vaccination anti rabique'

### LES IMMUNOGLOBULINES ANTIRABIQUE (SERUM ANTIRABIQUE)

Le but de l'administration des immunoglobulines antirabiques (immunisation passive) est de neutraliser le virus avant qu'il n'atteigne le système nerveux. Leur indication est de fournir une protection immédiate. Cette protection est nécessaire avant que le système immunitaire ne réponde à l'immunisation active (vaccination) qui doit débuter en même temps.

o Les immunoglobulines antirabiques ne constituent pas à elles seules une prophylaxie la rage et doivent être toujours associées, dès le premier jour, à la vaccination antirabique.

## **Immunoglobulines antirabiques (ERig)**

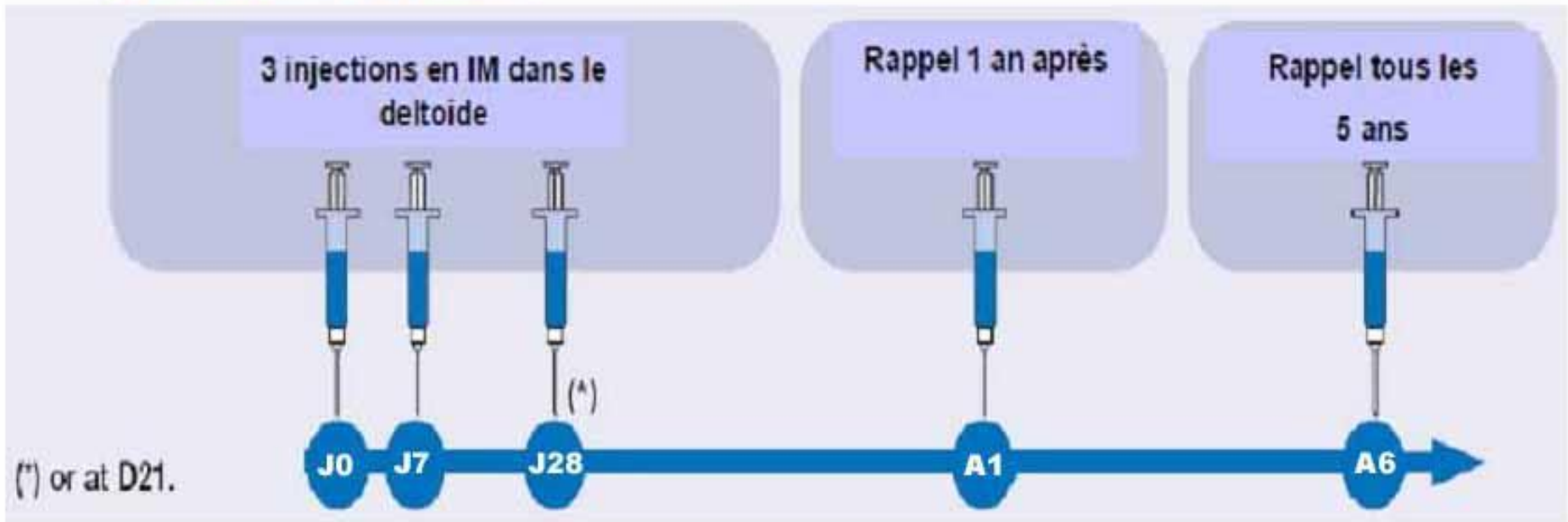
Infiltration autour et dans la plaie et on administre le reste par voie IM dans le muscle dorso-fessier ou le vaste externe de la cuisse loin du point d'inoculation du vaccin.

# VACCINATION AVANT EXPOSITION

## Préventive

Une telle vaccination ne supprime pas l'obligation d'un traitement à la suite d'une contamination, mais elle réduit l'importance du traitement

### Schéma vaccinal



3 doses, suivis d'un rappel à 1 an puis tous les 5 ans



**ESPOIR**

## Protocole de Milwaukee USA

**Le protocole de Milwaukee traitement expérimental contre la rage chez un être humain. Il consiste à plonger le malade dans un coma induit et lui administrer des médicaments contre le virus. Cette approche fut développée et nommée par un médecin, le Dr Rodney Willoughby Jr sur une adolescente native du Wisconsin et est devenue la première des seuls six patients qui auraient jamais survécu à la rage symptomatique sans recevoir la piqûre antirabique.**

### 7 cas de guérison de la rage

Garçon 6 ans Ohio. Hattwick et al. *Ann Intern Med* (1972) seuls soins palliatifs.

Femme 45 ans Argentine. Porras et al. *Ann Intern Med* (1976) encéphalomyélite post vaccinale?

Homme 35 ans laborantin New York. Tillotson et al. *MMWR* (1977)

Garçon 9 ans Mexico. Alvarez et al. *Pediatr Infect Dis* (1994)

Fille 6 ans Inde. Madhusudana et al. *Int J Infect Dis* (2002)

Jeune fille 15 ans Wisconsin USA R E. Willoughby & al *NEJM* (2005)

# PROPHYLAXIE MÉDICALE

## LES VACCINS



D'une façon générale :

Les vaccins à virus inactivé :

- sont dépourvus de virulence résiduelle,
- sont plus stables vis-à-vis de la chaleur,
- ont un pouvoir immunogène plus limité s'ils ne contiennent pas d'adjuvant

Les vaccins à virus vivant :

- possèdent une virulence résiduelle qui peut s'exprimer pour certaines espèces ou pour certains individus à l'intérieur d'une espèce en principe non sensible,
- se révèlent plus fragiles à la chaleur,
- possèdent un bon pouvoir immunogène malgré un titre viral beaucoup plus faible que celui des vaccins à virus inactivé (prix de revient inférieur).

Les vaccins produits sur encéphale d'animaux adultes :

- renferment des facteurs encéphalitogènes,
- risquent d'être d'un pouvoir immunogène limité, et par conséquent sont abandonnés dans tous les pays disposant d'une technologie suffisante.



Les vaccins produits sur encéphale d'animaux nouveau-nés :

- renferment peu (ou pas) de facteurs encéphalitogènes,
- ont un bon pouvoir immunogène.

Les vaccins produits sur culture cellulaire :

- ne renferment pas de facteur encéphalitogène (faible titre en protéines étrangères...) et ont un bon pouvoir immunogène.

Les vaccins produits par génie génétique :

- sont dépourvus de toute virulence rabique résiduelle. Mais leur innocuité doit être également évaluée en ce qui concerne le microorganisme porteur (ex. : le virus de la vaccine dans le modèle actuel mais aussi d'autres poxvirus, des adénovirus, etc.).

La mise en œuvre de l'ensemble de ces mesures fournit d'excellents résultats dans tous les pays possédant un système sanitaire bien structuré. Elles ont permis (en association avec la vaccination) de faire disparaître la rage canine de l'application se heurte à de très grandes difficultés techniques et financières dans différents pays d'Afrique et d'Asie et au nombre très élevé de chiens errants.



**Comment  
éradiquer la rage?  
how to eradicate  
rabies ?**



# CONDUITE À TENIR VIS-À-VIS DES ANIMAUX ENRAGÉS, SUSPECTS, MORDEURS, CONTAMINÉS OU ÉVENTUELLEMENT CONTAMINÉS

## ANIMAL ENRAGÉ

### 1. Définitions

Pour la réglementation sanitaire française, un animal enragé est un animal (mort) pour lequel « un diagnostic de rage a été établi par un organisme ou un laboratoire agréé par le ministre chargé de l'agriculture ou le ministre chargé de la santé »

## ANIMAUX SUSPECTS

- a. « Tout animal sensible à la rage qui présente des **symptômes évoquant la rage et non susceptibles d'être rattachés de** façon certaine à une autre maladie » ;
- b. Ou tout animal sensible à la rage qui, en quelque lieu que ce soit, a **mordu ou griffé une personne ou un animal, sans raison apparente et contrairement à son comportement habituel** ».

# ANIMAUX MORDEURS

## 1. Définition

### ANIMAL MORDEUR

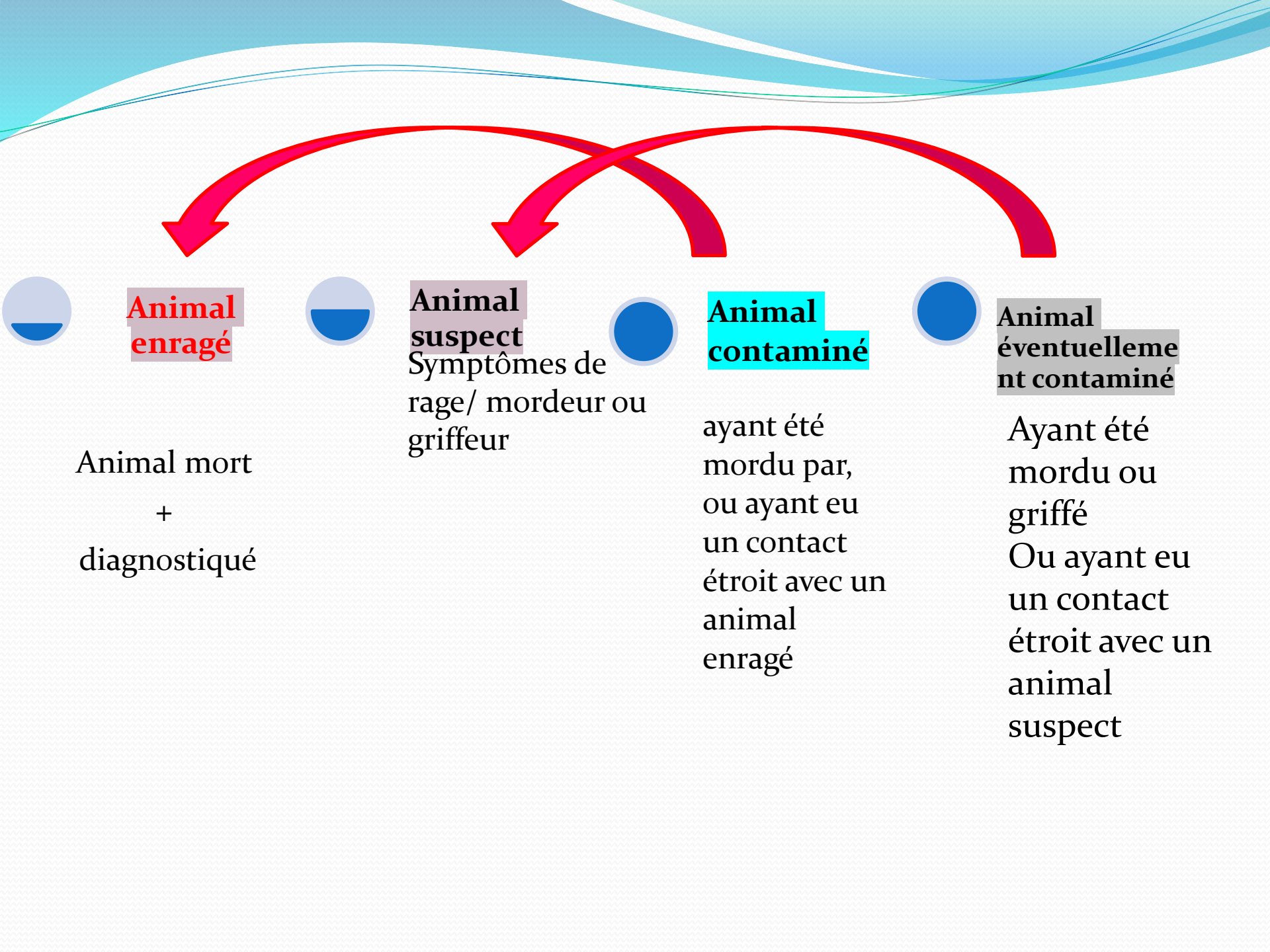
« Tout animal sensible à la rage qui :

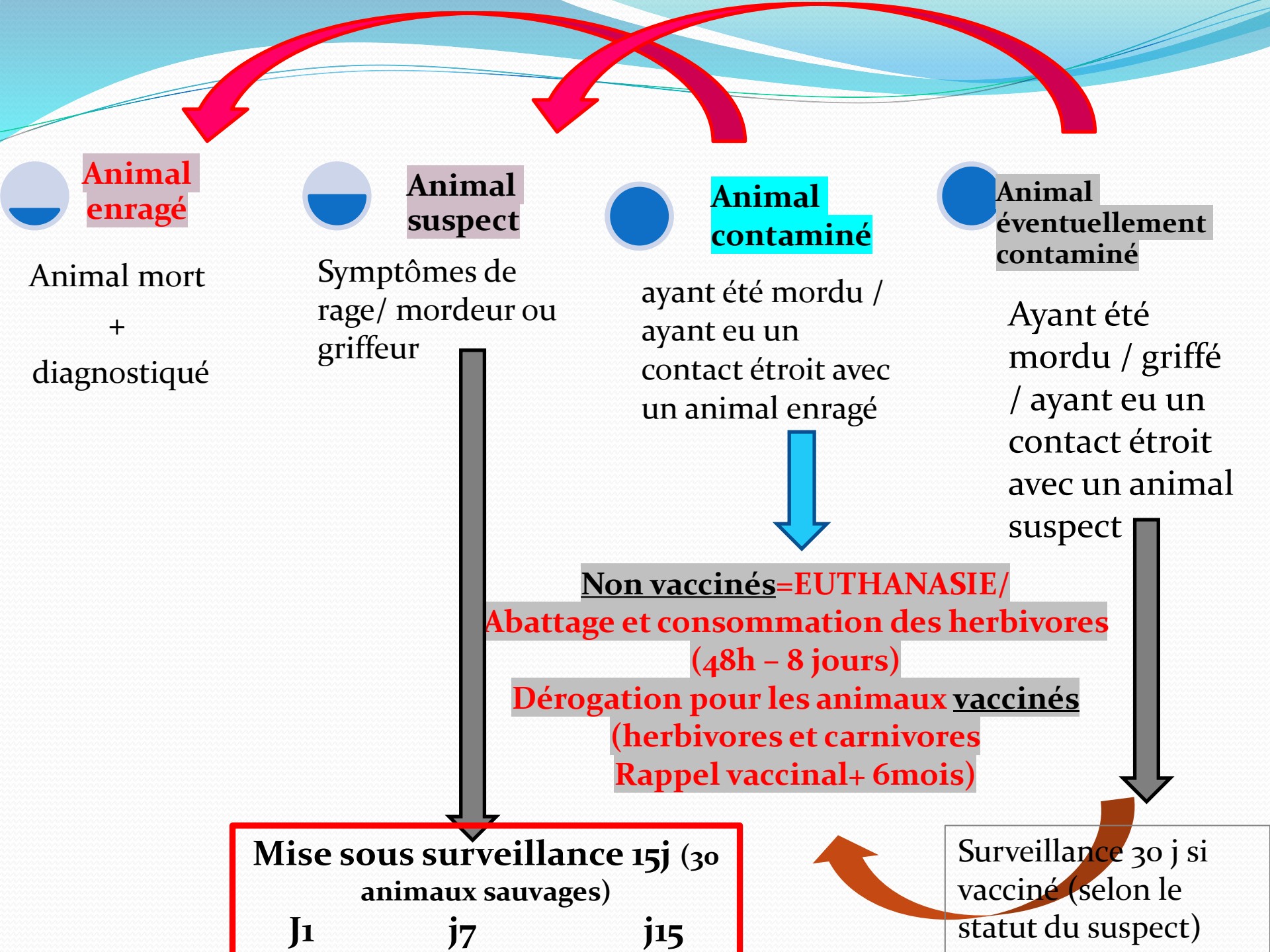
- a. En **quelque lieu que ce soit, a mordu ou griffé une personne ou un animal domestique ou sauvage**

---

### ANIMAL EVENTUELLEMENT CONTAMINE DE RAGE

- a. « **Tout animal sensible à la rage qui, a été mordu ou griffé par un animal suspect de rage ;**
  - b. **Tout carnivore qui a été en contact avec un animal suspect de rage**
  - c. **Tout animal sensible à la rage, non carnivore qui a été en contact avec un animal reconnu enragé »**
-





**Animal enragé**

Animal mort  
+  
diagnostiqué

**Animal suspect**

Symptômes de  
rage/ mordeur ou  
griffeur

**Animal contaminé**

ayant été mordu /  
ayant eu un  
contact étroit avec  
un animal enragé

**Animal éventuellement contaminé**

Ayant été  
mordu / griffé  
/ ayant eu un  
contact étroit  
avec un animal  
suspect

**Non vaccinés = EUTHANASIE /  
Abattage et consommation des herbivores  
(48h - 8 jours)**

**Dérogation pour les animaux vaccinés  
(herbivores et carnivores  
Rappel vaccinal + 6 mois)**

**Mise sous surveillance 15j (30  
animaux sauvages)**

**J1**

**j7**

**j15**

**Surveillance 30 j si  
vacciné (selon le  
statut du suspect)**

# Animal

**Mordeur**

Suspect de rage

**Eventuellement  
contaminé de rage**

Mordu par un animal suspect de rage



$J_1$

$j_7$

$j_{15}$

**Si ruminant consommation  
Abattage 48 h à 8 j**

**si carnivore vacciné rappel et conservation mais en captivité**



## **Conduite à tenir vis-à-vis des animaux mordeurs**

**Ce sont des mesures permanentes qui s'appliquent sur l'ensemble du territoire quel que soit son statut vis-à-vis de la rage. Leur objectif est de déterminer si l'animal mordeur ou griffeur pouvait être en période d'excrétion salivaire présymptomatique au moment de la morsure ou de la griffade et d'estimer le risque de contamination par le virus de la rage de la personne mordue ou griffée. Le vétérinaire qui assure cette surveillance joue un rôle essentiel pour la protection de la santé humaine.**

### **Mise sous surveillance par un vétérinaire sanitaire**

#### **Modalités de la surveillance sanitaire**

##### **Principe**

« L'animal mordeur ou griffeur est placé sous la surveillance d'un vétérinaire sanitaire pendant une période, qui débute le jour de la morsure ou de la griffade, de :

- **15 jours, s'il s'agit d'un animal domestique,**
- **30 jours, s'il s'agit d'un animal sauvage apprivoisé ou tenu en captivité.**

Pendant la durée de cette surveillance, l'animal doit être présenté trois fois par son propriétaire ou son détenteur au même vétérinaire sanitaire. »

# Vaccination anti rabique

Primovaccination

validation:> 21 jours

Rappel annuel



Mon chat vient d'être mordu par le chien du voisin,  
Qu'est-ce que je fais?

CHIEN



CHAT

Mon chien a été vacciné le 2 octobre et a été griffé par  
une chatte enragée le 17 octobre,  
Que dois- je faire ?



Mon troupeau a été attaqué par un chien,  
Qu'es ce que je fait?



Mon troupeau a été attaqué par un loup  
Qu'es ce que je fait?

