

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزاره التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة ابن خلدون تيارت

Université Ibn Khaldoun – Tiaret

معهد علوم البيطرة

Institut des Sciences Vétérinaires

قسم الصحة الحيوانية

Département de santé animale



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire.

Présenté par :Amira karichane

Thème

Epidémiologie clinique de la rage animale

Soutenu le / /

Jury:

Grade

Président :Akermi Amar

MAA

Encadrant: Moussa ahmed

MCA

Examineur: Hallouz Hadj Feghou

MCA

Année universitaire 2024-2025

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude :

A mes très chers parents, A ceux que j'aime le plus au monde pour leurs sacrifices et leurs encouragements toute ma vie, je ne saurais jamais comment exprimer mes sentiments pour avoir veillé sur mon éducation, jamais je ne pourrai les remercier assez de m'avoir donné le meilleur

Ma chère mère qui m'a tant soutenue avec ses prières et qui m'a toujours encouragée. Mon cher Père, pour son soutien durant toute la période de mes études.

*A mes frères et sœurs ; A ma famille * karichane **

A tous mes amis qui ont rendu ma vie agréable et pleine de Bons souvenirs.

*A ma directrice de mémoire * dr moussa ahmed**

Remerciements

Dieu merci pour la santé, la volonté, le courage et la détermination qui nous ont accompagnés tout au long de notre parcours et qui nous ont permis d'achever ce modeste travail.

Nous tenons d'abord à remercier infiniment notre Directrice de mémoire, dr moussa ahmed pour son encadrement et ses constantes orientations de notre recherche en y accordant une méticuleuse attention, ainsi que pour ses conseils, sa disponibilité et son extrême amabilité malgré sa grande charge.

Nos remerciements vont également aux, Membres du jury: Dr Akermi Amar et Dr Hallouz Hadj Feghoul Pour avoir accepté d'examiner notre mémoire et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, on remercie tous nos enseignants de l'institut vétérinaire de Tiaret et tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

Listes des figures et tableau :

	titre	page
Fig1	Cartographie de la répartition des pays notifiant la rage animale dans le monde 2011	10
Fig2	Répartition de l'OMS de risque de la rage en monde	13
Fig3	Virus rabique en microscopie électronique	18
Fig4	Structure du virus rabique	19
Fig5	Génome du virus rabique	20
Fig6	Représentation schématique du virus rabique	21
Fig7	Cycle de réplication cellulaire du virus rabique	22
Fig8	Modes de contamination humaine par le virus rabique	23
Fig9	Phatogénie de la rage animal	32
Fig10	Chien enragé dans sa phase terminale de la forme furieuse	36
Fig11	Schéma représente la rage selvatique et canine	45
Tableau1	Génotypes appartenant au genre Lyssavirus	18

Résumé :

Voici un résumé épidémiologique et clinique de la rage :

1. Épidémiologie de la rage

Agent pathogène : Virus de la rage (Rabies virus, genre Lyssavirus, famille Rhabdoviridae).

Réservoirs :

Principalement les mammifères, notamment les carnivores (chiens, renards, rats laveurs) et les chauves-souris.

Transmission :

Par morsure, griffure, ou léchage d'une muqueuse ou peau lésée, via la salive d'un animal infecté.

Répartition géographique :

Endémique dans plus de 150 pays.

La majorité des décès humains surviennent en Asie et Afrique.

Cas humains annuels :

Environ 59 000 décès par an dans le monde.

Principal vecteur :

Chien domestique (responsable de > 90 % des cas humains dans les régions endémiques).

2. Clinique de la rage

Période d'incubation :

Moyenne : 1 à 3 mois, mais peut varier de quelques jours à plus d'un an selon la localisation de la morsure et la charge virale.

Stades cliniques :

Phase prodromique (2–10 jours) :

Fièvre, malaise, céphalées, fatigue, prurit ou douleur au site d'exposition.

Phase neurologique :

Deux formes principales :

Rage furieuse (80 % des cas) :

Agitation, hydrophobie, aérophobie, confusion, hallucinations, spasmes musculaires.

Rage paralytique (20 % des cas) :

Paralysie ascendante, souvent confondue avec le syndrome de Guillain-Barré.

Phase terminale :

Coma, défaillance multiviscérale, issue toujours fatale après apparition des symptômes.

Diagnostic :

Avant décès : difficile – RT-PCR, biopsie cutanée (follicules pileux), salive, LCR.

Après décès : détection d'antigène viral dans le cerveau (immunofluorescence).

ABSTRACT

here is the epidemiological and clinical summary of rabies translated into English:

1. Epidemiology of Rabies

Causative agent: Rabies virus (Rabies lyssavirus, genus Lyssavirus, family Rhabdoviridae).

Reservoirs:

Primarily mammals, especially carnivores (dogs, foxes, raccoons) and bats.

Transmission:

Through bites, scratches, or licks on mucous membranes or broken skin, via the saliva of an infected animal.

Geographic distribution:

Endemic in over 150 countries.

Most human deaths occur in Asia and Africa.

Human cases per year:

Approximately 59,000 deaths worldwide annually.

Main vector:

Domestic dog (responsible for >90% of human cases in endemic areas).

2. Clinical Features of Rabies

Incubation period:

Average: 1 to 3 months, but can range from a few days to over a year depending on the site of exposure and viral load.

Clinical stages:

Prodromal phase (2–10 days):

Fever, malaise, headache, fatigue, itching or pain at the exposure site.

Neurological phase:

Two main forms:

Furious rabies (80% of cases):

Agitation, hydrophobia

Liste d'abriviations :

- _PPE: prophylaxie post exportation
- _OMS. Organisation Mondiale de la Santé
- _OIE : office International des Épizooties.
- _FAO: Food and Agriculture organization of the United Nation
- _NC: Nucleocapside.
- _CDC: centers for Disease Control and Prevention.
- _ARN :Acide ribo nucléique
- _RA BV: virus de la rage (Rabies virus).
- _IF: test immuno fluorescence
- _LBV: Lagos Bat Virus.
- _MOKN: MAKOLA virus.
- _DUVL: Duvenhage lyssavirus.
- _EBL :Europeon Bat lyssavirus.
- _ABL: Australian Bat lyssavirus.

SOMMAIRE :

Dédicaces

Remerciements

Résumé

Français

Anglais

Liste d'abréviations

Table des matières

INTRODUCTION	11
CHAPITRE I:	12
Généralité sur la rage animale	12
1 .Historique :	13
2.Définition :.....	16
3.Répartition géographique dans le monde:	16
4. Importance de la rage :	18
5.Étiologie:	24
5.1.Classification de la famille Rhabdoviridae :	24
5.2.Morphologie et structure:	26
5.3.Le cycle de réplication:	30
5.4.Contamination :	32
5.5 Caractères physico-chimiques:.....	34
6. Propriétés biologique de virus rabique :	36
6.1 Pouvoir pathogène:.....	36
6.2 Pouvoir antigénique et immunogène :	37
6.3 Pouvoir biologique:	38
6.3.1 Multiplication virale:	38
6.3.2 Propriétés culturelles du virus rabique:.....	39
6.4 Réponse immunitaire:	39
6.4.1 Réponse immunitaire contre les « Lyssavirus » :	40

6.4.2 Réponse immunitaire vis-à-vis des vaccins:	40
7. Physiopathologie :.....	41
8. Rappel clinique et paraclinique:	42
8.1 Diagnostic clinique :	42
8.2 Signes lésionnels :	46
8.3 Symptômes :	47
8.4 Diagnostic différentiel:	48
8.5 Diagnostic de laboratoire :.....	48
8.6 Recherche microscopique du corps de Negri:.....	49
8.7 Épreuve d'inoculation à la souris :	51
8.8 Immunofluorescence direct:	51
8.9 Autres techniques précises :	53
CHAPITRE 2:	54
Epidémiologie de la rage	54
1. Epidémiologie descriptive:.....	55
2. Epidémiologie analytique:	55
2.1 Source virulentes :	55
2.2 Facteur de réceptivité :	56
2.2.1 Facteurs intrinsèques:	56
2.2.2 Facteurs extrinsèques :.....	56
3.Épidémiologie synthétique:	56
3.1 Cycle selvatique et urbain :	56
Conclusion	58
Liste des Références :	60

INTRODUCTION

La rage est une zoonose aiguë, presque toujours mortelle, et une maladie qui touche les mammifères du monde entier. En Afrique, la maladie est causée par le virus de la rage (RABV), un *Lyssavirus* neurotrope appartenant à la famille des *Rhabdoviridae* qui est excrété dans la salive des animaux infectés. Elle entraîne chaque année environ 59 000 décès dans le monde, dans les pays en développement d'Asie et d'Afrique.

La majorité des cas de rage (> 80 %) surviennent dans des communautés rurales où la sensibilisation à la maladie et l'accès à la prophylaxie post-exposition sont limités, voire inexistants. En Algérie, la rage est endémique et le RABV responsable circule chez les animaux domestiques. Les chiens en liberté constituent le principal réservoir et la principale source d'infection dans le cycle domestique.

La rage est répandue dans le monde entier et touche les habitants de plus de 150 pays et territoires. **Barecha, et al.,2017** En 2018, 40 des 54 pays africains disposaient d'une stratégie de prévention et de contrôle de la rage, les 14 autres n'ayant aucune forme reconnaissable de stratégie nationale de prévention et de contrôle de la rage humaine. **Mbilo et al ;2021**

Cependant, l'incidence de la rage en Afrique varie selon les pays, ainsi qu'à l'intérieur des pays ; et en raison des différentes méthodologies utilisées pour mesurer l'incidence de la rage, il y a de grandes variations dans les estimations. Les problèmes graves et complexes qui entourent la couverture vaccinale contre la rage touchent à la fois les populations humaines et canines. Ces difficultés peuvent être grossièrement divisées en trois catégories : les obstacles à une vaccination généralisée des chiens, les lacunes en matière d'information et les points de vue culturels qui influencent les tentatives de vaccination, et les problèmes d'accessibilité et de coût des vaccins humains. Des difficultés spécifiques à chacun de ces domaines doivent être surmontées pour augmenter les taux de vaccination et, à terme, contrôler la rage.

Aborode, et al,2025

CHAPITRE I:

Généralité sur la rage animale

1 .Historique :

Le mot latin rabies trouve son origine dans l'ancien sanskrit rabhas, signifiant violence, tandis que le terme français rage dérive de rabere, qui signifie « être fou ». Démocrite qualifiait justement la rage « d'incendie des nerfs », soulignant ainsi l'importance des troubles nerveux associés à cette maladie, une observation déjà reconnue par Gaius, disciple d'Hérophile. On raconte qu'Artorius a relaté le cas d'un soldat devenu enragé, effrayé à l'extrême par la simple vue de l'eau, malgré son insensibilité habituelle aux dangers de la guerre.

1984. Unité de Diagnostic Virologique et Rickettsiales – Institut Pasteur.

a) Avant Pasteur :

- **L'Antiquité :**

La rage était décrite en Mésopotamie dans le code Eshnunna, rédigé au XXIIIème siècle Avant JC. Le caractère fatal de la rage et sa transmission par la morsure de chien y sont mentionnés. De même, elle était anciennement connue en Chine et en Inde.

Au Ier siècle avant JC, Cornelius Celsus décrit l'hydrophobie et donne ce nom à la maladie causée par les morsures d'animaux : « c'est un accident des plus terribles, dans lequel le malade est en même temps tourmenté par la soif et par la crainte de l'eau. Lorsque le mal est porté à ce point, il ne reste guère d'espérance ». L'hydrophobie et la prévention des morsures par l'utilisation de muselière sont retrouvées dans les textes anciens du Moyen-Orient, d'Extrême-Orient ou de l'Inde.

INFORMATIONS TECHNIQUES DES SERVICES VETERINAIRES, 1985 ;R, Rotivel et al, 2002

Du côté de la thérapeutique, un des principaux traitements utilisés était la cautérisation des plaies. Cette technique sera utilisée jusqu'au XIXème siècle ; elle peut être efficace si elle est effectuée rapidement, car le virus ne résiste pas à une température de plus de 50°C pendant plusieurs minutes. D'autres traitements sont testés, avec moins de succès: bains de mer froids, la saignée, d'huile chaude, thériaques, administration de fientes de poules dans l'alimentation

du matin. L'hydrophobie était combattue en donnant à boire de l'eau enfermée dans des globules de **MIEL ROTIVEL ET AL, 2002 ;AA.KING, ET AL, 2004**

•**La Renaissance:**

Fracastor, dans son *De contagionibus* (traité sur les maladies infectieuses), expose très bien le mode de transmission et les symptômes de la maladie et l'attribue à des germes (semina) qui passeraient de la salive de l'animal dans le sang de la victime. Il y propose également la nature Corpusculaire des microorganismes.

Des méthodes plus empiriques étaient utilisées, l'utilisation de poudres, potions, emplâtres, Souvent à base de plantes, œufs, sel, vin, fientes de chèvre, ou encore de noix mâchée par un homme à jeune **A.A. KING, ET AL, 2004**

•**Galtier (1842-1908) :**

Dans les années 1850, Apollinaire Bouchardat évoque pour la première fois l'idée d'une inoculation des chiens contre la rage. Pierre-Victor Galtier, professeur à l'école vétérinaire de Lyon, commence à travailler sur la rage en 1879 Il utilise le lapin comme modèle animal et réussit à immuniser des moutons contre la rage en leur injectant la salive rabique par voie intraveineuse. Ainsi, en 1881 il a défini le principe de la vaccination antirabique. Les travaux de Galtier ont largement débroussaillé le terrain lorsque Pasteur et ses collaborateurs s'intéressent à la rage. Ils bénéficieront du modèle animal mis au point par Galtier (le lapin), ainsi que des nombreuses observations de celui-ci sur la transmission de la maladie. **INFORMATIONS TECHNIQUES DES SERVICES VETERINAIRES,1985;AA.KING, ET AL, 2004**

- **Duboué (1834-1889) :**

En 1880 le docteur Henri Duboué (1834-1889) publie son ouvrage de la physiologie pathologique et du traitement rationnel de la rage, dans lequel il établit qu'il s'agit d'une atteinte du système nerveux. « Dans cette hypothèse, le virus rabique s'attache aux fibrilles nerveuses mises à nu par la morsure et se propage jusqu'au bulbe »**J, PIERRE, 1986**. Ces travaux inspireront Louis Pasteur par la suite

b) **Pasteur :**

Louis Pasteur (1822-1895), a commencé à travailler sur le virus de la rage en 1880. Il montre, avec ses collaborateurs (Emile Roux, Charles Chamberland et Louis Thuillier) que le pathogène ne siège pas dans la salive, mais dans le système nerveux central. Il montre également que par passages successifs sur des animaux, le pathogène perd de sa virulence.

Son hypothèse est que les injections successives de souches de plus en plus agressives permettraient au corps de se Protéger **INFORMATIONS TECHNIQUES DES SERVICES VETERINAIRES,1985 ;R, ROTIVEL ET AL, 2002**

Louis Pasteur va recommencer ce traitement trois mois plus tard, sur un autre jeune Berger, mordu par un chien enragé. La victime va une nouvelle fois survivre. Le 26 octobre 1885 , Pasteur expose les résultats prometteurs de son traitement contre la rage chez l'homme àL'Académie des sciences. Les patients mordus par des animaux enragés se mettent alors à affluer vers le laboratoire de Louis Pasteur. Au 1er Mars 1886, 350 personnes ont reçu une vaccination,Un seul patient est décédé. L'Académie des Sciences décide alors la création de l'Institut Pasteur qui ouvre ses portes en 1888 . **AA.KING, ET AL, 2004**

c)**Le Xxème siècle :**

En 1903 Adelchi Negri découvre des corpuscules (les corps de Negri) dans le cerveau d'animaux enragés. Il pense que la rage est un protozoaire parasite, et que ces corpuscules correspondent à un stade évolutif. D'autres auteurs, comme Di Vestea et Remlinger montrent

la même année que la rage est due à un virus filtrant. Les corps de Negri sont en réalité des inclusions cytoplasmiques dues au virus

INFORMATIONS TECHNIQUES DES SERVICES VETERINAIRES , 1985

2.Définition :

La rage est une maladie virale définie comme une encéphalomyélite , virulente et transmissible principalement par morsure, causée par divers virus du genre *Lyssavirus*. Elle affecte non seulement l'homme . **ANONYME,2013 ;BLANCOU.J,2000**

Mais aussi tous les animaux à sang chaud, en particulier les carnivores qui constituent les principaux réservoirs du virus. Une fois les symptômes cliniques apparus, la maladie est presque toujours fatale, entraînant 60 000 à 70 000 décès humains chaque année, surtout en Afrique et en Asie, selon l'OMS .**ANONYME,2014 et l'OIE ANONYM E,2013**

3.Répartition géographique dans le monde:

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), la rage se trouve présente sur tous les continents, à l'exception de l'Antarctique . **ANONYME,2013**

Certains pays ont réussi à éradiquer la maladie grâce à la mise en œuvre de mesures sanitaires strictes, répondant ainsi aux critères établis par l'OIE pour obtenir le statut d'absence de rage .Dans d'autre pays ,la rage demeure endémique ,que ce soit chez les cheins ou chez les certains espèces hotes sauvages,commeleschauves-souris.**AUBRY,P.2001 ;ANONYME,2013**

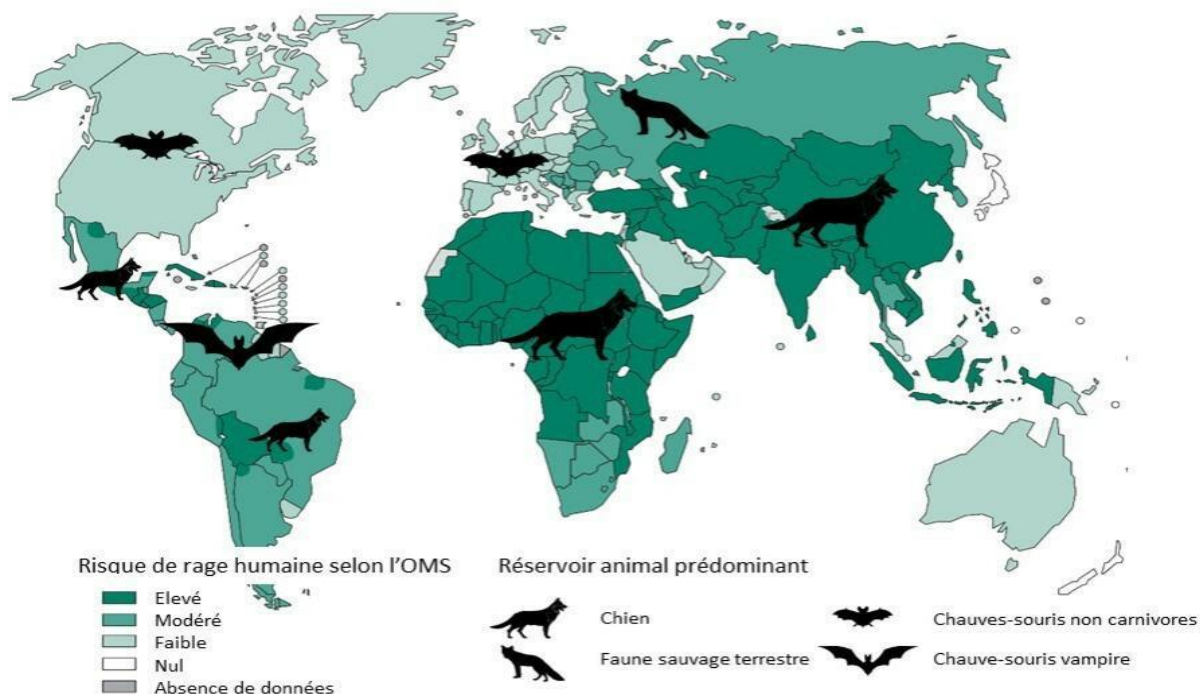


Figure 01 : Cartographie de la répartition des pays notifiant la rage animale dans le monde 2011. Informations Techniques des Services Vétérinaires, 1985

La répartition géographique de la rage animale repose sur les notifications officielles des pays touchés, bien que de nombreux autres pays ne signalent pas les cas de rage. Actuellement, deux types de rage prédominent dans le monde : la rage canine, causée par des animaux domestiques, principalement les

chiens errants, qui est particulièrement préoccupante en Afrique, au Moyen-Orient et, dans une moindre mesure, en Amérique du Sud, et la rage sauvage, avec des vecteurs variés selon les régions. En Europe de l'Ouest et du Centre ainsi qu'en Amérique du Nord, le renard

roux est le principal vecteur ; en Europe centrale et du Nord, c'est le chien viverrin ; en Afrique du Sud, la mangouste ; en Afrique, le chacal ; en Alaska et au Canada nordique, le renard polaire ; et aux États-Unis, ce sont le raton laveur et la mouffette. Les chauves-souris, en particulier les vampires, les frugivores et les insectivores, constituent également des vecteurs de la rage .**ANONYME.,2008 ;DUFFOUR.B,2009**

Depuis 2010, la distribution mondiale de la rage n'a pas beaucoup évolué, et la majorité des décès surviennent dans les régions d'Afrique et d'Asie du Sud-Est .**DUFFOUR.B,2009**

Bien qu'il existe quelques pays (surtout des îles et des péninsules) exempts de rage, les espèces de mammifères sauvages, y compris les chauves-souris, continuent à transmettre le virus. En revanche, le nombre de décès humains causés par la rage liée à la faune sauvage reste faible en comparaison avec ceux résultant de contacts avec des chiens infectés. En 2012, la rage canine et la rage humaine transmise par les chiens ont été éradiquées dans plusieurs pays d'Amérique latine, tels que le Chili, le Costa Rica, le Panama et l'Uruguay, ainsi que dans certaines régions du Brésil et du Mexique. Cependant, la rage humaine transmise par les chiens reste courante à Cuba, en République dominicaine, au Salvador, au Guatemala, en Haïti et en Bolivie. Des mesures de contrôle actives contre la rage chez les chiens sont mises en œuvre à la frontière entre la Bolivie et le Pérou, ainsi qu'en Haïti. La Chine, la Thaïlande et le Sri Lanka rapportent des avancées dans leurs efforts de contrôle, et des projets pilotes pour l'élimination de la rage sont en cours aux Philippines, visant à atteindre des résultats d'ici 2015 .**ANONYME,2013**

4. Importance de la rage :

La rage, classée parmi les pathologies animales, se distingue par sa gravité, étant la dixième cause de mortalité mondiale avec environ 55 000 décès par an, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). **ANONYME,2013**

certaines estimations, comme celles de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), avancent le chiffre de 70 000 décès. En moyenne, une personne succombe à la rage toutes les dix minutes, touchant principalement les enfants de moins de 15 ans .

ANONYME,2013

Entre 30 % et 50 % des décès surviennent dans des pays à forte densité de population et à faible revenu, notamment en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud, représentant près de 95 % des cas au niveau mondial. La Chine est particulièrement concernée, étant le pays avec la plus forte incidence de rage, où 99 % des décès liés à la rage humaine sont attribuables à des morsures de chiens .**KNODEL,et al ,2005**

L'importance de la rage se manifeste principalement sur le plan médical, car elle constitue un sérieux problème de santé publique. Les pays développés ont réussi à éradiquer la rage terrestre via des programmes de contrôle à long terme. Ce succès dans la prévention et le contrôle de la rage chez l'homme a été particulièrement marqué en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest, et dans certains pays d'Asie et d'Amérique latine. Cela a été accompli grâce à des campagnes soutenues visant à immuniser et gérer humanement les populations de chiens, ainsi qu'à fournir un traitement prophylactique post-exposition aux personnes ayant été mordues par des animaux soupçonnés d'être enragés. **ANONYME,2007**

Cependant, ces régions font face à un nouveau risque, celui de la rage transmise par les chauves-souris, notamment en Amérique, en Europe et en Australie. Pour faire face à ce défi, les efforts de prévention s'organisent grâce à la collaboration d'organisations internationales telles que l'OMS, l'OIE, le Fonds des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS), ainsi que des associations de vétérinaires à travers le monde. Ces organismes fournissent des directives sur la fourniture des

produits biologiques appropriés et soutiennent la planification nationale et régionale des programmes de contrôle de la rage . **ANONYME,2007**

L'importance de la rage est également accentuée par son impact économique, en raison du nombre élevé de cas qui entraînent des dépenses considérables en matière de soins de santé et de prévention des maladies. Les pertes économiques liées à la mortalité du bétail bovin causées par les chauves-souris vampires dans certains pays d'Amérique du Sud sont considérables. Ces pertes sont d'autant plus préoccupantes que les dépenses annuelles consacrées à la prophylaxie post-exposition (PPE) atteignent des montants colossaux, avec plus de 15 millions de personnes dans le monde exposées à des animaux suspects de rage, selon l'Institut national de santé publique (INSP) en France .**ANONYME,2013**

En Afrique, le coût annuel estimé de la rage est de 583,5 millions de dollars américains. En outre, les frais liés aux traitements post-exposition, supportés par les personnes malades, constituent une part

importante des dépenses, représentant près de la moitié du coût total associé à la rage.

KNODEL,et al ,2005

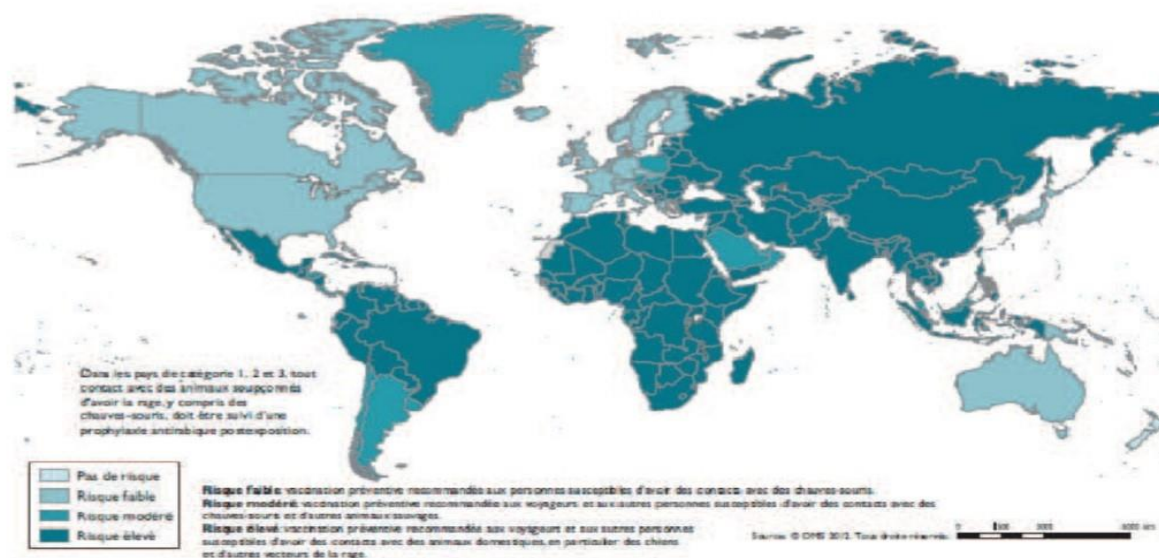


Figure2: Répartition de l'OMS de risque de la rage en monde.

La figure 02 présente la répartition mondiale du risque de rage, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle indique que la majorité des régions à haut risque se trouvent en Afrique, en Asie et dans certaines parties de l'Amérique du Sud. Ce constat souligne l'importance de la rage, qui représente une menace à l'échelle mondiale, y compris dans les pays indemnes, où le danger d'importation illégale d'animaux provenant de zones d'enzootie demeure préoccupant. Depuis 1999, douze cas de rage canine liés à des importations illégales ont été rapportés, parmi lesquels sept provenaient du Maroc, un d'Espagne, un d'Égypte, un de Gambie et deux de France. Bien que ce risque soit jugé faible, les pays indemnes continuent d'intensifier leurs efforts de lutte contre cette maladie mortelle, notamment par la mise en place de mesures préventives strictes aux frontières. En Europe, les réglementations imposent des exigences rigoureuses pour les importations, qu'elles proviennent de pays indemnes ou de pays infectés, incluant un certificat de vaccination international conforme et un contrôle sérologique effectué dans un laboratoire agréé, datant de plus de trois mois avant l'entrée sur le territoire, ainsi que l'identification de l'animal.

.ANONYME,2013

.De plus, le développement de nouvelles souches de Lyssavirus, récemment découvertes et capables de s'adapter à différentes espèces animales par le mécanisme de débordement inter-espèce, représente un risque supplémentaire sérieux pour l'avenir. Par exemple, la variante de la souche classique du virus rabique (RABV) chez les chauves-souris s'est adaptée aux renards puis aux mouffettes aux États-Unis. Ces nouvelles variantes posent d'importants défis pour la santé publique et compliquent les stratégies d'élimination de la rage, tout en introduisant une complexité épidémiologique inattendue, dont les conséquences peuvent s'avérer significatives.

. DUFFOUR.B,2009

La rage pourrait donc être omniprésente autour de nous, dans la mesure où les études de l'OMS montrent qu'elle reste une maladie souvent négligée par les gouvernements et les populations en Afrique **BOURHY,H.,et al,2010**

- **En Europe**

L'histoire récente de la rage en Europe est marquée par sa réintroduction en Europe de l'Ouest par des renards à la frontière russo-polonaise en 1940, suivie de sa progression jusqu'en France en 1968. La rage vulpine est alors devenue endémique jusqu'à ce que des campagnes coordonnées à l'échelle européenne, incluant des largages aériens d'appâts vaccinaux par hélicoptère, permettent de la contrôler. Le dernier cas de rage vulpine autochtone en France a été diagnostiqué en 1998 sur un chat en Vendée. Malgré ces efforts, la situation reste fragile en raison de la persistance de la rage en Europe de l'Est. Ainsi, des passages transfrontaliers de renards infectés ont entraîné la réintroduction de la rage vulpine en Italie en 2008 (en Vénétie, à la frontière avec la Slovénie), en Macédoine en 2011 (à la frontière avec la Serbie) et en Grèce en 2012 (dans la province de Macédoine). **ANONYME,2013**

- **En France**

La France a été reconnue comme libre de rage terrestre par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) en 2001. **ANONYME,2013**

Toutefois, en 2008, un cas d'importation de chiens atteints de rage a entraîné la perte de ce statut, qui a été rétabli en 2010 (Rapport vaccination antirabique préventive). Depuis 2001, un total de 14 cas de rage a été diagnostiqué chez des mammifères non volants, dont 12 cas chez des chiens, principalement en lien avec des importations illégales. De plus, deux cas ont été signalés chez des chats infectés par des variantes du virus présentes chez les chauves-souris. On a également observé 49 cas chez des chauves-souris porteuses des variantes

EBLV-1 ou EBLV-2. À ce jour, il est crucial de souligner que l'EBLV associé aux chauves-souris européennes n'a jamais été impliqué dans une chaîne de transmission chez des mammifères non volants. Aucun cas de rage humaine lié à cette espèce n'a été enregistré en France, alors que seuls cinq cas, dont deux non confirmés biologiquement, ont été rapportés dans l'ensemble de l'Europe depuis 1954. La rage humaine en France métropolitaine est donc considérée comme une maladie d'importation.**ANONYME,2013**

- **Au Maghreb et en Afrique:**

Dans la majorité des pays du Maghreb, la rage reste enzootique .**BLAJAN,L,et al,1985.**

à l'exception de la Libye, où elle est absent, et de la Mauritanie, où elle est rare.**METALLAOUI, A,2009**

Sur cette rive de la Méditerranée, comme dans le reste de l'Afrique, la rage constitue une cause importante de décès tant chez les chiens que chez les humains. Malgré les efforts déployés dans les programmes de lutte, la rage demeure un problème majeur dans cette région.**DAOUDA, N ,2009**

Au cours des dix dernières années, peu de campagnes de vaccination à grande échelle des chiens contre la rage ont été réalisées en Afrique, où la maladie continue d'être largement incontrôlée. Cependant, des initiatives notables sont en cours, notamment des programmes nationaux de lutte contre la rage canine au Maroc et en Tunisie, où 221 foyers animaux et deux cas humains ont été rapportés en 2013.**HAJAMMAR et al, 2013**

De plus, des projets d'envergure sont menés dans certaines régions de la République de Tanzanie et en Afrique du Sud, en particulier dans la province du KwaZulu-Natal. Des enquêtes récentes ont révélé que la disponibilité de la prophylaxie post-exposition, qui est l'une des principales raisons de décès dus à la rage, est extrêmement limitée dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne. Les rapports officiels des pays concernés pourraient sous-

estimer l'incidence de la rage de plus de 100 fois, car la plupart des décès surviennent dans des communautés rurales plutôt que dans des hôpitaux, et ceux qui sont traités dans des établissements de santé sont souvent mal diagnostiqués pour d'autres formes d'encéphalite. Enfin, il convient de noter que des vaccins à base de tissus neuronaux sont encore utilisés pour la prophylaxie post-exposition en Algérie et en Éthiopie .**ANONYME,2013**

5.Étiologie:

Le virus rabique appartient à la famille des Rhabdoviridae, qui tire son nom du grec "Rhabdos," signifiant bâton. Ce virus se classe dans le genre Lyssavirus, où l'on distingue des souches de "rage des rues" ou "rage sauvage" et des souches dites de "virus fixe."
AUBRY,R,et al ,2001 ; AUBERT,M .F.A,1995 ; KELLEY, M,et al,2001

5.1.Classification de la famille Rhabdoviridae :

La famille des Rhabdoviridae est vaste, comprenant plus de 150 espèces de Rhabdovirus pouvant infecter divers êtres vivants. Ces virus sont caractérisés par leur structure enveloppée et leur forme allongée, mesurant entre 100 et 430 nm de long et 45 à 100 nm de diamètre. Les Rhabdoviridae sont classés dans l'ordre des Mononegavirales, correspondant à des virus à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire négatif et non segmenté. **AUBRY,R,et al,2001 ; AUBERT,M .F.A,1995 ; KELLEY, M. F,2001-Genres des Rhabdoviridae :**

Il existe quatre genres principaux

1.Vésiculovirus

2.Lyssavirus

3.Ephemerovirus

4. Novirhabdovirus

- Caractéristiques du genre Lyssavirus :

Le genre Lyssavirus se divise en quatre sérotypes :

- **Sérototype 1 (RAB)** : Il s'agit du virus classique, prototype de la rage, à l'origine des vaccins. Il infecte principalement les chiens, les humains, les chats et les chauves-souris.

- **Sérototype 2 (LBV)** : Connu sous le nom de virus de Lagos, il infecte les chauves-souris ainsi que certains carnivores comme les chiens et les chats, ainsi que les rongeurs.

- **Sérototype 3 (MOKV)** : Appelé virus de Mokola, il touche les musaraignes, les humains, les chats et les chauves-souris.

Génotype	Virus	Géographie	Vecteur
Sérogénotype.1	Virus de la rage	Monde : Excepté ; Australie ; Grande Bretagne, Japon	- Carnivores(monde) -chauve-souris -hérnatophage et insectivore(Amérique)
Sérogénotype.2	Virus Lagos-Bat	Afrique	- chauve-souris -fongiforme
Sérogénotype.3	Virus Mokola	Afrique	-Musaraignes
Sérogénotype.4	Virus Duvenhage	Afrique	- chauve-souris - insectivore
Sérogénotype.5	EBL1	Europe	-insectivore - chauve-souris
Sérogénotype.6	EBL2	Europe	-insectivore - chauve-souris
Sérogénotype.8	ABL	Australie	-insectivore et frugivores- chauve-

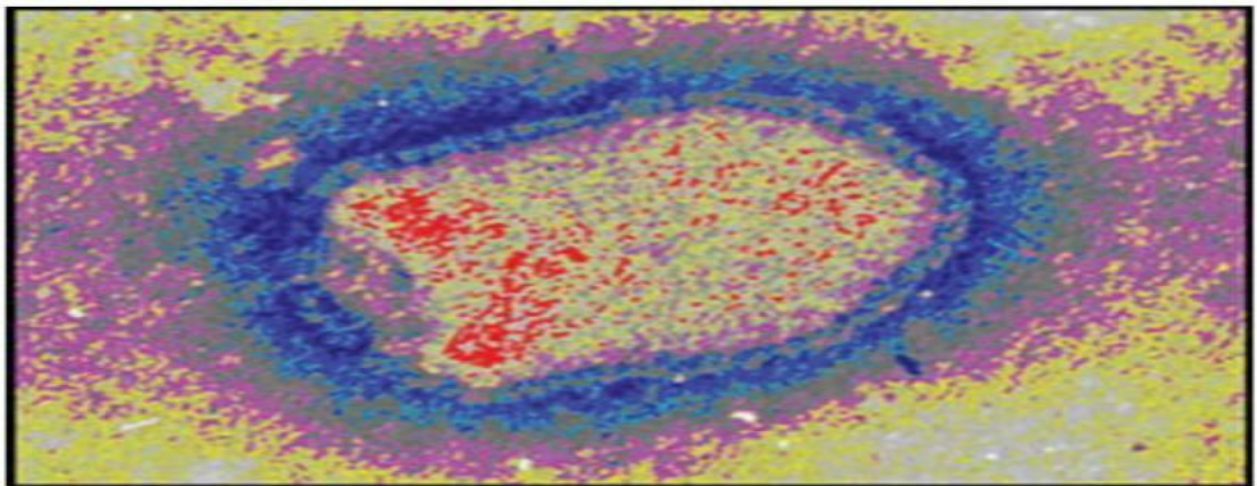
			souris
--	--	--	--------

- **Sérotype 4 (DUVL):** Ce virus, identifié sous le nom de virus de Duvenhage, peut infecter l'homme, principalement par les morsures de chauves-souris. **AUBRY,R et al ,2001 ; AUBERT,M .F.A.1995 ; KELLEY, et al ,2001**

**Tableau 01 : Génotypes appartenant au genre Lyssavirus
AUBRY,R.,ROTIVEL,P,2001**

5.2.Morphologie et structure:

Le virus rabique est visible au microscopique électronique et a une forme cylindro-

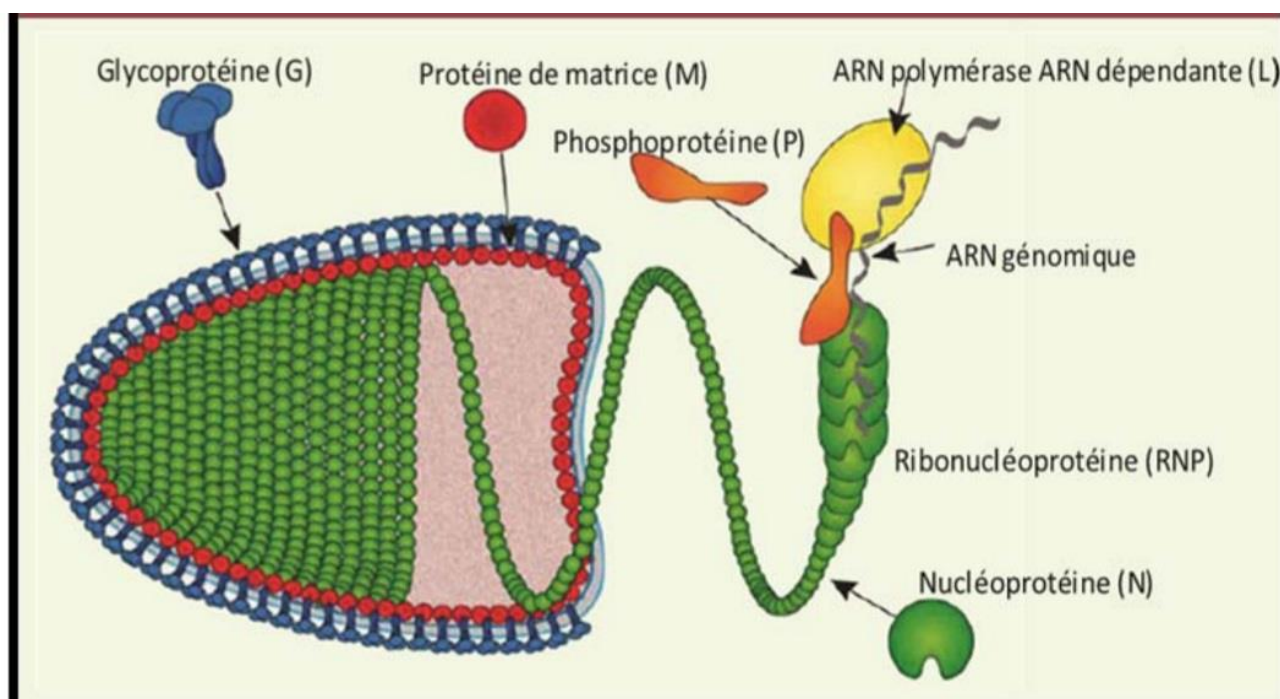


conique. Son diamètre varie entre 70 et 80 nm et sa longueur, entre 150 et 300 nm (Figure 3)

Figure03 : Virus rabique en microscopie électronique (Rage (en ligne).www.free.fr/cours/-htm-69k:consulté le123 /06/2025/).

Figure 4 : Structure du virus rabique (Florence Ribadeau-Dumas, Laurent Dacheux, Hervé Bourhy, «La rage,» Médecine/sciences, 2013).

✓ **Le génome :** (figure 5): selon Rabies - Bulletin - Europe

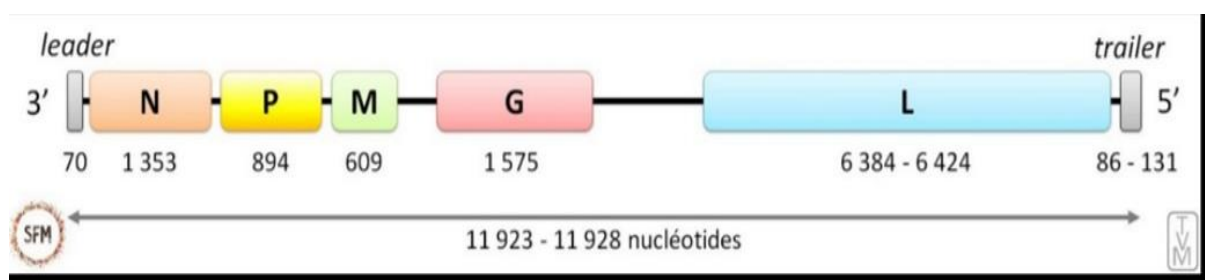


Le génome, d'un taille de 12 kilobases, est constitué de cinq gènes :

- **Gène N (nucléoprotéine) :** Ce gène code pour la protéine N, qui s'assemble avec environ 2000 molécules de l'ARN pour former la nucléocapside (NC). Cette structure, dense et enroulée en hélice, rappelle un ressort. **Figure 4 : Structure du virus rabique (Florence Ribadeau-Dumas, Laurent Dacheux, Hervé Bourhy, «La rage,» Médecine/sciences, 2013).**

- **Gène P** (phosphoprotéine): Il code pour une phosphoprotéine qui sert de cofacteur à la protéine L
- **Gène M** (matrice): Les protéines M, produites par ce gène, recouvrent l'intérieur de l'enveloppe virale et jouent un rôle essentiel dans le processus d'assemblage des virions.
- **Gène G** (glycoprotéine) : Ce gène est impliqué dans le mécanisme de fixation des virions aux cellules hôtes.
- **Gène L** (large) : Ce gène code pour l'ARN polymérase, qui possède plusieurs activités enzymatiques, dont la réplication de l'ARN et la synthèse des protéines virales. Associée à la phosphoprotéine P, elle forme le complexe polymérase.

En outre, le génome contient une séquence promotrice qui permet à la transcriptase de



se lier, ainsi qu'une séquence signal d'encapsidation.

Figure 5: Génome du virus rabique («Microbiologie.org,» [En ligne]. Available: https://www.sfm-microbiologie.org/tvm_figures/#Chap43).

▪ **La capside:**

La capside virale est une structure protéique résultant de l'auto-assemblage d'environ 2000 sous-unités de la protéine N. Ces sous-unités s'organisent en une nucléocapside (NC) de configuration hélicoïdale, qui encapside le génome viral. Une cinquantaine de complexes enzymatiques polymérase, composés de l'ARN polymérase L et de son cofacteur P, sont étroitement associés à cette NC

- **L'enveloppe:**

L'enveloppe virale est une membrane bicouche lipidique ornée de projections appelées spicules. Ces spicules sont des trimères de la glycoprotéine G, qui joue un rôle essentiel dans l'attachement du virus aux récepteurs présents à la surface des cellules hôtes. La glycoprotéine G porte également les sites antigéniques reconnus par les anticorps (Ac) induits par la vaccination antirabique et par les immunoglobulines antirabiques. Une protéine de matrice (M) est localisée sur la face interne de l'enveloppe, établissant une interaction entre l'enveloppe et les ribonucléocapsides. La protéine M est impliquée dans le processus d'assemblage des virions et contribue à la morphologie caractéristique du virus, qui se présente sous une forme de balle **RABIES - BULLETIN – EUROPE ;[EN LIGNE]**.

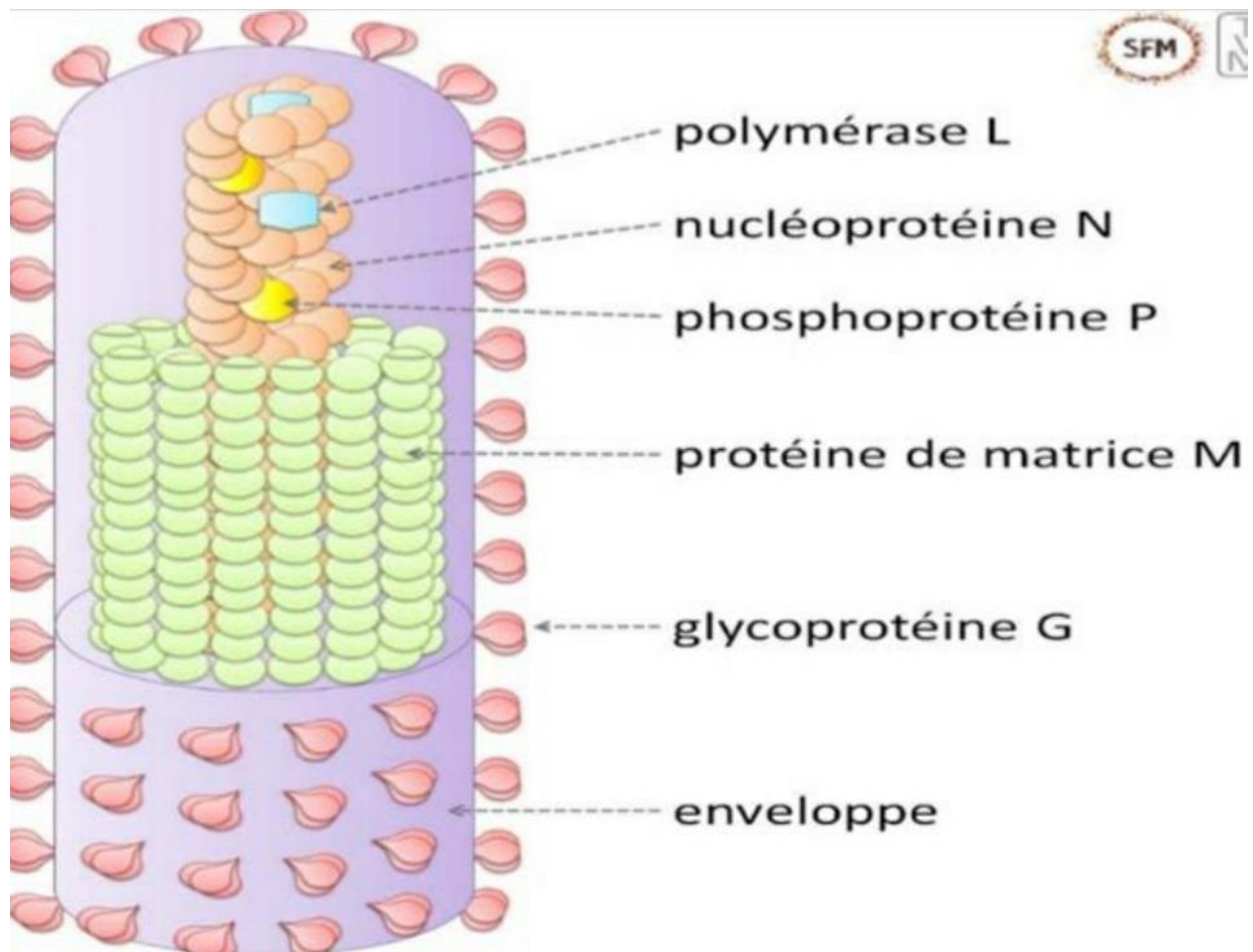
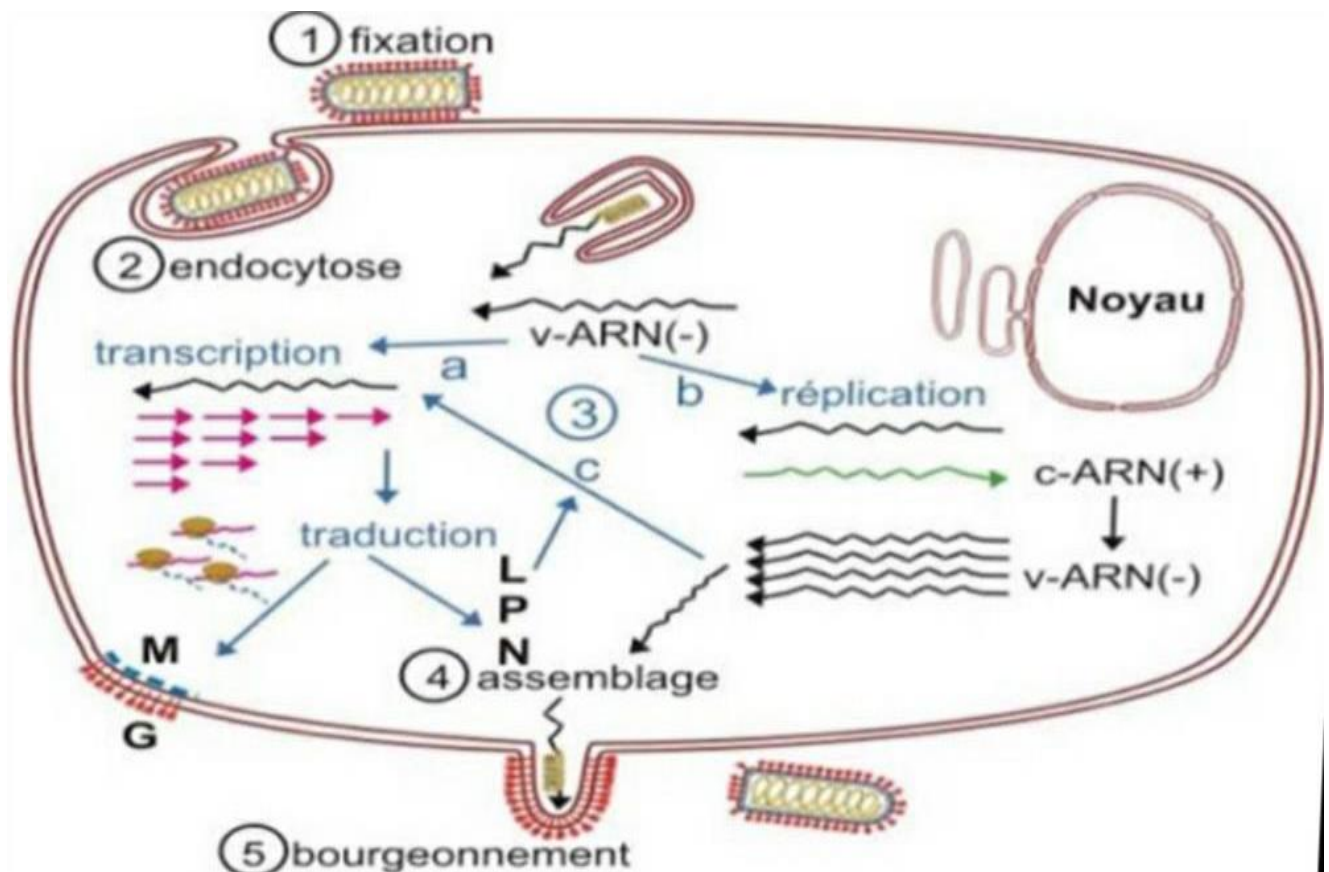


Figure 6: Représentation schématique du virus rabique

5.3.Le cycle de réplication:

Le cycle de réplication du virus de la rage se déroule en cinq étapes principales. Initialement, le virus se fixe aux récepteurs présents sur la surface de divers types cellulaires (notamment musculaire, nerveux, cutané et glandulaire) via ses spicules. Suite à cette fixation, le virion est internalisé dans la cellule par endocytose. L'enveloppe virale fusionne alors avec la membrane de l'endosome, libérant ainsi la nucléocapside virale dans le cytoplasme. S'ensuit la phase de synthèse virale, également désignée phase d'éclipse, durant laquelle l'ARN viral est transcrit en ARN messager (ARNm), qui est ensuite traduit en protéines virales. Concomitamment, le génome viral est répliqué par la synthèse d'un ARN de polarité

positive(+), servant de matrice pour la production de nouveaux brins d'ARN de polarité négative (-v). Ces nouveaux génomes sont à leur tour transcrits en ARNm, puis traduits en protéines virales. La quatrième étape est l'assemblage, où les nucléocapsides et les virions s'organisent au sein d'une matrice cytoplasmique fibrillaire pathognomonique, appelée corps de Negri. La dernière étape consiste en la libération des virions, qui s'effectue soit par bourgeonnement à partir de la membrane plasmique, soit par bourgeonnement interne au niveau des membranes du réticulum endoplasmique (RE) et de l'appareil de Golgi . **A.**



Okumura, et al,2011

Figure7: Cycle de réplication cellulaire du virus rabique («Nature.com,» [En ligne].

Available: <https://www.nature.com/articles/nrmicro> 2025

5.4.Contamination :

- **Effraction cutanée :**

La rage est une zoonose, c'est-à-dire une maladie d'origine animale pouvant être transmise à l'homme de manière accidentelle. Dans ce cycle de transmission, l'homme représente un cul-de-sac.



Figure 8: Modes de contamination humaine par le virus rabique («microbiologie.org,» [En ligne]. Available: https://www.sfm-microbiologie.org/tvm_figures/#Chap43).

Le chien domestique est considéré comme le principal réservoir du virus de la rage, étant à l'origine de 99 % des décès humains liés à cette maladie, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). D'autres mammifères sauvages, tels que les renards, les loups, les coyotes, les moufettes et les mangoustes, peuvent également servir de réservoirs du virus, selon les régions du monde. Parmi ces animaux, les chauves-souris occupent une position particulière, car elles peuvent héberger presque tous les lyssavirus et représentent environ un quart du réservoir de mammifères sauvages. **Modes de contamination humaine par le virus rabique («microbiologie.org,» [En ligne]**

La transmission du virus se fait d'un individu à un autre par l'intermédiaire de vecteurs appelés distributeurs. Ces distributeurs se divisent en deux catégories (figure 8).

- Les distributeurs primaires :

sont des animaux infectés qui agissent également comme réservoirs du virus de la rage. Ces animaux excrètent le virus et peuvent le transmettre par morsure, griffure ou en léchant une plaie, tant à leurs congénères qu'à des hôtes secondaires. Il est important de noter que la chauve-souris est considérée comme le réservoir originel du virus de la rage.

- les distributeurs secondaires :

de la rage, tels que les chats et le bétail, sont des animaux qui ne jouent pas le rôle de réservoir mais peuvent être contaminés accidentellement. Ces animaux peuvent transmettre la rage à l'homme par leur salive. L'homme contracte le virus de la rage principalement par voie accidentelle, ce qui se produit lors d'une morsure, d'une griffure ou lorsque la salive d'un animal infecté entre en contact avec une plaie cutanée ou une muqueuse. La peau constitue une barrière efficace contre le virus, ce qui implique qu'une effraction cutanée est nécessaire pour que la salive de l'animal enrégé devient contaminante pour l'homme. En effet, la

contamination par effraction cutanée est la forme la plus courante d'infection par le virus de la rage, représentant plus de 99 % des cas de rage humaine à l'échelle mondiale. **MODES DE CONTAMINATION HUMAINE PAR LE VIRUS RABIQUE** («MICROBIOLOGIE.ORG,» [EN LIGNE].

✓ Concernant la voie aérienne:

Bien qu'elle soit exceptionnelle, une contamination par inhalation d'aérosols contenant des particules virales rabiques est possible. Cela s'est produit lors de deux incidents dans des laboratoires (WG. Winkler, TR. Fashinell, L. Leffingwell, P. Howard, JP. Conomy, «Airborne Rabies Transmission in a Laboratory Worker,» **JAMA, 1973**

Des études réalisées sur des modèles murins en 2006 ont démontré que les lyssavirus, en particulier le virus de la rage (RABV), peuvent être transmis par voie aérienne de manière dépendante de la dose. Lors de ces expériences, des souris ont été exposées directement à une souche de RABV par le biais de l'introduction intranasale du virus. Deux heures après cette provocation, l'ARN viral a été détecté dans la langue, les poumons et l'estomac des souris. Toutes les souris qui avaient reçu l'inoculation intranasale ont développé des signes de maladie une semaine après l'infection. Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle il est possible que les lyssavirus puissent être transmis par voie aérienne .**N. Johnson,et al,2006**

• Transplantation de tissus et d'organes :

Les greffes d'organes (telles que les poumons, les foies et les reins) et de tissus (comme les cornées) peuvent être des voies de transmission interhumaine du virus de la rage .
Srinivasan et al , 2005 ; Houff, et a , 1979

5.5 Caractères physico-chimiques:

Ces virus, de nature fragile, ne tolèrent pas les méthodes de purification conventionnelles, ce qui a conduit à leur découverte tardive. **BORREL, T.H, 1996**

Ils sont sensibles à la chaleur. **KABOUIA .R, 2007 ; MAMMETTE, A, 1980**

Ne survivant pas à une exposition de 15 minutes à 50 °C. **KABOUIA R, 2007**

De plus, ils sont affectés par la lumière et la dessiccation lente. En revanche, ces virus montrent une bonne résistance au froid, conservant leur viabilité pendant un mois à +4°C **MAMMETTE, A. 1980**, et jusqu'à un an à -20 °C . **BENDIB, K ,et al ,2006**

Ils résistent également à la dessiccation rapide. Les rayons ultraviolets (UV) les inactivent rapidement, mais leur pouvoir antigénique demeure intact. En lumière, ils se dégradent très rapidement. La lyophilisation est la méthode de conservation la plus efficace, et ils se conservent bien dans une solution de glycérine à 50 %. **KABOUIA.R , 2007 ; MAMMETTE, A. 1980**

Des agents tels que le phénol, le formol et la beta-propionolactone peuvent inactiver ces virus, tout en préservant leur pouvoir antigénique. En revanche, ils sont rapidement détruits par le savon de Marseille. (BENDIB, K., MAKHLOUFI, M. (2006)) et l'eau de Javel (KABOUIA (R.). , (2007)), ainsi que par l'éther, l'alcool, les dérivés d'ammonium quaternaire et le chlorure de benzalkonium. **BENDIB, K. et al, 2006 ; MICOND, M ; 1999**

En raison de leur enveloppe lipidique. **MICOND, M, 1999**

ces virus sont également très sensibles à l'acidification. Ils présentent une stabilité de pH allant de 5 à 10, bien qu'un pH alcalin soit préféré. **BENDIB, K. et al , 2006**

Les virions du virus rabique sont inactivés par des solvants lipidiques tels que le diéthylénique à 20 % et le chloroforme à 10 %, ainsi que par la trypsine à une concentration de 0,1 % **BENDIB,K,et al ,2006**

De plus, ces virions montrent une résistance à la putréfaction et peuvent survivre dans des cadavres pendant une période allant jusqu'à 8 jours . **KABOUIA .R,2007**

6. Propriétés biologique de virus rabique :

6.1 Pouvoir pathogène:

Le pouvoir pathogène du virus rabique peut être étudié en laboratoire par inoculation sur des animaux à sang chaud sensibles, tels que les souris, les cobayes, les hamsters et les lapins, en particulier chez les jeunes sujets, en utilisant du matériel viral virulent provenant de substances nerveuses, de glandes salivaires ou de cultures. L'inoculation peut se faire par diverses voies, notamment intracérébrale, intramusculaire, inguinale oculaire.**BENDIB.K,2006**

En revanche, les animaux à sang froid montrent une résistance à cette infection . **KABOUIA .R,2007**

Ce virus a une affinité prononcée pour le système nerveux central, en particulier pour les cornes d'Ammon. La virulence d'une souche du virus dans des conditions naturelles dépend du nombre de virions inoculés et de la souche elle-même, qu'elle soit hypo- ou hyper-virulente. Elle est également influencée par la susceptibilité de l'hôte ; par exemple, chez la chauve-souris, l'inoculation peut conduire à une guérison, tandis que chez l'homme, l'infection est généralement mortelle.**KABOUIA .R, 2007**

Dans un contexte expérimental, la virulence peut diminuer à travers des passages successifs chez différents animaux, aboutissant à ce qui est désigné comme une souche

sauvage ou modifiée, parfois appelée « virus de rue », qui présente une incubation variable. Ce virus peut être pathogène chez le lapin en infectant le tissu conjonctif nerveux, mais non pathogène chez l'homme, où il peut être utilisé comme vaccin atténué. Des vaccins inactivés sont également élaborés à partir de souches fixes, telles que celle de Pasteur . **KABOUIA .R, 2007**

ou celle dérivée, désignée CVS (Challenge Virus Strain). Cette souche présente des caractéristiques distinctes. **BENDIB,K,2006** à savoir :

- Une période d'incubation constante
- Un titre viral constant dans l'organisme.
- Un caractère paralytique observé chez le lapin.
- L'absence de corps de Negri . **KABOUIA .R,2007**

6.2 Pouvoir antigénique et immunogène :

L'examen approfondi de la structure antigénique du virus rabique, au fil du temps, a conduit à l'identification de deux antigènes principaux, dont l'antigène nucléocapside N.

✓ Antigène nucléocapside N:

L'antigène nucléocapside N est un antigène interne dont l'injection entraîne la production de divers anticorps, détectables par des techniques telles que la fixation du complément, la précipitation et l'immunofluorescence . **KABOUIA.R,2007**

Cependant, cet antigène ne permet pas la formation d'anticorps neutralisants ni le développement d'une immunité . Son principal intérêt réside dans le diagnostic de la rage, notamment pour le sérotypage . **BENDIB,K. et al2006 ;KABOUIA.R, 2007**

✓ **Antigène de surface G:**

L'antigène de surface G est un antigène externe, constitué de glycoprotéines provenant de l'enveloppe du virus et de ses spicules .**BENDIB.K,2006**

Cet antigène est responsable de la production d'anticorps qui jouent un rôle dans la neutralisation de l'infection .**KABOUIA .R,2007**

contribuant ainsi à l'acquisition de l'immunité. En raison de son importance dans la réponse immunitaire, il est souvent considéré comme un potentiel substrat pour le développement de futurs vaccins . **BENDIB.k,2006**

6.3 Pouvoir biologique:

6.3.1 Multiplication virale:

Le développement du virus se déroule principalement dans le cytoplasme des cellules hôtes. Après une absorption rapide par la membrane cytoplasmique, le virus pénètre dans la cellule par le mécanisme de pinocytose dans un délai de 2 à 6 heures. Ce processus est suivi d'une période d'éclipse durant laquelle le virus ne peut pas être détecté, cette phase variant de 20 à 48 heures .**BENDIB.K,2006 ;MAMMETTE, A. 1980**

Au niveau des zones de nécrose, une multiplication virale est observée, les virions s'agglomérant par paquets à l'intérieur des membranes du réticulum endoplasmique sous forme de citernes et de vésicules. Pour que le virion soit virulent, il doit acquérir une enveloppe, qui se forme soit à partir du réticulum endoplasmique, soit à partir de la membrane cytoplasmique.

Des amas de virions intracellulaires forment des inclusions cytoplasmiques qui apparaissent sous forme de corps de Negri. Le virus peut être détecté dans le milieu

environnant à partir de 12 à 15 heures après l'infection, atteignant son maximum de détection entre 48 heures.**MICOND.M ,1999**

6.3.2 Propriétés culturelles du virus rabique:

En culture cellulaire, le virus de la rage peut se multiplier dans divers systèmes cellulaires, dont:

- **Cellules d'explants primaires** : cellules rénales de souris, de hamster, fibroblastes de poulet (après adaptation sur embryon), cellules des glandes salivaires de lapin et de chien.

- **Cellules diploïdes** : adaptation possible sur les cellules WI38, par exemple.

- **Cellules en lignée continue** : cellules d'épendymome de souris (EPO), cellules dérivées de fibroblastes de hamster (BHK21), et cellules rénales de chien.

L'effet cytopathogène du virus est généralement nul ou léger. Parfois, des cas de dégénérescence partielle avec inclusions intracellulaires sont notés. En plus de faciliter l'étude des virus, cette multiplication in vitro permet la préparation de vaccins qui peuvent être partiellement purifiés et exempts du facteur paralysant présent dans les tissus nerveux. À l'heure actuelle, ces vaccins sont principalement utilisés pour la vaccination des animaux.

MICOND,M ,1999

Enfin, certaines souches de virus de la rage peuvent être atténuées par passage sur embryons de poussin, en étant inoculées par voie intra-vitelline. Après plusieurs passages sur des embryons de poulet, ces souches perdent progressivement leur virulence, d'abord vis-à-vis des animaux tels que des chiens, puis du bétail. La souche la plus commune, qui est dite "avianisée", est la souche Flury HEP (High Egg Passage) .

6.4 Réponse immunitaire:

6.4.1 Réponse immunitaire contre les « Lyssavirus » :

Le virus de la rage réussit à échapper à la réponse immunitaire de l'hôte en raison de son neurotropisme intrinsèque, entraînant ainsi une réaction immune minimale. Au cours de l'évolution de la maladie, les anticorps ne sont détectés que tardivement, généralement juste avant la mort, et leur présence est variable. La réplication du virus au site d'inoculation est relativement faible, ce qui peut expliquer la réponse immunitaire limitée à ce stade de l'infection. De plus, il a été suggéré que le virus pourrait induire une suppression des défenses immunitaires de l'hôte. Une fois installé dans le système nerveux, le virus se trouve à l'abri des mécanismes de défense immunitaire, notamment en raison de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique, qui empêche l'accès des éléments du système immunitaire. **AUBRY,R.et al,2001 ;AUBERT,M .F.A,1995**

6.4.2 Réponse immunitaire vis-à-vis des vaccins:

La glycoprotéine est le principal antigène responsable de l'induction de la production d'anticorps neutralisants, conférant ainsi une protection contre une infection virulente lorsque le virus est introduit par voie intracrânienne. En plus de sa capacité à stimuler une réponse humorale, la glycoprotéine déclenche également des réponses immunitaires cellulaires de type T, tout comme la nucléoprotéine. Ces propriétés immunogéniques subsistent même lorsque les protéines sont administrées par voie orale. Les épitopes antigéniques impliqués ont été identifiés, et ceux de la glycoprotéine sont principalement conformationnels, ce qui signifie qu'ils dépendent fortement de la préservation de la structure tridimensionnelle de la protéine. Il est important de noter que les anticorps dirigés contre la nucléocapside ne possèdent pas de propriétés neutralisantes, et leur rôle potentiel dans la protection n'a pas encore été clairement établi. Actuellement, les vaccins disponibles offrent une protection contre le sérogénotype 1. Cependant, le sérogénotype 4 présente seulement 34 % d'homologie avec les souches utilisées

dans les vaccins, tandis que les sérotypes 2 et 3 n'ont aucune homologie. En conséquence, la protection conférée par les vaccins existants contre les sérotypes 2, 3, 4 et 5 est variable, même chez les individus qui sont bien protégés contre le sérogénotype 1 . **AUBRY,R.et al,2001 ; AUBERT,M .F.A,1995**

7. Physiopathologie :

La physiopathologie du virus de la rage chez l'homme se divise traditionnellement en trois étapes :

✓ Pénétration du virus dans le système nerveux:

Le virus de la rage est généralement inoculé à la suite d'une morsure. Il se multiplie d'abord dans les cellules musculaires et les monocytes locaux, avant de pénétrer dans le système nerveux périphérique. Cette pénétration se fait par endocytose au niveau des terminaisons nerveuses libres et des jonctions neuromusculaires situées à proximité de la zone d'inoculation. **INTERNET,IMAGE VULGARIS-MEDICAL,5EN LIGNE)**

✓ Invasion centripète du système nerveux:

Les virions sont transportés le long des axones vers le corps cellulaire du neurone, grâce à la dynéine. Une fois dans le neurone infecté, le virus se multiplie, et les nouveaux virions se détachent et sont libérés dans l'espace intersynaptique, infectant ainsi le neurone post-synaptique adjacent. Le virus atteint ensuite le cerveau, où il poursuit sa réplication. La maturation des nouveaux virions peut se produire sur la membrane cellulaire ou à l'intérieur du cytoplasme. **INTERNET,IMAGE VULGARIS-MEDICAL,5EN LIGNE)**

✓ **La diffusion centrifuge à partir du cerveau :**

Une fois que le virus pénètre dans le système nerveux central, il se multiplie au sein des neurones et se propage de manière centrifuge, c'est-à-dire par voie antérograde, vers l'ensemble des tissus environnants. Il atteint notamment les tissus glandulaires, y compris les glandes salivaires. Les virions produits par les cellules infectées sont libérés dans la salive, ce qui permet la transmission du virus de la rage.

INTERNET,IMAGE VULGARIS-MEDICAL,5EN LIGNE)

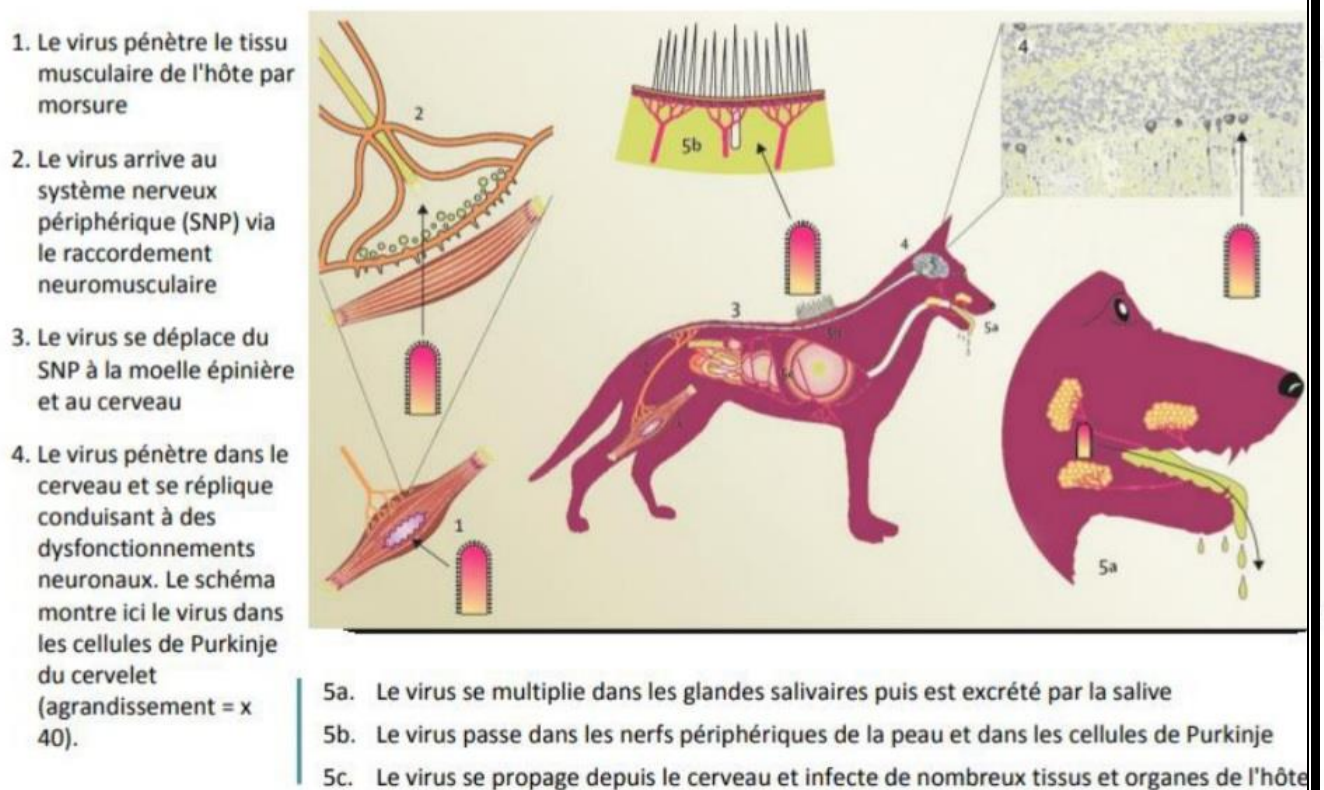


Figure 9 : Pathogénie de la rage animal .FOOKS et al;2014

8. Rappel clinique et paraclinique:

8.1 Diagnostic clinique :

La rage est une maladie à déclaration obligatoire.

- Période d'incubation :

Cette période est caractérisée par l'absence de symptômes cliniques. La durée d'incubation se situe généralement entre 2 et 3 mois, mais elle peut varier considérablement, allant de moins d'une semaine à un an. Cette variation dépend de plusieurs facteurs, tels que le site de pénétration du virus et la charge virale (OMS, «Principaux repères de l'OMS sur la rage,» 21 Avril 2020).

- Période d'invasion (phase prodromique) :

Les premiers symptômes, souvent non spécifiques, ressemblent à ceux d'une infection virale générale, avec des manifestations telles que fièvre, nausées et courbatures. Parmi les premières manifestations évocatrices de la rage, on note :

- Un prurit intense au niveau du site de morsure, pouvant s'étendre au membre ou à la région du visage concernée.
- Un myxœdème.
- Des tremblements musculaires du membre affecté, qui se résolvent en quelques heures.

- Période d'état (phase encéphalitique) :

Les symptômes prodromiques laissent rapidement place à une phase neurologique aiguë, aussi appelée encéphalo-myélite. Cette encéphalomyélite se manifeste principalement sous deux formes . **FR. Dumas, et al «Rage»**

▪ **La rage furieuse :**

Représentant environ deux tiers des cas, cette forme se distingue par la présence de symptômes tels qu'une fièvre persistante, de l'agitation, de la confusion et des convulsions.

Les caractéristiques majeures de cette forme comprennent également l'hydrophobie (spasmes laryngés douloureux en présence d'eau) et l'aérophobie (réaction similaire face à des courants d'air), accompagnées d'hypersalivation et de dysphagie. Le décès survient généralement par arrêt cardiorespiratoire dans les jours qui suivent l'apparition des symptômes. **FR. Dumas, et al «Rage»**

▪ **La rage paralytique:**

Les patients souffrant de rage paralytique ne présentent pas les symptômes caractéristiques observés chez ceux atteints de la forme furieuse de la maladie. Au contraire, ils peuvent manifester des signes précoces tels que la pilo-érection, également connue sous le nom de réflexe pilo-moteur, qui correspond au redressement des poils, ainsi que des fasciculations musculaires. De plus, ces patients peuvent souffrir d'une paralysie ascendante ou d'une tétraparésie symétrique. Dans la phase terminale de la maladie, le patient entre dans un état de coma, suivi du décès. **FR. Dumas, et al «Rage»**

La distinction entre la rage paralytique et le syndrome de Guillain-Barré repose sur plusieurs éléments cliniques, notamment la présence d'une fièvre persistante, une sensibilité intacte à l'exception du site de la morsure, des signes de myxœdème, et un dysfonctionnement de la vessie. **FR. Dumas, et al «Rage»**

Il existe également d'autres formes de rage de plus en plus reconnues, en particulier chez les personnes infectées par la rage des chiroptères. Ces formes peuvent se manifester par des tremblements, des myoclonies, ainsi que des atteintes des paires craniennes, entraînant des déficits moteurs et/ou sensoriels . **FR. Dumas, et al «Rage»**

- particularités chez l'homme:

La période d'incubation de la rage chez l'homme varie généralement de 20 à 90 jours suivant l'exposition au virus. Lorsqu'un individu développe la maladie, il présente des symptômes d'encéphalite. La phase symptomatique débute souvent par des difficultés à déglutir (dysphagie) et des troubles neuropsychiatriques, tels que l'anxiété et l'agitation. La hydrophobie peut également être présente chez certains patients. L'évolution de la maladie conduit, en quelques jours à quelques semaines, à un coma et à la mort, qui survient généralement par arrêt respiratoire. En l'absence d'un traitement approprié après exposition ou une fois que la maladie est déclarée, le pronostic est toujours fatal . **ANONYME,,2013**

-Chez le chien:

Au cours de la rage furieuse, on observe des épisodes d'excitation qui alternent avec des phases de calme et de somnolence, pouvant inclure des hallucinations. Cette agitation progressive est accompagnée d'une modification du timbre vocal de l'animal. Des démangeaisons peuvent être notées au point d'inoculation, tandis qu'une perte de sensibilité dans d'autres zones du corps apparaît également. La déglutition devient de plus en plus difficile, et l'animal peut se montrer agressif, attaquer d'autres animaux et des humains, ainsi qu'ingérer des objets variés. Finalement, la maladie se traduit par une parésie, suivie de paralysie, débutant généralement par le train postérieur ou les mâchoires, avant de se généraliser . L'animal succombe au bout de 4 à 5 jours, en raison d'une paralysie des muscles respiratoires. **DARRYN L. KNOBEL DL,et al,2005**

Pour ce qui est de la forme paralytique, les troubles sensoriels sont moins prononcés, et la paralysie débute dans des zones corporelles variées avant de se généraliser. Dans ce cas, la mort survient généralement dans un délai de 2 à 3 jours .**DARRYN L. KNOBEL DL,et al,2005**



Figure 10: Chien enragé dans sa phase terminale de la forme furieuse

.BENELMOUFFOK,A.2004

8.2 Signes lésionnels :

- Lésions macroscopiques

Lors de l'autopsie, aucune lésion caractéristique de la rage n'est observée. Cependant, la présence de corps étrangers dans l'estomac ou des lésions traumatiques résultant de morsures ou de crises d'excitation peuvent évoquer la possibilité d'une infection par le virus de la rage.

ANONYME.,2008 ; BOURHY, et al ,2010

- Lésions microscopiques

L'examen microscopique des centres nerveux révèle des lésions non spécifiques d'encéphalomyélite virale. Des anomalies vasculaires et périvasculaires, telles que des manchons histiocytaires, ainsi que des modifications cellulaires, comme la gliose, la satellitose et la neuronophagie, peuvent également être observées. Bien qu'il n'existe pas de lésion macroscopique spécifique à la rage, cette pathologie est associée à une variété de lésions microscopiques .

8.3 Symptomes :

Le diagnostic clinique précoce de la maladie est complexe, compte tenu de la variabilité des signes cliniques observés. Parmi les manifestations notables, on retrouve :

- Des changements de comportement tels que tristesse et agressivité.
- Une hypersalivation.
- Des difficultés de déglutition.

En règle générale, il n'existe pas de signes pathognomoniques spécifiques associés à cette maladie. Cependant, l'évolution rapide des symptômes constitue un élément clé pour établir le diagnostic. Ce dernier repose également sur des considérations épidémiologiques, notamment l'aspect enzootique de la maladie, ainsi que sur les conditions de vie de l'animal

(par exemple, s'il s'agit d'un chien errant et s'il est vacciné ou non) .**KNODEL,DL et al,2005**

8.4 Diagnostic différentiel:

Le diagnostic différentiel inclut plusieurs maladies qui présentent des symptômes similaires, telles que :

- Les encéphalites, la listériose, les encéphalopathies spongiformes transmissibles, et la tremblante . **KABOUIA .R, 2007**

- La paralysie de la mâchoire, qui peut être confondue avec d'autres affections entraînant une immobilisation de cette région.

- La maladie de Carré, qui se distingue par une évolution plus lente des symptômes et l'absence d'agressivité.

- Le tétanos, qui ne s'accompagne pas d'agressivité . **KNODEL,DL ,et al ,2004**

- La maladie d'Aujeszky, qui peut également provoquer des comportements de grattage et de mordillement, mais sans se manifester par une agressivité ou une paralysie des mâchoires. **KABOUIA .R, 2007**

8.5 Diagnostic de laboratoire :

Étant donné que le tableau clinique ne permet qu'une suspicion de rage, il est essentiel de confirmer le diagnostic par des analyses de laboratoire.

- **Prélèvement:**

Dans le cas où un animal suspect meurt ou est retrouvé mort, il est impératif de procéder à une analyse en laboratoire pour confirmer le diagnostic de la rage **.ROHRER,H,1973**

- **Pour un petit animal** : Le cadavre entier peut être transmis au laboratoire de diagnostic.

- **Pour des animaux de plus grande taille** : Le vétérinaire doit sectionner la tête de l'animal au niveau du cou afin de préserver le bulbe rachidien. La tête doit alors être envoyée au laboratoire. **KATEB .S ,2004 ; KELLEY, M. ,2001 ; KABOUIA ,R, 2007**

Cette dernière est placée dans un sac en plastique, puis dans un emballage isotherme avec de la glace. L'envoi doit se faire dans les plus brefs délais et être accompagné d'informations cliniques, ainsi que des coordonnées des personnes à contacter . **ACHAT, P. et al ,1989**

- Techniques de laboratoire

Pour le diagnostic de la rage, plusieurs techniques de laboratoire sont utilisées, présentées ici dans un ordre chronologique. Il convient de noter que certaines méthodes anciennes ne sont plus pertinentes aujourd'hui . **AUBRY,R.et al,2001 ;AUBERT,M ,1995**

8.6 Recherche microscopique du corps de Negri:

La recherche microscopique des corps de Negri constitue une méthode simple, rapide et économique, qui demeure utile pour le diagnostic de la rage. Bien que cette technique soit moins sensible, son utilisation par des praticiens expérimentés permet d'obtenir un diagnostic correct dans 80 à 90 % des cas, notamment chez les chiens décédés de rage furieuse. La détection des corps de Negri à l'aide de divers colorants, tels que ceux de Sellers, de May-Grunwald ou de Mann, permet de confirmer le diagnostic de la rage, Mais leur absence ne puisse pas exclure la possibilité d'une infection rabique . **DUREUX,(NANCY J.B.,1973**

Le virus de la rage induit la formation d'inclusions spécifiques, connues sous le nom de corps de Negri, qui se localisent dans le cytoplasme des cellules nerveuses. La recherche s'effectue en deux étapes:

-la première étape cytologique :

Cette étape implique l'examen des empreintes de tissus cérébraux sur lame, avec une coloration selon la méthode choisie, incluant. **AUBRY,R.et al,2001 ; AUBERT,M .F.A.1995**

- La méthode de Mann qui utilise le bleu de méthylène éosine avec différenciation dans l'éthanol.

- La coloration de Lépine, qui utilise la fuchsine basique et le safran bleu polychrome d'Unna.

- La méthode de StoWall et Black, qui utilise l'éthyle éosine, le bleu de méthylène et une différenciation à l'acide acétique.

- La méthode de Sellers, qui combine le bleu de méthylène, l'alcool méthylique et une solution de fuchsine basique.

Selon le colorant utilisé, les corps de Negri intra-cytoplasmique apparaissent en rouge vermillon ou rouge brun . **ACHAT, P.N.et al ,1989**

Cette technique nécessite la dissection du cerveau et est donc appliquée en post-mortem. Les corps de Negri se trouvent principalement dans les cornes d'Ammon, au sein des cellules pyramidales du cortex cérébral et dans les cellules de Purkinje. Leur présence est également notée, mais en plus faible quantité, dans les neurones du thalamus, de la

protubérance annulaire, du bulbe rachidien, de la moelle épinière et des ganglions rachidiens.

AUBRY,R.et al,2001 ;AUBERT,M .F.A.1995

- Deuxième étape : Examen histologique

Si la recherche des corps de Negri s'avère négative, un examen histopathologique des coupes cérébrales est effectué, où l'on recherche :

- Des signes histologiques non spécifiques de méningo-encéphalite.

- La présence de corps de Negri, après coloration selon la méthode de Sellers .

AUBRY,R.et al,2001 ;AUBERT,M .F.A.1995

8.7 Épreuve d'inoculation à la souris :

L'isolement du virus par inoculation intracérébrale chez la souris reste l'une des méthodes les plus efficaces pour le diagnostic de la rage. Il est conseillé d'utiliser des souriceaux âgés de moins de trois jours en raison de leur sensibilité accrue par rapport aux animaux plus âgés. Cette épreuve est d'autant plus efficace lorsqu'elle est associée à l'épreuve d'immunofluorescence. **DUREUX (NANCY) J.B.1973**

Les souris inoculées sont observées quotidiennement pendant quatre semaines. Généralement, les souris infectées par le virus de la rage meurent au cours de la première semaine. Si aucune souris ne meurt durant cette période, à la fin de chaque semaine, une souris du lot est sacrifiée, et son cerveau est examiné par des méthodes d'immunofluorescence ou histopathologiques. **ACHAT, P.N.et al ,1989**

8.8 Immunofluorescence direct:

L'épreuve d'immunofluorescence (IF) est actuellement la méthode microscopique la plus rapide et la plus précise pour diagnostiquer la rage. . **AUBRY,R.et al,2001 ;AUBERT,M .F.A.1995**

Elle se distingue par sa grande sensibilité et spécificité. Toutefois, son efficacité dépend à la fois de la compétence du technicien et de la qualité des réactifs utilisés, en particulier du conjugué fluorescent .**ACHAT, P.N.et al,1989**

Cette technique est facilitée par la disponibilité commerciale d'immunoglobulines marquées par un fluorochrome, généralement fournies sous forme lyophilisée. Ces conjugués sont utilisés en association avec des tissus cérébraux de souris, qu'ils soient sains (CSN) ou infectés par le virus de la rage (CSE). Une lecture correcte des résultats nécessite une formation adéquate, ainsi que l'utilisation de lames témoins positives et négatives afin d'éviter les erreurs d'interprétation dues aux artefacts. L'IF permet de détecter les complexes antigène-anticorps fluorescents présents sur les lames lorsque le virus rabique est présent dans les échantillons. **ACHAT, P.N.et al,1989**

En cas de résultat négatif à l'épreuve d'IF, il est recommandé de procéder à une inoculation intracérébrale chez la souris avec un échantillon du tissu cérébral de l'animal mordeur, afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. L'un des avantages majeurs de cette technique est qu'elle peut être réalisée chez des sujets vivants, humains ou animaux, à partir de divers types de prélèvements : calques de la cornée, frottis de muqueuse linguale, bulbes pileux ou encore biopsies cutanées congelées. Toutefois, dans ces conditions, la sensibilité de l'épreuve est réduite : un résultat positif permet de confirmer le diagnostic, mais un résultat négatif ne permet pas d'exclure une infection. L'application de cette méthode aux animaux mordeurs présente un intérêt particulier, car elle permet d'initier rapidement un traitement

prophylactique chez les personnes exposées au risque de transmission .**DUREUX (NANCY) J.B,1973**

8.9 Autres techniques précises :

L'inoculation sur cultures cellulaires consiste à introduire des échantillons de tissu nerveux dans des lignées cellulaires de neuroblastomes afin d'isoler le virus rabique. Cette méthode permet d'obtenir des résultats plus rapidement que l'immunofluorescence, bien que l'entretien des cultures cellulaires soit relativement complexe. Étant donné que ces deux techniques présentent certaines limites, elles sont généralement utilisées de manière complémentaire. **DUFFOUR.B,2009**

Par ailleurs, une autre méthode de diagnostic, **appelée** Rapid Rabies Enzyme Immuno Diagnosis (RREID), peut également être employée. Il s'agit d'un test ELISA sandwich fondé sur l'immunocapture de la nucléocapside du virus de la rage. Toutefois, cette technique n'est pas encore mise en œuvre dans notre pays .**ANONYME,2013**

CHAPITRE 2:

Epidémiologie de la rage

1. Epidémiologie descriptive:

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

A. La rage canine ou « citadine »:

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

B. La rage chez les animaux sauvages :

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

2. Epidémiologie analytique:

2.1 Source virulentes :

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

-Le lait présent une virulence très faible et inconstante.

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

2.2 Facteur de réceptivité :

2.2.1 Facteurs intrinsèques:

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

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

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

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

2.2.2 Facteurs extrinsèques :

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

3.Épidémiologie synthétique:

3.1 Cycle selvatique et urbain :

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

Les principaux réservoirs de la rage urbaine sont les chiens. La rage selvatique, ou rage des animaux sauvages, coexiste vraisemblablement avec la rage canine. Les chiens errants sont les intermédiaires entre la rage sauvage et la rage urbaine, ils transmettent la rage à d'autres animaux sauvages, aux herbivores et aux carnivores domestiques non vaccinés (chiens, chats) .AUBRY et al., 2001. Parallèlement à la rage des carnivores terrestres coexiste un cycle de la rage des chiroptères.

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

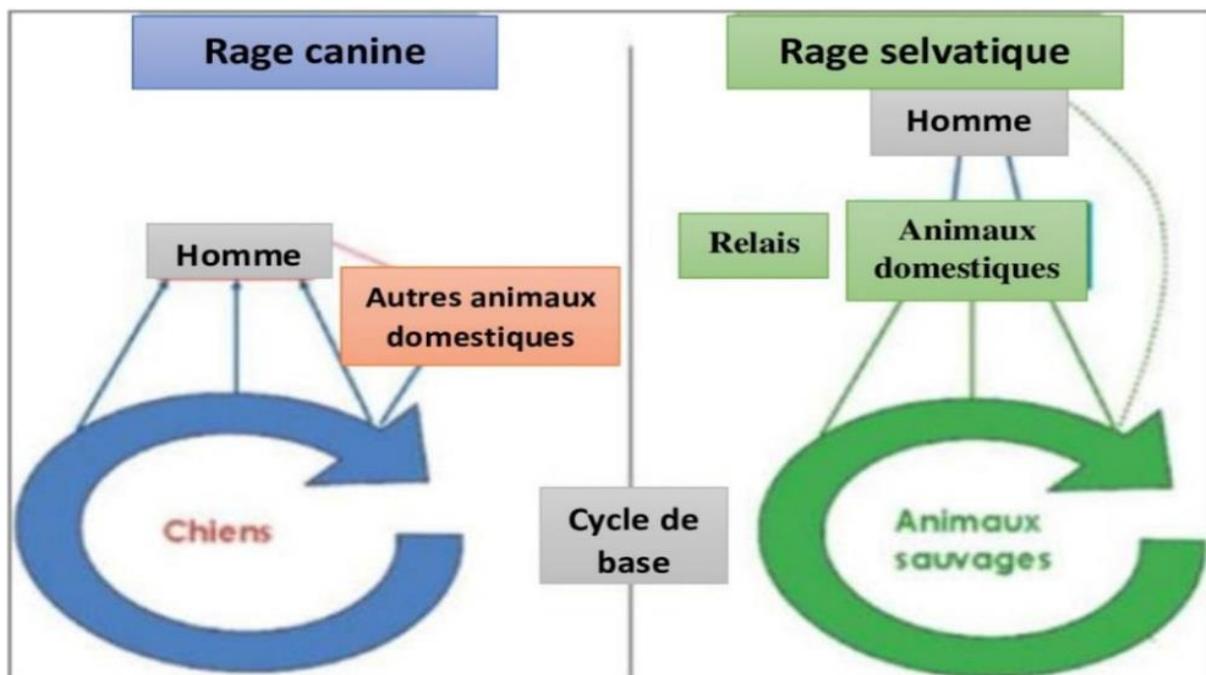


Figure 11:Schéma représente la rage selvatique et canine BOURHY et al;2015

Conclusion

Les recherches bibliographique nous a permis de conclure que :

La rage est une zoonose majeure due à un virus neurotrope du genre Lyssavirus. Elle se caractérise cliniquement, après une longue période d'incubation, par le développement d'une encéphalomyélite aiguë avec des signes nerveux variés diversement associés, évoluant vers une paralysie précédant de peu la mort. et peut se présenter sous deux formes, une forme furieuse et une forme paralytique.

Le pouvoir biologique du virus dépend de plusieurs facteurs parmi eux : L'espèce, la température, la zone atteinte, l'Age et le sexe

Que les animaux sauvages sont les réservoirs mais aussi les vecteurs premiers

Que les saisons peuvent avoir un effet sur la contamination et la transmission du virus

La rage humaine reste un véritable problème de santé publique dans les pays en développement, malgré l'existence de vaccins efficaces tant pour les animaux que pour les hommes. Plus de 3,3 milliards de personnes vivent dans les zones d'enzooties rabiques.

La rage sévit en Afrique, au Moyen-Orient et à moins degré en Amérique du Sud, l'Asie reste le premier pays touché par la rage, suivi de l'Afrique

Si la première vaccination contre la rage fut l'œuvre de Louis Pasteur en 1885, la maladie demeure encore invaincue et négligée dans nos pays. rage canine est rare dans les pays

développés. Cependant, elle demeure l'apanage des pays en voie de développement.

Le nombre de pays touchés par la rage canine régresse trop lentement en raison d'une implication souvent insuffisante des états concernés. La trop grande perméabilité des frontières conduit à des cas sporadiques en zone libre de rage.

L'accessibilité à la sérovaccination doit être améliorée, principalement dans les zones rurales des pays en développement, pour éviter le lourd et évitable tribut payé par celles-ci à la rage.

Liste des Références :

- 1- Reçu le 17 octobre 1983. Accepté définitivement le 5 janvier 1984. Unité de Diagnostic Virologique et Rickettsiales – Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux – 75015 Paris.
- 2- R. Moreau«La rage de l'antiquité au siècle des lumières. In Pasteur et la Rage. Paris, Informations Techniques des Services Vétérinaires,» 1985.
- 3-R. Rotivel, M. Goudal, P. Perrin, N.Tordo, «Une histoire de la vaccination contre la rage. Virologie,» 2002, pp. 89-104.
- 4- AA. King, AR. Fooks, M. Aubert, Al. Wandeler, «Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin. OIE,» Paris, 2004.
- 5- J. Pierre, «La rage à travers les siècles : Jean Théodoridès, Histoire de la rage, Cave canem.,» Revue d'histoire de la Pharmacie, pp. 244-247, 1986.
- 6-Paul-Henri Duboué, «De la physiologie pathologique et du traitement rationnel de la rage,» Paris, 1879.
- 7-«Internet,» [En ligne]. Available.
- 8-ANONYME.5.(2013)rage.Officeinternational des épizooties (en ligne). www.oie.int/.
- 9- BLANCOU,J. (2000). Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Edd tec & doc Londre,1 :385-386.
- 10- ANONYME.13.(2014).L'OIE s'engage pour combattre la rage dans le monde(enligne).OIE..Paris. <http://www.oie.int/fr/>.

- 11- ANONYME.4.(2002).Rabies vaccines. Who position paper. Weekly epidemiologic record. Paris 14 : 111 -112.
- 12- ANONYME.1. (2013). Code sanitaire pour les animaux terrestres, OIE article 8.10.5 , II :25-45
- 13-AUBRY,P. (2001). Rage (en ligne). Elsevier Masson, p 20 : <http://www.em-consulte.com> .
- 14- ANONYME.7.(2008).OIE.Rage (en ligne).Manuel terrestre de l'OIE chap 2.1.1.3 . Paris : 333-38 ,URL :www.oie.int/ .
- 15- DUFFOUR.B.(2009).LA RAGE .Polycopie de cours sur la rage .Ecole vétérinaire Alfort.(en ligne). http://cours.vetalfort.fr/fichier/jpganiere/r_cours_260/zoonoses-2004.pdf P 5.
- 16- BOURHY,H.,PERROT,A.,Cavaillon,JM.(2010). Rage. Vacines: Springer-verlag. Pp 73-85.
- 17- ANONYME.9.(2013)Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseasessecond:who Report on neglected tropical diseases; (en ligne) France: WHO Library Cataloguing in PublicationDataed:DavidWTCrompton:30-34

http://www.who.int/neglected_diseases.
- 18-KNODEL,DL.,CLEAVELAND.S. PAUL.G., COLEMAN P , ERIC M. FEVRE,MARTIN I. MELTZER, M. ELIZABETH G. MIRANDA, ALEXANDRA SHAW, JAKOBZINSSTAG, & FRANÇOIS-XAVIER MESLIN ,(2005)Reevaluation de la charge que represente la rage en Afriqueet en Asie. Bulletin de l'organisation mondiale de la sante, 83:360–368.

19- ANONYME.8.(2007). la rage(en ligne), Bulletin explicatif à propos de Centre de recherche scientifique France (enligne) ; <http://maugis.vampire.pagesperso-orange.fr/>.

20-ANONYME.6.(2013)‘rage

(enligne:http://www.pasteur.fr/fr/institut_pasteur/presse/fiches-info/).

21- ANONYME.10.(2013), Rapport Vaccination antirabique préventive, traitement post-exposition et suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage (voyageurs, professionnels,chiroptérologues).Haut Conseil de la santé publique.(32) : 7-9.

22-Rapport vaccination antirabique préventive, traitement post-exposition et suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage (voyageurs, professionnels,chiroptérologues) 22 février 2013, Haut Conseil de la santé publique P9.

23- BLAJAN,L.,BOGEL,V.(1985). Tendances et évolution générale de la rage dans le monde, information tech. Des services vétérinaires pasteurs et la rage, w. 15-9.

24- METALLAOUI, A. (2009). RAGE:Historique et situation épidémiologique en Algérie . projetgcp/rab/002/fra renforcement de la surveillance et des systèmes d’alerte pour la fièvre catarrhale ovine, la fièvre du Nil occidental et la rage au Maroc, en algérie et en Tunisie. Ministère de l’Agriculture, du Développement rural d’Algérie(en ligne). :P04-32.

25- DAOUDA, N .(2009). Contribution à une meilleure gestion des cas de morsures et de rage dans la région de Fatick. Fac Méd Phar. Th d’Odontostomatologie Dakar. doctvét. N°13(9-93).

26- HAJAMMAR. H.R., KHORCHANI H , KILANI.H., (2013) direction générale des services vétérinairesbulletin d’inf des servvét de Tunisie n°0 2013-01. 203(67-69).

27-AUBRY,R.,ROTIVEL,P.(2001).Rage.Encyclopédie médico chirurgicale,,ed Lavoisier, 80-65-C-10 : 16

28- AUBERT,M .F.A.(1995) La rage en France et en Europe : évolution récente et perspectives. Point vét, 27: 13-22.

29-KELLEY, M. F., MAHLOW, J. C.(2001). Evaluatingrabiesexposure. Tex Med,; (97), 60-63.

30-Cours sur la rage animale (en ligne).www.anne .decoستر.free.fr/dviro/uragee.html.70k. :

31-Rage (en ligne).www.free.fr/cours/-htm-69k.

32-Florence Ribadeau-Dumas, Laurent Dacheux, Hervé Bourhy, «La rage,» Médecine/sciences, 2013.

33-«microbiologie.org,»[Enligne]

Available:<https://www.sfm-microbiologie.org>

/tvm_figures/#Chap43.

34-«Rabies - Bulletin - Europe,» [En ligne]. Available:<https://www.who-rabiesbulletin.org/sitepage/virus-structure>.

35-A. Okumura, R.N. Harty, «Rabies Virus Assembly and Budding,» Advances in Virus Research, 2011.

36-«Nature.com,» [En ligne].

Available: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2260>.

37-WG. Winkler, TR. Fashinell, L. Leffingwell, P. Howard, JP. Conomy, «Airborne Rabies Transmission in a Laboratory Worker,» JAMA, vol. 226, n° 110, p. 1219-1221, 1973.

38-N. Johnson, R. Phillpotts, AR. Fooks, «Airborne transmission of lyssaviruses,» Journal Medical Microbiology, vol. 55, pp. 785-790, juin 2006.

39-A. Srinivasan, EC. Burton, MJ. Kuehnert, C. Rupprecht, WL. Sutker, TG. Ksiazek et al, «Transmission of Rabies Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients,» The new england journal of medicine, 17 mars 2005.

40-SA. Houff, RC. Burton, RW. Wilson, TE. Henson, WT. London, GM. Baer et al, «Human-to-Human Transmission of Rabies Virus by Corneal Transplant,» N Engl J Med, 15 mars 1979.

41-BORREL,T.H.(1996) Les virus. Diversités et organisation de monde viral. Paris, NATHAN,,3 :87-90.

42-KABOUIA (R.). ,(2007). La rage. Cours des maladies infectieuses 2007. des sciences vétérinaires,EL- Khroub.10p.

43- MAMMETTE, A. 1980.Virologie médicale à l'usage des étudiants en médecine,1, 9ème éd.,Crouan et Roques, 298 p.

44- BENDIB,K.,MAKHLOUFI,M.(2006). Contribution à l'étude de la rage .Mémdoctvét, Constantine,p85.

45-MICOND,M. (1999). Maladie infectieuse, impact internat en 22 questions. Editorial du Pr Micond, M.,207(45-67).

46-Internet, «Image vulgaris-médical,» [En ligne]. Available: <https://www.vulgaris-medical.com/image-medical/rage-virus-de-la>.

47-OMS,«Principaux repères de l'OMS sur la rage,» 21 Avril 2020.

48-FR. Dumas, L. Dacheux, M. Goudal, H. Bourhy,

«Rage».

49- DARRYN L. KNOBEL DL, S.CLEAVELAND, PAUL G. COLEMAN.P, ERIC M.FEVRE, MARTIN I. MELTZER, M. ELIZABETH G. SHAW.M. A , ZINSSTAG J,MESLIN F-X ,(2005). Reevaluation de la charge que represente la rage en Afriqueet en Asie. Bulletin de l'organisation mondiale de la sante,83:360–368.

50- BENELMOUFFOK,A.(2004). Epidemiology of rabies in Algeria. Académie vétérinaire, Paris,France ,vol. 157, no2, p : 61-66 .

51-BOURHY,H.,DAUTRY

VARSAT,A.,HOTEZP,J.,SALOMON,J(2010).Rage, toujours négligées, après 125 ans de la vaccination. Plosnegl trop dis 4 (11): P839.

52-KNODEL,DL.,CLEAVELAND.S.,PAUL.G.,COLEMAN P , ERIC M. FEVRE,MARTIN I. MELTZER, M. ELIZABETH G. MIRANDA, ALEXANDRA SHAW, JAKOB, ZINSSTAG, & FRANÇOIS-XAVIER MESLIN ,(2005), Reevaluation de la charge que represente la rage en Afriqueet en Asie. Bulletin de l'organisation mondiale de la sante, 83:360–368.

53- ROHRER,H. (1973).Traité des maladies à virus des animaux..Vigot frères édition , Tome 4, 78-89.

54- KATEB (S.), EL KEBIR (K.) (2004).La rage (étude général). (Mémoire de DEUA vétérinaire. EL- Khroub,

54-KELLEY, M. F., MAHLOW, J. C.(2001). Evaluatingrabiesexposure. Tex Med,; (97), 60-63.

55-ACHAT, P.N., SZYFERS, B., (1989).Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux. 2e éd. Paris: office international des épizooties, 2534-556.

56- DUREUX (NANCY) J.B., (1973). La rage. Société Française de Pathologie Infectieuse .colloque Paris,,25.02.1973.

57-Page rage(en ligne) . www.entente-rage.zoonoses.com/.04.htm-29k.

58-NICOLAS,P.,DAVOUST,B.,MUZELLEC,Y.,

LECAMUS,JL., MARTET,G . (1993),la rage en Afrique. Médecine d'Afrique Noire :, 40 (12) :754-758.

59- Nouveautés : voyager à destination du Royaume-Uni à partir de Janvier 2012 (en ligne) <http://www.visitbritainshop.com/france/articles-itineraires>.

60- KRAOUCHE,D.E. (1984). La vaccination du chien. Mém. doc. vét, n°79,Constantine,,soutenu le : 29/06/198452- KRAOUCHE,D.E. (1984) La vaccination du chien. Mém. doc. vét, n°79,Constantine,,soutenu le : 29/06/1984

61- ANONYME.11.(2013). Les composants d'un programme réussi de contrôle de la rage canine(en ligne). 2e version. CanineRabiesBlueprint.www.caninerabiesblueprint.org,consultéleJuillet 2013.

62- KONE O, (2010).Contribution a l'épidémiologie de la rage humaine dans les localités urbaines du Mali. Th doc vét le: 26/07/2010. Fac. Méd, de Phrm et d'Odonto-Stomatologie n°. 69-72(88)

63- La rage (2012) Guide d'intervention visant la prévention de la rage humaine section Documentation, rubrique Publications (en ligne) www.msss.gouv.qc.ca .

64-BELABBAS,R.,HENNEB,M.,

LAGGOUN,H.,KHALED,H.(2010).Recueil des 3èmes Journées d'Epidémiologie Animale. Enquête rétrospective sur la rage animale au niveau de la wilaya de Boumerdes. . Blida. 21 au 23 novembre 2010. R e c u e i l d ' E p i d é m i o l o g i e A n i m a l e , V o l . 3 : 114.

65-THEVENOT,C.P.M.(2003).L'entente interdépartementale de lutte contre la rage et les autres zoonoses : son histoire, ses actionsTh doctvet. école nationale vétérinaire d'Alfort (147)13-26 soutenu le : 13.06.2003.

66- REBEHAOUI et al., 2019, R Cherhabil, M Guessoum - 2022 - depot.ensv.dz.

67-REBEHAOUI, Abd el Azzize, NAMOUN, Hocine (juillet 2019).

68- Entente de lutte interdépartementale contre les zoonoses (ELIZ).(2011). Programme /rapport de surveillance de la rage chez la faune sauvage. Malzéville, France: ELIZ.

69- Dufour, et all 2018. La rage. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles

vétérinaires françaises, Boehringer-Ingelheim (Lyon), p 15-22.

69-Catherine, Paule, Martine THEVENOT, L'ENTENTE INTERDEPARTEMENTALE DE

LUTTE CONTRE LA RAGE ET LES AUTRES ZOONOSES : SON HISTOIRE, SES ACTIONS. 2003.

70-Aubry, P et Rotivel, Y 2001. Rage. EMC (Editions Scientifiques et Médicale Elsevier

SAS,Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 8-065-C-10. 16p.

71-Bourhy H, Nakouné É, Hall M, Nouvellet P, Lepellier A, Talbic C, et al.«Revealing the Micro-scale signature of Endemic Zoonotic Disease Transmission in an African Urban Setting»(PLOS Pathogens).

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

73- C.B. Barecha, F. Girzaw, V. Kandi, M. Pal Epidemiology and public health significance of rabies *PerspectClin Res*, 5 (1) (2017), pp. 55-67

74-C. Mbilo, A. Coetzer, B. Bonfoh, et al. Dog rabies control in west and central africa: a review *Acta Trop*, 224 (2021), Article 105459

75-Abdullahi Tunde Aborode, Oche Joseph Otorkpa, Omobolaji Omokorede Ayeseni, Sedoten Oluwaseun Ogun, Chibuzor Stella Amadi, Sharmistha Roy, Abdulhakeem Abayomi Olorukooba, Kenechukwu Obumneme Samuel Nwosu, Oluwafunto Adepeju Aladekomo, Barakat Olajumoke Kolawole, Tolulope Tiwa Ogundipe, Seto Charles Ogunleye, Segun Olapade, Bakare-Abidola Taiwo, Isreal Ayobami Onifade, Rabies in Africa: Vaccination coverage and strategies for elimination by 2030, *Decoding Infection and Transmission*, Volume 3, 2025,

