

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Thomas BALTZER

Présentée et soutenue publiquement le 31 janvier 2018

Etat des lieux sur la rage en 2017.

Président : M. Stéphane BIRKLE, Professeur d'Immunologie

Membres du jury : Mme Berthe-Marie IMBERT, Professeur de virologie
Mme Marie MASSOULLIE, Docteur en Pharmacie
Mme Clémence GISSINGER, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Madame Berthe-Marie IMBERT,
Professeur de Virologie de la Faculté de Pharmacie de Nantes, qui a dirigé ma thèse. Merci

A Monsieur BIRKLE,
Professeur d'Immunologie, qui m'a fait l'honneur de présider ma thèse. Merci

A Marie MASSOULLIE et Clémence GISSINGER,
qui m'ont fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Merci

A mes parents,
qui m'ont aiguillé dans le choix du sujet. Merci

A Cécile,
pour son soutien indéfectible.

A Agathe, Jean et Joseph, mon infatigable collègue de bureau.

A Chamallow,
qui m'a tenu compagnie pendant la rédaction de ma thèse.

A tous mes amis

Table des matières

Table des matières	3
Liste des Figures.....	5
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations	8
Introduction	9
1 Historique	10
1.1 Avant Pasteur.....	10
1.1.1 L'Antiquité	10
1.1.2 La Renaissance	12
1.1.3 Le siècle des Lumières	13
1.1.4 Galtier (1842-1908).....	13
1.1.5 Duboué (1834-1889)	13
1.2 Pasteur	14
1.3 Le XXème siècle.....	15
2 Connaissances scientifiques	17
2.1 Epidémiologie	17
2.1.1 Historique des cas de rage en France.....	17
2.1.2 Situation épidémiologique de la Rage Humaine en France en 2016	20
2.1.3 Rage animale en France.....	27
2.1.5 Zones à risque dans le monde.....	29
2.2 L'agent Pathogène	40
2.2.1 Classification	40
2.2.2 Structure.....	43
2.2.3 Cycle viral.....	44
2.3 Physiopathologie	47
2.3.1 Transmission.....	47
2.3.2 Etapes de l'infection	48
2.4 Signes cliniques	49
2.4.1 Rage du chien	50
2.4.2 La rage du chat	53
2.4.3 La rage des Ruminants	54
2.4.4 La rage du renard.....	54
2.4.5 La rage des chiroptères	55
2.4.6 La rage de l'Homme	56
2.5 Diagnostic	57
2.5.1 Présentation	57

2.5.2 Prélèvements.....	58
2.5.3 Techniques de diagnostic.....	59
2.6 Prophylaxie Post Exposition	62
2.6.1 Traiter la blessure	62
2.6.2 La PPE	62
2.7 Prophylaxie Pré Exposition.....	66
3 One Health.....	69
3.1 Présentation.....	69
3.2 Chronologie.....	71
3.3 Le Plan Mondial.....	72
Conclusion.....	80
Bibliographie.....	82

Liste des Figures

Figure 1 Miniature iranienne montrant une personne mordue par un chien enragé.....	11
Figure 2 Pratique de la saignée au moyen-âge	11
Figure 3 Louis Pasteur en 1857- US national library of medicine.....	14
Figure 4 Corps de Negri révélés par coloration à l'éosine d'une coupe de cerveau provenant d'une hôte contaminé.....	15
Figure 5 Photo d'un renard roux	18
Figure 6 Distribution des CAR/AAR sur le territoire français en 2017.....	20
Figure 7 Evolution du nombre de consultants et de PPE par an de 2005 à 2016.....	21
Figure 8 Evolution du nombre de traitements en post-exposition en fonction du type d'exposition (2005-2016).....	25
Figure 9 Evolution du nombre de patients exposés à l'étranger et exposés à des PNH parmi les patients ayant reçu une PPE entre 2005 et 2016.	25
Figure 10 Photo d'une Séroline commune.....	28
Figure 11 Photo d'un Murin de Natterer.....	28
Figure 12 Photo de chiens errants au Maroc	29
Figure 13 Le Cycle de l'indifférence	30
Figure 14 Vaccination antirabique de chiens à l'hôpital vétérinaire de Coimbatore.....	32
Figure 15 Roussette à tête grise / Pteropus poliocephalus	33
Figure 16 Présence de cas de rage humaine transmise par le chien au premier niveau infranational, Amérique latine et Caraïbes, 2005-2007.	34
Figure 17 Répartition des principaux variants du virus de la rage parmi les mésocarnivores aux États-Unis et à Porto Rico de 2008 à 2014.....	36
Figure 18 Photo d'un chien viverrin ou Raccoon Dog	38
Figure 19 Les principaux vecteur de rage dans le monde	39
Figure 20 Modélisation 3D du virus de la rage.	40
Figure 21 Représentation schématique du virus de la rage	44
Figure 22 Schéma du cycle de réplication du Rhabdovirus	44
Figure 23 Photo d'un chien agressif.	51
Figure 24 Photo d'un chat des rues au Qatar	53
Figure 25 Vache atteinte de la rage	54
Figure 26 Renard atteint de la rage	55
Figure 27 Affiche de prévention	55

Figure 28	Plaquette d'information sur le diagnostic de la rage animale	58
Figure 29	Représentation schématique de l'initiative One Health.....	70
Figure 30	Infographie représentant l'objectif fixé, zero by 30.....	73
Figure 31	Schéma chronologique des 3 phases du plan zero by 30	74
Figure 32	Infographie sur la rage (Ministère de l'agriculture et de l'alimentation).....	78
Figure 33	Carte l'endémicité de la rage canine et de la rage humaine à transmission canine, 2016.....	79

Liste des tableaux

Tableau 1 Cas de Rage en France entre 1970 et 2003.....	19
Tableau 2 Tableau des espèces à l'origine des expositions en 2016	23
Tableau 3 Tableau des cas d'importation illégale de rage entre 2001 et 2013	27
Tableau 4 Classification des virus du genre Lyssavirus	42
Tableau 5 Les signes cliniques de la rage canine selon les phases de la maladie.....	50
Tableau 6 Les différentes catégories d'exposition.....	63
Tableau 7 Traitement recommandé en fonction de la nature du risque	68

Liste des abréviations

PAHO Pan American Health Organization

CNRR Centre National de Référence de la Rage

CAR Centre de Traitement Antirabique

AAR Antennes de Traitement Antirabique

PPE Prophylaxie Post Exposition

OMS Organisation Mondiale de la Santé

FAO Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture

OIE Organisation Mondiale de la Santé Animale

ARC Alliance for Rabies Control

GARC Global Alliance for Rabies Control

PNH Primates Non Humains

Introduction

La rage est une pathologie due à un virus du genre Lyssavirus. Le plus souvent elle est transmise par les chiens, chez qui le virus est présent dans la salive, par morsure, griffure ou léchage d'une peau excoriée ou d'une muqueuse. En Europe, ce sont les chauves-souris, vecteurs d'un virus différent de ceux du chien, qui sont très surveillées.

C'est une maladie qui touche les plus pauvres, en particulier les enfants. En 2016 elle était responsable de 59000 morts à travers le monde, principalement en Asie et en Afrique. En France en 2016, 4200 personnes ont reçu un traitement.

Il s'agit d'une maladie qui est encore d'actualité, alors qu'on sait qu'elle est évitable à 100% avec les outils disponibles et les approches approuvées. Vacciner au moins 70% des chiens par exemple, briserait le cycle de transmission de la rage, et diminuerait le nombre de décès humains liés à la rage.

Le traitement de la rage humaine est beaucoup plus cher – et souvent inaccessible – que le coût des programmes de contrôle et de prévention de la rage canine : 10% du montant actuel dépensé en traitement post-morsure pourrait éliminer la rage transmise par les chiens dans les zones touchées s'il était dépensé dans la prévention de la rage canine.

La première partie de ce manuscrit sera consacrée à l'histoire de cette maladie à travers les siècles, et de ses traitements, depuis les premiers traitements datant de l'Antiquité, jusqu'à aujourd'hui.

Ensuite, dans la seconde partie, seront abordées les connaissances scientifiques actuelles sur la rage : l'épidémiologie, l'agent pathogène, la physiopathologie, les signes cliniques, les diagnostics, et les modes de prévention et de traitement.

Enfin, dans la troisième partie, je vous présenterai le concept One Health, comment une alliance de 3 entités de l'ONU joue aujourd'hui un rôle essentiel pour lutter contre la rage au niveau mondial, avec notamment un plan pour éliminer la rage d'ici 2030.

1 Historique

1.1 Avant Pasteur

1.1.1 L'Antiquité

Connue depuis l'Antiquité, la rage est déjà décrite en Mésopotamie : dans le code Eshnunna, rédigé au XXIII^{ème} 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.

Du côté de l'antiquité gréco-romaine, Claude Galien reconnaît que la rage est une maladie principalement canine, mais remarque également qu'elle peut atteindre l'homme. Il rapporte l'issue presque toujours mortelle des symptômes. Dioscoride en décrit les symptômes, il note la perte d'appétit, la bave abondante, la gueule ouverte et la tendance à l'agression des chiens enragés.

Au I^{er} 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. (1) (2) (3) (4) (figure1)



Figure 1 Miniature iranienne montrant une personne mordue par un chien enragé (5)

Du côté de la thérapeutique, un des principaux traitements utilisé était la cautérisation des plaies. Cette technique sera utilisée jusqu’au XIX^{ème} 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 (figure 2), 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.

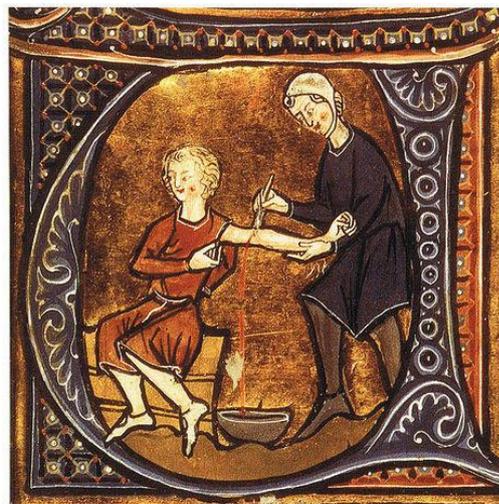


Figure 2 Pratique de la saignée au moyen-âge (6)

Pour Pline l’Ancien, la rage est due à un ver, lyssa, issu du grec “lud” signifiant la frénésie. Ce terme est à l’origine du nom du genre *Lyssavirus*. L’ablation de ce ver devient alors une des pratiques thérapeutiques. Columelle par exemple, localisait le ver à la base de la queue du chien, et préconisait l’ablation de “la dernière articulation avec le nerf de l’épine y attaché”. D’autres localisaient le ver plutôt à la base de la langue. La pratique d’éverration est restée en vogue jusqu’à l’ère moderne. (1) (2) (3) (4)

1.1.2 La Renaissance

Fracastor, dans son *De contagionibus* (traité sur les maladies infectieuses) de 1546 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.

Il décrit les particularités de l’incubation longue et silencieuse de la rage jusqu’à l’apparition du tableau clinique qu’il décrit en ces termes : lorsque la maladie se déclare « *le patient ne peut se lever ni s’étendre ; comme un homme fou, il s’agite en tous sens, s’écorche avec ses mains et ressent une soif intolérable. C’est le symptôme le plus angoissant, car il a une telle répulsion de l’eau et tous les liquides qu’il mourrait plutôt que de boire ou d’être au contact de l’eau ; c’est alors qu’il mord d’autres personnes, écume à la bouche, yeux révoltés, et finalement il est épuisé et douloureusement rend son dernier soupir* ».

En 1591 est publié à Montbéliard le premier ouvrage français sur la rage, par Jehan Bauhin : *l’Histoire notable de la rage des loups advenue l’an 1590, avec les remèdes pour empêcher la rage qui survient après la morsure des loups, chiens et autres bestes enragées*. Il y fait une description précise des symptômes des victimes. Au niveau des soins, il recommandait d’abord d’éviter l’infection en profondeur, en lavant les plaies avec de l’urine, de l’eau salée, de la lessive, ou du vinaigre, et de manger de l’ail avec du pain, ainsi que de boire un peu de vin ; puis de scarifier tout autour de la plaie et de brûler au fer chaud. 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 jeun.

En Amérique la rage canine semble inconnue jusqu'au début du XVIII^e siècle. En revanche, la rage transmise par les chauves-souris et vampires y est parfaitement attestée. (4)

1.1.3 Le siècle des Lumières

Au cours du XVIII^e siècle, il y a eu peu d'avancées en matière de traitements ; des mesures de prévention sont prises, des ordonnances contre la divagation de chiens. La maladie demeure mystérieuse. (4)

1.1.4 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, il définit le principe de la vaccination antirabique, en 1881. 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. (4) (2)

1.1.5 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. » (7) Ces travaux inspireront Louis Pasteur par la suite.

1.2 Pasteur



Figure 3 Louis Pasteur en 1857- US national library of medicine (8)

Louis Pasteur (1822-1895) (figure 3), a commencé à travailler sur le virus de la rage en 1880. Il montre, avec ses collaborateurs (Emile Roux, auteur de nombreux travaux sur la rage, 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.

Le 6 juillet 1885 il reçoit un enfant berger alsacien de 9 ans, Joseph Meister, mordu par un chien enragé 2 jours plus tôt. L'enfant ne présente alors aucun symptôme. Après hésitation, Pasteur décide de lui inoculer son vaccin (des broyats de moelle de lapin enragé). L'enfant subira 10 jours de traitement, soient 13 piqûres, et ne développera pas la maladie, c'est un succès. (2) (4)

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 à l'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.

1.3 Le XXème siècle

En 1903 Adelchi Negri découvre des corpuscules (les corps de Negri) (figure 4) 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 ou 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.)

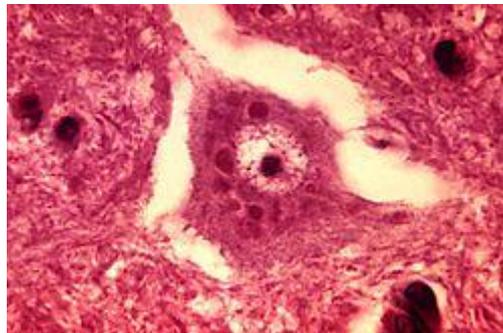


Figure 4 Corps de Negri révélés par coloration à l'éosine d'une coupe de cerveau provenant d'une hôte contaminé (9)

La vaccination thérapeutique étant un succès, il reste maintenant à améliorer le vaccin, et à le rendre utilisable en prophylaxie. Un des principaux problèmes était la disponibilité du vaccin, Roux va mettre au point la conservation des moelles rabiques dans la glycérine. Ce qui va permettre les déplacements des pasteuriens, et le développement des instituts Pasteur en dehors de Paris. La méthode de stockage dans la glycérine sera utilisée à l'Institut Pasteur de Paris de 1912 à 1952.

On essaya ensuite d'améliorer l'atténuation du vaccin, d'abord par des méthodes physiques (dilution, chaleur..), puis on se tourna vers des méthodes chimiques. Forni utilisa du phénol comme agent d'atténuation, sa méthode permit d'obtenir une inactivation totale. D'autres agents furent essayés, comme la bêta-propionolactone par Pierre Lépine dans les années 1960. (2)

2 Connaissances scientifiques

2.1- Epidémiologie

2.1.1 Historique des cas de rage en France

La rage était rare en France avant le Moyen Age. Vers l'an 900 un ours enragé aurait mordu 20 personnes à Lyon, dont 6 sont mortes de la rage. En 1271, des cas de loups enragés ont été décrits. D'autres cas de rage canine sont rapportés dans la littérature, en 1379 par Henri de Ferrières et en 1573 par Jacques du Fouilloux.

Le Chroniques de Henri IV citent le cas d'un homme enragé qui, le 30 Mars 1602 Place Maubert se mit à mordre toutes les personnes qu'il pouvait attraper, et fit fuir tout le monde, puis mordit un chien, et la queue d'un âne.

Au XVIIIème siècle la rage des loups était enzootique en France. En 1739 un loup enragé a mordu 70 personnes, dont 50 sont mortes. En 1753 une louve a mordu 17 personnes près de Dijon, dont 8 sont mortes. Enfin, en 1764 un loup a mordu 40 personnes en Auvergne. De même, une grande épidémie de renards a eu lieu dans l'Est de la France, de 1803 à 1835, et s'est propagée par la suite en Suisse et en Allemagne.

A la fin du 19ème siècle, il y a eu une explosion de la rage canine en France, comme dans d'autres Pays Européens : en 1878 on compte 500 cas de rage canine dans la seule ville de Paris, et 24 personnes en sont mortes. 4000 chiens furent abattus dans la capitale en l'espace de 2 mois.

La rage vulpine a sévi en France de 1968 à 1998, le renard roux (figure 5) contaminait ensuite les animaux domestiques. On peut différencier 2 périodes : avant la vaccination des renards, de 1968 à 1986 : on a une progression de la rage vulpine, avec des fluctuations saisonnières, et une progression de la rage bovine. Avec la mise en place de la vaccination en 1986, le nombre de cas annuels va diminuer. (10) (11)



Figure 5 Photo d'un renard roux (12)

Le dernier cas de rage vulpine est détecté en 1998 en Moselle. Le 30 avril 2001 la France est déclarée indemne de rage vulpine.

Entre 1970 et 2003 il y a eu 20 cas de rage en France (tableau 1). A chaque fois l'exposition a eu lieu à l'étranger.

En 2003 un enfant de 3 ans est contaminé par un chien errant au Gabon. En 2008 en Guyane, un adulte est contaminé par un virus « desmodin », dont le réservoir est la chauve-souris hématophage. On ne sait pas s'il a été contaminé directement par une chauve-souris, ou par un animal carnivore lui-même contaminé par une chauve-souris.

Année	Sexe	Age	Pays dans lequel s'est produit l'exposition	Animal	Durée d'incubation présumée
1970	M	3	Niger	Chat	10 j
1973	M	10	Gabon	Chien	11 mois ou 15 j
1976	M	5	Gabon	Chien	45 j
1976	M	18	Algérie	Chien	?
1976	M	28	Maroc	?	?
1976	M	10	Algérie	Chien	1 mois
1977	M	2	Gabon	Chien	18 j
1977	M	4	Maroc	Chien	1 mois
1979	F	57	Egypte	Chien	2 mois
1979	M	36	Egypte	GC	1 mois
1980	M	4	Tunisie	Chien	2,5 mois
1982	M	40	Sénégal	Chien	?
1990	M	28	Mexique	Chien	47 j
1992	M	3	Algérie	Chien	1 mois
1994	M	46	Mali	Chien	3 mois
1996	M	3	Madagascar	Chien	2 mois
1996	M	60	Algérie	Chien	2 mois
1996	M	71	Algérie	Chien	40 j
1997	F	50	Inde	Chien	12 j
2003	M	3	Gabon	Chien	>2 mois

Abréviations : j :jour, ?: donnée inconnue

Tableau 1 Cas de Rage en France entre 1970 et 2003 (13)

2.1.2 Situation épidémiologique de la Rage Humaine en France en 2016

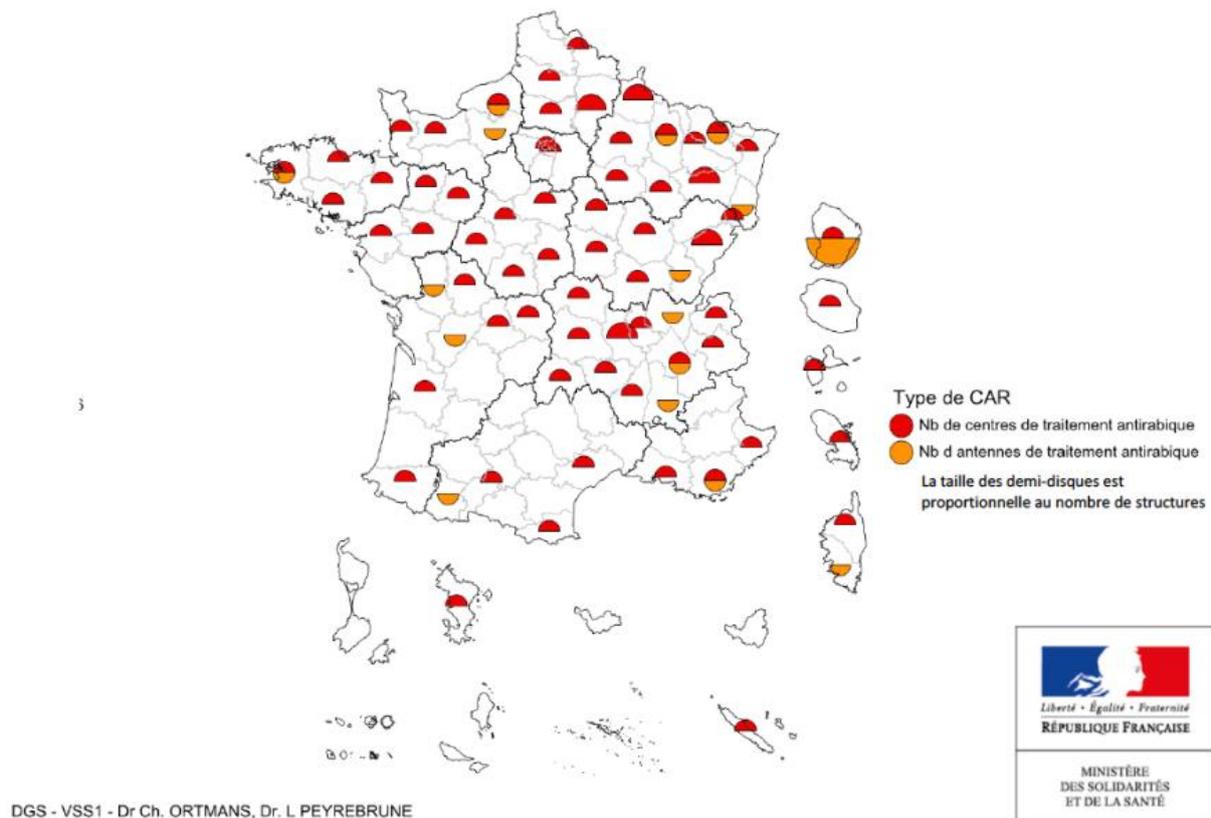


Figure 6 Distribution des CAR/AAR sur le territoire français en 2017. (14)

Les Centres de Traitement Antirabique (CAR) et les Antennes de Traitement Antirabique (AAR) (figure 6) sont les référents dans chaque région : ils prennent en charge la sérovaccination en cas d'exposition avérée à un risque. Des infirmières y assurent une réponse téléphonique, avec avis médical référent et consultation médicale si nécessaire.

Sur l'année 2016, 8647 patients ont consulté au moins une fois dans un CAR français, dont :

- 4423 ont reçu un traitement de Prophylaxie Post Exposition (PPE) (51.1%),
- 3688 n'ont pas été traités (42.7%),
- 104 étaient « de passage » (1.2%), cela correspond à des patients qui ont terminé leur PPE dans un autre centre ou une autre antenne, après l'avoir commencée dans un CAR français,
- Enfin, il reste 432 patients pour lesquels la notion de prophylaxie est manquante.

En 2016 le nombre de patients consultant dans un CAR/AAR a augmenté de 3,7% par rapport à 2015, et le nombre de PPE a augmenté de 10,9% (figure 7). Cependant ces deux données sont relativement stables sur les 10 dernières années. Le pourcentage de patients recevant une PPE, est également stable, autour de 50%. (14)

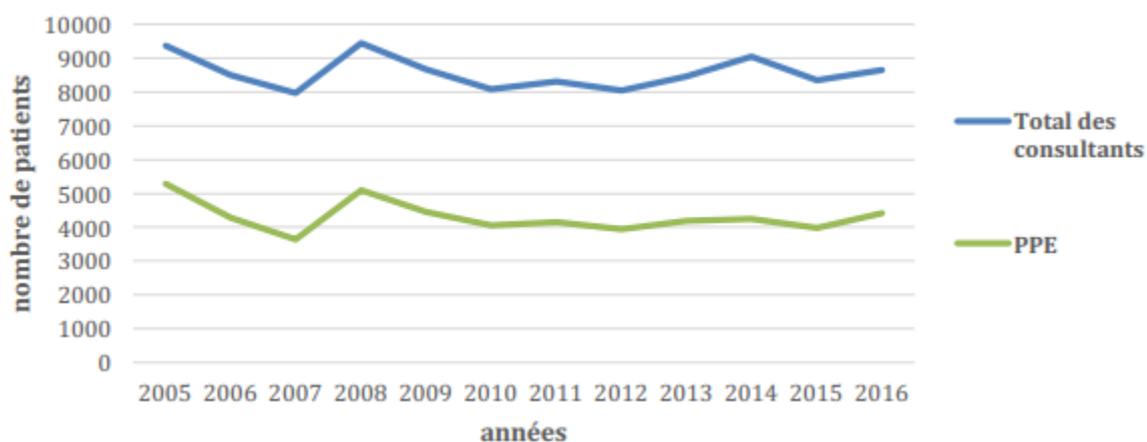


Figure 7 Evolution du nombre de consultants et de PPE par an de 2005 à 2016 (14)

Parmi ces patients ayant consulté en post-exposition dans un CAR/AAR, il y avait 4100 (48%) femmes et 4362(51.1%) d'hommes. Les données sont manquantes pour 81 patients. L'incidence de consultations est donc 11.9 pour 100.000 habitants pour l'année 2016 pour les femmes et 13.4 pour 100.000 pour les hommes.

L'âge moyen des patients ayant consulté est de 32 ans - alors que l'âge moyen des français en 2016 est de 41,1 ans-, avec des extrêmes à <1 an et 94 ans. 18,7% étaient des

enfants de moins de 15 ans. L'incidence de consultations pédiatriques était donc de 13 pour 100.000 enfants. (14)

La population consultant dans les CAR/AAR est donc une population à légère prédominance masculine, et un peu plus jeune que la population générale. C'était aussi les cas les années précédentes.

Sur l'année 2016, les CAR de France ont reçu entre 4 et 1835 patients. Les 4 centres qui ont reçu le plus de consultations en post exposition sont ceux de Paris-Centre Médical Institut Pasteur (1835), Strasbourg (721), Lyon (539) et Cayenne (527). Celui de Nantes a reçu 331 consultations.

6966 patients ont été exposés en France, et 1577 ont été exposés à l'étranger. Parmi ceux-là, 57% ont été exposés en Asie, 24% en Afrique, 8% en Europe et 9% en Amérique. Toutefois, 94% des patients exposés à l'étranger ont reçu une PPE, contre 42% des patients exposés en France.

7017 patients présentaient une exposition de grade III, 14.4% une exposition de grade II, et 1.1% de grade I. 0.02% consultaient en raison de manipulation du virus rage, et les données sont non renseignées pour 2.4%.

Le principal motif de consultation était l'exposition à un animal domestique, notamment au chien et au chat (79.2% de tous les consultants recevant une PPE). Les expositions aux Chauves-souris étaient-elles responsables de 2.7% des consultations et 4,5% des PPE ; 39.1% d'entre elles ont eu lieu en Guyane, 55.7% en France métropolitaine et 5,2% à l'étranger. 6.7 % des consultations et 12,6% des PPE étaient liées à l'exposition aux singes. (14) (Tableau 2)

Espèces	Nombre de patients consultants (pourcentage)	Nombre de patient ayant reçu une PPE (pourcentage)
Chien	5371 (62,9%)	2741 (62%)
Chat	1394 (16,3%)	576 (13%)
Inconnu	626 (7,3%)	212 (4,8%)
Singe	569 (6,7%)	557 (12,6%)
Chauve-souris	230 (2,7%)	199 (4,5%)
Rat	73 (1,4%)	22 (0,5%)
Autres rongeurs (souris, écureuil..)	47 (1,1%)	17 (0,4%)
Divers	113 (1,3%)	55 (1,2%)
Renard	56 (0,7%)	31 (0,7%)
Mustélidés (fouines, furets, blaireau, belettes...)	22 (0,4%)	8 (0,2%)
Equin (cheval, poney, âne)	12 (0,1%)	1 (<0,1%)
Sanglier	9 (0,1%)	2 (<0,1%)
Lapin et lièvre	9 (0,1%)	0
Bovin, caprin, ovin, porcin	2 (<0,1%)	0
Humains	1 (<0,1%)	0
Oiseaux	1 (0,1 %)	0

Tableau 2 Tableau des espèces à l'origine des expositions en 2016 (14)

Neuf demandes d'analyse concernant des patients hospitalisés dans des centres hospitaliers français ont été reçues par les CNRR en 2016. Ces prélèvements n'étaient pas tous conformes avec les recommandations du CNRR. Les prélèvements de 4 patients étaient conformes (une biopsie cutanée et trois salives séquentielles). Pour 3 patients il y avait uniquement une biopsie de peau au niveau de la nuque, accompagnée parfois de prélèvements moins pertinents pour le diagnostic (sérum, liquide cérébro-spinal). Pour un autre patient, il y avait uniquement les 3 prélèvements de salives. Enfin, pour le dernier patient, un sérum isolé a été reçu, mais il n'a pas été traité, car la demande de diagnostic avait été annulée. Aucun prélèvement humain reçu et analysé en 2016 ne s'est révélé positif pour le virus de la rage.

En 2015 de nombreux CAR ont décidé de ne plus vacciner les patients exposés à un chat sur le territoire français, en raison d'un risque de transmission quasi-nul. Les PPE prescrites pour une exposition à un chat sont donc en diminution depuis 2014 (figure 10), tout comme le nombre total de PPE prescrites en France. Cet effort pourrait être élargi aux chiens non surveillables en France, en raison du risque résiduel de rage sur le territoire français qui est très faible voire négligeable. (19)

Les PPE prescrites suite à une exposition avec un chien ou un autre animal (hors chat) ont légèrement augmenté. Cela n'est pas dû à un contexte épidémiologique particulier sur le territoire français, puisque aucun cas de rage importé n'a été déclaré en 2016, mais plus probablement en rapport avec une augmentation des expositions survenues à l'étranger. (figure 8)

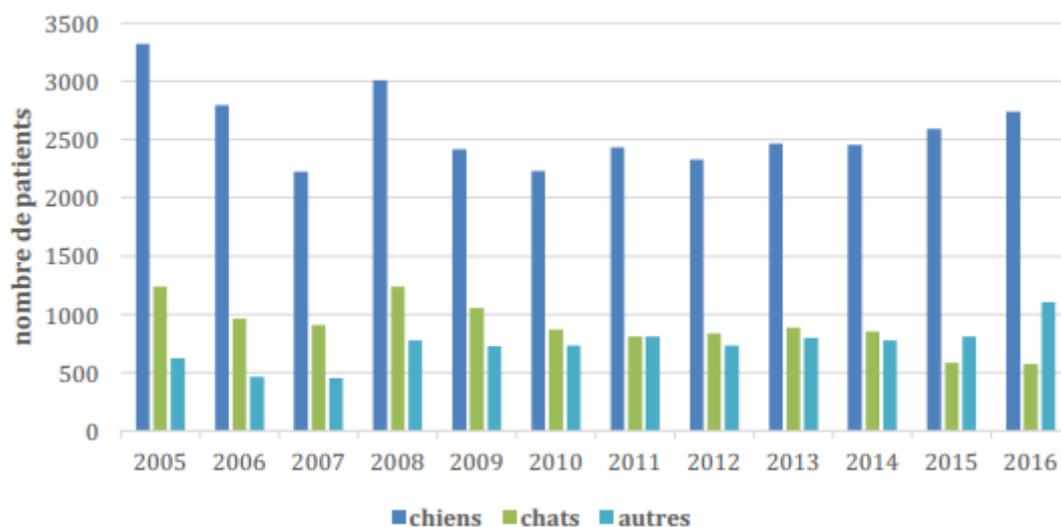


Figure 8 Evolution du nombre de traitements en post-exposition en fonction du type d'exposition (2005-2016) (14)

Depuis 2006 le pourcentage de PPE prescrites suite à des expositions survenues hors du territoire français est en augmentation. Il représente désormais plus de 33% de toutes les PPE délivrées dans les CAR français. La part des expositions aux Primates Non Humains (PNH) augmente elle aussi depuis dix ans ; la majorité de ces expositions a lieu à l'étranger. (figure 9)

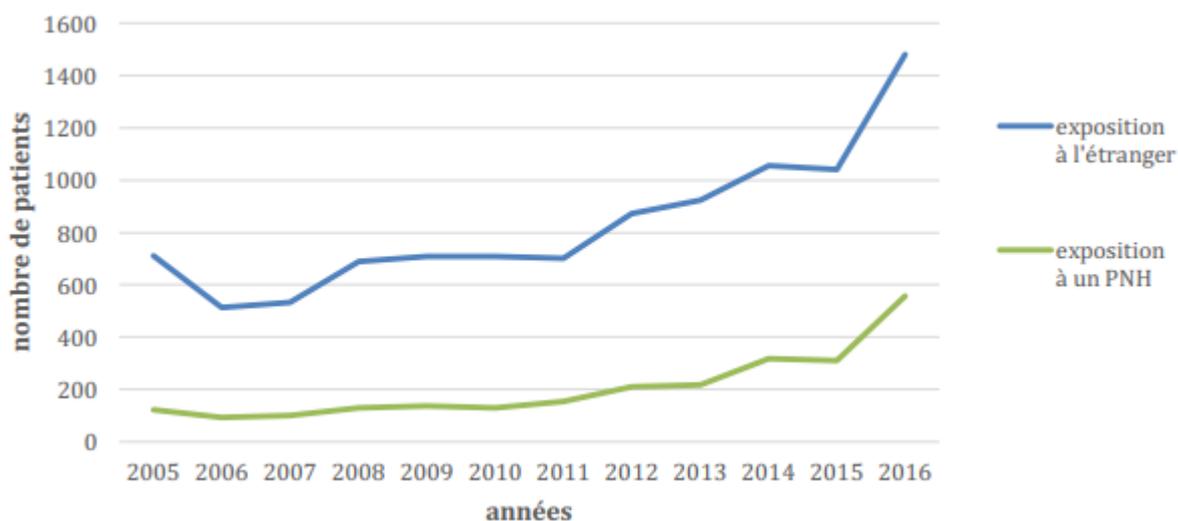


Figure 9 Evolution du nombre de patients exposés à l'étranger et exposés à des PNH parmi les patients ayant reçu une PPE entre 2005 et 2016. (14)

Entre 2001 et 2013 seulement 21 animaux enrégés provenant ou ayant voyagé en zone d'enzootie rabique ont été recensés en Europe de l'Ouest. Le risque d'être en contact un jour donné avec un animal contagieux pour la rage ayant été infecté à l'étranger est estimé à $7,52 \times 10^{-10}$. En Grande-Bretagne les recommandations sur la prévention de la rage recommandent déjà de ne plus prescrire de PPE aux patients exposés à un animal domestique en France métropolitaine, en raison du classement de ce territoire en « No Risk ».

Ce sont les PPE prescrites suite à une exposition en zone d'endémie qui continuent de progresser. Cela reflète une mauvaise connaissance des risques liés à la rage par les voyageurs. Ce risque nous est rappelé en Juin 2015 avec le décès d'une jeune française au Cambodge qui n'avait bénéficié ni de vaccination pré-exposition avant son séjour ni de prophylaxie post-exposition après une morsure par un chien sur place.

De même, le 9 octobre 2017 un enfant de 10 ans habitant le département du Rhône a été diagnostiqué de rage par le CNRR. Il avait été contaminé pendant un séjour au Sri Lanka au mois d'aout de la même année, par morsure d'un chien avec lequel il jouait. Suite à l'exposition, l'enfant n'avait pas reçu de prophylaxie. (20)

Le 1^{er} octobre l'enfant avait présenté des signes cliniques neurologiques (difficultés à avaler, confusion, sentiment de terreur) évocateurs d'une encéphalite rabique. Examiné par son médecin traitant, il a été adressé au centre hospitalier de Villefranche-sur-Saône (Rhône). Il est ensuite redirigé vers les Hospices civils de Lyon. Son état s'est brutalement dégradé, avec un arrêt cardiaque, il est intubé, et des manœuvres de réanimation sont pratiquées. Il également fallu faire l'inventaire des personnes ayant été en contact direct avec l'enfant. Près de 60 personnes ont ainsi dû consulter afin d'évaluer leur risque d'exposition et l'éventualité d'une vaccination.

Le dernier décès dû au virus de la rage en France, remontait à 2014. Un homme avait été contaminé lors d'un séjour au Mali, et était décédé dans un hôpital d'Ile-de-France. (21)
(22)

La sensibilisation du public au risque rabique à l'étranger et à la vaccination pré exposition doit être améliorée dans les centres de vaccinations internationales, mais également dans les cabinets des médecins généralistes et les lieux de transit des voyageurs.

2.1.3 Rage animale en France

2.1.3 a) Mammifères terrestres non volants

En France en 2016, aucun mammifère terrestre non volant n'a été diagnostiqué positif pour la rage.

Depuis 2001 la France métropolitaine est officiellement déclarée libre de rage des mammifères terrestres non volants. Aujourd'hui le danger vient de l'importation frauduleuse d'animaux de compagnie infectés (Tableau 3). Entre 2001 et 2015, dix chiens et un chat atteints de la rage ont été diagnostiqués en France. Un nombre variable de personnes a été exposé au virus, entre 2 et 187 personnes.

En mai 2015 par exemple, il y a eu un cas de rage d'importation chez un chien demeurant à Saint Etienne, dans le département de la Loire. Ce chien avait été emmené illégalement en Algérie par son maître, sans vaccination préalable antirabique et avait été contaminé par la rage sur place, avant de revenir en France, et d'y déclarer les symptômes de la maladie. Il n'y a pas eu de cas secondaire humain ou animal d'identifié suite au diagnostic de ce chien enragé sur le sol français. (14) (15) (16)

En Aout 2011, un chiot importé du Maroc, à Challans en Vendée a déclaré la rage.

Année	Département	Animal atteint	Pays d'origine	Nombre de PPE
2001	Gironde	Chiot	Maroc	2
2002	Seine Saint Denis	Chiot	Maroc	7
2004	Finistère	Chien adulte	Maroc	24
2004	Gironde	Chiot	Maroc	11
2004	Gironde	Chien adulte	Maroc	187
2008	Seine-et-Marne	Chien adulte	Maroc	152
2008	Var	Chien adulte	Gambie	8
2008	Isère	Chiot	Espagne	25
2011	Vendée	Chiot	Maroc	8
2013	Val d'Oise	Chaton	Maroc	20

Tableau 3 Tableau des cas d'importation illégale de rage entre 2001 et 2013

2.1.3 b) Chauves-souris



Figure 10 Photo d'une Sérotine commune (17)

Le 1^{er} juillet 2016 le CNRR a identifié un lyssavirus de l'espèce European bat 1 lyssavirus (EBLV-1a) chez une sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) (figure 10), en provenance de Fontenay le Comte en Vendée. Une PPE a été administrée à la personne qui avait manipulé la chauve-souris, au CAR de Nantes.

Un chat en provenance de Fontenay le Comte avait déjà été diagnostiqué positif à l'EBLV-1a par le CNRR en 2007, ainsi qu'une sérotine commune en 2008.

Entre 2007 et 2016, 50 cas de rage de chauve-souris ont été répertoriés en France métropolitaine, d'après les données du CNRR, de l'Institut Pasteur et de l'Anses-Nancy :

- 48 Sérotines communes, dont 13 étaient infectées par l'EBLV-1a et 35 par l'EBLV-1b
- 2 Murins de Natterer (*Myotis nattereri*) (figure 11), infectées par le virus BBLV.



Figure 11 Photo d'un Murin de Natterer (18)

2.1.5 Zones à risque dans le monde

La rage est présente sur tous les continents, sauf l'Antarctique. On estime que 59 000 personnes meurent de la rage chaque année. Jusqu'à 99% de ces décès surviennent en Afrique et en Asie et 80% chez des personnes appartenant à des populations rurales mal desservies. De par ce fait, on estime également que les décès dus à la rage sont sous-notifiés.

2.1.5 a) La rage en Afrique

L'Afrique est le deuxième continent où l'on meurt le plus de la rage. 24000 cas de rage humaine en 2013 selon l'OMS. Ce continent souffre d'une importante sous notification ; en effet le nombre de cas rapportés seraient 100 à 160 fois inférieur au nombre de cas réels.

Il existe deux principaux réseaux :

- le réseau AfroREB (Bureau des Experts de la rage du continent Africain), qui regroupe 15 pays d'Afrique francophone
- le Réseau SEARG réseau d'experts de la rage de 19 pays anglophones d'Afrique orientale et australe.

L'objectif actuel est de briser le cercle vicieux de l'indifférence (figure 13) et du manque d'information, premier obstacle à la prévention de la rage humaine. (23) (24) (25)



Figure 12 Photo de chiens errants au Maroc (26)

Il est essentiel de recenser tous les cas de rage, pour que les autorités de chaque pays connaissent le poids réel de la maladie et puissent lui accorder, en toute connaissance de cause, la place qu'elle mérite dans leurs actions de santé publique. La première étape consiste donc à rendre obligatoire la notification des cas de rage

Les personnes mordues, décèdent le plus souvent chez elles, sans que le diagnostic ne soit porté. Les cas diagnostiqués dans les hôpitaux sont rarement notifiés ou bien peuvent être mis sur le compte d'autres maladies telles que le neuropaludisme ou la méningite.

La population canine est le principal réservoir et vecteur de la rage. Il y a une importante population de chiens errants en Afrique (figure 12). Les victimes de morsures ne reçoivent pas les soins prophylactiques appropriés par ignorance des patients sur la conduite à tenir pour les premiers soins, par défaut de sensibilisation des agents de santé, par manque des produits biologiques nécessaires ou encore du fait de moyens insuffisants pour prendre en charge le coût du traitement préventif. Un traitement après morsure peut coûter jusqu'à 50 dollars, dans des pays où le salaire moyen est de 1 à 2 dollar par jour.

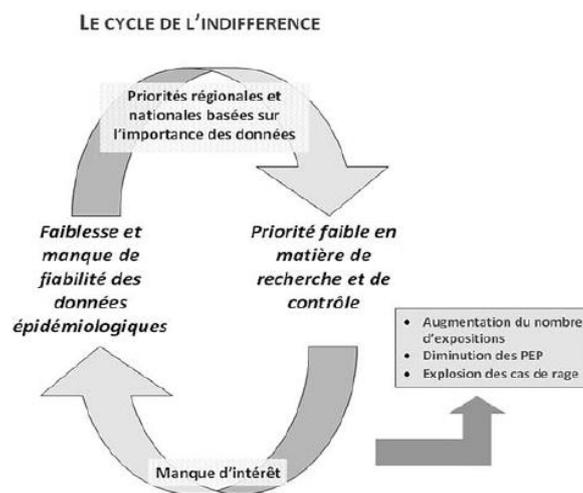


Figure 13 Le Cycle de l'indifférence (27)

Il est primordial de rompre le « circle of neglect », ou « cycle de l'indifférence » (figure 13). En Afrique la population n'est pas suffisamment sensibilisée, il n'y a donc pas assez de surveillance, et donc pas assez de diagnostic, donc il n'y a pas assez de sensibilisation, etc.. La rage se maintient donc chez l'animal réservoir (en l'occurrence le

chien), et il y a donc un maintien du nombre de cas humains (car, il n'y a pas assez de traitements).

Au Maghreb, pour 86% des cas de rage humains, il n'y a pas eu de traitement, et pour 14% des cas humains, il y a eu une interruption du traitement. La vaccination de masse des chiens appliquée chaque année à grande échelle est la stratégie la plus efficace pour éliminer durablement la rage. La couverture vaccinale, qui devrait atteindre 70% de l'ensemble de la population canine, est insuffisante pour casser le cycle de transmission du virus rabique. Près de 90 % des cas humains au Maghreb sont dus à des morsures de chiens, et 54% des cas concernent les enfants de moins de 19 ans. (28)

2.1.5 b) La Rage en Asie

On compte en Asie environ 31 000 cas de rage humaine par an (estimations de l'OMS). La majorité cas (environ 20000) se situe en Inde. Ces infections sont principalement dues à morsure de chiens. (figure 14)

Il y a en Inde une augmentation du nombre de chiens errants due à plusieurs choses. Tout d'abord en 2001 a été promulguée une loi qui interdit le meurtre des chiens. Ensuite, il y a une diminution du nombre de vautours, à cause d'intoxications aiguës par Diclofenac utilisé chez le bétail ; ce qui a rendu les carcasses d'animaux disponibles pour les chiens errants, et donc permis d'augmenter leur nombre. Le Diclofenac a depuis été remplacé par le Meloxicam en 2006 en Inde au Népal et au Pakistan. Le Meloxicam a le même effet anti inflammatoire sur les vaches, mais n'est pas toxique pour les vautours. (29)

D'après une étude il y a 2930 chiens au kilomètre carré dans la Vallée de Katmandou, et le ratio entre les hommes et les chiens errants est de 4.7-1. Cette importante population de chiens de rue augmente les chances d'infection par la rage.



Figure 14 Vaccination antirabique de chiens à l'hôpital vétérinaire de Coimbatore (30)

La rage touche les populations au statut socio-économique inférieur, et les enfants âgés de 5 à 15 ans. Les enfants indiens jouent souvent près des chiens errants. Les morsures sont fréquentes, et, dans la majorité des cas elles ne sont pas traitées, ou alors de manière trop simpliste (produits indigènes : piment, ou encore curcuma). (31)

Seulement 70% des Indiens ont déjà entendu parler de la rage, et 30% savent laver les plaies après la morsure d'un animal. Et parmi ceux qui sont mordus, seuls 60% reçoivent un traitement de vaccination post exposition. (32) (33)

Au Bangladesh environ 100.000 personnes ont été mordues par des chiens en 2009, et 3000 sont mortes de la rage. Le Pakistan est également très touché par la rage. A Karachi il y a chaque jour entre 25 et 30 nouveaux cas de morsures de chiens, traitées par les médecins de l'hôpital civil, l'un des plus grands hôpitaux de la ville.

2.1.5 c) Océanie

La rage est presque inexistante en Australie. Jusqu'en 1996 les animaux errants vivant à l'état sauvage ne portaient pas le virus de la rage, elle n'a donc jamais pu être transmise à l'homme. En 1996 l'Australian Bat Lyssavirus (ABLA) a été découvert. Ce virus est uniquement présent en Australie, et est transmis par les roussettes, chauves-souris du genre *Pteropus* (figure 15). Il donne les mêmes symptômes et les mêmes résultats que le virus de la rage et peut être considéré comme tel.



Figure 15 Roussette à tête grise / Pteropus poliocephalus (34)

3 personnes sont mortes de l'Australian Bat Lyssavirus depuis sa découverte en 1996.

Récemment en 2015 au Queensland, une alerte à la rage des chiroptères est lancée, suite à la découverte d'une roussette enragée sur le sol près d'un marché à Brisbane. Les personnes ayant été en contact avec l'animal ont reçu un traitement vaccinal de post-exposition. (35) (36)

2.1.5 d) Antarctique

La rage est absente de ce continent. (37)

2.1.5 e) Amérique du Sud

Des actions coordonnées pour l'élimination de la rage transmise à l'homme par les chiens avaient commencé en 1983 en Amérique Latine et dans les Caraïbes, avec l'aide de la Pan American Health Organization (PAHO). Cela avait permis la réduction de 90% des rages humaines et canines. Dans ces régions la rage est associée à la pauvreté, elle fait partie des maladies négligées (neglected diseases). (38) (figure 16)

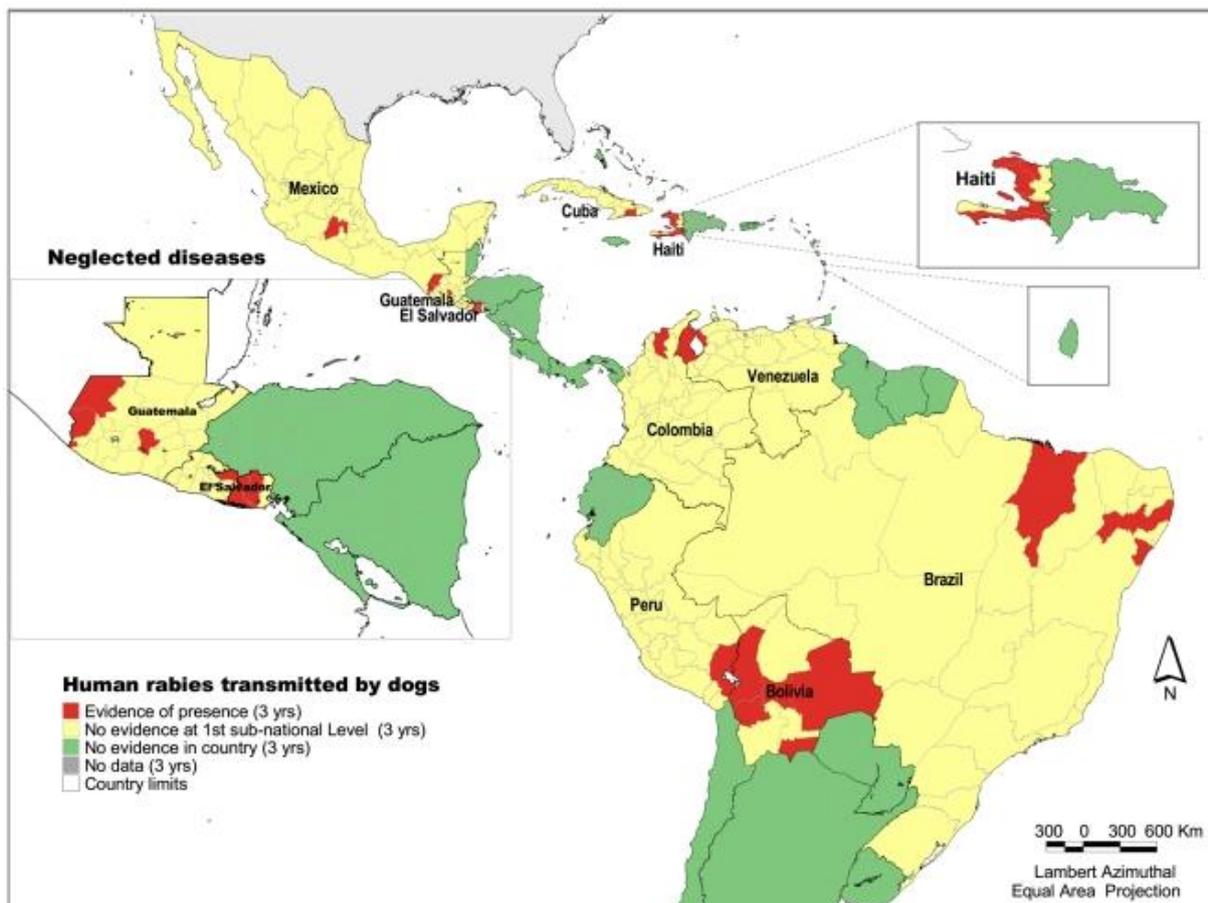


Figure 16 Présence de cas de rage humaine transmise par le chien au premier niveau infranational, Amérique latine et Caraïbes, 2005-2007. (38)

En 2009, une des résolutions du Conseil PAHO était d'éliminer la rage humaine transmise par les chiens pour 2015. L'incidence de la rage en baisse depuis la prise de mesure de 2009.

Plusieurs pays sont libres de rage, notamment l'Uruguay, le Chili le Costa Rica, le Mexique et Panama, certaines régions du Pérou, du Brésil et d'Argentine. Mais la rage est toujours endémique dans certaines régions.

En 2014, 6 cas de rage humaine d'origine canine ont été rapportés en Bolivie, 3 à Haïti, 2 au Guatemala, 1 au Brésil et 1 en République Dominicaine. (Source : alerte épidémiologique 12 Juin 2015 PAHO).

De plus, des cas de rage canine ont été signalés dans des régions qui étaient supposées rabies free, comme l'Argentine du Nord, le Brésil (Mato Grosso do Sul), ou encore le Paraguay (Loma Plata). (2014 toujours)

2.1.5 f) Amérique du Nord

Le virus de la rage en Amérique du Nord est bien contrôlé, grâce à la vaccination des animaux domestiques. Plus de 90% des cas de rage animale rapportés chaque année sont pour des animaux sauvages. Avant 1960, la majorité des cas étaient des animaux domestiques.

Les principaux hôtes sont aujourd'hui des carnivores sauvages et les chauves-souris :

En 2014, 92.6% des cas de rage étaient des animaux sauvages. Les Ratons-laveurs (30.2%), chauves-souris (29.1%), moufettes (26.3%), et renards (4.1%). (figure 17)

Il existe divers programmes fédéraux visant à réduire la rage en milieu sauvage. Par exemple le National Rabies Management Program, qui inclue la distribution de vaccins oraux dans l'environnement. C'est un moyen efficace, qui a par exemple permis d'éliminer un variant de la rage chez les coyotes au Texas, vers 2000. Il y a des programmes similaires en Arizona pour les moufettes, et dans l'Est des Etats Unis, pour les ratons-laveurs.

En ce qui concerne les animaux domestiques : 59 chiens enragés ont été rapportés en 2014 (89 en 2013), dont 14 au Texas, 12 au Porto Rico, et 9 en Oklahoma. 272 chats enragés ont également été rapportés (247 en 2013), ainsi que 78 bovins, 25 chevaux et mules, 10 moutons et chèvres, et 1 lama.

La rage humaine est rare, entre 1 et 3 cas sont rapportés chaque année. Au total, 34 cas ont été rapportés entre 2003 et 2014. (39) (40)

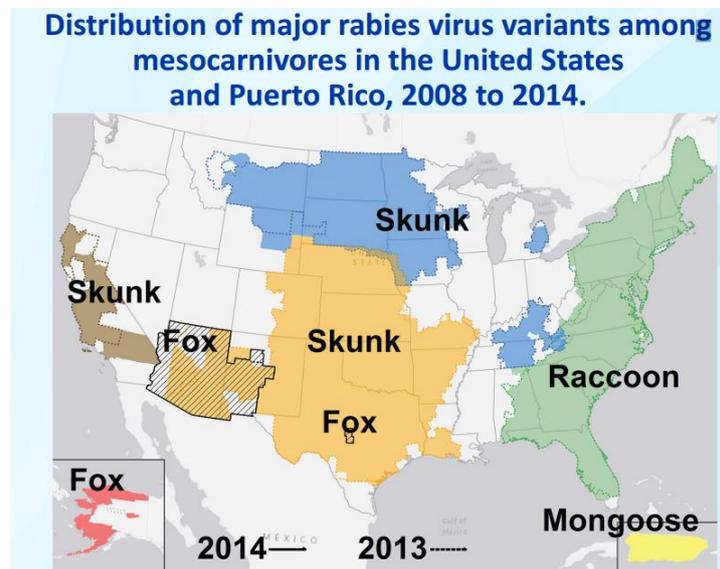


Figure 17 Répartition des principaux variants du virus de la rage parmi les mésocarnivores aux États-Unis et à Porto Rico de 2008 à 2014. (40)

Skunk = Moufette ; Fox = Renard ; Raccoon = Raton Laveur ; Mongoose = Mangouste.

2.1.5 g) Europe

De par l'utilisation de vaccins oraux, l'Union Européenne est devenue petit à petit indemne de la rage due aux renards roux (*Vulpes vulpes*).

Durant les 30 dernières années, l'incidence de rage a diminué, les vastes plaines d'Europe de l'Ouest et Centrale ont été libérées de la rage. Le contrôle de la rage étant une des priorités sanitaires, on espère que la maladie sera éliminée de la source animale dans un futur proche. Pendant que le problème de la rage des renards est sur le point d'être réglé, il existe d'autres problèmes à régler pour pouvoir éradiquer la rage. La hausse de mouvements illégaux d'animaux, le maintien du soutien financier des campagnes de vaccination, l'élaboration de stratégies alternatives de vaccination dans les pays d'Europe de l'Est, et l'expansion des plusieurs espèces potentiellement réservoirs de rage en Europe.

Historiquement, on considère que les chiens et les loups étaient les deux principaux vecteurs en Europe. La rage des loups dominaient dans les régions rurales, et la rage canines dans les villes. Dans la dernière partie du 18^{ème} siècle, il y a eu un pique d'attaque de loups et de cas de rage ? Ensuite il y a eu une diminution, due à la baisse de population de loups, qui étaient abattus par tous les moyens.

Au XIX^{ème} siècle la rage canine a dominé en Europe. Grâce à l'application de mesures sanitaires, elle était contrôlée, et même éliminée dans certains pays, comme le Royaume Unis qui devint indemne de rage en 1902. Dans la plupart des autres pays, la rage des chiens n'était pas contrôlée jusqu'à la moitié du XX^{ème} siècle, quand la vaccination de masse des chiens et chats devint disponible.

A la fin de la seconde guerre mondiale, la rage des renards fut en forte hausse. Elle aurait émergé dans une zone proche de Kaliningrad, et s'est propagée au cours des années suivantes, plus au sud et à l'ouest, jusqu'aux régions occidentales, atteignant la France au début des années 1970. (41)



Figure 18 Photo d'un chien viverrin ou Raccoon Dog (42)

L'introduction d'une nouvelle espèce le Raccoon Dog (tanuki, chien viverrin) (figure 18) pourrait compromettre les efforts de vaccination des renards roux. Originnaire d'Asie de l'Est, élevé intensivement pour sa fourrure en Europe et en Russie au XX^{ème} siècle, des spécimens se sont échappés, ou ont été introduits pour des jeux de chasse. L'espèce a colonisé l'Europe de l'Est et est actuellement en pleine expansion dans le reste de l'Europe. Cette espèce invasive pourrait constituer un autre réservoir, puisqu'elle joue un rôle important dans l'épidémiologie de la rage, et est la 2^{ème} espèce infectée en Europe. Heureusement, les appâts utilisés contre la rage des renards sont également efficaces contre celle des raccoons dogs. Les systèmes de distribution et les stratégies pour les renards peuvent donc également être utilisés chez les chiens viverrins.

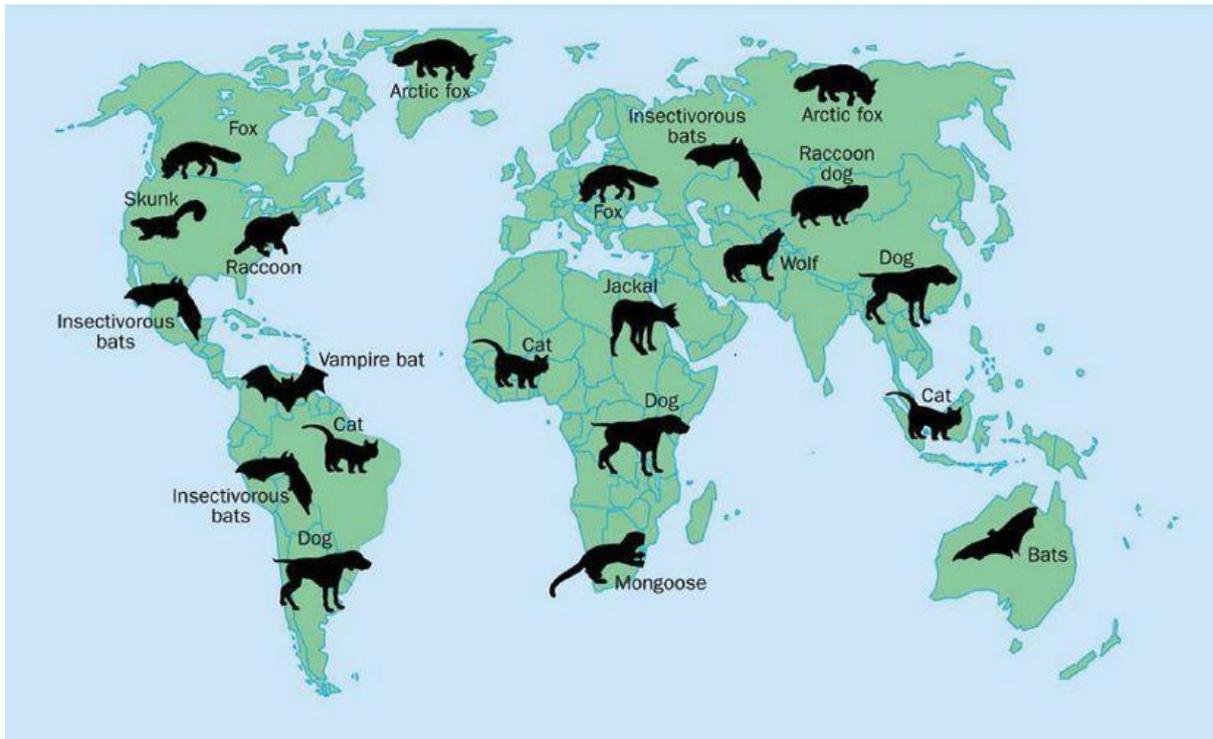


Figure 19 Les principaux vecteur de rage dans le monde (43)

Ce planisphère permet de résumer en une image les principaux vecteurs de la rage dans sur les différents continents (figure 19). On retrouve notamment les chiens et chats dans les continents les moins développés (Amérique du Sud, Afrique, Asie), et plutôt des animaux sauvages, dans les pays occidentaux (Etats Unis, Europe).

2.2 L'agent Pathogène

2.2.1 Classification

Le virus responsable de la Rage est un virus à ARN, du genre Lyssavirus (du grec « lyssa » : folie, rage en référence aux symptômes qu'il engendre), il appartient à la famille des Rhabdoviridae (du grec Rhabdos : baguette, faisant allusion à sa forme en bâtonnet), et à l'ordre des Mononegavirales. Onze espèces sont connues. On distingue pour chacune un virus prototype (cf tableau 4). (44)

Le génotype 1 comprend toutes les souches de virus rabique (rage sauvage, rage des rues, des chauves-souris, souche vaccinale). Les autres génotypes sont considérés comme des virus apparentés à la rage. Les Génotype 5 et 6 correspondent à la rage des chauves-souris en Europe (également transmissible à l'homme).

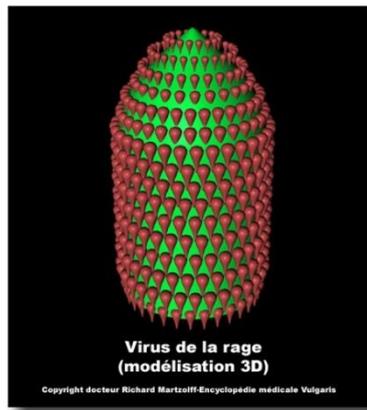


Figure 20 Modélisation 3D du virus de la rage. (45)

La particule virale a la forme d'une balle de revolver, longueur 180 nm, diamètre 70 à 80 nm. (figure 20)

Le virus est inactivé par la chaleur (60°C), la dessiccation, les rayons ultraviolets, les solutions savonneuses, les ammoniums quaternaires, l'éther, l'alcool, l'eau de javel, le phénol, le formol et les acides. Il résiste à tous les antibiotiques actuellement connus.

L'ordre des Mononegavirales comprend l'ensemble des virus possédant un génome à ARN négatif simple brin non segmenté. Cet ordre compte quatre familles : Filoviridae, Paramyxoviridae, Bornaviridae et Rhabdoviridae.

Les Rhabdovirus sont d'apparence bacilliforme (principalement les Rhabdovirus végétaux), ou en balle de fusil (surtout chez les Rhabdovirus animaux). Les Lyssavirus sont fragiles et ne persistent donc pas dans l'environnement. Leur transmission se fait alors principalement par contact direct (46) (47)

Dénomination	Espèce	Distribution géographique	Espèces réservoirs et/ou vectrices	Autres espèces concernées	Cas humains identifiés
Virus de la rage	RABV	Monde entier sauf Antarctique, Australie, certains pays d'Europe, une partie de la Scandinavie, certaines îles	Chien, carnivores sauvages, chauves-souris	Homme, carnivores domestiques et sauvages, herbivores, chauves-souris	55000/an
Lagos bat virus	LBV	Afrique : Nigéria, République centrafricaine, Afrique du sud, Sénégal, Ethiopie, Guinée, Zimbabwe	Chauves-souris frugivores	Chauves-souris insectivores, chats, chiens, mangouste aquatique	Aucun à ce jour
Mokola virus	MOKV	Nigéria, République centrafricaine, Cameroun, Ethiopie, Afrique du Sud, Zimbabwe	Non identifiées	Homme, musaraignes, chats, chiens, rongeur	1 confirmé (Nigéria 1971) 1 suspecté (Nigéria, 1969)
Duvenhage virus	DUVV	Afrique du Sud, Zimbabwe	Chauves-souris insectivores	Homme	3 (Afrique du sud 1971, 2006, Pays bas vi Kenya 2007)
European bat lyssavirus type 1	EBLV-1	Europe	Chauves-souris insectivores (principalement genre <i>Eptesicus</i>)	Homme, chauves-souris insectivores, chats, moutons, fouine	1 confirmé et 2 suspectés (Russie, 1985)
European bat lyssavirus type 2	EBLV-2	Europe	Chauves-souris insectivores (principalement genre <i>Myotis</i>)	Homme	2 (Finlande, 1985, Ecosse, 2002)
Australian bat lyssavirus	ABLV	Australie	Chauves-souris frugivores (genre <i>Pteropus</i>) et insectivores (principalement genre <i>Saccolaimus</i>)	Homme	2 (Australie, 1996, 1998)
Aravan virus	ARAV	Asie centrale (Kirghizistan)	Chauve-souris insectivore (genre <i>Myotis</i>) (isolée une seule fois en 1991)	?	Non rapporté
Khujand virus	KHUV	Asie centrale (Tadjikistan)	Chauve-souris insectivore (genre <i>Myotis</i>) (isolée une seule fois en 2001)	?	Non rapporté
Irkut virus	IRKV	Sibérie orientale	Chauve-souris insectivore (genre <i>Murina</i>) (isolée une seule fois en 2002)	?	Non rapporté
West caucasian bat virus	WCBV	Région du Caucase	Chauve-souris insectivore (genre <i>Miniopterus</i>) (isolée une seule fois en 2003)	?	Non rapporté

Tableau 4 Classification des virus du genre *Lyssavirus* (46)

2.2.2 Structure

Le virus rabique a une formée allongée, cylindro-conique (forme d'obus). Sa taille est d'environ 100-300 nm de long et 75 nm de diamètre. Il est constitué d'une nucléocapside centrale de symétrie hélicoïdale entourée d'une enveloppe phospholipidique empruntée à la cellule lors du bourgeonnement. L'enveloppe comporte deux protéines d'origine virale, la glycoprotéine G et la protéine de matrice M.

La protéine G, transmembranaire, s'associe en trimères pour constituer les spicules. Ils donnent au virus un aspect hérissé. Elle joue un rôle dans l'entrée du virus dans la cellule hôte et dans la formation de nouveaux virions.

La protéine M forme un manchon entre l'enveloppe et la nucléocapside virale. Elle joue un rôle dans la condensation de la ribonucléoprotéine. La nucléocapside est constituée de l'ARN génomique (environ 12000 nucléotides) associé à trois protéines virales : la nucléoprotéine N, l'ARN polymérase ARN dépendante L et la phosphoprotéine P.

L'ARN du génome est linéaire, monocaténaire, non segmenté, non polyadénylé et de polarité négative. Sa transcription de 3' en 5' produit la séquence de 5 ARN messagers (ARNm) en quantité décroissante, monocistroniques coiffés et polyadénylés, codant pour les protéines N, M, P, G et L.

La nucléoprotéine N est fortement liée à l'ARN. C'est un constituant structural majeur, elle est associée à la nucléocapside. **Les protéines P et L** sont également liées à la nucléocapside. Elles ont un rôle fonctionnel important dans les phénomènes de transcription et de réplication du génome du virus. (46) (48) (Figure 21)

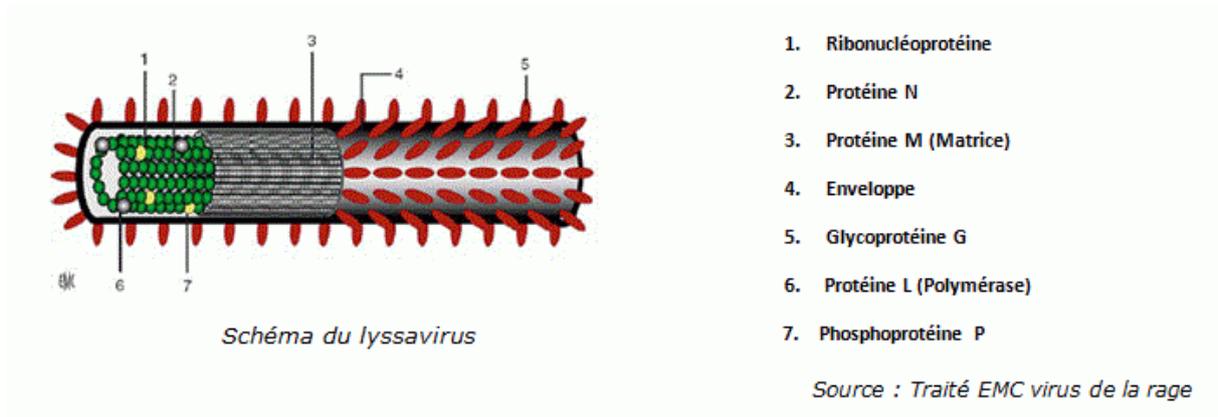


Figure 21 Représentation schématique du virus de la rage (49)

2.2.3 Cycle viral

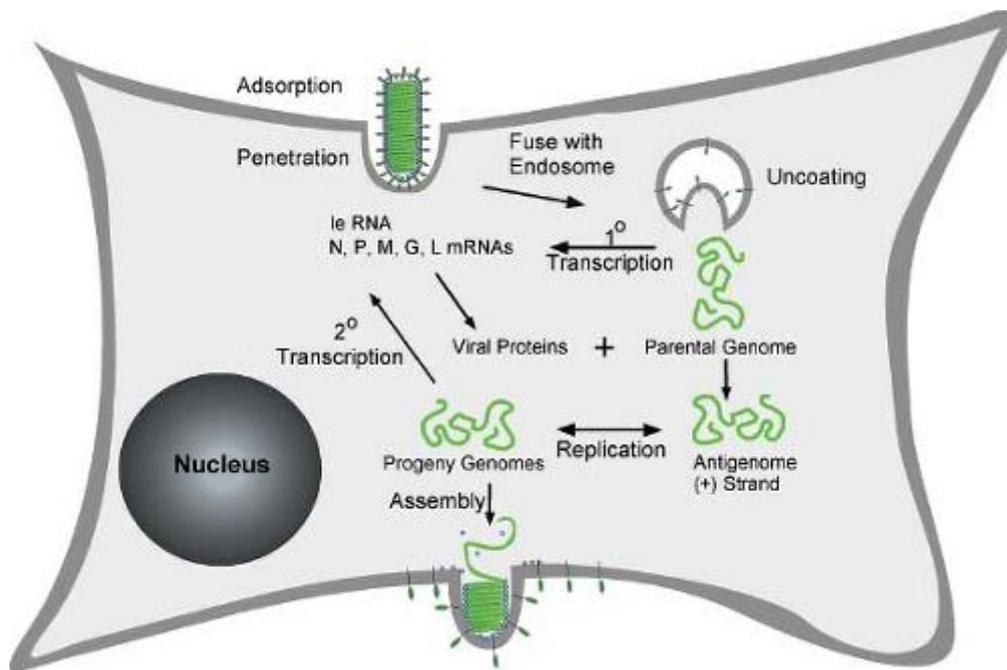


Figure 22 Schéma du cycle de répliation du Rhabdovirus (50)

Les étapes du cycle de réplication du virus de la rage (figure 22) sont les suivantes :

a) Fixation

Les trimères de protéine G (spicules) se fixent aux récepteurs de la cellule cible. Ces récepteurs sont présents sur les nombreux types de cellules sensibles à l'infection (tissus musculaires, cutanés, nerveux, glandulaires..). Lors de l'infection des cellules nerveuses et musculaires, le récepteur nicotinique à l'acétylcholine aurait un rôle important.

b) Pénétration

Le virion pénètre dans la cellule par endocytose. Il y a alors une acidification de l'endosome qui modifie la conformation de la glycoprotéine G, qui acquiert alors des propriétés fusogéniques : son enveloppe fusionne avec la membrane de l'endosome, ce qui libère la nucléocapside dans le cytoplasme.

c) Synthèse virale

c-1) expression du génome

L'ARN viral va être transcrit en ARN messagers qui seront traduits en protéines.

Les complexes de transcriptions P+L sont activés par la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme : P favorise le positionnement de L en reconnaissant le promoteur situé au début du génome

La protéine L va alors exercer 3 activités enzymatiques :

- ARN polymérase ARN dépendante (transcription + réplication)
- Méthylase : formation de la coiffe des ARN messages
- Poly A polymérase : formation de la queue des ARN messages

c-2) Réplication du génome

Il y a synthèse de matrices d'ARN⁺ (c-ARN) puis synthèse de nouveaux génomes (v-ARN) à partir de ces matrices.

c-3) Transcription secondaire

Les v-ARN sont transcrits en ARNm puis traduits en protéines de structure.

d) Assemblage

Les spicules (trimères de protéine G) sont transportés vers la région baso-latérale de la membrane cytoplasmique par des vésicules. Ils fusionnent avec la membrane.

La nucléoprotéine N interagit avec l'ARN génomique pour former la nucléocapside.

La protéine M, déposée sur la face interne de la membrane cytoplasmique, interagit avec l'extrémité des spicules et avec les nucléocapsides. Ainsi elle rassemble les spicules et favorise la condensation des nucléocapsides sous forme hélicoïdale. La glycoprotéine G s'ancre dans la membrane plasmique, au site de formation des virions et de leur bourgeonnement. (OKUMURA et HARTY, 2011).

Ainsi les nucléocapsides et les virions se regroupent et forment des inclusions pathognomoniques : les corps de Negri (cette lésion a été décrite en 1903 par le médecin italien Adelchi Negri).

e) Libération

Il y a un bourgeonnement externe des particules virales à partir de la membrane cytoplasmique, ou un bourgeonnement interne à partir du réticulum et de l'appareil de Golgi, les virions sont alors transportés dans des vésicules qui fusionnent avec la membrane cytoplasmique. (47)

2.3 Physiopathologie

2.3.1 Transmission

La rage est une zoonose : c'est-à-dire une maladie transmissible directement ou indirectement, des animaux vertébrés aux humains, et inversement.

La transmission de la rage se fait principalement par morsure. Toute morsure d'un animal enragé de provoque pas, à coup sûr une contamination rabique. L' « efficacité » de la morsure est fonction de la protection local (les vêtements chez l'homme, les phanères chez les animaux), de la région mordue (les régions très innervées ou proches du cerveau sont plus dangereuses), et de l'animal mordeur. Les morsures infligées par certaines espèces de carnivores sont plus graves : le chat, qui « tient » la morsure, le loup qui provoque des plaies anfractueuses profondes. De plus, la salive des carnivores contient des hyaluronidases, qui favorisent la diffusion du virus.

La peau est théoriquement une barrière infranchissable pour le virus rabique. Toutefois des microérosions, de simples excoriations suffisent pour permettre la pénétration du virus par léchage cutané ou d'une muqueuse.

La contamination par blessure par objet souillé est rare, du fait de la fragilité du virus dans le milieu extérieur. Il peut survenir lorsque la salive a été déposée depuis peu de temps.

Des cas exceptionnels de transmission par voie aérienne ont été rapportés (c'est le cas de spéléologues contaminés par les chauves-souris dans des grottes). (51)

Le mode de transmission par ingestion peut être reproduit au laboratoire. Il survient parfois chez l'animal en conditions naturelles (cannibalisme), et très rarement chez l'Homme. La cuisson détruit facilement le virus.

La transmission in utero a été constatée chez le chien, le lapin, le cobaye et la souris. Elle est d'autant plus fréquente que le temps qui sépare la mise-bas, des premiers symptômes, chez la femelle, est court. Cette transmission survient rarement en milieu naturel.

Enfin, la transmission par arthropodes hématophages piquant des animaux enragée est inexistante. (51)

2.3.2 Etapes de l'infection

4.2.1 Multiplication au point d'inoculation

Le virus de la rage entre dans le corps humain ou animal à travers des plaies par contact direct avec des muqueuses. Il ne peut traverser une peau intacte. Ensuite le virus se réplique dans le muscle mordu. Il peut être détecté pendant 2 à 3 jours au point d'inoculation périphérique. Ensuite la présence de particules virales infectieuses n'est plus mise en évidence localement. La période d'incubation peut aller de 5 jours à plusieurs années (habituellement 2-3 mois, rarement plus d'un an), en fonction de la quantité de virus inoculée, la densité de la jonction neuro musculaire au site de morsure, et la proximité du SNC.

4.2.2 Pénétration dans le système nerveux périphérique

Puis le virus va gagner le système nerveux central en passant par le système nerveux périphérique. Il suit un transport centripète axonal rétrograde. Contrairement à la majorité des infections virales, la dissémination vers le SNC se fait sans passage par une phase virémique infectante.

4.2.3 Infection du Système Nerveux Central

Une fois que le virus atteint la moelle épinière, on peut parler de point de non-retour ; il n'y a plus aucune chance de survie. Le Système Nerveux Central est infecté, le virus va s'y multiplier activement, on observe une encéphalite. La désorganisation du système limbique est à l'origine des modifications du comportement et de l'agressivité.

4.2.4 Migration centrifuge

Enfin le virus va migrer via un transport centrifuge axonal, et va se répandre dans le système nerveux périphérique, et va également toucher d'autres organes (la salive, la peau, le

cœur, les poumons, les surrénales, etc). Il y a notamment une infection du muscle cardiaque, qui est souvent le siège de lésions de myocardite.

Les glandes salivaires sont infectées, cela permet la transmission par la salive lors d'une morsure. (23)

2.4 Signes cliniques

Les symptômes varient selon l'espèce animale. Les carnivores vont avoir tendance à développer une rage « furieuse » suivie d'une phase paralytique, alors que les rongeurs et les herbivores seront tout de suite en phase paralytique. On note de grandes modifications comportementales, avec des phases d'hyperactivité, de prostration, des périodes épileptiques. Une crise convulsive ou un coma peuvent amener à la mort.

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

- Une durée d'incubation incertaine. Des chiffres moyens existent selon les espèces, mais il y a des variations considérables, avec des durées pouvant atteindre plusieurs années. L'incubation varie selon la quantité de virions, le type de souche, l'âge des individus contaminés, le lieu de contamination...
- Les symptômes sont polymorphiques
- Le virus étant neurotrope, on a une domination des troubles nerveux (moteurs, psychiques et organovégétatifs)
- Classiquement on distingue une forme furieuse et une forme paralytique, mais il existe toutes les variantes et combinaisons possibles de ces deux extrêmes. [Andral]
- La maladie déclarée est inexorablement mortelle. Toutefois on peut observer exceptionnellement des cas de formes frustes, silencieuses ou avortées auxquelles peuvent survivre certaines espèces animales (certains rongeurs, certains chiens). (52)

2.4.1 Rage du chien

Chez le chien l'incubation dure en moyenne entre 15 et 60 jours, même si il existe des cas de plusieurs mois, voire plusieurs années.

L'évolution clinique de la rage comporte 3 phases (tableau 5):

- 1) La phase prodromique
- 2) La phase excitative
- 3) La phase paralytique
- 4) Coma & Mort

Phase prodromique	Phase excitative	Phase paralytique
<ul style="list-style-type: none"> - Vagues signes neurologiques - Changement de comportement - Fièvre - Réflexes oculaires lents - Mordillement au niveau de la blessure 	<ul style="list-style-type: none"> - Agression - Attaque imprévisible d'humains/animaux/objets - Crainte - Désorientation - Aboiements - Difficulté à avaler - Errances inexplicables 	<ul style="list-style-type: none"> - Incapacité à avaler et « écume à la bouche » - Comportement excessif - Bave - Dépression, coma - Mort par paralysie respiratoire - Comportement anormal

Tableau 5 Les signes cliniques de la rage canine selon les phases de la maladie. (28)

On distingue classiquement 2 formes, la rage furieuse et la rage paralytique.

- La rage furieuse : Phase prodromique + phase excitative + phase paralytique

En premier lieu on assiste à des modifications dans le comportement, les habitudes de l'animal. Les chiens peuvent être anxieux, très excitable et/ou agressifs, avec des phases intermittentes de dépression. Il y a une désinhibition, une disparition des craintes naturelles vis-à-vis de l'homme et des autres animaux. Cela peut amener l'animal à attaquer sans raison, sans avoir été provoqué. Par la suite on a un affaiblissement musculaire, des troubles de la coordination et des convulsions. Une paralysie progressive qui débute par le train postérieur ou par la mâchoire, pour envahir rapidement les autres régions, conduira ainsi à la mort. L'évolution est rapide, de 2 à 10 jours. (Figure 23)

- La rage Paralytique : Phase prodromique → Phase paralytique

Dans cette forme, la paralysie survient rapidement, sans passer par une phase excitative. L'animal est inquiet, triste, déprimé. Il est paralysé, généralement au niveau de la gorge de la face et du coup, ce qui engendre une mâchoire pendante, une langue pendante, une hypersalivation et une incapacité à avaler. La paralysie peut évoluer vers le reste du corps et provoquer le coma et la mort.



Figure 23 Photo d'un chien agressif. (53)

Les symptômes cliniques les plus fréquents chez le chien : (28)

- La mâchoire pendante,
- Un aboiement normal,
- La langue sèche et pendante,
- Une difficulté à boire,
- Des régurgitations,
- Une modification du comportement,
- Le chien mord et essaye de manger des choses anormales,
- Une agressivité,
- Des morsures sans provocation,
- Une marche en avant sans but apparent,
- Une raideur de la marche ou de la course,
- Des morsures des grillages en quarantaine,
- Il ne tient pas en place,
- Il semble dormir tout le temps,
- Une difficulté à trouver son équilibre,
- Il est souvent en position assise,
- Il boit son urine.

Si au moins deux signes sont observés, on pourra suspecter une rage. Un statut vaccinal douteux est un élément de renforcement.

2.4.2 La rage du chat



Figure 24 Photo d'un chat des rues au Qatar (54)

Chez le chat (figure 24), l'évolution de la maladie est analogue à celle du chien, mais les symptômes peuvent être moins évidents à élucider, du fait du caractère solitaire du chat. En effet il va avoir tendance à se cacher, c'est notamment le cas des chats des rues et des chats sauvages, qui vont mourir seul dans son coin. Ils vont présenter des symptômes mais ne les exprimeront pas, du fait qu'ils ne sont pas dérangés.

Chez le chat de compagnie, on va pouvoir plus facilement pouvoir observer des symptômes.

Phase prodromique : changements de comportement, un chat actif peut devenir nerveux, léthargique, se mettre en retrait, tandis qu'un chat habituellement doux peut devenir agité et agressif.

Phase furieuse : on observe une perte d'appétit, une déglutition qui devient difficile, avec une bave abondante, une modification de la voix. Le chat devient irritable, il va mordre en réponse aux caresses. Il va se jeter sur tout ce qu'il perçoit comme menaçant. Ensuite la paralysie va s'établir, et la mort va survenir après 3 à 6 jours en moyenne après l'apparition des symptômes.

Phase paralytique : Elle peut intervenir après les prodromes ou après la phase furieuse. La rage paralytique est plus rare chez le chat. La paralysie va toucher la mâchoire inférieure (mâchoire inférieure et langue qui pendent, beaucoup de bave), la préhension des aliments devient impossible et le chat meurt après 2 à 4 jours, souvent d'un arrêt respiratoire.

2.4.3 La rage des Ruminants

On retrouve chez les ruminants (bovins, ovins, caprins...) (figure 25) les mêmes formes de rage que chez le chat et le chien, avec des signes analogues. Les principaux symptômes observés sont une inappétence et une anorexie, de la dysphagie (liée à une paralysie du masséter), de la constipation avec coliques, des « chaleurs » et excitation génésiques, des inruminations. On observe également des meuglements sinistres et continus de tonalité rauque. Un amaigrissement est rapidement constaté, la mort survient en 4-5 jours.



Figure 25 Vache atteinte de la rage (55)

2.4.4 La rage du renard

Chez les renards (figure 26), le principal signe est un changement de comportement, ils perdent enragés perdent leur prudence naturelle, et se rapprochent des habitations, entrent dans les villages. On peut les croiser en plein jour, errant dans les rues, sans chercher à fuir. Ils attaquent les animaux, plus rarement l'Homme. La mort survient en 3 à 4 jours, suite à une paralysie des voies respiratoires le plus souvent.



Figure 26 Renard atteint de la rage (56)

2.4.5 La rage des chiroptères

Les chauves-souris atteintes de rage peuvent ne pas montrer de signes cliniques. Les signes qui permettent de suspecter une rage sont de l'agressivité, une désorientation et une difficulté à voler, ainsi qu'une expression des yeux figée. (figure 27)

NEVER TOUCH A BAT
BATS CAN HAVE RABIES

You can't tell by looking!

- Bats are shy animals that avoid human contact
- Any bat can have rabies, a deadly disease
- You could get rabies from a bat bite
- If you get bitten by a bat, wash the wound with soap and see a doctor

Keep bats out of your home:

- Ask your parents to bat proof your home
- If you find a bat in your home, call the health department

If you can touch a bat, don't!

- We need bats so don't hurt them
- A bat that lets you touch it may be sick
- If you see a bat, do not touch it
- Call an adult for help

batcon.org
BAT CONSERVATION INTERNATIONAL

One Health Commission
www.onehealthcommission.org

ZACHER JONES MEMORIAL FUND

WORLD RABIES DAY
SEPTEMBER 28
www.rabiesalliance.org

Figure 27 Affiche de prévention (57)

2.4.6 La rage de l'Homme

Chez l'Homme l'incubation a une durée médiane de 30 jours, avec des extrêmes de 7 jours à 6 ans. C'est dans cette période qu'on doit mettre en place les mesures prophylactiques. La phase prodromique (2 à 10 jours) : on observe chez le des douleurs et des paresthésies au niveau du point d'entrée, de la fièvre. Il peut y avoir des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, anorexie), des signes neurologiques (céphalées et vertiges), et d'autres signes, notamment de la tristesse de l'anxiété, de l'irritabilité, des insomnies et des cauchemars.

Phase d'état :

- *Forme furieuse (70% des cas) : le malade montre des troubles du comportement, une hyperactivité, des spasmes phobiques (hydrophobie, aérophobie), des spasmes inspiratoires, et des dysfonctionnements du système nerveux autonome (hypersalivation, énurésie, priapisme, sudation). L'hydrophobie est un signe spécifique de la rage, mais on ne le retrouve pas systématiquement. La dysphagie est très fréquemment retrouvée. Le malade alterne entre périodes d'agitation/obnubilation et de normalité. Cette phase dure 1 à 4 jours puis le patient tombe dans le coma. Le décès survient par paralysie du système cardiorespiratoire, 5 jours en moyenne après le début des signes cliniques, et en l'absence de prise en charge médicale.*
- *Forme paralytique (30% des cas) : cette forme se manifeste par des paresthésies au niveau du point d'entrée puis une paresthésie flasque avec aréflexie. On ne retrouve pas l'hydrophobie ni l'aérophobie. La pathologie va évoluer vers une para/quadruplégie, et, en l'absence de prise en charge médicale, le décès survient 2 semaines après le début des symptômes, par paralysie respiratoire. (52)*

2.5 Diagnostic

2.5.1 Présentation

Le diagnostic clinique de la rage est délicat et limité. Les signes cliniques de cette pathologie sont pléiomorphes et non spécifiques, que ce soit chez l'Homme ou chez l'animal.

Chez l'Homme, seule l'hydrophobie est pathognomonique de la rage, mais elle n'est pas présente systématiquement. Le diagnostic de rage n'est évoqué qu'en deuxième ou troisième intention devant un cas d'encéphalite. La difficulté est de trouver l'étiologie rabique, il faut rechercher la notion de voyage, de morsure, de griffure, examiner les téguments.

C'est le diagnostic biologique qui va confirmer le statut enragé de l'Homme ou de l'animal. En cas de confirmation de cas de rage animal, les personnes en contact débiteront au plus vite un protocole de Prophylaxie Post Exposition (PPE). En cas de confirmation d'un cas de rage chez un patient humain, des mesures préventives seront mises en place pour les personnes de son environnement, et ce patient suivra des soins palliatifs avant de décéder. Le diagnostic biologique permet d'obtenir des données fiables, c'est donc un outil indispensable dans les programmes de contrôle et de surveillance de la rage.

En France, le diagnostic biologique est réalisé dans 2 centres :

- Le Centre National de Référence pour la Rage (CNRR) de l'institut Pasteur à Paris, qui s'occupe des analyses de toute suspicions de rage humaine, et de tous les animaux domestiques suspects d'avoir transmis la rage à l'Homme (morsure, griffure, léchage ou encore simple manipulation)
- Le Laboratoire d'études sur la rage et la pathologie des animaux sauvages de l'ANSES à Malzéville (ANSES Nancy), qui est en charge du diagnostic de la rage sur les autres animaux pour lesquels le risque de contamination à l'Homme a été écarté.

En France, la rage fait partie des Maladie à Déclaration Obligatoire.

Le diagnostic biologique est réalisé par mise en évidence directe du virus dans les prélèvements analysés, par détection des antigènes viraux, isolement viral, ou détection des ARN viraux. (46) (58) (figure 28)

	Centre National de Référence Rage Institut Pasteur - 25-28 rue du Dr Roux - 75724 Paris cedex 15 - France Plaquette d'information sur le diagnostic de la rage animale	Version Avril 2015						
INFORMATIONS PRATIQUES		INFORMATIONS GENERALES SUR LE CNRRAGE						
<div style="text-align: center;">  <p>Conditions <u>obligatoires</u> d'expédition des prélèvements vétérinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Envoi de l'échantillon dans un double emballage étanche et isotherme avec une réserve de froid suivant les conditions obligatoires d'envoi de matériel infectieux. Le plus tôt possible après la mort de l'animal. Informations sur http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-referenc/reference/envoi-materiel-biologique - Compléter lisiblement et joindre obligatoirement la fiche de renseignements avec le prélèvement (ex : document Cerfa fourni par le Ministère de l'Agriculture ou à défaut commémoratif LVD/DDPP) - Ce matériel biologique est de catégorie B : nécessitant un étiquetage « UN3373 » - Il vous est possible d'utiliser un emballage réutilisable ; que nous vous renverrons par la poste si vous en payez le retour, ou que nous tiendrons à la disposition de votre coursier. </div>		<p style="text-align: center;">Diagnostic Biologique</p> <p>La recherche de virus rabique s'effectue sur les échantillons ci-dessous:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cortex - Hippocampe - Bulbe rachidien - Cervelet <div style="text-align: right;">  </div> <p style="text-align: center;">Techniques Utilisées</p> <p>3 techniques sont réalisées systématiquement pour le diagnostic (sous réserve de l'état du prélèvement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La technique de référence type : immunofluorescence directe (FAT)* sur impression de corne d'Ammon et de bulbe rachidien (voir du cortex) avec un anticorps polyclonal antinucléocapside rabique couplé à une molécule fluorescente. - L'isolement du virus sur culture de neuroblastomes murins (RTCIT)*. <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">La compétence du laboratoire pour la réalisation de ces deux essais (indiquées par le symbole *) est attestée par le Cofrac avec l'accréditation N°1-1692, Essais (portée disponible sur www.cofrac.fr)</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> - Est pratiquée également une recherche immuno-enzymatique <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Animaux non susceptibles de contamination humaine</p> </div> <p style="text-align: right;">Envoyer à l'ANSES-Nancy (03-83-29-89-50)</p> <p style="text-align: center;">d'antigènes rabiques.</p>						
<p style="text-align: center;">Questions / Réponses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inconvénients de la congélation du prélèvement : NON (mais décalage du diagnostic d'une journée) - Réception d'un prélèvement les samedi, dimanche et jours fériés : OUI - Emballage et/ou fixation dans le formol : NON - Possibilités de pratiquer un diagnostic sur un animal mort depuis plusieurs semaines : OUI (conditionnée cependant à l'état du prélèvement à réception) - Délai de résultats définitifs : ≤ 5 jours après réception du prélèvement. - Réponses adressées: Au Directeur Départemental de la Protection des Populations ou au Directeur du Laboratoire Vétérinaire Départemental suivant les départements - Existe-t-il des tests de sérologies antirabiques canines ? : OUI (non réalisés au CNR Rage) 								
<p>Contacts : H.Bourhy / L. Dacheux Tél. secrétariat : 33(1)45-68-87-50 Télécopie : 33(1)40-61-30-20 http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-referenc/les-cnr/rage</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>Référence</th> <th>Version</th> <th>Date</th> </tr> <tr> <td>RR000101-01</td> <td>C</td> <td>17/04/15</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; color: red;">La version garantie à jour est celle disponible sur WebCampus</p>			Référence	Version	Date	RR000101-01	C	17/04/15
Référence	Version	Date						
RR000101-01	C	17/04/15						

Figure 28 Plaquette d'information sur le diagnostic de la rage animale (59)

2.5.2 Prélèvements

Chez l'Homme le prélèvement pour un diagnostic intra vitam se fera par biopsie cutanée, au niveau d'une zone très innervée, de préférence à la base de la nuque, qui est une zone riche en follicules pileux.

Le second prélèvement à analyser sera la salive, qui doit être recueillie par écouvillonnage ou par recueil direct, avec un minimum de 3h entre chaque prélèvement.

Les autres prélèvements possibles sont le prélèvement d'urine, de LCR et de sérum, mais la sensibilité du diagnostic sera plus faible.

En cas de patient décédé, on réalisera des prélèvements cérébraux, au niveau du cortex cérébral, de l'hippocampe ou du cervelet.

Ces prélèvements doivent être conservés et expédiés congelés, pour garantir l'intégrité des échantillons, et donc l'intégrité du virus.

Chez l'animal le prélèvement pour diagnostic se fait uniquement sur animal mort, au niveau cérébral. La tête entière est envoyée aux centres de références. Sauf pour les petits animaux, chez qui le cadavre entier est envoyé. Chez les gros mammifères, une décérébration peut être directement réalisée, par du personnel spécifique. (46) (60)

2.5.3 Techniques de diagnostic

a) Détection des antigènes rabiques

La méthode de référence est la détection d'antigènes dans les prélèvements cérébraux par immunofluorescence directe. Cette méthode est rapide, elle s'effectue en moins de deux heures. Elle permet la détection de l'ensemble des espèces de lyssavirus, à l'aide d'anticorps antinucléocapsides couplés à de la fluorescéine. La sensibilité est très bonne, mais dépendante de l'état de l'échantillon. La lecture doit être réalisée par deux personnes différentes au minimum, et deux parties anatomiques distinctes (hippocampe, bulbe rachidien, cortex cérébral ou cervelet) doivent être analysées par animal, car la répartition du virus dans le cerveau n'est pas homogène.

La détection des antigènes peut également se faire par test ELISA (méthode immuno enzymatique), à partir des broyats cérébraux. L'avantage de cette technique est qu'elle nécessite un équipement réduit.

Il existe aussi un test de détection des antigènes rabiques par immunohistochimie. (46)

b) Isolement du virus rabique

L'isolement du virus rabique est effectué en routin sur culture cellulaire (neuroblastomes murins), à partir de broyats cérébraux, et parfois de salive chez l'Homme. Cette technique est rapide (moins de 24 heures) et sensible, à condition que le virus ait conservé son pouvoir infectieux.

c) Détection des ARN viraux et typage de la souche virale

Cette méthode de détection se fait par RP-PCR, à partir d'ARN extrait de salive, d'urine, de LCR ou de prélèvements de peau pour le diagnostic intra-vitam, et sur prélèvement cérébral ou biopsie de peau chez le patient décédé. Des amorces spécifiques ciblant certains gènes viraux sont utilisées.

Du fait de la grande diversité génétique au sein du genre lyssavirus, cette technique est peu utilisée en diagnostic chez l'animal ou en post mortem chez l'Homme. On préférera la détection d'antigènes rabiques.

En revanche, vu que ce diagnostic peut se faire intra-vitam, c'est une méthode de choix chez l'Homme. Il permet, en plus du diagnostic du malade, la mise en route de la PPE dans l'entourage du malade, familial, professionnel et hospitalier.

Cette méthode peut également être utilisée en diagnostic post mortem, mais généralement c'est la mise en évidence d'antigènes rabiques dans le cerveau qui est effectuée.

d) Détection des anticorps antirabiques

La détection des anticorps se fait à partir du sérum ou du LCR. La technique de séroneutralisation virale en culture cellulaire est la méthode de référence. Des dispositions spécifiques sont nécessaires à la réalisation de ce test, comme l'utilisation d'un laboratoire de confinement L3.

Un dosage des immunoglobulines G anti rabiques spécifiques par test immunoenzymatique constitue une autre technique de dosage des anticorps, plus simple et plus rapide.

L'intérêt de l'épreuve sérologique est limité, car les anticorps n'apparaissent que tardivement dans l'évolution de la maladie. Toutefois ce test est pratiqué fréquemment dans le suivi des sujets vaccinés ou traités contre la rage (que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire).

e) Autres techniques

Il existe d'autres tests, notamment la recherche des corps de Négri dans les tissus cérébraux. Ces tests n'ont pas une rapidité ou une sensibilité suffisante pour avoir un intérêt dans les décisions thérapeutiques.

2.6 Prophylaxie Post Exposition

2.6.1 Traiter la blessure

Le traitement de la blessure est essentiel, il doit être réalisé immédiatement, cela consiste à nettoyer ou rincer à l'eau ou à l'eau savonneuse, et à désinfecter avec du détergent, de l'éthanol (70%), de l'iode (coloré ou en solution aqueuse), ou d'autres substances virucides. Il faut parer et suturer si nécessaire. (61)

2.6.2 La PPE

La Prophylaxie antirabique post-exposition consiste en une série d'injections de vaccin associé dans certains cas à une sérothérapie. Le schéma thérapeutique sera déterminé en fonction des circonstances et de l'animal qui a mordu. (62) (63) (64) (62)

L'OMS classe l'exposition aux animaux suspects ou confirmés en 3 catégories, comme indiqué dans le Tableau 6.

Catégorie de l'exposition	Nature du contact avec un animal sauvage ou domestique présumé enragé ¹ , ou dont la rage a été confirmée, ou encore un animal qui ne peut pas être placé en observation	Traitement recommandé
Catégorie I	Contact ou alimentation de l'animal Léchage sur peau intact (càd : pas d'exposition)	Aucun si une anamnèse fiable peut être obtenue
Catégorie II	Mordillage de la peau découverte Griffures bénignes ou excoriations, sans saignement	Administer le vaccin immédiatement. Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 15 jours d'observation ou si après euthanasie la recherche de la rage par les techniques de laboratoires appropriées est négative
Catégorie III	Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé le derme, contamination des muqueuses par la salive après léchage, léchage d'une peau érodée, exposition à des chauves-souris	Administer immédiatement immunoglobulines + vaccin antirabique ² . Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 15 jours d'observation ³ ou si après euthanasie, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative

Tableau 6 Les différentes catégories d'exposition(63)

¹Un contact avec des rongeurs, des lapins ou des lièvres n'exige pour ainsi dire jamais de traitement antirabique spécifique.

²S'il s'agit d'un chat ou d'un chien apparemment en bonne santé résidant dans un secteur à faible risque ou en promenant, et qu'il est placé en observation, on pourra alors retarder la mise en route du traitement.

³Cette durée d'observation ne s'applique qu'aux chats et aux chiens. À l'exception des espèces en voie de disparition ou menacées, les animaux domestiques et les animaux sauvages présumés enragés seront euthanasiés et leurs tissus examinés par les techniques de laboratoire appropriées. La durée d'observation a été allongée de 10 à 15 jours selon la législation française.

2.6.3 a) Immunoglobulines

Les immunoglobulines sont indiquées dans la PPE de la rage chez les patients chez qui on suspecte une exposition grave au virus de la rage. Elles sont administrées au mieux en même temps que la première injection de vaccin, et ne peuvent plus être injectées après le 7^e jour du traitement vaccinal. L'immunoglobuline humaine rabique doit toujours être utilisée en association avec un vaccin rabique, selon les recommandations nationales et /ou de l'OMS, à l'unique exception des patients déjà immunisés par un vaccin rabique et pouvant présenter des documents attestant la vaccination par un vaccin produit par culture cellulaire (vaccin pré exposition). (61) (64)

Elles sont disponibles uniquement dans les centres ou antennes antirabiques. Il est préférable d'administrer l'immunoglobuline au site de la blessure. Elle doit être infiltrée soigneusement et en profondeur dans et autour de la blessure (VIDAL).

Il n'y a pas de contre-indication à l'administration d'Immunoglobuline rabique, du fait du caractère mortel de la rage.

IMOGAM RAGE 150 UI/ml, solution injectable

Immunoglobuline humaine antirabique

Infiltration autour et dans les blessures, le surplus est administré par voie IM (à distance du lieu d'injection du vaccin) (63)

FAVIRAB Fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine rabique, solution injectable

Infiltration autour et dans les blessures, le surplus est administré par voie IM (à distance du lieu d'injection du vaccin) (64) (65)

En 2016, sur les 4423 patients pris en charges pour une PPE, 781 patients (17,7%) ont reçu des immunoglobulines antirabiques :

- 759 (17,2%) ont reçu des Immunoglobulines d'origine humaine (Imogam Rage©)
- 22 (0,5%) ont reçu des Immunoglobulines d'origine équine (Favirab).

Pour 409 patients (9,2%), cela n'était pas renseigné.

2.6.3 b) Vaccination

La vaccination est réalisée le plus rapidement possible après l'exposition au risque, au centre antirabique. La PPE pourra être poursuivie dans les Centres antirabiques ou les Antennes antirabiques. (66)

Il existe 2 protocoles vaccinaux autorisés en France pour les personnes non antérieurement vaccinées :

- Le protocole Essen en 5 injections : J0 J3 J7 J14 et J28
- Le protocole Zagreb en 4 injections : 2(J0), J7 et J21

Personnes antérieurement vaccinées : 2 doses à J0-J3.

Deux types de vaccins antirabiques sont autorisés en France, ils sont tous les deux produits sur culture cellulaire. L'un est produit sur cellules Vero (PVRV), le Vaccin Rabique Pasteur©, et l'autre est produit sur fibroblastes d'embryons de poulets (PCECV), le Rabipur©. Ils sont administrés par voie intramusculaire (IM).

Le **Vaccin rabique Pasteur©**, est un vaccin rabique inactivé :

Virus de la rage souche Wistar Rabies PM/WI38 1503-3 M.

Ce vaccin est indiqué dans la prévention de la rage chez les enfants et les adultes. Il peut être utilisé avant et après exposition au virus de la rage, en primo vaccination ou en rappel.

Une dose consiste en l'administration de 0.5mL de vaccin en intra musculaire. (67)

Le **Rabipur©**, vaccin rabique inactivé

Virus de la rage, source Flury LEP, produit sur cellules purifiées d'embryon de poulet (PCEC).

Il est indiqué pour l'immunisation active contre la rage chez les personnes de tous âges. Il peut être utilisé en prophylaxie pré-expositions, en primo-vaccination et rappel, et en prophylaxie post-exposition. (68)

La dose intramusculaire unique recommandée est de 1,0 ml chez les personnes de tous âges. En 2016, 57,4% des patients pris en charge pour une PPE dans les CAR français ont reçu un vaccin PVRV. Pour 39,8% des patients, le type de vaccin n'est pas renseigné, et 2,8

% ont reçu un vaccin PCECV. Enfin, 3 patients (<0,1%) ont reçu un vaccin produit sur animaux, Suckling Mouse Brain (SMB). Ce vaccin n'est plus recommandé par l'OMS et n'est plus disponible en France. Cependant il est encore administré à l'étranger, notamment en Algérie.

Des immunoglobulines sont administrées en cas de morsure de grade 3 (excoriation et saignement immédiat) ou 2 (excoriation minime) chez les personnes immunodéprimées ou mordues par une chauve-souris.

2.7 Prophylaxie Pré Exposition

La vaccination pré exposition est recommandée aux personnes les plus exposées, soit le personnel de laboratoire qui manipule le virus de la rage, les vétérinaires, les animaliers, et les gardes chasses, les gardes forestiers, et les personnes voyageant ou vivant dans les zones d'endémie. Les voyageurs se déplaçant en zone rurale, hors des circuits touristiques peuvent être menacés, même pendant un voyage de courte durée. La vaccination est conseillée aux enfants, vivant ou voyageant en zone d'endémie, en effet ils sont une cible facile pour les animaux enragés. Enfin, la vaccination est conseillée pour les personnes qui se rendent dans des zones isolées, où l'accès à des soins médicaux corrects n'est pas possible. (65)

Comme vu précédemment, l'OMS a défini 4 Catégories de risques : absence de risque, risque faible, risque modéré et risque élevé. Ce classement repose sur les espèces animales hôtes chez qui les virus rabiques sont présents dans les pays en question, sur l'accès aux soins médicaux et aux vaccins antirabiques modernes dans ces pays. (69)

Selon la catégorie des pays visités, la vaccination antirabique préventive pourra être conseillée aux voyageurs, selon leurs caractéristiques :

Catégorie 1 : Absence de risque, une vaccination préventive contre la rage n'est pas nécessaire.

Catégorie 2 : Risque faible. Les voyageurs visitant ces pays, s'ils sont amenés à être en contact direct avec des chauves-souris (par exemple les chercheurs, les animaliers, les

vétérinaires, les touristes visitant des grottes où autres zones où les chauves-souris sont nombreuses) devraient bénéficier d'une vaccination préventive.

Catégorie 3 : Risque modéré. Dans ces pays, les voyageurs qui auront des contacts avec des chauves-souris ou d'autres animaux sauvages, notamment carnivores, devraient bénéficier d'une vaccination préventive.

Catégorie 4 : Risque élevé. Les voyageurs dans ces pays, passant beaucoup de temps en zone rurale, où ils pratiquent des activités extérieures comme la course à pied, le cyclisme, le camping ou la randonnée doivent bénéficier de la vaccination préventive. Elle est également recommandée aux personnes exposées à un risque professionnel important, les vétérinaires, et aux expatriés vivant dans des zones où ils risquent d'être exposés à des animaux domestiques (en particulier les chiens) et à des carnivores sauvages. Les enfants doivent être vaccinés, en effet ils sont plus exposés car ils jouent avec les animaux (chiens et chats notamment), ils peuvent être mordus plus grièvement et auront moins tendance à signaler un contact avec un animal susceptible d'être enragé. (tableau 7)

Les vaccins utilisés en pré exposition sont les mêmes qu'en Prophylaxie Post Exposition. Seul le protocole d'administration va différer. L'immunoglobuline antirabique n'est pas utilisée en prévention.

Vaccin Rabique Pasteur

Vaccin rabique inactivé

Posologie :

En primovaccination : 3 doses sont administrées à J0 J7 et J28.

La dose prévue à J28 pourra éventuellement être administrée à J21.

Des rappels et des contrôles sérologiques réguliers sont recommandés. Chaque rappel consiste en l'administration d'une dose de 0.5 ml. (67)

Risque	Nature du risque	Population concernée	Traitement de pré-exposition
Continu	Présence continue de virus en forte concentration. Contamination par aérosols, contact avec les muqueuses, morsures ou griffures.	Personnel de laboratoire de recherche et de production travaillant sur le virus rabique.	Primovaccination. Sérologie tous les 6 mois. Rappel lorsque le taux d'anticorps est inférieur au seuil protecteur*.
Fréquent	Exposition habituellement épisodique. Contamination par aérosols, contact avec les muqueuses, morsures ou griffures.	Personnel de laboratoire de diagnostic. Vétérinaires, spéléologues, animaliers et travailleurs forestiers dans les zones d'épizootie.	Primovaccination. Rappel à 1 an. Sérologie tous les deux ans. Rappels ultérieurs lorsque le taux d'anticorps est inférieur au seuil protecteur*.
Peu Fréquent	Exposition souvent épisodique. Contamination par contact avec les muqueuses, morsures ou griffures.	Vétérinaires animaliers et travailleurs forestiers dans les zones de faible endémie. Voyageurs séjournant dans des zones épizootiques. Étudiants vétérinaires	Primovaccination. Rappel à 1 an. Rappels ultérieurs tous les 5 ans.

*Quand le taux d'anticorps neutralisants est strictement inférieur au seuil ; protecteur (0.5 UI/ml par la méthode de RFFIT-Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test), un rappel est nécessaire.

Tableau 7 Traitement recommandé en fonction de la nature du risque (67)

3 One Health

3.1 Présentation

Le concept One Health est né en réaction au risque écoépidémiologique croissant, à l'hyper spécialisation médicale, et sur la base du constat que 60% des maladies humaines infectieuses ont une origine animale.

Un exemple récent de mobilisation internationale est la grippe aviaire H5N1 : son expansion mondiale en 2003 a touché 63 pays. Cette épidémie a fortement participé à une prise de conscience mondiale sur l'importance de la gestion de ces crises, à un niveau global. On s'est rendu compte qu'il était indispensable d'appréhender simultanément santé humaine, diversité génétique des animaux, techniques d'élevage, commercialisation des volailles, migrations des oiseaux sauvages, et écologie des virus influenza.

Le concept « une seule santé » a été introduit début 2000, il synthétise la notion selon laquelle, la santé humaine et la santé animale sont interdépendantes et liées à la santé des écosystèmes dans lesquels ils coexistent. Le mouvement s'est d'abord appelé « One Medicine » (une médecine), « One World – One Health (un monde une santé), puis « One Health (une santé) ».

Depuis 2010, 3 entités de l'ONU : l'OIE, la FAO et l'OMS se sont unies sous le concept « One Health, Une seule santé », afin de gérer les risques sanitaires à l'interface homme-animal-environnement. En effet le monde est en perpétuelle évolution, avec des mouvements croissants de biens et de personnes, des changements de climats, des comportements humains, et de nombreux contacts entre l'Homme et l'animal, qui multiplient les opportunités de dissémination des pathogènes à travers la planète et favorise les transmissions de zoonoses à l'échelle mondiale. (70) (figure 29)

Trois thèmes prioritaires sont déterminés :

- 1 – La rage
- 2 – Les différents variants de l'influenza
- 3 – La lutte contre l'antibiorésistance

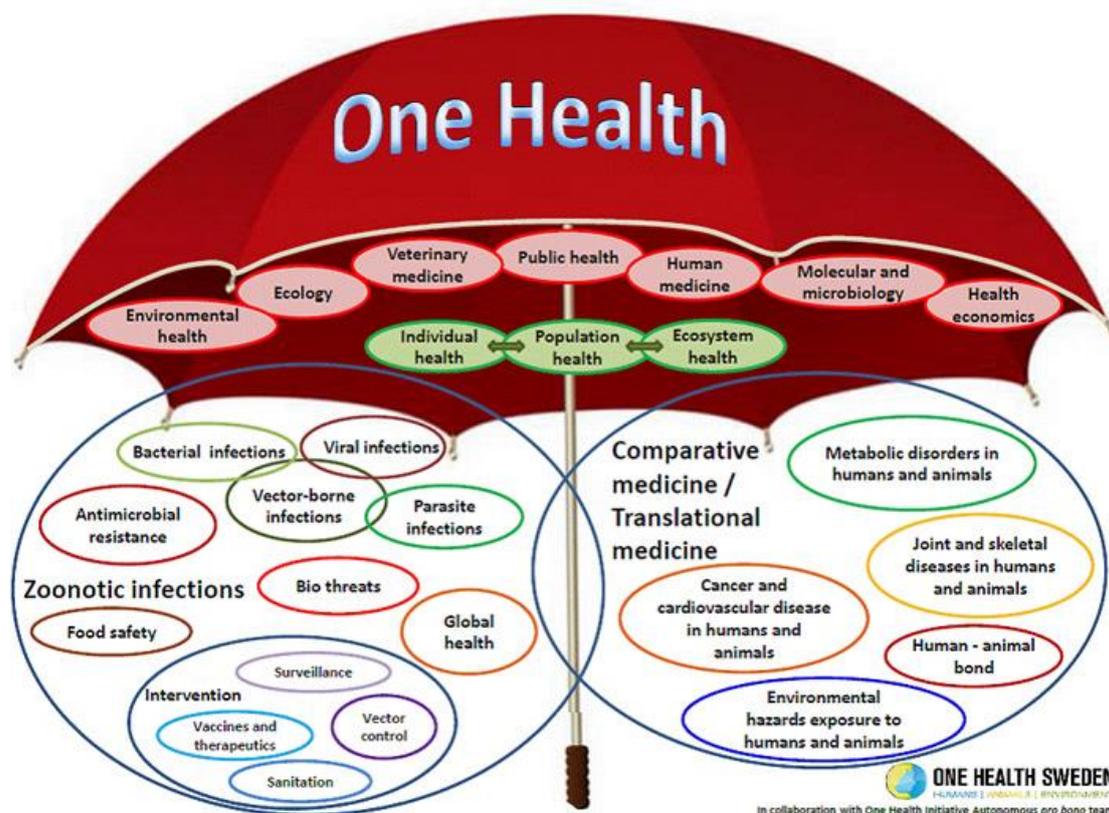


Figure 29 Représentation schématique de l'initiative One Health (71)

On peut se représenter le concept One Health comme un parapluie, c'est une stratégie mondiale visant à développer les collaborations interdisciplinaires et les communications dans tous les aspects des soins de santé pour les humains, les animaux et l'environnement.

La synergie permettra de faire progresser les soins de santé au XXIème siècle et au-delà, en accélérant les découvertes médicales, en améliorant l'efficacité de la santé publique, en élargissant la base de connaissances scientifiques et en améliorant l'éducation médicale et les soins cliniques.

Une fois correctement mise en œuvre, l'initiative One Health aidera à protéger et à sauver des millions de vies dans les générations actuelles et futures.

3.2 Chronologie

2006

- Fondation de l'ARC Alliance for Rabies Control (UK), afin de lutter contre la rage dans le monde. C'est une organisation à but non lucratif regroupant l'expertise privée et publique pour établir un partenariat entre personnel sur le terrain, universitaires, et un large éventail d'organisations intéressées et préoccupées par le contrôle de la rage. (72)
- Création du World Rabies Day – Journée mondiale de la Rage: le 28 septembre (c'est aussi la date d'anniversaire de la mort de Louis Pasteur). Elle a été créée pour être une journée d'éducation, de sensibilisation, et d'action, pour encourager les groupes de tous niveaux à accroître la propagation des messages de prévention de la rage.

2007

- Fondation de la Global Alliance for Rabies Control GARC (USA). Organisation à but non lucratif, sœur de l'ARC. Elle a pour but d'éliminer la rage d'ici 2030.
- 1^{ère} journée mondiale de la rage le 28 septembre 2007

2015

- Lancement de *End Rabies Now*, une campagne mondiale pour mettre fin à la rage d'ici 2030.
- Meeting mondial de la rage à Genève (73)

3.3 Le Plan Mondial

a) Conférence de Genève 10-11 décembre 2015 (74)

Les 10 et 11 Décembre 2015, se tient à Genève en Suisse, une conférence mondiale sur la Rage. Cette conférence est organisée par l’OMS et l’OIE, en collaboration avec la FAO et avec le support de la GARC. Les objectifs de cette conférence étaient de diffuser les résultats de concepts pour l’élimination de la rage humaine, et d’explorer l’expansion et la durabilité de ces méthodes dans d’autres zones endémiques. Il y était aussi question de renforcer le soutien et les arguments en faveur des investissements pour l’élimination de la rage humaine, de promouvoir une collaboration intersectorielle « One Health ».

Cette conférence va être un point de départ à la collaboration internationale pour l’élimination de la rage.

b) Un plan pour éliminer la rage d’ici 2030 « Zero by 30 »

Le 28 septembre 2017 à Genève, les principaux partenaires de One Health annoncent un plan ambitieux pour éliminer d’ici 2030 les décès humains dus à la rage transmis par les chiens.

Ce plan, basé sur le principe « One Health », combat la maladie de manière holistique et multisectorielle, et souligne le rôle important joué par les services vétérinaires, de santé, et d’éducation dans la prévention de la rage et la lutte. L’OMS, la FAO, l’OIE et la GARC (Global Alliance for Rabies Control) se sont unies pour atteindre cet objectif : zero by 30. Cette collaboration a pour nom « United Against Rabies ». (figure 30)

Les différents axes du plan sont :

- la prévention de la rage transmise par les chiens, en améliorant la sensibilisation et l’éducation, en réduisant le risque pour l’homme par l’extension de la vaccination canine et le développement de l’accès aux soins, aux médicaments et aux vaccins pour les populations à risque

- créer un impact et la mesurer, appliquer des directives efficaces pour la lutte antirabique et encourager l'utilisation de techniques novatrices de surveillance, pour suivre les progrès
- démontrer l'impact de la collaboration « Tous unis contre la rage » au niveau des programmes nationaux régionaux et mondiaux d'élimination, afin d'assurer la poursuite de l'engagement des parties prenantes à tous les niveaux et un financement durable

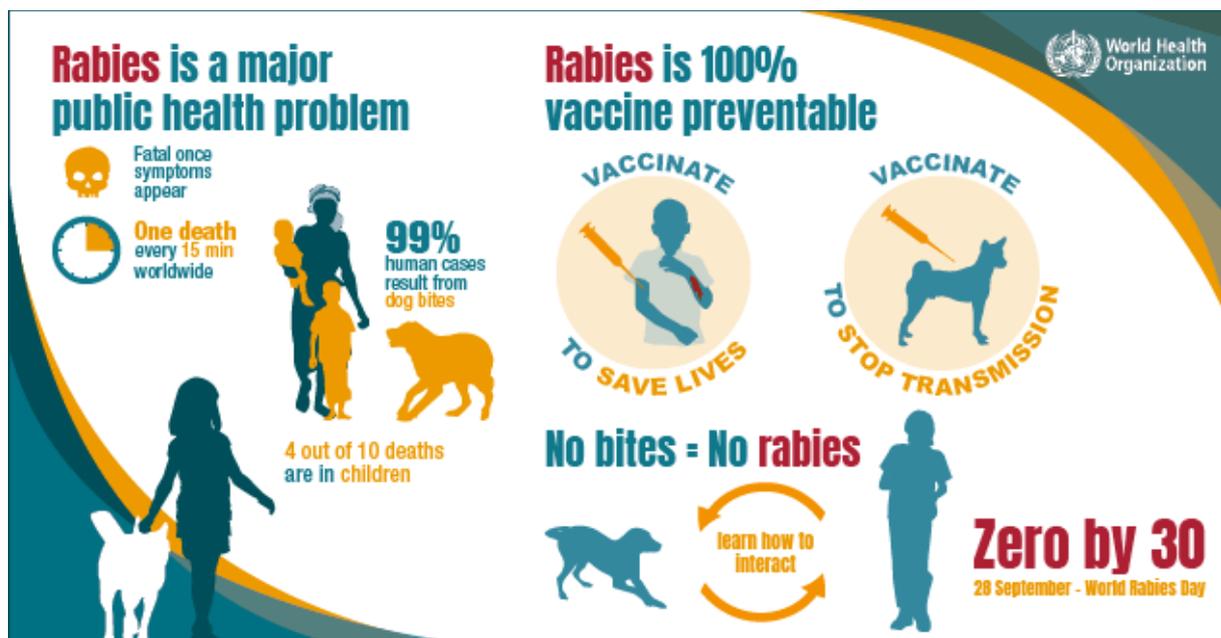


Figure 30 Infographie représentant l'objectif fixé, zero by 30 (75)

c) Une approche en 3 phases

L'approche proposée se fait en trois phases, afin d'atteindre l'objectif « zero by 30 »

Phase 1 démarrage : 2018-2020 : construire une base solide pour l'élimination de la rage en préparant et améliorant les outils normatifs et structures. Les activités clés comprennent le soutien des pays pour préparer des plans nationaux solides, budgétés, efficaces et durables, en suivant l'approche one health, et faciliter la coalescence de ces plans dans un effort régional coordonné.

Phase 2 : amplification : 2021 - 2025 : engager et impliquer le plus de pays possibles dans l'élimination de la rage ; en utilisant la base solide établie en phase 1, optimisée et améliorée avec l'expérience, augmenter les efforts et vraiment globaliser le phénomène.

Phase 3 : élimination : 2026 -2030 : La phase 3 est la dernière ligne droite. Elle consiste à engager les pays restants dans la lutte pour éliminer la rage, et continuer de soutenir les efforts des pays, communautés et régions afin d'atteindre l'objectif « zero by 30 ». (figure 31)



Figure 31 Schéma chronologique des 3 phases du plan zero by 30 (76)

Le plan stratégique ne détaille les besoins de financement que pour les activités de la phase 1 seulement : 2017 – 2020 : estimation de 15 millions de dollars US. Cela permet de rester flexible dans la stratégie, et de s'adapter aux nouvelles technologies, aux modifications des environnements, et des leçons apprises en route.

Le financement et la mise en œuvre des plans nationaux d'élimination de la rage au niveau des pays ne sont pas inclus dans ce budget. Les pays devront mobiliser des ressources nationales et internationales pour financer et implémenter des activités de contrôle. (74)

d) Les actions et stratégies du plan *Zero by 30*

Les programmes réussis d'élimination de la rage ont en commun la vaccination de masse des chiens, l'éducation des populations, l'engagement communautaire, et une approche « One Health ».

Des relations solides, la mise en réseau et le partage de l'information entre les secteurs sont cruciaux pour le maintien d'une approche One Health efficace. Il y a beaucoup d'organisations et de personnes qui défendent l'élimination de la rage et qui sont prêtes à aider à catalyser les efforts de leurs pays.

Il est important de construire la capacité à travers des projets pilotes, et ensuite d'étendre la couverture.

➤ **Vaccination de masse des chiens**

Les chiens errants sont une caractéristique commune des populations de chiens en Asie et en Afrique. Ces chiens sont vulnérables à la rage et exposent les humaines et les autres animaux au virus. La vaccination de masse des chiens errants s'est avérée contribuer à la réduction et à l'élimination de la rage.

Vacciner au moins 70% des chiens briserait le cycle de transmission de la rage, et diminuerait le nombre de décès humains liés à la rage.

Les banques de vaccins contre la rage animale ont contribué de manière significative au succès des programmes dans des pays comme le Bangladesh, les Philippines, l'Afrique du Sud et le Sri Lanka.

Pour être efficaces, les programmes de vaccination de masse doivent avoir un bon rapport coût-efficacité. Les vaccins doivent être abordables, reproductibles et en quantité suffisante pour assurer une couverture de l'ensemble du site du projet, et une stratégie durable pour le maintien des progrès réalisés. Ces programmes de vaccination sont dans l'intérêt de la santé publique.

➤ **Education et sensibilisation**

L'éducation au comportement des chiens et à la prévention des morsures est une extension essentielle d'un projet de vaccination antirabique et peut réduire à la fois l'incidence de la rage humaine et le fardeau financier du traitement des morsures de chien. Une telle éducation doit cibler les enfants et les adultes.

La sensibilisation accrue à la prévention et au contrôle de la rage dans les communautés comprend l'éducation et l'information sur la responsabilité de la propriété d'un animal de compagnie, la prévention des morsures de chien et les mesures à prendre en cas de morsure. L'engagement et l'appropriation du programme au niveau de la communauté augmentent la portée et l'utilisation des messages.

Paradoxalement, la sensibilisation accrue du public et l'amélioration de la distribution de la PPE entraînent une augmentation de la demande de PPE, même si l'incidence de la rage peut diminuer dans la région.

➤ **Engagement communautaire**

Construire et maintenir l'engagement communautaire et l'autonomisation des communautés à risque génèrent des changements de comportement au sein de la communauté. Des exemples d'approches communautaires efficaces d'engagement et d'éducation comprennent l'intégration de l'éducation sur la rage dans les programmes scolaires, la formation des enseignants, l'implication de la police, le ludo éducatif comme la narration d'histoires, le théâtre, les livres à colorier, et impliquer les volontaires de la communauté dans la vaccination des chiens, mener des enquêtes sur les chiens, et participer aux systèmes d'alerte rapide et d'intervention rapide au niveau local.

➤ **Challenges et difficultés**

Au cours des campagnes d'élimination de la rage, on peut se retrouver confronté à différentes difficultés. Tout d'abord l'élimination de la rage chez les populations de chiens peut révéler des réservoirs de rage chez les animaux sauvages, et ainsi demander d'autres stratégies de lutte.

L'élimination de la rage au Moyen Orient et en Afrique du Nord est entravée par une coordination limitée entre les parties prenantes. Les populations à risque ne sont pas suffisamment sensibilisées. Il peut y exister d'autres priorités en matière de santé et de sécurité. Enfin, les ressources humaines et financières y sont souvent limitées. En Afrique, la taille et la complexité du continent, la diversité des langues, et l'incidence élevée de la rage sont autant de défis.

La surveillance est cruciale, c'est un outil clé pour démontrer le succès. Des cliniques mobiles de vaccination, des tests diagnostiques faciles, une coordination régionale, un partage d'informations et une conformité des rapports sont autant d'éléments d'un système de surveillance efficace.

3-4 ans de vaccination de masse des chiens dans les zones à risque peuvent éliminer la rage. Cependant, pour éviter de réintroduire le virus, les programmes doivent également inclure des stratégies de maintenance, et un système de surveillance efficace et continu.

Un indicateur clé de succès est un nombre moins élevé (ou idéalement nul) de cas de rage humaine. (74)

LA RAGE, UN RISQUE TOUJOURS D'ACTUALITÉ

GARE **À LA** RAGE .FR



LA RAGE TUE UNE PERSONNE
TOUTES LES 10 MINUTES
DANS LE MONDE



ABSENTE EN FRANCE,
LA RAGE EXISTE ENCORE
DANS DE NOMBREUX PAYS



LES CAS DE RAGE EN FRANCE
PROVIENNENT TOUS D'ANIMAUX
CONTAMINÉS À L'ÉTRANGER



UNE FOIS LES SYMPTÔMES
APPARUS, LA RAGE
EST TOUJOURS MORTELLE

PENSEZ À FAIRE VACCINER VOTRE ANIMAL AVANT LE VOYAGE

Prenez contact
avec votre vétérinaire
4 mois avant
votre départ

Le vaccin
contre la rage
doit être à jour

La démarche obligatoire
prend entre 1 et 4 mois
en fonction du pays
de destination



PENDANT VOTRE VOYAGE

NE TOUCHEZ AUCUN ANIMAL ERRANT



NE RAMENEZ PAS LA RAGE DANS VOS BAGAGES

Ne ramenez pas d'animal
ne répondant pas
aux obligations
réglementaires

À votre retour :
présentez votre
animal aux autorités
de contrôle




**GARE
À LA
RAGE**

Figure 32 Infographie sur la rage (Ministère de l'agriculture et de l'alimentation) (77)

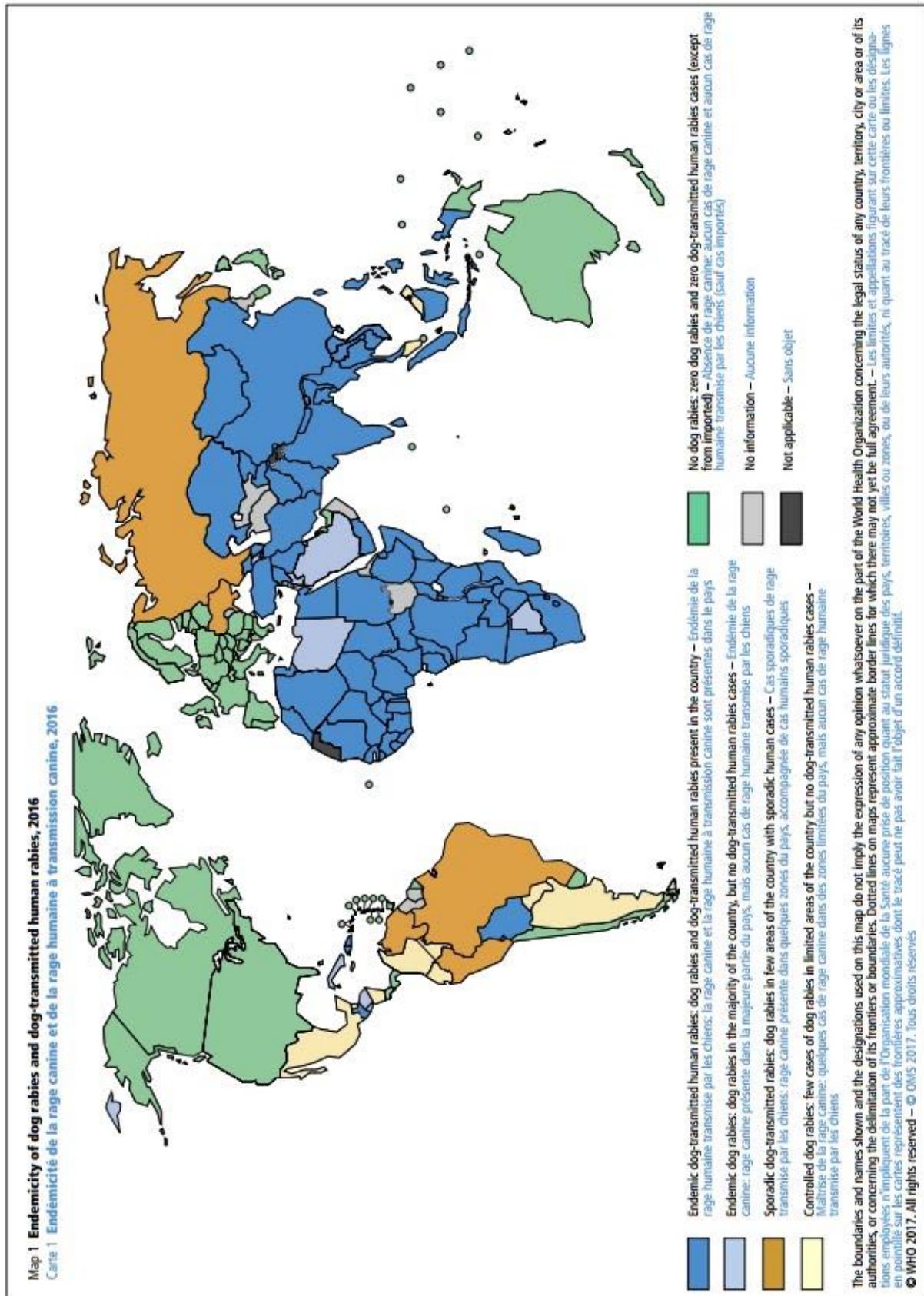


Figure 33 Carte l'endémicité de la rage canine et de la rage humaine à transmission canine, 2016. (78)

Conclusion

La Rage est une maladie actuelle, avec des cas d'importations en France, et de nombreux morts à travers le monde : une personne meurt de la rage toutes les 10 minutes dans le monde. (figures 32 et 33) C'est pourquoi elle est une des priorités du concept One Health. Un plan pour l'éradiquer d'ici 2030 a en effet été mis en place. C'est un vrai challenge, mais il est tout à fait réalisable, les outils permettant d'éliminer la rage existent, et sont disponibles.

Un exemple qui permet d'être optimiste, est le cas de l'Amérique Latine, qui était encore beaucoup en proie avec la rage il y a quelques années, et qui est aujourd'hui en passe d'éliminer la rage canine dans les cinq prochaines années. Un programme d'élimination de la rage avait été annoncé dans la région en 1983. L'Amérique est au stade final de l'élimination de la rage, toutefois il reste à franchir la dernière étape. Car du fait du succès du programme rage, la vigilance vis-à-vis de la maladie a diminué, ce qui met en péril le succès acquis jusqu'ici. La menace de réémergence est réelle, surtout dans les zones bordant les endroits où la maladie est encore endémique. Des mesures d'urgence sont nécessaires pour s'assurer que la maladie ne se réinstalle pas, mais l'objectif principal reste l'élimination des derniers foyers résiduels de transmission endémique, pour protéger l'ensemble de la région.

En France, les rares cas de rage, humaine ou animale, sont principalement des cas d'importation. Il convient donc de bien informer les voyageurs qui partent en zone d'endémie, des précautions à prendre, de l'attitude à adopter face aux animaux errants, et en cas de morsure. Il revient aux médecins de savoir évaluer le risque pour éventuellement proposer une vaccination à titre préventif.

Une histoire récente en est l'exemple. Une touriste de 54 ans, dans le cadre d'un voyage semi-organisé e Israël de deux semaines en août 2017, a été mordue par un chacal alors qu'elle se promenait dans le parc naturel de Tel Dan. La morsure a eu lieu au niveau du genou, l'effraction de la peau était peu importante. La patiente a alors été prise en charge rapidement dans un premier centre de soins, pour un traitement curatif post exposition, avec le protocole ESSEN. Les injections vaccinales à J3 et J0 ont été effectuées sur place. Puis au retour du voyage, la personne s'est rendue dans un centre antirabique pour recevoir les injections de J7, J14 et J28. Des immunoglobulines humaines avaient également été injectées

à J0. Le chacal a lui été capturé et abattu, puis son cerveau a été analysé, et la présence du virus de la rage a été révélée. (79)

Au vue de la prise de conscience mondiale, l'objectif « zero by 30 » pourrait devenir une réalité. Il faut poursuivre les efforts dans les zones endémiques, et ne pas relâcher la surveillance dans les zones où elle est en voie de disparition.

Si sur le sol Français, on n'a peu de chance de contracter la rage, l'histoire montre que le danger vient des importations animales illégales. De même, il faut souligner l'importance de la prévention auprès des voyageurs en partance pour des zones encore touchées par la rage. Il appartient aux professionnels de santé, médecins pharmaciens et vétérinaires, d'agir de concert, d'informer et prévenir la population. C'est l'idée de départ du concept One Health.

Bibliographie

1. Moreau R. La rage de l'antiquité au siècle des lumières. In Pasteur et la Rage. Paris: Informations Techniques des Services Vétérinaires; 1985. p. 19-28.
2. Rotivel R, Goudal M, Perrin P, Tordo N. Une histoire de la vaccination contre la rage. Virologie. 2002 Mars Avril: p. 89-104.
Internet : http://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/une_histoire_de_la_vaccination_contre_la_rage_260086/article.phtml
3. King AA, Fooks AR, Aubert M, Wandeler AI. Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin Paris: OIE; 2004.
Internet : <http://www.oie.int/doc/ged/d11246.pdf>
4. Pierre J. La rage à travers les siècles : Jean Théodoridès, Histoire de la rage. Cave canem. Revue d'histoire de la Pharmacie. 1986: p. 244-247.
Internet : http://www.persee.fr/doc/pharm_00352349_1986_num_74_270_3323_t1_0244_0000_2
5. Google Images
Internet : <https://goo.gl/images/Pc2vBA>
6. Image Moyen âge Passion :
Internet : http://www.moyenagepassion.com/wp-content/uploads/2017/02/medecine_medievale_enluminures_saignee_ecole_salerne_flos_medicinae_moyen-age_central.jpg
7. Duboue P. De la physiologie pathologique et du traitement rationnel de la rage V. Adrien Delahaye 1, editor. Paris; 1880.
Internet : https://books.google.fr/books/about/De_la_physiologie_pathologique_et_du_tra.html?id=t58qAAAAYAAJ&redir_esc=y
8. Image wikimedia
Internet: "https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/6d/Louis_Pasteur_en_1857.jpg/220px-Louis_Pasteur_en_1857.jpg"

9. Image wikimedia
Internet :
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/5f/Rabies_encephalitis_Negri_bodies_PHIL_3377_lores.jpg/220px-Rabies_encephalitis_Negri_bodies_PHIL_3377_lores.jpg
10. Bourhy H, Goudal M, Rotivel Y. Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France, 2001-2003. Centre national de référence pour la rage, Institut Pasteur; 2004.
Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/file/3510/download?token=PJ-DectI>
11. De l'Etoile, P. Journal du règne de Henri IV., roi de France et de Navarre, Volume 3
Books R, editor.; 2017.
Internet : <https://play.google.com/store/books/details?id=IcZTAAAcAAJ&rdid=book-IcZTAAAcAAJ&rdot=1>
12. Image Larousse
Internet : http://www.larousse.fr/encyclopedie/data/images/1309536-Renard_roux.jpg
13. Tableau CAR et CNRR
Internet : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=1470
14. CNRR. Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France. Bulletin. CNRR; 2016. Report No.: 35.
Internet : https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_pro_sante_publicue/les_cnr/rage/cnr-rage-bulletin-2016.pdf
15. Mailles A, Boisseleau D, Dacheux L, Michalewicz C, Gloaguen C, Ponçon N, et al. Rabid dog illegally imported to France from Morocco, August 2011. Eurosurveillance. 2011 Aout; 16(13).
Internet : <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.16.33.19946-en>
16. Mailles A, Stahl JP. Actualités sur la rage en France en 2017. La Lettre du Neurologue. 2017 Juin; XXI(6).
Internet : <http://www.edimark.fr/lettre-neurologue/actualites-sur-rage-france-2017>

17. Image ecologie.nature
Internet : http://ecologie.nature.free.fr/images/mammiferes/serotine_commune.jpg
18. Image forumbretagne
Internet : http://www.forumbretagne-vivante.org//users/1415/15/13/40/album/mn_110.jpg
19. Ribadeau-Dumas F, Cliquet F, Gautret P, Robardet E, Le Pen C, Bourhy H. Travel-Associated Rabies in Pets and Residual Rabies Risk, Western Europe. *Emerging Infectious diseases*. 2016 Juillet; 22(7).
Internet : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27314463>
20. pasteur.fr
Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-reference/cnr/rage/cas-rage-confirme-rhone>
21. Île-de-France. Mort d'un homme contaminé par la rage. *Ouest France*. 2014 Avril.
Internet : <https://www.ouest-france.fr/europe/france/ile-de-france-de-retour-du-mali-un-patient-contamine-par-la-rage-meurt-2085899>
22. Vidal.fr
Internet : https://www.vidal.fr/actualites/15780/une_francaise_decedee_de_la_rage_au_cambodge/
23. Merot J. La rage : présentation de la maladie et stratégie de lutte. In *Atelier d'apprentissage de capture et de marquage des chiens difficiles*; 2017; Tunis.
Internet : <http://www.rr-africa.oie.int/docspdf/fr/2017/RAGETN2/MEROT.pdf>
24. Meslin FX, Cleaveland S. Rabies Challenges. In *Colloquium rabies and Emerging Viral Diseases in North Africa and Western Europe*; 2009; Hammamet.
Internet : https://rabiessurveillanceblueprint.org/IMG/pdf/meslin_presentation_sm.pdf
25. Dodet B, Ajogoua EV, Aguemon AR, Baba B, Bara Adda S, Boumandouki P, et al. Lutte contre la rage en Afrique : du constat à l'action. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*. 2010 Février; 103(1).
Internet : <https://link.springer.com/article/10.1007/s13149-009-0034-3>

26. Image africatime
Internet : <http://fr.africatime.com/sites/default/files/styles/large/public/photo-articles/chiens-errants-moscou.jpg?itok=Ip9rsHHK>

27. Image
Internet : https://www.researchgate.net/profile/Emmanuel_Nakoune/publication/225600133/figure/fig1/AS:302709132546052@1449182889501/fig-1-Le-cycle-de-l-%27-indifference-Figure-1-The-cycle-of-indifference.png

28. Cliquet F. La rage en Afrique du Nord : contexte . In RECOMSA Rabies communication seminar; 2015; Tunis. p. 22.
Internet : http://www.rr-africa.oie.int/docspdf/en/2015/RECOMSA/RECOMSA_rabies_1.1_Florence_Cliquet.pdf

29. Yousaf MZ, Qasim M, Zia S, Khan MuR, Ashfaq UA, Khan S. Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment. Virology Journal. 2012 Février; 9(50).
Internet : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3307483/>

30. Image thehindu.com
Internet : http://www.thehindu.com/migration_catalog/article13681670.ece/ALTERNATES/LANDSCAPE_615/VBK-ANTI-RABIES

31. Knobel D, Cleaveland S, Coleman P, Fèvre EM, Meltzer M, Miranda E, et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. In Bull World Health Organ; 2005. p. 360-370.
Internet : <http://www.who.int/bulletin/volumes/83/5/360.pdf>

32. Sudarshan M, Madhusudan S, Mahendra B, Rao N, Ashwath Narayana D, Abdul Rahman S, et al. Assessing the burden of human rabies in India : results of a national multi-center epidemiological survey. In Int J Infect Dis; 2007. p. 29-35.
Internet : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678463>

33. Ichhpujani R, Chhabra M, Mittal V, Bhattacharya D, Singh J, Lal S. Knowledge, attitude and practices about animal bites and rabies in general community--a multi-centric study. The Journal of Communicable Diseases. 2006 Décembre; 38(4).
Internet : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17913213>

34. Image
Internet : <https://i.pinimg.com/originals/33/08/5d/33085d695c7907492341e0788bf48560.jpg>
35. Australian Government Department of Health.
Internet : <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-communic-1>
36. promedmail.
Internet : <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20150916.3649229>
37. Who.int
Internet : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/fr/>
38. Schneider MC, Aguilera XP, Jarbas BdSJ, Ault SK, Najera P, Martinez J, et al.
Elimination of Neglected Diseases in Latin America and the Caribbean: A Mapping of Selected Diseases. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2011 Février; 5(2).
Internet : <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000964>
39. Frey N. Rabies in North America. Utah State University Extension. 2016 Aout.
Internet : https://digitalcommons.usu.edu/cgi/viewcontent.cgi?referer=https://www.google.fr/&httpsredir=1&article=1762&context=extension_curall
40. Centers for Disease Control and Prevention
Internet : http://www.cdc.gov/rabies/location/usa/surveillance/wild_animals.html
41. Müller T, Freuling CM, Wysocki P, Roumiantzeff M, Freney J, Mettenleiter T, et al.
Terrestrial rabies control in the European Union: Historical achievements and challenges ahead. The Veterinary Journal. 2015 Janvier; 203(1).
Internet : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25466578>
42. Image
Internet : <http://cdn2.arkive.org/media/F5/F5EED32F-5050-41B2-83C3-1651A8671C72/Presentation.Large/Raccoon-dog-side-view.jpg>

43. Rupperecht.Image
Internet : <https://basicmedicalkey.com/wp-content/uploads/2017/01/00176.jpeg>
44. Chantal J, Blancou J. Le virus rabique. In Pasteur et la Rage. Inf Tech Serv Vét. 1985;(92-95): p. 281-292.
45. Image vulgaris-medical
Internet : <https://www.vulgaris-medical.com/sites/default/files/field/image/images/2012/06/20/rage-virus-de-la.jpg>
46. Dacheux L, Bourhy H. Le diagnostic de la rage. Revue Francophone des Laboratoires. 2011 Mars;(430).
Internet : <http://www.em-consulte.com/ecomplementfile/TM/emm211.pdf>
47. Okumura A, N.Harty R. Rabies Virus Assembly and Budding. Advances in Virus Research. 2011: p. 23-32.
Internet : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123870407000020>
48. Tordo N, Poch O. Structure of Rabies Virus. In Publishers KA, editor. Developments in Veterinary Virology.; 1988.
Internet : https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4613-1755-5_2
49. Image
Internet : <http://files.la-rage-tpe.webnode.fr/200000017-e19fae2997/sch%C3%A9ma%20du%20virus.gif>
50. Image basicmedicalkey
Internet : <https://basicmedicalkey.com/wp-content/uploads/2016/08/DA1DB2DC9C31FF6.jpg>
51. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. World Health Organization, Who Technical Report Series; 2013.
Internet : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf

52. Toma B. LA RAGE. Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises; 2016.
Internet : https://eve.vet-alfort.fr/pluginfile.php/49549/mod_resource/content/0/Rage%202017.pdf
53. Image wanimocom
Internet : <https://www.wanimocom/veterinaire/images/articles/chien/chien-enrage.jpg>
54. Image
Internet : <http://www.asergeev.com/pictures/archives/compress/2013/1217/08.htm>
55. Image
Internet : http://homepage.usask.ca/~sjd220/virology/Rabid_cow.jpg
56. Image
Internet : <http://www.adfg.alaska.gov/static/species/disease/images/general1.jpg>
57. Image Internet :
https://www.onehealthcommission.org/documents/filelibrary/resources/batposterCapture_6B66ECB09510A.jpg
58. Institut Pasteur
Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/rage/missions>
59. Image Institut Pasteur
Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/file/3283/download?token=8WE6aKQ1>
60. Dacheux L, Reynes J, Buchy P, Sivuth O, Diop B, Rousset D, et al. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 Décembre; 47(11).
Internet : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937576>
61. Hommel C. Tableau synoptique Immunisation en post-exposition. Strasbourg: CHRU; 2016.
Internet : http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/car_cvi/tableau_SynoptiqueImmunisationPost-Exposition.pdf

62. World Health Organization. Guide OMS de prophylaxie pré et post exposition des êtres humains à la rage. 2014..
Internet : <http://bvs1.panaftosa.org.br/local/file/textoc/OMS-guide-prophylaxie-rage-etres-humaines-2014.pdf>
63. Vidal
Internet : https://www.vidal.fr/Medicament/imogam_rage-8570.htm .
64. Vidal
Internet : <https://www.vidal.fr/Medicament/favirab-15022.htm>
65. Haut Conseil de la santé publique. Vaccinations contre la rage et prophylaxie post-exposition Recommandations. 2013..
Internet : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=316>
66. CNRR. Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France. Bulletin. Paris: Institut Pasteur; 2016. Report No.: 35.
Internet : https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_pro_sante_publique/les_cnr/rage/cnr-rage-bulletin-2016.pdf
67. Vidal
Internet : https://www.vidal.fr/Medicament/vaccin_rabique_pasteur-77214.htm
68. Vidal
Internet : <https://www.vidal.fr/Medicament/rabipur-64582.htm>
69. OMS. Voyages internationaux et santé Situation au 1er janvier 2009 Genève: Organisation mondiale de la Santé 2009; 2009.
Internet : <http://www.who.int/ith/ITH2009fr.pdf>
70. One Health
Internet : <http://www.onehealthinitiative.com/about.php>
71. Image one health initiative
Internet : <http://www.onehealthinitiative.com/gfx/umbrella.jpg>

72. rabiescontrol
Internet : www.rabiescontrol.org.
73. GARC. Global Alliance For Rabies Control.
Internet : <https://rabiesalliance.org/about/our-story>
74. GARC WOF. Global Elimination of dog-mediated human rabies. Report of the Rabies Global Conference. Genève; 2015.
Internet : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204621/1/WHO_HTM_NTD_NZD_2016.02_eng.pdf?ua=1
75. Image WHO
Internet : http://www.who.int/neglected_diseases/WRD2017_landscape_info_630.png?ua=1
76. Image United Against Rabies
Internet : http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/Rabies_portal/UnitedAgainstRabies/Executive%20summary_Unitedagainstrabies_sept2017.pdf
77. Image ministère de l’agriculture et de l’alimentation
Internet : <http://agriculture.gouv.fr/infographie-la-rage-un-risque-toujours-dactualite>
78. Image WHO
Internet : http://www.who.int/rabies/endemicity_dog_mediated_rabies_map_2016.jpg?ua=1
79. Hommel C. Exposition à la rage des voyageurs : un risque à ne pas négliger. Strasbourg: CHRU; 2017.
Internet : https://www.medecinedesvoyages.net/medvoyages/news/news.php?id_news=11238&idCible=30&debut=0&numNews=9

Vu, le Président du jury,

Mr Stéphane BIRKLE

Vu, le Directeur de thèse,

Mme Berthe-Marie IMBERT

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénoms : Baltzer Thomas

Titre de la thèse : Etat des Lieux de la Rage en 2017.

Résumé de la thèse :

La Rage est une pathologie due à un virus du genre Lyssavirus. Elle le plus souvent transmise à l'Homme par les chiens, via une morsure, une griffure, ou un léchage de peau ou de muqueuse. Le virus est présent sur pratiquement tous les continents. Plus de 59.000 personnes meurent de la rage chaque année dans le monde, soit une personne toutes les 10 minutes, principalement en Asie et en Afrique. En France, les rares cas de rage humaine ou animale, sont des cas d'importation. Afin d'effectuer un état des lieux, nous avons tout d'abord fait un rappel de l'histoire de la rage et de ses traitements. Puis nous avons développé les connaissances scientifiques actuelles sur la pathologie et ses traitements. Enfin nous avons étudié la stratégie internationale mise en place pour combattre la rage, à travers le concept One Health.

MOTS CLÉS

VIRUS, RAGE, CHIENS, HOMME, FRANCE, MONDE, ONE HEALTH

JURY

PRÉSIDENT :

Mr Stéphane BIRKLE, Professeur d'immunologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS :

Mme Berthe-Marie IMBERT, Professeur de virologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Clémence GISSINGER, Docteur en Pharmacie
Mme Marie MASSOULLIE, Docteur en Pharmacie

Adresse de l'auteur :

BALTZER Thomas
4 rue Jules Benoit
44510 Le Pouliguen