

**Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique**

REPUBLIQUE DU MALI

Un

Un But

Une Foi

**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Année universitaire 2017/2018

N° :

**CAS DE RAGES DANS LE SERVICE DES
MALADIES INFECTIEUSES DU CHU DU POINT
G DE 2014-2017**

Présentée et soutenue publiquement le...../...../2018

devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Par

Mlle. Fatoumata DIABY

**Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (DIPLOME
D'ETAT)**

JURY

Président du jury : Pr Ibrahim MAÏGA

Membre : Dr Abdallah TRAORE

Co-directeur : Dr. Issa KONATE

Directeur de thèse : Pr. Sounkalo DAO

<DEDICACES

A ALLAH,

*Tout puissant Qui m'a inspiré,
Qui m'a guidé dans le bon chemin,
Le bien est en ta main, tu es omnipotent.
Je vous dois ce que je suis devenu.
Pour votre clémence et miséricordes,
Louanges et remerciements.*

A ma mère : Feu Lalla FOFANA

Je ne sais pas si j'ai toujours répondu à tes attentes, cependant avoir un enfant dans le corps médical a été un rêve pour toi et le voici réalisé.

Tes sacrifices pour la réussite de tes enfants n'ont pas été vains. Tu as été pour moi un exemple de détermination, de dévouement, de générosité pour ne citer que ceux-là. Aucun mot aussi expressif qu'il soit ne saurait te remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie pour parfaire mon éducation. C'est grâce à Allah et à toi que je suis devenu ce que suis aujourd'hui.

Tu es parti très tôt. Chère maman, puisse Allah t'accorder le repos éternel et t'accueillir au sein des siens. Amen !!

A mon papa : Baba DIABY

Tu n'as jamais été expressif surtout pas pour dire félicitation car pour toi on peut toujours faire mieux,

Notre éducation a toujours été au 1er plan et sache qu'elle a été sans faille.

Ton soutien financier et moral n'a jamais fait défaut.

Je ne pouvais avoir sur cette terre meilleur père que toi. Qu'Allah t'accorde une très longue vie dans la santé. Ceci est le fruit de ton éducation.

A ma tante : Matoma Awa SANGARE

Ce travail t'appartient intégralement. Plus qu'une tante, tu es ma maman de substitution. Tu as su essuyer mes larmes, me rassurer, et me protéger. Ton souci constat de notre bien être témoigne de ton affection pour nous. Tu as été à mes côtés tout au long de cette étude universitaire. En ce jour si spécial pour moi, je ne trouve pas les mots pour te remercier.

Puisse Allah t'accorder l'âge qu'il n'a pas octroyé à notre mère dans la santé.

Amen !!

A mon fiancé : Fodé SANGARE

Cela fait deux ans que je te connais et tu as déjà fait autant pour moi dans mes études. Tu as été mon « réveil », tes coups de fils à 01heures- 02heures du matin pendant les périodes d'examen afin que je puisse me réveiller pour réviser vont sûrement me manquer mais voici l'aboutissement de ce travail.

Notre union prévue pour ce 11 février ne viendra que combler mon bonheur. Qu'Allah met plein de la baraka dans notre couple. Amen !!

A mes tantes : Fatoumata CISSE, Mariama FOFANA, Nana FOFANA, Ramatou DIAKITE

Merci pour vos conseils et encouragement, ce travail est aussi le vôtre.

A mes sœurs : Astanfounè, Bintou, Aissata

Vous m'avez toujours fait confiance et avez toujours cru en moi. Votre soutien a été sans faille. Qu'Allah dans sa miséricorde, vous accorde la prospérité, la santé et le bonheur dans vos foyers respectifs.

A mon grand frère : Marifounè

Tu demeures pour moi un exemple de conduite. Tu nous as toujours soutenu. Ton souci permanent de rendre les siens heureux, ta bonne compréhension et ton sens du partage.

Mes remerciements pour ta gentillesse et ton écoute.

A mes frères : Abdoulaye, Hadji, Siriki, Nabi, Ibrahim

Mes inséparables alliés avec lesquels je ne m'attends jamais, mais dont je me séparerai point. Mes moments de peine m'ont fait sentir l'amour grand que vous ressentez pour moi. Merci pour tous les repas apportés et pour votre présence.

A ma grande mère : Haby BAH

Loin de yeux près du cœur. Tu nous as toujours encouragé et nous as fait savoir que l'indépendance d'une femme se trouve dans les études. Qu'Allah t'accorde la santé qui te fait défaut aujourd'hui. Voici l'aboutissement de tes précieux conseils.

A mes grands-parents : Fatoumata SYLLA, Ibrahim FOFANA

Voici l'aboutissement de toutes vos bénédictions et prières. Qu'Allah vous accorde longue vie.

REMERCIEMENTS

A mon amie et alliée : Assitan DIAKITE

Tu as été pour moi d'un grand soutien moral. Ta disponibilité n'a jamais fait défaut. Merci infiniment d'avoir toujours été là pour moi.

A mon amie : Safiatou CISSE

Nous avons commencé ces études ensemble, le destin en a décidé autrement pour toi ; de camarade du lycée à Co-locateur au Point « G ». Tu as toujours été présente pour moi. Ce travail est aussi le tien !!

A mes voisines : Dr Nana WANGARA, Fanta SOGORE

Je vous témoigne tout mon affection.

Au Dr Noumoundion TRAORE

Merci de m'avoir accueilli durant mes stages au SMI. Tu m'as transmis ton amour pour ce service, et dirigé mes pas dans mon choix de thèse. C'est un moment pour moi de te réaffirmer ma gratitude.

A mon groupe de travail : Boubacar DIAMOUTENE, Youssouf DIAKITE, Sirandou SISSOKO, Fatoumata Naponou DIARRA

Tant années de dure labeur, et nous voilà tous presque docteur. Nos discussions scientifiques, nos fourrures, tous ces bons moments passés ensemble resteront à jamais dans ma mémoire. A tout un chacun, je souhaite une très brillante carrière professionnelle et familiale.

A la famille MACALOU du Point « G »

Mes remerciements pour votre hospitalité et votre accueil. Sept années de location, je me suis toujours senti chez moi. Recevez ici l'expression de ma considération.

A mes camarades du lycée et de la faculté : Alpha, Adama

Acceptez à travers ce travail toute ma sympathie.

A mes camarades : Fadimata DICKO, Rodrigue, Danielle, Mariam KEITA, Moussa, Malado, Maimouna, Kankou, Kalifa, Mariam MAIGA, Aminata BOCOUM

Ce fut un plaisir pour moi d'avoir fait la rencontre de chacun d'entre vous.

Merci pour les bons moments passés ensemble et pour le respect mutuel. Bonne chance pour la suite.

A mon camarade d'étude : Abdou KONATE

Ce fut un réel plaisir pour moi d'avoir partagé avec toi des nuits blanches, de stress et d'incertitude. Tu m'as été d'un grand soutien. Merci pour tous les mots d'encouragements et de réconfort. Ce travail est aussi le tien.

A toutes les dames du groupe les DELICIEUSES, à toutes la famille SANGARE, à mes grandes sœurs de la faculté : Adjaratou, Nafissatou, Fanta.

Recevez ici toute ma gratitude.

A mes camarades du service de Maladies Infectieuses, Dr Sabeya Zuride, Grâce Balla, Merveille, Dr Nadine, Dr Flore, Lassina, Sorry Ibrahim, Sorry Meité, Dr Eric, Dr Dimitri, Aristo, Dr Teko, Dr Arnel.

A tous mes aînés en spécialisation et aux personnels de santé du service de Maladies Infectieuses du CHU du Point « G »

Merci pour cette collaboration dans le respect mutuel et pour le savoir médical que vous m'avez apporté. Recevez ici ma gratitude.

A tout le personnel du CHU Gabriel TOURE, Point G, Kati, CSREF de la commune V

A mes enseignants

Merci pour les enseignements reçus.

A tous mes amis(es) et collègues que je n'ai pas cités

Ce travail est surtout le vôtre. Toutes mes excuses.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maitre et Président de jury,

Professeur Ibrahim MAÏGA,

★ Professeur de Bactériologie-Virologie à la FMOS

**★ Chef de service de laboratoire de biologie et hygiène hospitalière au
CHU Point « G »**

Honorable maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
présider le jury de ce travail

Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence,
votre sérieux et votre richesse d'enseignement.

Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très
haute considération et notre profonde gratitude.

A notre Maitre et Juge

Docteur Abdallah TRAORE

★ Maitre de recherche

**★ Responsable du service de virologie au laboratoire centrale
vétérinaire**

Cher maitre,

Nous ne savons pas comment vous témoigner notre gratitude. C'est un réel plaisir pour nous de vous compter dans ce jury. Votre simplicité, votre disponibilité et votre amour du travail bien fait nous ont beaucoup marqué.

Veillez accepter cher Maître, l'expression de notre admiration et nos vifs remerciements. Que Dieu vous prête longue vie.

A notre Maître et Co-directeur,

Docteur Issa KONATE

- ★ **Spécialiste en Maladies Infectieuses et Tropicales**
- ★ **Maître-Assistant à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)**
- ★ **Secrétaire administratif de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)**
- ★ **Praticien hospitalier au CHU du Point « G »**

Cher maître,

Vous avez initié, conçu et suivi ce travail, c'est l'occasion pour nous de vous remercier très sincèrement pour avoir participé pleinement à ce travail.

Votre disponibilité, votre simplicité, votre modestie et votre courage ont été d'une aide capitale pour la réalisation de ce travail.

A notre Maitre et Directeur de thèse,

Professeur Sounkalo Dao

- ★ **Professeur titulaire des Maladies Infectieuses et Tropicales**
- ★ **Responsable de l'enseignement de Maladies Infectieuses à la FMOS**
- ★ **Investigateur clinique au SEREFO**
- ★ **Coordinateur du DES de Maladies Infectieuses et Tropicales**
- ★ **Coordinateur du D U de VIH et Co-infection**
- ★ **Président de la Société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)**
- ★ **Membre de la Société Africaine de Pathologies Infectieuses (SAPI)**
- ★ **Membre de la Société de Pathologies Infectieuses de la Langue Française (SPLF)**
- ★ **Chef de Service des Maladies Infectieuses au CHU du Point « G »**

La spontanéité avec laquelle vous nous avez confié ce travail nous est allée droit au cœur.

Nous apprécions en vous l'homme de science modeste. L'assiduité et la rigueur dans le travail sont autant de qualités que vous cultivez chaque jour chez la jeune génération.

Nous avons admiré votre sens de la perfection.

Veillez trouver ici le modeste témoignage d'un être ayant eu le privilège d'être compté parmi vos élèves.

LISTE DES ABREVIATIONS

°C : degré Celsius.
ABL : Australie Bat Lyssavirus.
ABLV : Australie Bat Virus.
ADN : Acide désoxyrubonucleique.
ARNm : Acide ribonucleique messenger.
bpm : battement par minute.
CAR : Centre antirabique.
CHNU : Centre hospitalier national universitaire.
CHU : Centre hospitalier universitaire.
cm : centimètre.
CME : Commission médicale d'établissement.
CNR R : Centre national de référence de la rage.
CRP : Protein c reactive.
CSIO : Commission des soins infirmiers et obstétricaux.
CSREF : Centre de santé de référence.
CTE : Comité technique d'établissement.
CVS : Challenge virus strain.
DPLM : Direction de lutte pour la prévention des maladies.
DRS : direction régionale de la santé.
DSV : Direction des services vétérinaires.
DUVV : Duvenhage Virus.
EBL : European Bat Lyssavirus.
ELISA : Enzyme linked immo-sorbent assay.
EPA : Etablissement à caractère administrative.
ERIG : Immunoglobuline antirabique d'origine équine.
FC : Fréquence cardiaque.
FMOS : Faculté de médecine et d'ondostomatologie.
FR : Fréquence respiratoire.
GABA : Gamma ammunobutyrique.
HDCV : Human diploid cell vaccine.
HRIG : Immunoglobuline antirabique d'origine humaine.
ID : Intra dermique.
IFP : Immunofluorescence directe.
Ig : Immunoglobuline.
IM : Intramusculaire.

IPD : Institut pasteur de Dakar.
IRG : Immunoglobuline antirabique.
IRM : Imagerie par résonance magnétique.
J : Jour.
J-C : Jésus christ.
KG : Kilogramme.
Km : kilomètre.
LBV : Lagos Bat Virus.
LCR : Liquide céphalorachidien.
LCV : Laboratoire centrale vétérinaire.
ML : Milligramme.
MOKV : Virus Mokola.
NFS : Numération formule sanguine.
NIH: National institute of health.
OIE : Organisation mondiale de la santé animale.
OMS : Organisation mondiale de la santé.
PAF : Ponction à l'aiguille fine.
PCECV: Purified chicken embryo vaccine.
PCR : Polymerase chaine reaction.
PDEV: Purified duck embryo.
PED : Pays en développement.
PVRV: Purified vero cell rabies vaccine.
RABV : Virus de la rage.
RFIT : Réduction des foyers fluorescents.
RT-PCR : Reverase transcriptase polymerase.
SIH : Service d'information hospitalier.
SMIT : Service de maladie infectieuse et tropicale.
T° : Température.
T2 : telsa 2.
UI: Unité international.
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.
LCV : Laboratoire Centrale vétérinaire

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Répartition de la rage au monde en 2008 d'après l'OMS.....	5
Figure 2 : Structure du virus de la rage	6
Figure 3 : Arbre phylogénique du virus de la rage	8
Figure 4 : Vue en microscopie électronique du virus de la rage.....	10
Figure 5 : Structure des <i>Lyssavirus</i>	11
Figure 6 : Organisation du génome du virus de la rage	12
Figure 7 : Cycle viral du virus de la rage	16
Figure 8 : Représentation schématique de la réplication et la transcription du virus de la rage	18
Figure 9 : chat enragé	24
Figure 10 : chien enragé	24
Figure 11 : Cheminement du virus rabique dans l'organisme	27
Figure 12 : Prélèvements et conditions d'expéditions au CNR de la rage	38
Figure 13 : Schéma 2-1-1	43
Figure 14 : Schéma 1-1-1-1-1	44
Figure 15 : Arbres décisionnel. Conduite prophylactique à tenir en fonction des caractéristiques de l'animal. DSV : direction des services vétérinaires ; CAR : centre antirabique.	47
Figure 16 : délai d'incubation.....	60
Figure 17 : Répartition selon le sexe.....	72
Figure 18 : Répartition selon l'âge.....	72
Figure 19 : Répartition selon la résidence	73
Figure 20 : Répartition selon la profession.....	74
Figure 21 : Répartition selon Le type d'exposition.....	76
Figure 22 : Répartition selon le siège.....	76
Figure 23 : Delai d'incubation	77
Figure 24 : Diagnostique de certitude.....	77
Figure 25 : Répartition selon la consultation dans un centre de santé immédiatement.....	79
Figure 26 : Répartition selon la prophylaxie post exposition.....	79
Figure 27 : Répartition selon le temps entre le 1 ^{er} symptôme et le décès.....	80
Figure 28 : Répartition selon l'évolution.....	81

Liste des tableaux

<u>Tableau I</u> : Classification des lyssavirus et caractéristiques épidémiologique. .. 9	
<u>Tableau II</u> : Les recommandations de l’OMS concernant le traitement antirabique post exposition..... 48	
<u>Tableau III</u> : Agression/Chien 69	
<u>Tableau IV</u> : Caractéristiques socio démographiques. 70	
<u>Tableau V</u> : Diagnostic clinique et paraclinique..... 74	
<u>Tableau VI</u> : Prise en charge post exposition et évolution 76	

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. OBJECTIFS	4
1. Objectif général.....	4
2. Objectifs spécifiques.....	4
II. GENERALITES	5
1. Epidémiologie.....	5
1.1 Définition.....	5
1.2 Agent infectieux : le virus rabique.....	5
1.3 Propriétés antigéniques et immunogènes.....	19
1.4 Pouvoir biologique.....	21
1.5 Réponse immunogène.....	21
2. Pathogénie.....	23
2.1 Mode de contamination.....	23
2.2 Réservoir.....	23
3. Physiopathologie.....	25
4. Etude clinique.....	27
4.1 Particularités des animaux domestiques.....	28
4.2 Particularités des animaux sauvages.....	30
4.3 Chez l’homme.....	30
5. Diagnostic positif.....	33
5.1 Examens biologiques non spécifiques.....	33
5.2 Examens radiologiques.....	33
5.3 Examens biologiques spécifiques.....	34
6. Traitement.....	39
6.1 Traitement non spécifique d’urgence.....	39
6.2 Traitement spécifique.....	40
7. Prévention.....	49
7.1 Lutte contre la rage des animaux.....	49

7.2 Prophylaxie préexposition	50
III. MATERIEL ET METHODES	53
IV. ETUDE DES CAS	59
V. RESULTATS	Erreur ! Signet non défini.
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	81
VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	85
Conclusion.....	85
Recommandations	86
VIII. REFERENCES.....	88
ANNEXES	97
Fiche signalétique.....	97
Data sheet	98
Serment d’Hippocrate	99

INTRODUCTION

La rage est une zoonose qui touche les mammifères et dont le vecteur principal dans le monde est le chien. Cette maladie contagieuse se manifeste sous la forme d'une encéphalomyélite dont l'agent causal est le virus rabique, et qui peut accidentellement être transmise à l'homme par la morsure d'un animal enragé [1].

La plus ancienne mention connue provient de Mésopotamie [2] et date du XXIII^{ème} siècle avant J-C Comme l'atteste le code d'Eshunna dans lequel sont inscrits des lois qui prévoient des amendes pour les propriétaires de chiens mordeurs : « Si un chien est fou et si les autorités ont porté ce fait à la connaissance de son propriétaire ; si ce dernier ne le garde pas chez lui, s'il mord un homme et provoque sa mort, il devra payer deux tiers d'un mina (40 shekels) d'argent. S'il mord un esclave et provoque sa mort, il paiera 15 shekels d'argent ». Ce texte montre que l'on connaissait déjà la transmission de la maladie par le chien et le caractère fatal de celle-ci [1].

Démocrite (500 ans avant J-C), Aristote (322 ans avant J-C.) ont décrit la rage humaine et Celsius (100 ans après J-C) a identifié le symptôme caractéristique de la maladie : l'hydrophobie [1]. C'est dans les années 1880 que la vaccination antirabique est réalisée ; expérimentalement chez l'animal par Galtier et en 1885 sur l'homme par Pasteur [2].

La rage est la seule pathologie pour laquelle le traitement curatif consiste en une vaccination, technique habituellement destinée à la prévention. De nos jours, cette redoutable maladie sévit encore à travers le monde particulièrement en Asie [1].

La rage est présente sur tous les continents à l'exception de l'antarctique [3]. Quinze millions de personnes reçoivent chaque année un traitement anti rabique après exposition due à un contact avec un animal suspect. En 1885, le vaccin de

Pasteur a permis le traitement après exposition avec un succès proche de 100 % [3].

Cette encéphalomyélite mortelle connue depuis plusieurs siècles cause plus de 70.000 décès par an dans le monde et plus de 99% dans les pays en développement, dont 43% en Afrique où le virus de la rage circule dans la population canine [5].

En effet, la rage est une zoonose majeure due à un *Lyssavirus* inoculé généralement par morsure et dont certains carnivores sauvages ou domestiques (renard, chien errant...) constituent le réservoir [4].

Depuis plusieurs années, des efforts considérables sont déployés dans de nombreux pays en vue de l'éradication de cette pathologie. C'est ainsi qu'on note une baisse régulière du taux d'incidence de la maladie en Europe notamment la France, par exemple, est déjà reconnue indemne de rage par l'Organisation Mondiale de la Santé animale (OIE) [4].

En Afrique, particulièrement au Sénégal, de nombreux cas de rage humaine et animale sont observés chaque année ; ce qui a suscité quelques travaux en médecine vétérinaire et humaine [4].

L'évolution de cette zoonose au Sénégal avec la recrudescence du nombre de cas observés ces dernières années constitue un véritable problème de santé publique. En effet, 5 cas de rage animale ont été diagnostiqués dans tout le pays de 1996 à 2005 par l'Institut Pasteur de Dakar (IPD). De 1996 à 2005, le Centre Hospitalier National Universitaire (CHNU) de FANN a enregistré 17 cas de décès dus à la rage humaine dont 4 viennent de Fatick (MIGAN, 2007) [4].

Au Mali au terme d'une étude rétrospective, menée de 2000 à 2003 dans le district de Bamako, Il y a eu 5870 consultations pour morsures au niveau de la division épidémiologique (DPLM) soit une moyenne de 1467/an [6].

La prévalence de la rage humaine à Bamako est de 0,0098 pour mille habitants [6]. L'animal mordeur est le chien dans 5698 cas (97,06 %) [6]

Toutes les communes sont concernées par le fléau et la commune 5 est la plus touchée (28,09 %), 187 animaux enragés ont été notifiés (4,77%).

La prévalence de la rage animale dans l'échantillon est de 3,186 % (187 cas) pour 5870 animaux.

Le laboratoire centrale vétérinaire (LCV) a recueilli 121 prélèvements d'encéphales dont 119 mettaient en évidence le virus rabique [6].

Le LCV rapporte de 2000 à 2017, 465 échantillons testé à l'IFD dont 425 positifs [5]

La rage est une maladie qui une fois déclenchée est presque toujours fatale. La guérison est très rare. Il n'y a pas de traitement étiologique de la rage une fois les symptômes déclarés.

Les seuls survivants de la rage sont des patients ayant reçu une vaccination antirabique avant l'apparition des symptômes. Toutefois, la littérature rapporte quatre « guérisons » [7-8] douteuses. IL s'agit des cas non confirmés dont celui d'une patiente de 15 ans [9] traitée par l'association antivirale ribavirine-amantadine et par induction d'un coma profond par la kétamine et le midazolam ayant pour objectif l'obtention d'un tracé électroencéphalographique de « burst-suppression ». Ce protocole dit de « Milwaukee » [9] a cependant été reproduit à plusieurs reprises sans efficacité.

Nous initions cette étude pour décrire les aspects cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des cas de rage dans le service de Maladies infectieuses du CHU de Point G de 2014 à 2017.

Nos objectifs sont les suivants :

I. OBJECTIFS

1. Objectif général

Décrire les aspects cliniques, diagnostics, thérapeutiques et évolutif des cas.

2. Objectifs spécifiques

- ✓ Identifier les circonstances de découverte des cas
- ✓ Décrire la prise en charge des cas
- ✓ Apprécier l'évolution des cas

II. GENERALITES

1. Epidémiologie

1.1 Définition

La rage est une zoonose virale due à un *lyssavirus* auquel sont sensibles tous les mammifères. Elle est transmissible accidentellement à l'homme, généralement à la suite d'une morsure, d'une griffure ou d'un léchage sur plaie par un animal enragé [10].

Selon l'OMS, la rage est au 10^{ème} rang des maladies infectieuses mortelles.

C'est une zoonose répandue dans le monde entier [11].

La rage est une **maladie à déclaration obligatoire**.

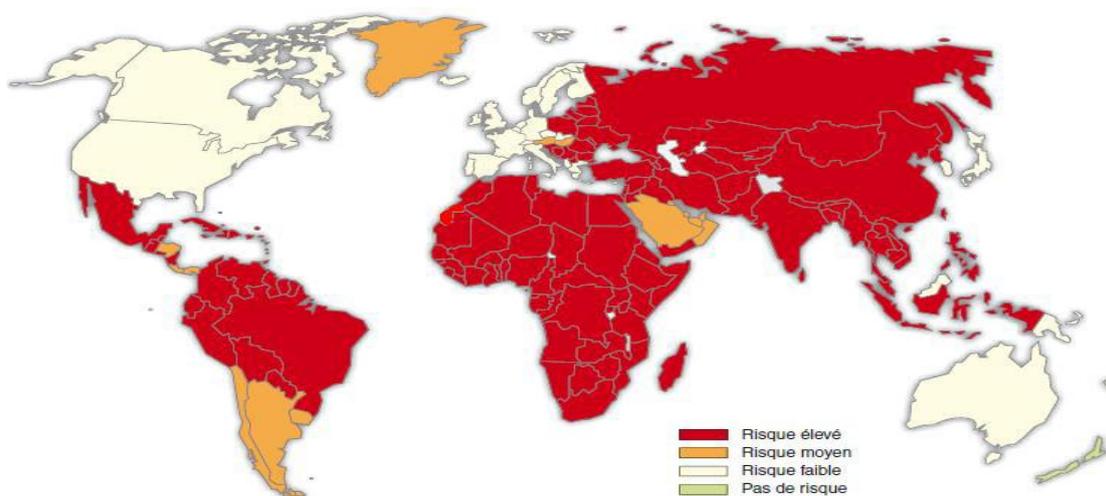


Figure 2 : Répartition de la rage au monde en 2008 d'après l'OMS [11].

1.2 Agent infectieux : le virus rabique

Le virus de la rage appartient à la famille des *Rhabdoviridae* et au genre *Lyssavirus*. C'est un virus à ARN monocaténaire d'une taille de 180 nm sur 75 nm, dont il existe cinq sérotypes et sept génotypes. En Europe, le génotype

correspond à la rage dite « classique » et les génotypes 5 et 6 (EBL1-EBL2) sont responsables de la rage observée chez les chauves-souris insectivores.

C'est un virus fragile, sensible à la chaleur, à la lumière et à la dessiccation, il est également détruit par le savon de Marseille, les dérivés d'ammonium quaternaire et l'éther [12].

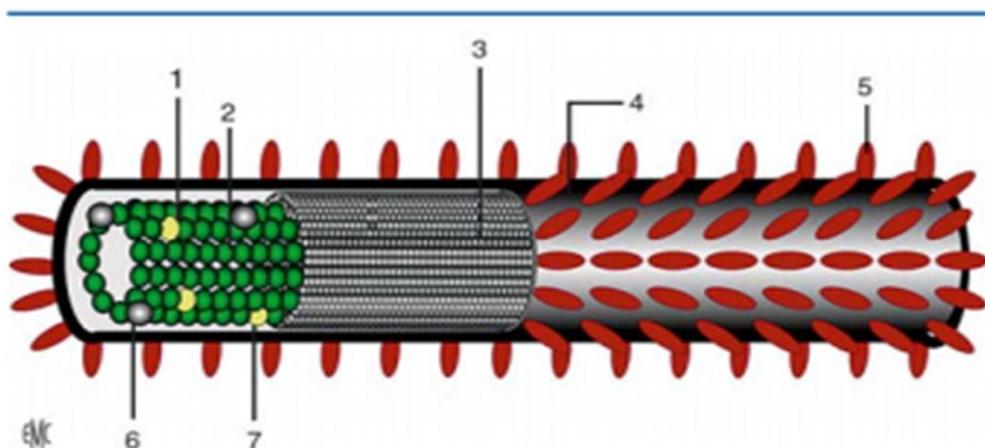


Figure 3 : Structure du virus de la rage [13].

- 1 : Ribonucléoprotéine
- 2 : Protéine N
- 3 : Protéine M
- 4 : Enveloppe
- 5 : Glycoprotéine G
- 6 : Protéine L (polymérase)
- 7 : Phosphoprotéine P

a. Classification

Les *Rhabdoviridae* appartiennent à une grande famille qui contient plus de 150 espèces de *Rhabdovirus*, et infectent tous les êtres vivants. Ce sont des virus enveloppés de structures complexes de 100 à 430 nm de long sur 45 à 100 nm de diamètre, en forme d'obus ou de balle de fusil [14].

Ils sont classés dans l'ordre des *Mononégavirales*, c'est-à-dire des virus à acide ribonucléique "ARN" monocaténaire négatif non segmenté [15, 16].

Cette ordre comprend 4 familles :

- *Paramyxoviridae*
- *Filoviridae*
- *Rhabdoviridae*
- *Bornaviridae* [17].

Le virus rabique appartient à la famille des *Rhabdoviridae* qui comporte 5 genres différents, dont trois touchent les mammifères :

- *Lyssavirus* (modèle : *virus de la rage*).
- *Vesiculovirus*
- *Ephemerovirus*
- *cytorhadbovirus*
- *Novirhabdovirus* [18].

Sept génotypes de *lyssavirus* regroupés en 2 phylogroupes sont actuellement différenciés, le phylogroupe 1 comporte le génotype 1 et les génotypes 4,5 ,6 et 7.

Le génotype 1 correspond au virus de la rage classique, le génotype 4 correspond au virus Duvenhage, les génotypes 5 et 6 correspondent aux virus des chauves-souris européennes (EBL1 et EBL2).

Le génotype 7 correspond au virus ABL (Austarlian Bat Lyssavirus) retrouvé uniquement en Australie.

Le phylogroupe 2 comporte le génotype 2 et le génotype 3 [13,19-23].

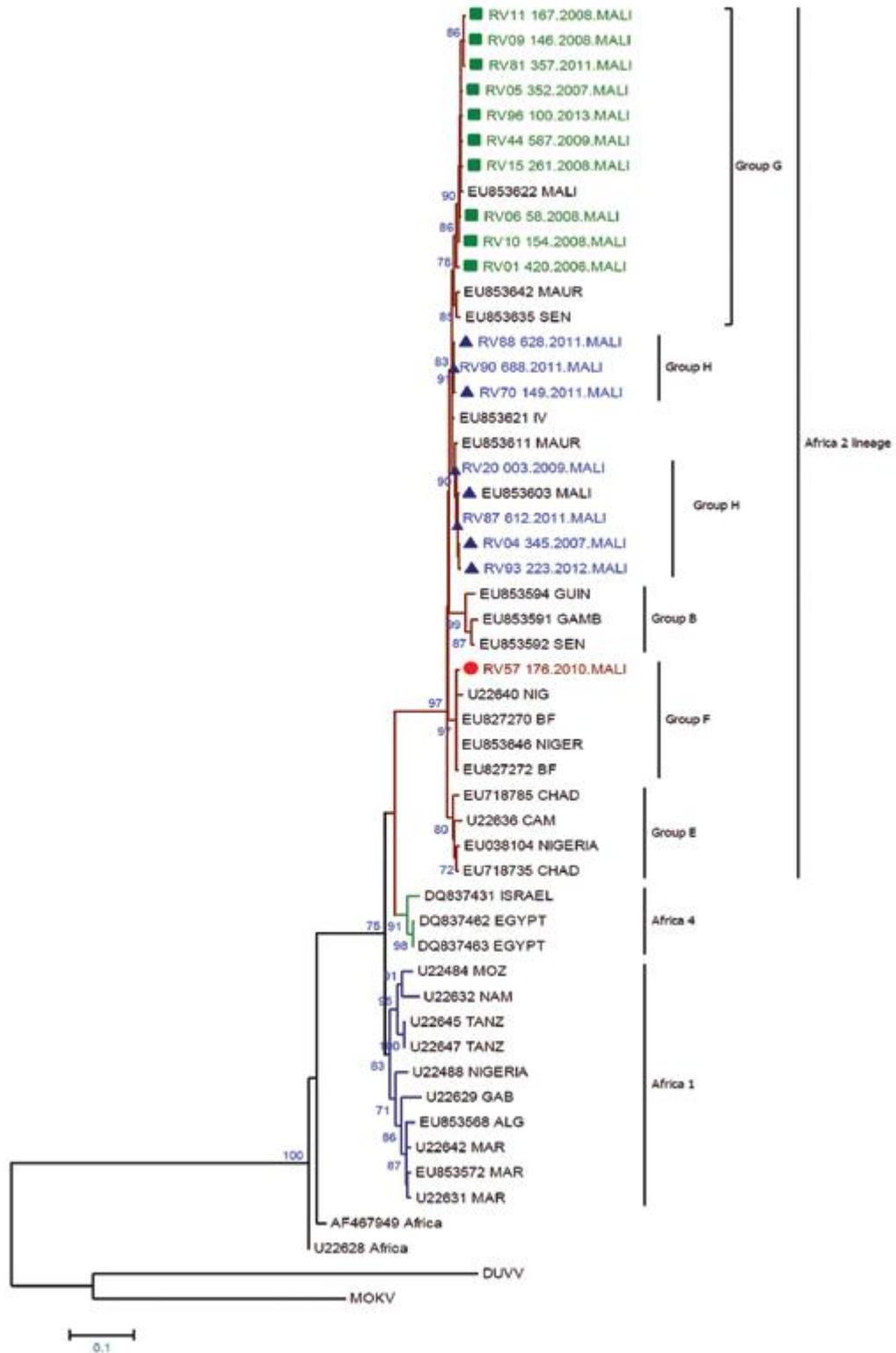


Figure 4 : Arbre phylogénique du virus de la rage [5].

Tableau I : Classification des lyssavirus et caractéristiques épidémiologique [2].

Génotypes	Noms du virus	Distribution et espèces D'origines	Autres hôtes sensibles
1	Virus de la rage classique	Carnivores (chien+++) du monde entier. Chauves-souris en Amérique	Nombreux mammifères dont Homme
2	Lagos-Bat	Chauves-souris frugivores en Afrique	Chiens et chats
3	Mokala	Afrique. non retrouvé chez les chauves-souris	Musaraignes, rongeurs, chiens, chats et homme
4	Duvenhage	Chauves-souris insectivores en Afrique du Sud	Homme
5	European bat lyssavirus 1 (EBLV-1)	Chauves-souris insectivores (Eptesicus serotinus) en Europe	Homme (Ukraine et Russie), mouton et fouine
6	European bat lyssavirus 2 (EBLV-2)	Chauves-souris insectivores (Myotis) en Europe et Asie centrale	Homme (Royaume-Uni et Finlande)
7	Australian bat lyssavirus (ABLV)	Chauves-souris insectivores et frugivores en Australie orientale	Homme (Australie)

b. Morphologie et structure

○ Morphologie

Le virus rabique est visible au microscope électronique et a une forme cylindro-conique. Son diamètre varie entre 70 et 80 nm et sa longueur entre 150 et 300 nm (Figure 4) [24].



Figure 5 : Vue en microscopie électronique du virus de la rage [25].

Il possède une enveloppe glycoprotéine hérissé de spicules et a une symétrie hélicoïdale. Son génome est constitué d'un ARN monocaténaire, à polarité négative, le virus rabique peut être cultivé in vitro sur culture cellulaire et provoque un effet cytopathogène lent à apparaître. Il peut être cultivé sur cerveaux de souriceaux nouveau nés et suscite la formation d'anticorps neutralisants. Certains de ces anticorps sont dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe G et d'autres dirigés contre la nucléocapside N. Cette immunité humorale trouve son application dans l'utilisation de la vaccination et du sérum antirabique dans la prophylaxie de la rage humaine. L'immunité cellulaire est assurée par des cellules lymphoïdes spécifiquement sensibilisées, les cellules T [26].

○ Structure

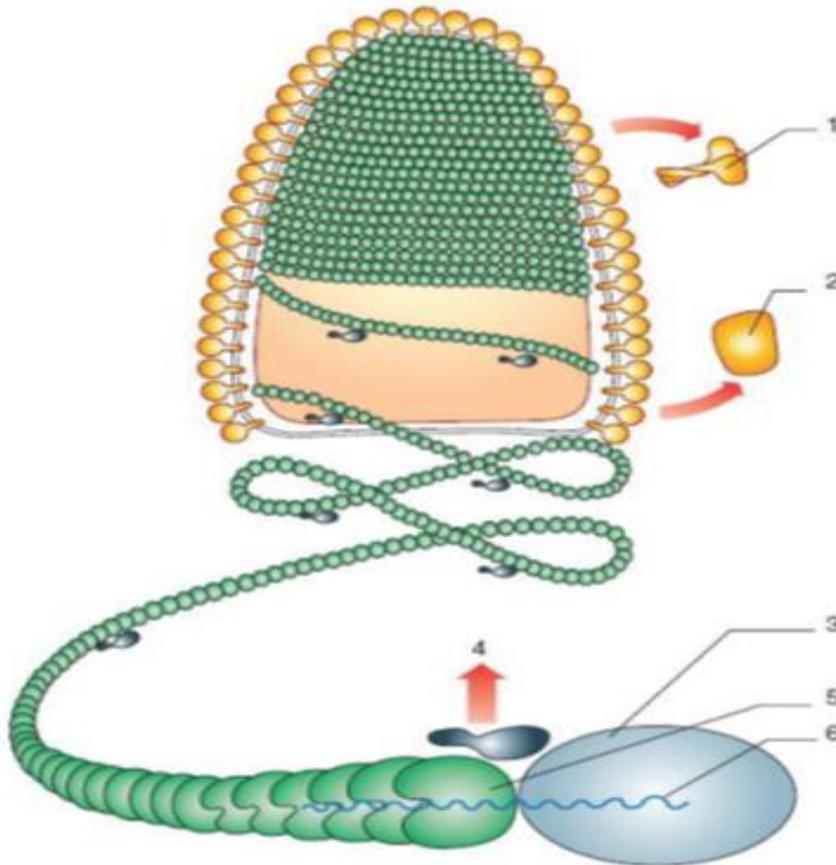


Figure 6 : Structure des *Lyssavirus* [27].

On distingue, de l'extérieur vers l'intérieur du virus, la glycoprotéine transmembranaire (1), l'enveloppe, la protéine matricielle M (2), la polymérase L (3), la phosphoprotéine P (4), la nucléoprotéine N (5) et l'acide ribonucléique (ARN) viral (6), ces quatre derniers éléments formant la ribonucléocapside.

♣ Nucléocapside

- Génome (Figure 6)

C'est un ARN constitué de 11 932 nucléotides, avec un poids moléculaire de (4,6) daltons comprenant :

- Un site promoteur où se fixe la polymérase.
- Une séquence leader signal d'encapsidation.
- Cinq gènes N, P, L, G, M codant pour cinq protéines.

Le gène N code pour la nucléoprotéine N (450 acides aminés) étroitement associée à l'ARN virale, le gène P code pour la phosphoprotéine NS (297 acides aminés) cofacteur de la protéine L, le gène L code pour la protéine L (2142 acides aminés) : c'est la polymérase responsable de la transcription et la réplication de l'ARN viral, ces trois protéines (N, NS, L) associées à l'ARN viral constituent la nucléocapside.

Le gène M code pour la protéine M (202 acides aminés) protéine de matrice localisée sur la face interne de l'enveloppe lipidique.

Le gène G code pour la glycoprotéine G insérée dans la membrane lipidique du virus, responsable de la formation des anticorps neutralisants et la stimulation des lymphocytes T.

Les gènes sont séparés par une courte séquence identique.

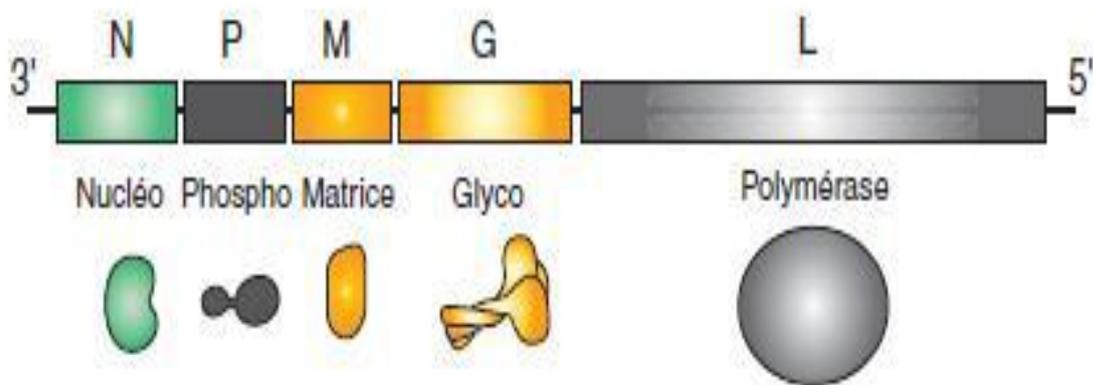


Figure 7 : Organisation du génome du virus de la rage [5].

De l'extrémité 3' vers l'extrémité 5', on distingue une séquence leader, puis les gènes codant successivement pour les protéines N, P, M, G et L, et une séquence trailer [13].

- **Capside**

Elle résulte de l'assemblage d'environ 1300 molécules de protéine N autour du génome pour former une nucléocapside de symétrie hélicoïdale, prenant l'allure d'un ressort condensé dans l'axe du virus. A l'intérieur de la capsid on trouve une centaine de molécules de protéine P et L [27-28].

♣ **Enveloppe**

Enveloppe proprement dite

L'enveloppe recouvre très étroitement la spirale. Dans la double couche lipidique sont insérés les spicules formés de trimères de glycoprotéine G, responsables de la fixation des virus aux récepteurs cellulaires.

Les anticorps anti-G sont des anticorps protecteurs puisqu'ils empêchent la fixation des virions aux récepteurs cellulaires.

♣ **Matrice**

La position de la protéine matrice au sein de la structure du virion est cependant toujours sujette à des spéculations.

Il est possible que la protéine M fasse le lien entre la nucléocapside et la membrane virale au sein du virus. Cette association est due à une interaction entre la protéine M et les têtes hydrophiles des lipides chargés négativement (Phosphatidylsérines). La protéine matrice a une forte affinité pour elle-même ; à concentration élevée, cette protéine a tendance à s'associer pour former des polymères [27].

Il est également possible que les protéines M forment une sorte de squelette protéique en forme de cigare autour duquel la nucléocapside s'enroulerait en spirale [17, 28].

○ Propriétés physico-chimiques

C'est un virus fragile qui ne supporte pas les méthodes habituelles de purification, ce qui explique qu'on ne l'a découverte que tardivement, Il est sensible à la chaleur, 50°C pendant 15mn, à la lumière et à la dessiccation lente [17, 28].

Par contre il résiste bien au froid (1mois à + 4°C) et d'un an à -20 °c, et à la dessiccation rapide. Les rayons U.V l'inactivent rapidement mais il y a conservation du pouvoir antigénique. Il est très vite détruit à la lumière [17, 30].

La lyophilisation est le meilleur moyen de conservation. Il se conserve bien en glycérine à 50% [17, 28].

Le phénol, le formol, la Beta Propriolactone l'inactivent mais il y a là encore conservation du pouvoir antigénique, par contre il est détruit rapidement par le savon de Marseille et l'eau de javel, l'éther, l'alcool, les dérivés d'ammonium quaternaire, le chlorure de benzalkonium en raison de la nature lipidique de son enveloppe. Il est aussi très sensible à l'acidification et est stable de PH=5 à 10 mais préfère le PH alcalin [28,30,31].

Les virions rabiques sont inactivés par les solvants lipidiques (diéthylénique 20% et chloroforme 10%), et la trypsine à 0.1% résistent aussi à la putréfaction et vivent dans des cadavres jusqu'à 8 jours [28, 30].

○ Cycle de la multiplication virale

Le cycle viral des *Rhabdovirus* se déroule entièrement dans le cytoplasme de la cellule hôte (Figure 7) à l'exception des **Nucleorhabdovirus** dont le cycle viral présente une phase nucléaire.

Entrée du virus : L'infection virale débute lorsque le virus se fixe à la surface des cellules hôtes. Les spicules de glycoprotéine à la surface du virus reconnaissent les récepteurs cellulaires (étape 1).

Cette interaction induit l'internalisation du virus par endocytose (étape 2). L'abaissement du pH à l'intérieur de l'endosome active la glycoprotéine qui devient fusogénique, provoquant le processus de fusion membranaire entre les membranes virales et endosomales. Le complexe ribonucléoprotéique est alors libéré dans le cytoplasme de la cellule hôte (étape 3).

L'étape suivante est la transcription primaire. L'ARN viral est transcrit en premier lieu en ARN messagers par le complexe ARN-polymérase-ARN dépendante phosphoprotéine (étape 4). Ces ARN messagers sont polyadénylés et coiffés par l'ARN-polymérase virale puis traduits en protéines virales par la machinerie cellulaire (étape 5). L'ARN-polymérase virale passe en « mode répllication » lorsque la quantité de protéines néo-synthétisées atteint un niveau suffisant. Lors de la répllication, la polymérase virale ignore les signaux de début et de fin de gènes ; une molécule d'ARN positif totale est synthétisée.

Cet ARN anti sens va servir de matrice pour la synthèse de nouveaux génomes viraux. Ceux-ci peuvent alors servir de matrice soit pour la synthèse de protéines virales (mode transcription), soit pour la synthèse de nouveaux génomes viraux (mode répllication) (Banerjee, 1987). Le nombre d'ARN viraux augmente ainsi de manière exponentielle. Il est important de noter que les ARN viraux et ARN positifs sont toujours encapsidés par la nucléoprotéine qui joue un rôle structural crucial [17].

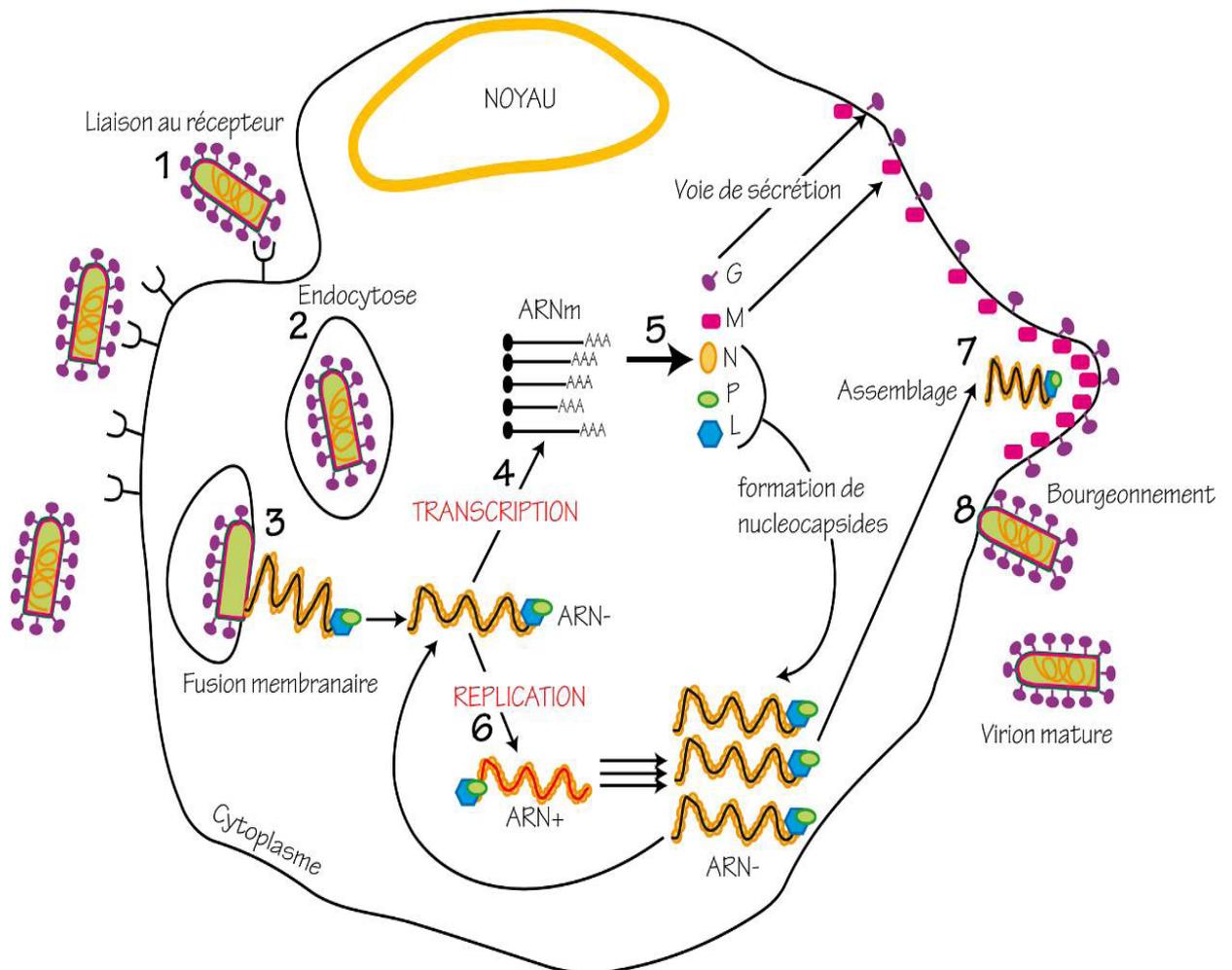


Figure 8 : Cycle viral du virus de la rage [17].

Le cycle viral se déroule entièrement dans le cytoplasme et peut être décomposé en 8 étapes : 1) Liaison au récepteur, 2) Endocytose, 3) Fusion membranaire et libération de la nucléocapside, 4) Transcription, 5) Traduction, 6) Réplication, 7) Assemblage, 8) Bourgeonnement.

Etape 4-5 : Transcription et traduction

La libération de la nucléocapside dans le cytoplasme active les complexes de la transcription.

La protéine P reconnaît le promoteur unique situé à l'extrémité du génome et favorise le positionnement de la protéine L.

La protéine L possède 4 domaines enzymatiques :

- ✓ Polymérase ARN dépendante transcriptase /réplicase
 - ✓ Méthylase pour la coiffe des ARNm
 - ✓ Poly polymérase pour la queue des ARNm
 - ✓ Protéine-kinase qui phosphoryle les protéines P. La protéine L exerce une activité transcriptase, la courte séquence qui sépare les gènes agit comme un véritable interrupteur.
- On : signale de début de la transcription du gène en aval.
 - Off : signale d'arrêt de la transcription du gène en amont.

Ensuite les ARN messagers seront traduits en protéine par les ribosomes de la cellule hôte [27].

Etape 6 : Réplication du génome

La protéine L exerce une activité répliqueuse au cours des deux phases a et b.

De l'ARN viral à l'antigénome ARN+ :

La protéine N possède un site qui lui permet de se fixer fortement à la séquence leader. À partir d'un certain taux, la protéine N se fixe à l'ARN dès le début de la transcription, recouvrant l'ARN synthétisé au fur et à mesure que la polymérase progresse.

La protéine N masque les interrupteurs pour la protéine L qui change de fonction et devient une répliqueuse. Lorsqu'elle atteint l'extrémité du génome, la répliqueuse libère un ARN+ (l'antigénome) complémentaire du génome.

De l'antigénome ARN+ à l'ARN viral ARN- :

Les antigénomes vont servir de matrice pour la synthèse des génomes viraux. C'est la concentration en protéine N qui oriente l'activité du complexe L+P [27].

Transcription secondaire :

Elle s'effectue sur les nouvelles nucléocapsides virales, les ARN messagers sont traduits en protéines de structure, la protéine G.

La protéine G est une protéine transmembranaire, synthétisée dans le réticulum endoplasmique et glycolysée dans l'appareil de Golgi [29].

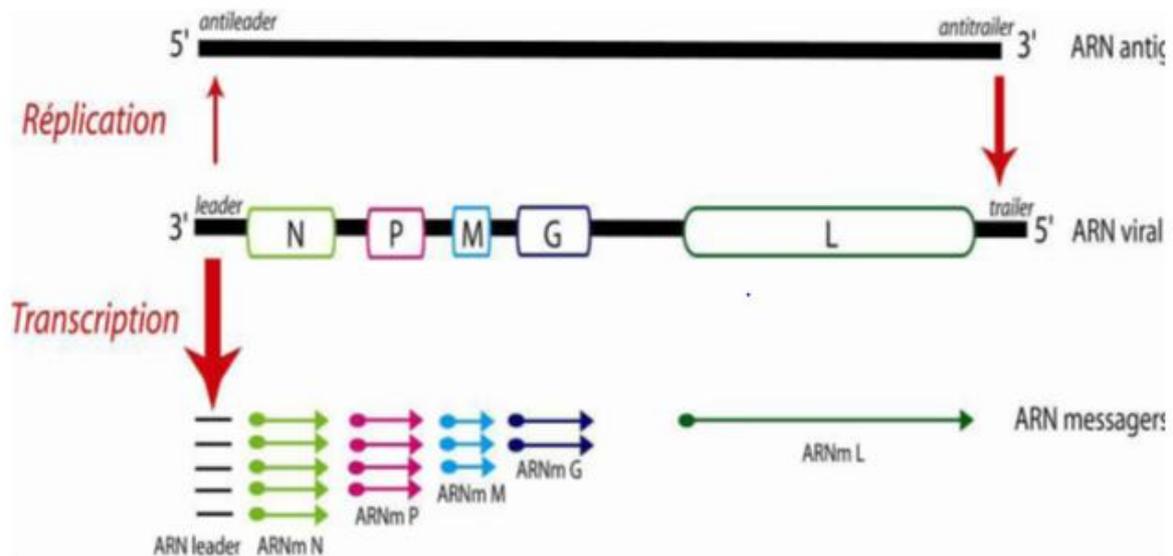


Figure 9 : Représentation schématique de la réplication et la transcription du virus de la rage [17].

Au cours de la transcription, l'ARN leader et les ARNm codant pour les protéines virales s'accumulent suivant un gradient de concentration décroissant. L'étape de réplication produit un ARN antigénomique de longueur totale. Les flèches rouges indiquent l'activité relative des promoteurs pour la réplication et la transcription.

Etape 7-8 : l'assemblage et la libération

Les vésicules transportent les glycoprotéines G vers la région baso-latérale de la membrane cytoplasmique avec laquelle elles fusionnent.

L'ARN nouvellement synthétisé s'associe alors aux protéines N, P, L pour former un nouveau complexe ribonucléoprotéique. Le complexe migre par un mécanisme inconnu vers la membrane plasmique.

Il est compacté par la protéine matrice M et interagit avec la partie cytoplasmique de la glycoprotéine G qui augmente l'efficacité de bourgeonnement, les nouvelles particules virales créées peuvent infecter la cellule voisine et amorcer un nouveau cycle [29].

1.3 Propriétés antigéniques et immunogènes

★ Propriétés antigéniques

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

- Des anticorps neutralisants,
- Des anticorps inhibant l'hémagglutination,
- Des anticorps fixant le complément,
- Des anticorps précipitants.

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

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

Enfin, dans les tissus infectés, la présence du virus peut être décelée par immunofluorescence avec un sérum antirabique, phénomène d'une importance considérable pour établir un diagnostic rapide [31].

★ Propriétés immunogène

L'infection au virus rabique confère à l'animal une immunité cellulaire et humorale et entraîne la production d'interféron [32].

- **L'immunité humorale** : l'élément immunogène majeur est la glycoprotéine de l'enveloppe qui induit la synthèse d'anticorps neutralisants. Cette immunité trouve son application dans l'utilisation de

la vaccination et du sérum antirabique dans la prophylaxie de la rage humaine [32].

- **L'immunité cellulaire** : elle est assurée par des cellules lymphoïdes spécifiquement sensibilisées, les cellules T. Elle joue un rôle complémentaire de l'immunité humorale dans les mécanismes de protection contre la rage [32].
- **L'interféron** : le virus rabique vivant ou inactivé entraîne la production d'interféron. Par ailleurs, il est sensible à l'action de l'interféron. Il est donc possible de protéger les animaux ou l'Homme de façon non spécifique par l'injection de substances inductrices d'interféron ou par l'interféron homologue [32].

★ **Pouvoir pathogène**

Le pouvoir pathogène du virus rabique se révèle et s'étudie au laboratoire par inoculation aux animaux à sang chaud qui sont sensibles tel que :

La souris, le Cobaye, le hamster, le lapin, notamment chez les sujets jeunes par le matériel virulent (substance nerveuse, glandes salivaires, cultures, soit par voie intracérébrale, soit par voie intramusculaire, inguinale ou oculaire) [34]. Par contre les animaux à sang froid sont réfractaires [30]. Ce virus possède un tropisme très marqué pour le système nerveux central, surtout dans les cornes d'Ammon. La virulence d'une souche dans les conditions naturelles est liée au nombre de virions inoculés, et quel que soit la souche (hypo ou hyper virulente). Elle dépend aussi selon la réceptivité : la chauve-souris après inoculation est guérie, mais chez l'homme toujours mortel [30], par contre dans les conditions expérimentales la virulence peut diminuer lors de passage successifs aux animaux, elle est appelée une souche sauvage ou modifiée qui présente par un « virus de rue » caractérisée aussi par une durée d'incubation variable.

Elle est pathogène chez le lapin au niveau du tissu conjonctif nerveux et non pathogène chez l'homme utilisé comme vaccin atténué.

Mais il y a aussi des vaccins inactivés qui sont fabriqués à partir d'une souche fixe du Pasteur [30], et CVS (Challenge, Virus, Strain) dérivé de celle-ci, caractérisé par [34] :

- Une période d'incubation constante,
- Un titre viral constant dans l'organisme,
- Un caractère paralytique chez le lapin,
- L'absence de corps de Negri [30].

1.4 Pouvoir biologique

Le développement paraît être entièrement intra cytoplasmique. Le virus absorbé très rapidement sur la membrane cytoplasmique, pénètre dans la cellule par pinocytose 2 à 6 heures, après une période d'éclipse du 20h à 48h [31-33].

On observe au niveau d'une zone de nécrose, une multiplication des virions se groupant par paquets à l'intérieur des membranes du réticulum endoplasmique (citernes, vésicules). Mais pour être virulent, le virion a besoin de son enveloppe, qui se constitue aux dépens, soit du réticulum endoplasmique, soit de la membrane cytoplasmique périphérique [35], à partir de ces membranes, les virions se détachent par bourgeonnement [33, 35] dans le milieu extérieur. Les amas viraux intra cytoplasmiques formant des inclusions oxyphiles : les corps de Negri. Le virus est retrouvé dans le milieu extérieur à partir de la 12ème – 15ème h (maximum à la 48ème h) [35].

1.5 Réponse immunogène

○ Réponse immunitaire contre les « *Lyssavirus* »

Le virus de la rage échappe à la réponse immunitaire de l'hôte à cause de son neurotropisme intrinsèque, la réponse de l'hôte est minime.

Au cours de la maladie, les anticorps ne sont rencontrés que de façon tardive, avant l'issue fatale, et de manière inconstante.

La réplication du virus au point d'inoculation semble faible, ce qui expliquerait le peu de réponse de l'hôte à ce stade de la maladie.

On a aussi évoqué la possibilité d'une immuno- suppression au stade des défenses de l'hôte. Une fois dans le système nerveux, le virus est effectivement à l'abri des défenses immunitaires de l'hôte.

Classiquement, la barrière hémato encéphalique intacte est imperméable à l'action du système immunitaire [15].

○ Réponse immunitaire vis-à-vis des vaccins

La glycoprotéine est le seul antigène capable d'induire la production d'anticorps neutralisants et de protéger contre une épreuve virulente par voie intra cérébrale. Mais la glycoprotéine induit aussi des réponses cellulaires T et cytotoxique, de même que la nucléoprotéine.

Ces propriétés persistent lorsque les protéines sont administrées par voie orale. Les sites antigéniques correspondant ont été caractérisés. Ceux de la glycoprotéine sont majoritairement conformationnels et donc très dépendants du maintien de structure tridimensionnelle.

Les anticorps anti nucléocapsides ne sont pas neutralisants, leur rôle dans la protection n'est pas établi. Les vaccins disponibles protègent contre le sérogénotype 1.

Le sérogénotype 4 n'a que 34% d'homologie avec les souches vaccinales, alors que les sérotypes 2 et 3 n'en ont aucun. Il s'ensuit que la protection conférée par les vaccins actuels contre les sérotypes 2, 3, 4, 5 est très variables même chez les personnes bien protégées contre le sérotype 1 [15].

2. Pathogénie

2.1 Mode de contamination

Les cas de rage humaine résultent dans l'immense majorité des cas de morsures, griffures, léchages sur une peau lésée ou sur une muqueuse par un animal enragé en phase d'excrétion salivaire.

Des cas exceptionnels de transmission interhumaine de la rage liés à la réalisation de greffes de tissus, de cornée et d'organes solides ont été rapportés [36-39]. Ainsi, 15 cas de patients transplantés à partir de 7 donneurs ont été rapportés de 1978 à 2004 (dont 8 suite à une greffe de cornée). De façon anecdotique, la transmission a été rapportée suite à une inhalation d'aérosols contenant le virus [11].

2.2 Réservoir

A l'échelle mondiale, le chien constitue le principal réservoir et vecteur du virus, à l'origine de 90% des cas humains [39-42].

On distingue trois cycles de la rage selon le réservoir du virus [27-44-46] :

- La rage canine, ou rage des rues dont le chien constitue le principal réservoir, et plus rarement le chat.
- La rage selvatique dont le réservoir du virus est la faune sauvage.
- La rage des chiroptères, constitue un cycle totalement différent de celui de la rage terrestre, c'est la rage causée par les chauves-souris



Figure 10 : chat enragé [27]



Figure 11 : chien enragé [27]

3. Physiopathologie

Le virus est généralement introduit par lésion de morsure bien qu'il puisse également pénétrer à travers des muqueuses intactes : voie digestive, voie aérienne, mais pas à travers la peau intacte. Dans la cellule en culture tissulaire la pénétration se produit dans les 15 minutes mais au-delà, il ne peut plus être neutralisé par un immun sérum spécifique [49-47].

Le virus de la rage est neurotrophe [48].

Le virus pénètre dans la cellule par endocytose, au niveau des récepteurs cellulaires spécifiques. Le virus rabique, après pénétration dans l'organisme se multiplie localement, ou infecte directement les neurones pour migrer par voie axonale vers le système nerveux central à la vitesse de 25 à 50 mm par jour [13].

Le virus chemine de la zone de contamination vers le système nerveux central par voie nerveuse. L'incubation a une durée médiane de l'ordre de 30 jours avec des extrêmes de 7 jours à plus de 1 an voire 6 ans.

Elle dépend de la distance qui sépare le point d'inoculation du système nerveux central, de la réplication locale au niveau des myocytes, ou de l'infection directe des cellules nerveuses périphériques [42]. C'est pendant cette période que les mesures prophylactiques doivent être entreprises [10].

La réplication virale se fait alors au sein des neurones et le virus atteint quasi toutes les zones du cerveau. Le dysfonctionnement neuronal induit par le virus semble être en rapport avec des modifications de la sécrétion et du recaptage de neurotransmetteurs (comme le GABA et la sérotonine) et non par des modifications histo-pathologiques [13,42]. Survient l'invasion par voie axonale centripète du système nerveux : la neuroprobasié [5].

Il se propage ensuite plus rapidement au système nerveux central où il va se multiplier massivement, en particulier au niveau de l'hippocampe et du tronc cérébral.

A ce stade toute vaccination antirabique est rendue inefficace et le virus cette fois ci se dissémine de façon antérograde : c'est la septinévrite à tout l'organisme (tissus nerveux associés au cœur, foie, pancréas, poumon, rein, estomac, etc.). Le virus peut en particulier être retrouvé de façon intermittente au niveau de la salive, de la cornée ou du liquide céphalorachidien [47].

C'est lorsque le virus a atteint le système nerveux central que les signes cliniques peuvent apparaître, avec troubles de comportement et morsure. Les symptômes sont variables suivant l'espèce animale. Les carnivores font une rage dite « furieuse » suivie d'une phase paralytique, alors que les herbivores et les rongeurs font une rage paralytique. L'atteinte du cerveau se caractérise par des lésions minimales ou des inflammations. Les neurones infectés sont lysés. L'altération des fonctions nerveuses permet de comprendre l'origine de l'expression clinique de la rage. Ainsi, les comportements d'agressivité peuvent être liés à des altérations du métabolisme des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de ces fonctions. En effet, il y a libération de la dopamine qui est un neurohormone qui agit sur le système limbique entraînant une exacerbation de l'agressivité. Les paralysies ultérieures par contre résultent de la lyse des cellules nerveuses.

Dans la très grande majorité des cas, la rage conduit généralement à la mort au bout de 5 à 10 jours [5]. Contrairement aux autres réservoirs du virus, les chiroptères peuvent être porteurs sains et donc excréter le virus sur de longues périodes [47].

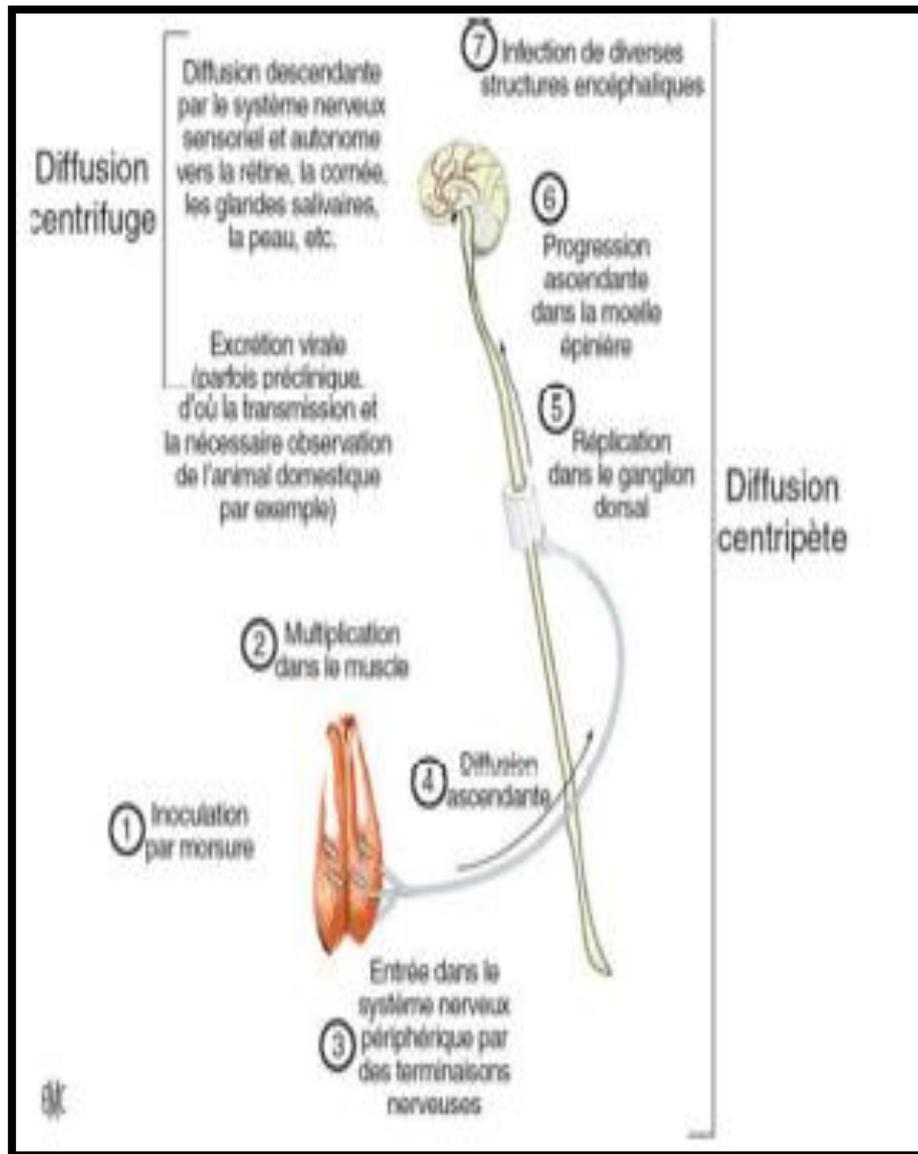


Figure 12 : Cheminement du virus rabique dans l'organisme [11]

4. Etude clinique

Pour toutes les espèces et dans la grande majorité des cas, la période d'incubation varie de 06 jours à 08 ans [33-47], la durée maximale dépasse rarement 6 mois [48].

La période d'infectiosité de la rage chez les chiens, les chats et les furets est considérée comme débutante 10 jours avant l'apparition des premiers signes cliniques apparents d'après le code terrestre des animaux d'OIE [49].

4.1 Particularités des animaux domestiques

a. Le chien

Chez le chien, la période d'incubation est de 15 à 60 jours en moyenne avec des extrêmes de 6 jours à 6 ans. On distingue classiquement une rage furieuse et une rage paralytique. Toutefois, cette distinction n'a qu'une valeur relative car les deux types de la rage se succèdent chez un même animal et la paralysie est la terminaison constante dans toutes les formes.

○ Rage furieuse

L'animal est taciturne, à tendance à se cacher et ne cherche pas à mordre. Il est encore docile, mais obéit moins vite. Son appétit est conservé voire exagéré. Il devient agité et fait des hallucinations. Sa voix est enrouée ; on perçoit un hurlement prolongé terminé par une note aiguë. Des troubles de la sensibilité générale peuvent être observés : des frissons, du prurit au point d'inoculation, le chien lèche la cicatrice, puis il se mord et arrache ses propres tissus. Le sens génital est excité. Les aliments sont encore acceptés s'ils peuvent être déglutis sans mastication préalable si non ils sont rejetés. La déglutition devient de plus en plus pénible lorsque la paralysie du pharynx s'installe. Le chien semble avoir un os dans la gorge mais il n'est nullement hydrophobe. Il ne cessera de boire que lorsque les liquides ne pourront plus franchir le pharynx. L'animal devient réellement furieux. Il fuit l'habitation de son maître et se jette sur tout autre chien ou personne qu'il croise sur son chemin. Il revient chez son maître après un ou deux jours ou continue sa fugue.

Si l'animal est resté enfermé, les accès de fureur se montrent par intermittence et sont provoqués par les coups, les menaces, les bruits, l'approche des personnes ou des animaux. S'il est excité, il se précipite sur les objets qu'on lui présente et sur les barreaux de sa cage qu'il mord avec fureur [5].

○ **Rage paralytique**

Cette dernière phase est celle de la paralysie qui débute par le train postérieur ou par les mâchoires pour envahir rapidement les autres régions. La respiration est pénible, courte et précipitée et la mort survient dans une prostration complète. L'évolution peut durer 2 à 10 jours avec une moyenne de 4 à 5 jours [5].

b. Le chat

L'évolution est à peu près similaire, mais les symptômes parfois moins évidents en raison des habitudes solitaires de l'animal. L'animal meurt en 2 à 4 jours [50].

c. Les bovins

Parmi les principaux symptômes, changement de comportement (anxiété, bâillement, agressivité ou apathie), émettent des meuglements rauques et continus, sont atteints de dysphagie (parésie des masséters), une salivation hyaline abondante et quasi permanente, de constipation marquée avec coliques, efforts de défécation et de miction, d'arumination, d'anorexie et de météorisation. Enfin, les bêtes, parfois même les plus jeunes ou les femelles gestantes, présentent des signes de chaleur et d'excitation génésique, enfin des paralysies flasques et la mort survient en quatre à cinq jours, mais certains animaux peuvent survivre jusqu'à 15 jours [51-50].

d. Les petits ruminants

Les symptômes sont plutôt discrets et plutôt caractérisés par des signes généraux (agressivité ou apathie, troubles digestifs), une salivation anormale, une incoordination motrice et de la parésie [51-50].

e. Le cheval

La sensibilité est exaltée, on note de l'excitation génésique, l'animal est très agité, présente souvent du prurit au niveau de la morsure, a un appétit capricieux, puis présente des accès de fureur, et enfin décède en 3 à 6 jours par asphyxie dans un état de faiblesse généralisée, après l'apparition de paralysies progressant très vite [51-50].

4.2 Particularités des animaux sauvages

Ils perdent généralement leur prudence naturelle, s'approchent des habitations d'une démarche chancelante, ne fuient pas à la vue de l'homme ou d'animaux domestiques, se déplacent en plein jour. Le renard attaque parfois les animaux domestiques, rarement l'homme ; il décède en 3 à 4 jours après une phase de paralysie terminale, dans ou à proximité de son aire d'activité habituelle [50].

Mammifères volants :

Les chauves-souris frugivores et insectivores peuvent voler en plein jour et mordre les personnes qui les manipulent ou les approchent.

En Amérique, les vampires infectés peuvent présenter des symptômes de rage furieuse, ou paralytique, ils sortent en plein jour et attaquent les animaux, notamment les bovins et le et les chevaux. L'évolution se poursuit vers la mort [50-52].

4.3 Chez l'homme

La rage est une maladie à déclaration obligatoire, les différentes phases sont :

○ L'incubation

Elle est totalement asymptomatique. Sa durée dépend de la quantité de virus inoculée, du nombre et de la profondeur des morsures, du siège et de la richesse en terminaisons nerveuses de la zone mordue. La morsure est d'autant plus grave qu'elle se situe dans des zones richement innervées comme les extrémités des membres (mains et pieds), les organes génitaux ou dans des zones proches du

cerveau comme la tête. En moyenne de 3 à 4 semaines, l'incubation peut varier de 10 jours à plusieurs mois, voire plusieurs années [53].

Dans 85 % des cas, elle dure entre 35 et 90 jours. Dans 10 % des cas, elle dure moins de 20 jours et dans 5 % des cas, plus de 3 mois [54].

○ La phase prodromique

Les premiers signes cliniques apparaissent avec des signes généraux non spécifiques tels que fièvre, asthénie, myalgies diffuses et des signes plus caractéristiques au niveau de la région de la morsure (souvent déjà cicatrisée) tels que douleur, prurit, paresthésies. Des troubles neuropsychiatriques peuvent survenir tels que tristesse, anxiété, irritabilité, insomnie. Après cette phase prodromique durant environ une semaine, s'installe la phase d'état proprement dite.

○ La période d'état : la phase encéphalitique

La phase encéphalitique voit s'installer les signes neurologiques et psychiatriques. Au cours de cette phase, les troubles du caractère s'accroissent, accompagnés d'une anxiété majeure. Les douleurs irradiées, augmentent et la fièvre peut rapidement s'élever à 42 °C.

On peut distinguer deux grandes formes cliniques :

- Encore appelée **forme furieuse**, c'est la forme classique de la rage humaine. Elle est caractérisée par de violentes contractures musculaires du larynx, du pharynx, du diaphragme avec parfois un arrêt respiratoire et un opisthotonos. Les excitations sensorielles lumineuses, auditives, ou tactiles déclenchent des crises spastiques très douloureuses. La déglutition est impossible. L'hydrophobie est le signe pathognomonique de la rage humaine. La simple vue d'un verre d'eau ou le bruit de l'eau qui coule peut déclencher ces crises.

L'hyperexcitabilité nerveuse peut se traduire également par une aérophobie, des épisodes de désorientations et d'hallucinations au cours desquels le malade peut se montrer agressif envers son entourage. Ces épisodes furieux sont espacés par des périodes d'abattement pendant lesquelles le patient très angoissé retrouve toute sa conscience. Il conserve sa lucidité intacte jusqu'à l'apparition du coma terminal, précédé de peu par une paralysie flasque généralisée.

La mort survient en général en une dizaine de jour, en l'absence de réanimation, par paralysie cardio-respiratoire lorsque les centres bulbaires sont atteints [53].

- **Forme paralytique (ou silencieuse) :** dite rage muette ou tranquille, elle est vue dans 30 % des cas. Elle n'entraîne une hydrophobie et une aérophobie que dans un cas sur deux. Des paresthésies au niveau de la région mordue précèdent une paralysie flasque avec aréflexie, puis une paraplégie ou une quadriplégie, voire un tableau clinique de myélite transverse ou de paralysie ascendante à type de syndrome de Guillain-Barré. La mort se produit par paralysie respiratoire en moins de 14 jours. Une confusion avec une poliomyélite ou un botulisme doit être évitée en l'absence de notion de morsure.

La rage transmise par les chauves-souris est le plus souvent une rage paralytique. On note des troubles neurologiques focalisés : mydriase, ptôsis bilatéral, diplopie, paralysie faciale. Il n'y a pas de trace de morsure et il est rare de trouver un antécédent de contact avec une chauve-souris [54].

○ **Diagnostic différentiel**

Parmi les diagnostics différentiels de la rage, on évoque : le syndrome de Guillain-Barré et ses différentes étiologies dont le virus de l'immunosuppression humaine (VIH) ; les autres encéphalites infectieuses : virales en premier lieu

(arbovirus et entérovirus entre autres), 18 bactériennes (notamment *Listeria monocytogenes* et *Mycobacterium tuberculosis*) et fongiques (à cryptocoques), et les étiologies non infectieuses d'encéphalite ou de coma comme les syndromes métaboliques, les intoxications (d'origine toxicomaniaque ou non) ou les vascularites cérébrale [15].

On remarque l'absence d'hydrophobie dans tous ces cas.

5.Diagnostic positif

La clinique et l'anamnèse sont parfois, mais pas toujours, très évocatrices de la rage. C'est pourquoi seuls les examens de laboratoire permettent d'obtenir un diagnostic de certitude.

5.1Examens biologiques non spécifiques

Il n'y a pas d'anomalie spécifique de la numération formule sanguine (NFS) et de la C-réactive protein (CRP). Le LCR dont les anomalies sont inconstantes, présente classiquement un liquide clair, une hyperprotéinorachie modérée, inférieure à 1 g/l, une normoglycorachie et une légère pléiocytose lymphocytaire (5-30 leucocytes/ μ l) [11].

5.2Examens radiologiques

Les signes radiologiques sont inconstants, aspécifiques et ne montrent pas de différence entre les formes furieuses et paralytiques. On peut retrouver, en imagerie par résonance magnétique (IRM) en T2 (tesla), des images d'hyperintensité au niveau du tronc cérébral, de l'hippocampe, de l'hypothalamus, du thalamus, de la substance blanche sous-corticale et profonde, et de la substance grise corticale et profonde. Une hyper intensité du plexus brachial a été décrite au niveau du bras mordu d'un patient dont le tableau débutait et qui ne présentait que des douleurs neurogènes localisées. Chez les patients en phase de coma, on observe régulièrement une prise de contraste au gadolinium de l'hypothalamus,

du tronc cérébral, de la substance grise médullaire et au niveau des racines nerveuses cervicales en intradural.

La prise de contraste des lésions au gadolinium observée uniquement au stade de coma suggère que la barrière hématoencéphalique reste intacte jusqu'au stade préterminal [11].

5.3 Examens biologiques spécifiques

a. Prélèvements

En France, les prélèvements potentiellement infectieux d'origine humaine (collectés sur tubes secs) doivent être conservés à – 20 °C et expédiés au Centre National de Référence de la Rage (CNRR) selon la réglementation en vigueur en matière de risque infectieux, en l'occurrence dans un triple emballage et par un transporteur habilité. Ils doivent être accompagnés de renseignements cliniques et biologiques.

En ce qui concerne les animaux, la tête ou l'animal entier doivent être conservés à 4°C avant et pendant le transport. Il faut éviter de fixer les prélèvements au formol qui altère la qualité de l'examen en immunofluorescence et en biologie moléculaire, ce qui empêche d'avoir un diagnostic d'exclusion de la rage fiable [11].

b. Chez l'homme

En pratique, en cas de suspicion de la rage humaine, il faut contacter le CNRR et lui adresser dans un premier temps une biopsie de nuque et trois échantillons (ou trois écouvillons) de salive. Le prélèvement de choix pour le diagnostic intravitam de la rage humaine est la biopsie cutanée au niveau d'une zone richement innervée (préférentiellement à la base de la nuque dans une zone avec follicules pileux). Elle peut être réalisée à l'aide d'un instrument de type biopsy punch (diamètre de 4mm).

La salive, second prélèvement à utiliser, est collectée de façon séquentielle, si possible sur plusieurs jours (par exemple toutes les 12-24 h), par écouvillonnage ou par recueil direct (à préférer).

L'excrétion intermittente du virus dans la salive nécessite de multiplier le nombre d'échantillons et d'espacer leur recueil d'au moins 3 heures. Un minimum de trois prélèvements est demandé. Des prélèvements d'urine, de LCR et de sérum peuvent être également réalisés, bien que leur sensibilité diagnostique soit plus faible. Les empreintes de cornées réalisées du vivant sont à proscrire, de par leur faible sensibilité diagnostique mais surtout en raison du risque de détérioration oculaire qu'elles induisent chez les patients (préjudiciable en cas de diagnostic négatif).

Après le décès du patient, des prélèvements cérébraux (biopsies de cortex cérébral, d'hippocampe ou de bulbe rachidien) sont réalisés, conservés et expédiés congelés, selon les règles de transport définies. Des techniques rapides de prélèvement d'échantillons cérébraux par voie occipitale ou rétro-orbitaires sont conseillées [56].

c. Chez l'animal suspect d'avoir contaminé un homme

Le diagnostic est réalisé sur l'animal mort à partir de prélèvements cérébraux au niveau du tronc cérébral et de l'hippocampe, voire du cortex cérébral ou du bulbe rachidien. Généralement, la tête entière de l'animal est expédiée au centre de référence qui se charge de l'autopsie [56].

Techniques de diagnostic :

○ Détection des antigènes rabiques par immunofluorescence sur biopsie cérébrale

La mise en évidence d'antigènes rabiques dans les prélèvements cérébraux (hippocampe, bulbe rachidien, cortex cérébral ou cervelet) représente la méthode de référence. Elle est très rapide (moins de 2 heures) et est réalisée par immunofluorescence direct (IFD) sur appositions ou frottis cérébraux (fixés

préalablement à l'acétone) à l'aide d'anticorps (mono ou polyclonaux) antinucléocapsides couplés à la fluorescéine.

Sous microscope à fluorescence, les antigènes rabiques sont observés sous forme de particules vertes et brillantes, irrégulières en taille et en forme, et correspondant à des amas intracellulaires de nucléocapsides virales.

La recherche des antigènes rabiques peut également être réalisée à partir de broyats cérébraux par immunocapture des nucléocapsides (Enzyme-linked immunosorbent assay [Elisa]). Cette technique ne nécessite qu'un équipement réduit et peut se révéler plus sensible avec les prélèvements putréfiés ou dégradés [11].

○ Isolement du virus rabique

Cette technique est réalisée sur culture cellulaire (cellules de type neuroblastome murin) à partir de broyats cérébraux, parfois de salive. Elle est rapide (moins de 24 heures) et très sensible, à condition que le virus ait conservé son pouvoir infectieux dans l'échantillon. La révélation se fait par IFD comme précédemment décrite. Ce test remplace l'isolement viral sur l'animal (souriceaux nouveau-nés), bien que ce dernier soit encore pratiqué pour la conservation des souches virales [11].

○ Détection des ARN viraux et typage des souches virales

Cette détection est réalisée par Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) à partir de salive, d'urine, de LCR ou de prélèvements de peau pour le diagnostic intra vitam de la rage. Elle est réalisée sur prélèvement cérébral ou biopsie de peau chez le patient décédé. La sensibilité de la polymérase chain reaction (PCR) salivaire est de l'ordre de 75 % (et jusqu'à 100 % lorsque trois échantillons successifs sont analysés). La sensibilité de la RT-PCR sur biopsie de peau est supérieure à 98 % avec une spécificité de 100 %.

En cas de positivité, l'identification et le typage du *lyssavirus* sont systématiquement réalisés par séquençage et analyse phylogénique de différents gènes viraux (gène de la nucléoprotéine, de la polymérase, de la glycoprotéine, voire génome complet). Cette analyse est essentielle pour déterminer le génotype, l'origine géographique, l'espèce animale à laquelle l'isolat est préférentiellement adapté, et mettre en évidence de nouveaux variants. En France les résultats sont pris en compte par les autorités sanitaires dans le cadre de la prophylaxie sanitaire et médicale [11].

○ **Détection des anticorps antirabiques**

En pratique, la sérologie ne présente pas d'intérêt pour le diagnostic clinique car la séroconversion est très tardive et inconstante (plus d'une semaine après le début des signes cliniques). La sérologie antirabique est surtout utile pour le suivi de l'efficacité vaccinale, et dans une moindre mesure en épidémiologie.

La recherche et le titrage des anticorps spécifiques de la rage peuvent se faire à partir du sérum ou du LCR. La méthode de référence est la technique de séroneutralisation virale en culture cellulaire (réduction des foyers de fluorescence). Ce titrage peut aussi être réalisé par technique Elisa (de réalisation plus facile et plus rapide) en dosant les immunoglobulines Ig G antirabiques. La sérologie peut se positiver dans le LCR de façon plus tardive que dans le sérum. Chez les individus préalablement vaccinés, un taux d'anticorps antirabiques dans le LCR quatre fois supérieur au taux sérique est en faveur d'une rage [11].

○ **Examens anatomopathologiques**

L'autopsie révèle, en anatomopathologie, des images spécifiques, les corps de Negri (corpuscules viraux acidophiles), dans les cellules de la corne d'Ammon, ainsi que des lésions encéphaliques non spécifiques [11].

Centre national de Référence pour la Rage (CNRR)

Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur la rage

UPRE Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte

Tel : 01.45.68.87.50 ; Fax : 01.40.61.30.20

Email : cnrrage@pasteur.fr

Choix des prélèvements pour le diagnostic de la rage humaine et règles de conservation et d'expédition

- En *intra-vitam*

Prélèvements	Durée d'évolution clinique		Température de conservation
	0-8 jours	>8 jours	
Salive (1ml ou écouvillon)	+++	+++	-20°C
Urine (1ml)	+/-	+/-	-20°C
Biopsie cutanée* (au niveau de la nuque, avec follicules pileux)	+++	+++	-20°C
Sérum (500ul)	+	++	-20°C
Liquide céphalorachidien	+/-	+	-20°C

Légende : +/- intérêt modéré à +++ grande sensibilité

Dans tous les cas, renouveler les prélèvements d'urine et de salive (plusieurs par jour).

* Ref. du punch à biopsie : Stiefel, diamètre 4 mm.

Important : la réception et l'analyse par le CNRR d'un tube de sérum seul et/ou d'un tube de LCR seul n'est pas suffisant ni pertinent pour réaliser un diagnostic *intra-vitam* de rage. La biopsie cutanée et les recueils salivaires séquentiels constituent les seules prélèvements de choix dans ce diagnostic. Ils peuvent éventuellement être accompagnés de prélèvements de LCR et/ou de sérum, voire d'urines.

- En *post-mortem*

Biopsie cutanée au niveau de la nuque (idem que pour le diagnostic *intra-vitam*) ou biopsie cérébrale obtenue par prélèvement occipital ou par voie rétro-orbitaire (conservation à +4°C ou -20°C). La biopsie cérébrale reste le prélèvement de référence. Pour le prélèvement rétro-orbitaire, il est nécessaire de percer la paroi avec un trocart de 4-5 mm de diamètre et de 10 à 15 cm de longueur afin d'obtenir une carotte de 2-4 cm environ. Exemple de référence du type d'aiguille à biopsie utilisable : Aiguille à biopsie pour tissu mou TRU CUT à guillotine manuelle, 14 Gauge, longueur 114 mm, Référence 2N 2702X, Cardinal Health, 78310 Maurepas.

- Règles d'expédition

L'expédition peut se faire en carboglace ou à -20°C, selon la classification des matières infectieuses 6.2, catégorie B, N° ONU 3373 (triple emballage, transporteur habilité, mention "MATIÈRE BIOLOGIQUE, CATÉGORIE B", pictogramme de type losange avec mention UN 3373, etc.). Les modalités réglementaires d'expéditions peuvent être retrouvées sur le site de l'Institut Pasteur à l'adresse suivante : <http://www.pasteur.fr/sante/clre/chap/envois/echant-diag.html>.

À expédier à l'adresse suivante:

Centre National de Référence pour la Rage, Institut Pasteur, 25 rue du docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15.

Révision du 03/03/09

Figure 13 : Prélèvements et conditions d'expéditions au CNR de la rage [27]

6.Traitement

Le traitement après exposition, tel qu'il a été mis au point par Pasteur, est basé sur l'induction par des antigènes d'une immunité active après la contamination. Le succès de cette méthode, et sa limite, sont dus à la durée de l'incubation suffisamment longue de la maladie dans la plupart des cas. Celle-ci permet la mise en place d'une immunité avant que le virus soit dans le système nerveux où l'on considère qu'il est à l'abri du système immunitaire. Le traitement après exposition se limite donc à ce que l'on a appelé une course de vitesse entre le virus et le système immunitaire.

6.1 Traitement non spécifique d'urgence

La première étape du traitement repose sur le nettoyage des plaies, qui doit être fait rapidement afin d'éliminer ou d'empêcher la pénétration du virus dans l'organisme. Après le lavage très soigneux des plaies à l'eau et au savon pendant plusieurs minutes, un antiseptique comme la povidone iodée (exemple BETADINE), l'iode (en teinture ou en solution aqueuse) ou l'alcool à 70 % doit être appliqué [11].

Dans la mesure du possible, les plaies ne devraient pas être suturées.

Cependant, lorsqu'il est inévitable de suturer les plaies qui ont été nettoyées au préalable, il est important de les infiltrer avec les immunoglobulines contre la rage, et d'attendre plusieurs heures après l'infiltration afin de permettre la diffusion des anticorps dans les tissus environnants [11].

La prescription d'une antibiothérapie à large spectre est quasi systématique. L'association amoxicilline-acide clavulanique est la plus utilisée.

A partir de l'âge de 8 ans, cette association peut être remplacée par une tétracycline.

L'immunité antitétanique doit être vérifiée.

6.2 Traitement spécifique

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif de la rage déclarée.

Le traitement repose sur la vaccination post-exposition associée ou non à la sérothérapie, ce traitement doit être administré le plus rapidement possible, avant l'apparition des symptômes.

Il existe plusieurs types de vaccins à usage humain.

a. Les vaccins

○ Anciens vaccins

Vaccins préparés à partir de tissu cérébral d'animaux adultes :

Il s'agit le plus souvent de cerveau de mouton ou d'agneau mais aussi de chèvre. Ces vaccins ne doivent plus être utilisés. En effet, ils sont d'une part responsables d'accidents neurologiques sévères (1,5 cas sur 1000 traitements), et d'autre part leur taux d'échec est très élevé (1 sur 1000 traitements) [13].

Vaccins préparés à partir de tissu cérébral d'animaux nouveau-nés :

Il s'agit d'un vaccin préparé sur cerveau de souriceau nouveau-né (suckling mouse brain vaccine [SMBV] ou vaccin Fuenzalida). L'utilisation de ce vaccin, peu cher, de qualité et d'efficacité médiocres, est fortement déconseillée par l'OMS, même s'il a rendu de grands services par le passé dans de nombreux pays d'enzootie rabique. Les injections, dont le nombre varie selon les protocoles proposés, sont faites par voie sous-cutanée, généralement dans la paroi abdominale avec des rappels pratiqués par voie intradermique [13].

○ Vaccins « modernes »

Vaccins préparés à partir d'embryon de canard :

Selon les recommandations de l'OMS, seuls les vaccins préparés sur embryon de canard dont le titre en anticorps est égal ou supérieur à 2,5 UI/dose (test de National Institute of Health [NIH]) peuvent être utilisés chez l'homme.

Ce vaccin (purified duckembryo vaccine [PDEV]) s'utilise selon les mêmes protocoles que les vaccins fabriqués sur cultures cellulaires.

Bien que son efficacité et son innocuité soient identiques à celles des vaccins cellulaires, le PDEV n'est pratiquement plus produit [13].

Vaccins préparés en cultures cellulaires :

- Vaccins préparés en cultures cellulaires primaires. Les cellules primaires utilisées sont des fibroblastes d'embryon de poulet utilisés pour la production du purified chicken embryo cell vaccine (PCECV).
- Vaccins préparés en cultures de cellules de lignée.
- Vaccins préparés en cellules diploïdes humaines adultes à durée de vie limitée. Human diploid cell vaccine (HDCV). Ce vaccin très immunogène a un coût très élevé car les cellules utilisées produisent peu de virus. Il contient des traces d'albumine.
- Vaccins préparés en cellules hétéroploïdes à durée de vie illimitée. Le vaccin le plus utilisé en France est produit sur cellules Vero (purified vero cell rabies vaccine ou [PVRV]). Tous ces vaccins de dernière génération (PDEV, PCECV, PVRV) sont extrêmement purifiés. Leur efficacité, leur tolérance et leur innocuité sont remarquables [13].

○ Vaccins préparés par génie génétique

Vaccins recombinants (VRG). La glycoprotéine de virus a été exprimée sous forme recombinante dans un virus de type vaccine. Le vaccin résultant est actuellement utilisé pour la vaccination par voie orale des renards. Un vaccin recombinant canarypox-glycoprotéine de la rage à usage humain a été mis au point, mais il n'est pas commercialisé.

Des vaccins acides désoxyribonucléiques (ADN) ont été testés avec succès chez des animaux. Ces vaccins présentent des avantages : leur coût est peu élevé et ils peuvent être conservés à température ambiante, ce qui facilite leur utilisation [13].

b. Le sérum

○ Sérum et immunoglobulines antirabiques (IRG)

• Immunoglobulines antirabiques d'origine équine (ERIG)

Elles sont fabriquées à partir de chevaux hyperimmunisés contre la rage. La plupart de ces immunoglobulines sont maintenant purifiées, ce qui a permis de diminuer considérablement leurs effets secondaires sévères dont le taux est passé de 40 % à 1-2 % (rapport OMS 2005). Leur faible coût est un élément important pour leur utilisation dans de nombreux pays. Elles sont utilisées à la posologie de 40 UI/kg [13].

• Immunoglobulines antirabiques d'origine humaine (HRIG)

Les immunoglobulines d'origine humaine sont préparées à partir d'un pool de donneurs humains sélectionnés et vaccinés contre la rage. Leur mode de fabrication élimine pratiquement tout risque de réaction allergique ou de maladie sérique.

En France, leur utilisation fait l'objet d'un suivi très rigoureux. Malheureusement, ce produit est rare et cher donc très peu disponible dans de nombreux pays d'endémie rabique. Elles sont utilisées à la dose de 20 UI/kg [13].

- Protocoles thérapeutiques

La vaccination après exposition est formellement obligatoire en cas de suspicion de contamination. Ce traitement doit être commencé aussitôt que possible après la contamination.

La longue incubation de la maladie permet au vaccin d'assurer une immunité protectrice avant que le virus infectant n'atteigne le système nerveux central [55].

Il n'y a pas de contre-indication à la vaccination antirabique après exposition.

En vaccination préexposition, les vaccins sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin.

Protocoles de vaccination antirabique après exposition [56].

Vaccination du sujet sans antécédent de vaccination contre la rage :

Deux protocoles de traitement après exposition par voie intramusculaire sont actuellement validés par les comités d'experts de l'OMS.

Le protocole multi-site simplifié, dit de Zagreb, qui comprend deux injections à J0 sur chacun des deltoïdes, 1 injection à J7 et à J21 (schéma 2-1-1) et qui est largement utilisé. **(Figure 13)**

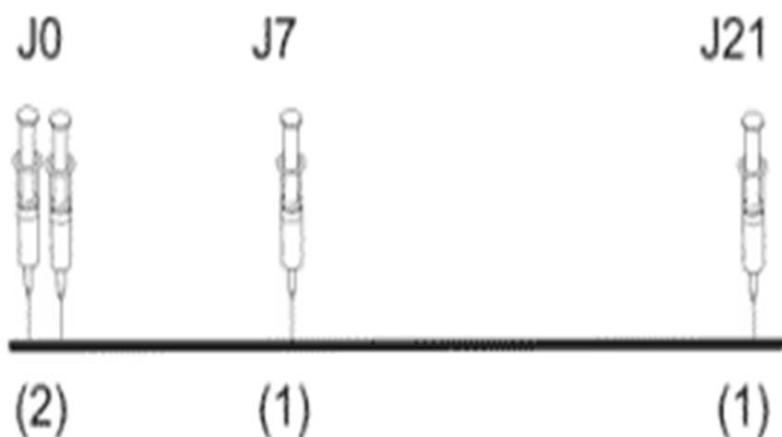


Figure 14 : Schéma 2-1-1 [55].

Le protocole classique, dit d'Essen, qui comprend une injection à J0, J3, J7, J14 et J28. (Schéma 1-1-1-1-1)

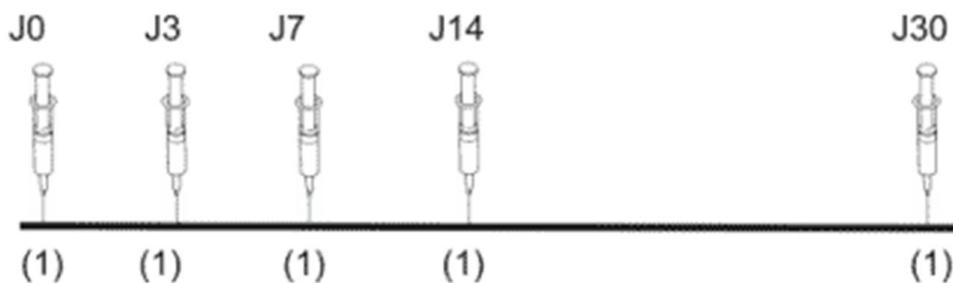


Figure 15 : Schéma 1-1-1-1-1 [55].

Des protocoles de vaccination intradermique (ID) sont également validés et recommandés par l’OMS (principalement pour des raisons économiques). Pour les deux protocoles ci-dessous, la dose de vaccin utilisée pour chaque injection intradermique est de 0,1 ml de vaccin reconstitué:

- Protocole dit **d’Oxford** : 8 injections à J0, 4 à J7, 1 à J28 et 1 à J90.
- Protocole de la **Thaï Red Cross** : 2 injections à J0, 2 à J3, 2 à J7, 1 à J28 et 1 à J90.

Vaccination du sujet préalablement vacciné contre la rage (à jour de ses rappels) :

Elle comporte deux injections intramusculaires de rappel : une à J0 et une autre à J3 en post-exposition et aucune sérothérapie ne sera nécessaire.

Les échecs du traitement vaccinal bien conduit (respect du protocole de traitement), associés à un nettoyage des plaies et à la sérothérapie selon les recommandations sont rares et dus essentiellement à une mise en route tardive de la vaccination.

Surveillance sérologique : [58]

La surveillance sérologique est pratiquée sur sérum après prélèvement du sang complet sur tube sec. La méthode de référence est la méthode de séroneutralisation (réduction des foyers fluorescents – RFFIT).

Elle peut être réalisée également par la technique ELISA (technique enzyme-linked immunosorbent assay).

La surveillance sérologique de la vaccination rabique après exposition est indiquée dans les cas suivants :

- Chez les sujets immunodéprimés.
- Chez les sujets qui reçoivent une chimioprophylaxie antipaludique par chloroquine.
- Chez les sujets âgés et les femmes enceintes.
- Chez les sujets présentant une infection intercurrente au cours du protocole vaccinal.
- Et chez les sujets pour lesquels le protocole vaccinal n'a pas été conforme aux recommandations. Un titrage d'anticorps antirabiques sera prescrit dix à quinze jours après la fin du traitement. Selon les résultats, si le titre en anticorps est insuffisant, une ou plusieurs injections de vaccin supplémentaires peuvent être pratiquées.

Sérothérapie :

Le but de la sérothérapie est d'éviter la propagation du virus vers le système nerveux central en attendant le développement de l'immunité acquise grâce à la vaccination [58].

Il existe deux types d'Immunoglobulines (équines utilisées à la posologie de 40U/kg de poids et humaines utilisées à la posologie de 20U/kg de poids).

Elles sont infiltrées localement au niveau des plaies soit en totalité, soit en partie avec injection du reste de la dose en IM, de façon controlatérale au vaccin [58]

L'injection des Immunoglobulines doit être réalisée dans un délai maximal de 7 jours après la vaccination post-exposition, l'idéal étant l'injection simultanée des deux.

Au-delà, les immunoglobulines antirabiques ne sont plus indiquées car il existe un risque que l'immunisation passive entrave l'efficacité de l'immunisation active [59].

Les personnes qui n'ont pas besoin d'immunoglobuline antirabique sont :

- Ceux qui ont reçu une vaccination complète (> 3 doses).
- Ceux pour lesquelles le début de la vaccination active remonte à plus d'une semaine.
- Ceux présentant un titre d'anticorps supérieur à 0.5 UI/ ml.

Les immunoglobulines antirabiques sont administrées au début du traitement aux personnes :

- N'ayant jamais reçu de série vaccinale complète en pré ou post exposition avec un vaccin cultivé sur des cellules diploïdes humaines ou produit par culture cellulaire.
- N'ayant pas eu de titrage d'anticorps ou dont le titrage est inférieur au seuil minimal protecteur (supérieur à 0.5 UI/ ml) après une série vaccinale, complète ou non. [62].

Dans la majorité des cas, les immunoglobulines antirabiques ne provoquent aucune réaction. Dans de rares cas, une douleur au point d'injection et une légère fièvre pourraient survenir. Des cas d'angiooedème, d'éruption cutanée et de syndrome néphrotique ont été rapportés. Comme pour tout médicament ou produit biologique, une réaction allergique grave reste possible.

Il n'existe pas de contre-indications à l'immunisation contre la rage après exposition, celle-ci est donc également possible pendant la grossesse.

Il est établi que l'administration d'un traitement post-exposition sans immunisation passive, assurée par les immunoglobulines antirabiques, peut ne pas être suffisante pour prévenir la rage, surtout en cas de morsures graves à la

tête et au cou, cette situation est particulièrement préoccupante dans les pays défavorisés qui utilisent encore des vaccins peu immunogènes [57].

Le traitement post exposition comporte toujours les soins locaux et la vaccination. Les immunoglobulines trouvent leur indication en fonction des caractéristiques de l'animal et en cas de contact de gravité III (Tableau 2).

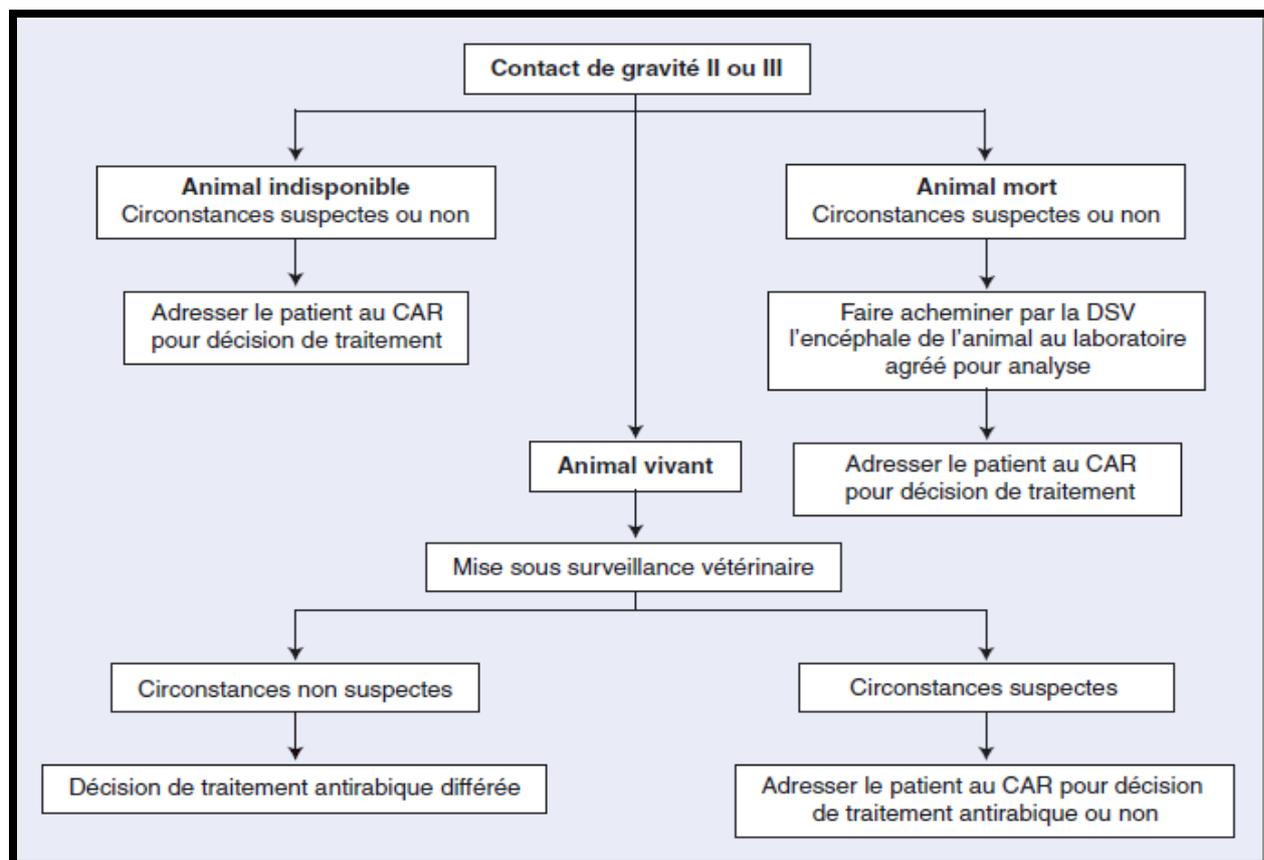


Figure 16 : Arbres décisionnel. Conduite prophylactique à tenir en fonction des caractéristiques de l'animal. DSV : direction des services vétérinaires ; CAR : centre antirabique [7].

Tableau II : Les recommandations de l’OMS concernant le traitement antirabique post exposition

Catégorie	Type de contact avec un animal domestique ou sauvage (a) suspect de rage ou enragé ou un animal non disponible pour le diagnostic	Type d’exposition	Prophylaxie après exposition recommandée
I	Toucher ou nourrir l’animal Léchage sur peau intacte		Aucun, si l’anamnèse est fiable
II	Mordillage sur peau découverte Griffures minimales ou abrasions sans saignement	faible	Administer le vaccin immédiatement(b), Arrêter le traitement si l’animal reste en bonne santé pendant la période d’observation de 10 jours(c) ou si le diagnostic de laboratoire par des techniques fiables est négatif
III	Morsures ou griffures transdermiques unique ou multiples ou léchage sur peau lésée contamination des muqueuses avec la salive (léchage) Exposition à des chauves-souris(d)	sévère	Administer les immunoglobulines antirabiques et le vaccin immédiatement. Arrêter le traitement si l’animal reste en bonne santé pendant la période d’observation de 10 jours ou si le diagnostic de laboratoire par des techniques fiables est négatif

- i. L’exposition à des rongeurs, lapins et lièvres, ne requiert qu’exceptionnellement un traitement antirabique après exposition.

- ii. Si un chien ou un chat en bonne santé apparente dans ou en provenance d'une zone à faible risque est placé en observation, on peut attendre pour commencer le traitement, si nécessaire.
- iii. Cette période d'observation s'applique seulement aux chiens et aux chats. En dehors des espèces menacées ou en danger, les autres animaux domestiques ou sauvages suspectés de rage doivent être euthanasiés humainement et leurs tissus examinés à la recherche de l'antigène rabique par les techniques de laboratoire appropriées.
- iv. Le traitement après exposition doit être envisagé quand il y a eu contact entre un humain et une chauve-souris, sauf si la personne exposée peut exclure une morsure ou une griffure, ou l'exposition à une muqueuse.

5. Prévention

7.1 Lutte contre la rage des animaux

a. Lutte contre la rage des animaux sauvages ou errants

L'abattage des animaux sauvages ou errants n'a pas résolu le problème de la rage. Les essais de vaccination par voie orale des renards entrepris sur le terrain ont été positifs, et à partir de cette période, la prophylaxie de la rage selvatique s'est orientée vers la vaccination d'animaux sauvages par distribution d'appâts.

Depuis la fin des années 1980, la rage vulpine n'a cessé de reculer en Europe. Cette vaccination est proposée pour les autres animaux sauvages (par exemple les rats laveurs). Pour les chiens errants, la vaccination doit être préférée à l'abattage, au ramassage et à la mise en fourrière. Ainsi, dans les pays en développement (PED) où les chiens vivent dans les villages sous la responsabilité de la communauté, ou vivent à l'état errant dans les villes, il faut sans doute poursuivre l'abattage des animaux errants, mais la solution la plus pratique et la moins onéreuse pourrait être la vaccination par voie orale, comme ceci a fait ses preuves dans la lutte contre la rage des renards [15].

b. Lutte contre la rage des animaux domestiques

Les difficultés de la lutte contre la rage des animaux domestiques sont tout à fait différentes selon que la maladie sévit dans les pays développés ou dans les PED.

Dans les PED, les chiens n'appartiennent pas dans leur majorité à des propriétaires et ne sont pas pour la plupart vaccinés. La vaccination des chiens domestiques protégerait peu à peu les chiens errants, qui sont presque tous issus de la population canine domestique.

Dans les pays développés, la prophylaxie est basée sur la vaccination des chiens qui appartiennent dans la très grande majorité des cas à un propriétaire [15].

c. Mesures de contrôle aux frontières

Les transferts d'animaux domestiques ou sauvages doivent être réglementés. Les mesures de contrôle aux frontières, basées sur un certificat de vaccination des carnivores domestiques, et pour certains pays sur une sérologie antirabique positive, sont appliquées pour le transfert d'un pays européen à un autre, y compris pour la Grande-Bretagne, qui a abandonné la quarantaine de six mois exigée à l'entrée de son territoire des chiens et des chats. L'importation illégale d'animaux sauvages est un danger véritable pour la santé publique humaine et vétérinaire [15].

7.2 Prophylaxie préexposition

a. Schéma de vaccination

Trois doses de vaccin rabique Pasteur (0,5 ml) sont à administrer à J0, J7 et J21 ou J28. Une injection de rappel de vaccin rabique Pasteur (0,5 ml) sera administrée un an après la primo vaccination, avec ensuite un rappel tous les 5 ans.

Plusieurs raisons justifient l'administration d'une vaccination antirabique préventive :

Premièrement, elle simplifie le traitement après exposition en éliminant l'administration des immunoglobulines antirabiques et en faisant diminuer le nombre de doses de vaccin de 4 à 2. Elle n'élimine pas toutefois la consultation médicale devant une exposition significative au virus de la rage.

Deuxièmement, elle protège les personnes qui ne pourraient recevoir un traitement après exposition dans un court délai.

Troisièmement, elle donne une protection aux personnes qui pourraient faire l'objet d'une exposition occulte [62-64,66].

b. Indications

La vaccination antirabique préventive est une vaccination sur indication (**tableau VIII**). Elle vise les personnes qui sont soumises plus fréquemment que la population générale au risque d'être exposé au virus de la rage.

La littérature scientifique mentionne plusieurs groupes pour qui la vaccination préventive est indiquée :

- ❖ Vétérinaires, étudiants vétérinaires, assistants vétérinaires, personnes qui soignent des animaux, marchands d'animaux et personnes engagées dans la lutte contre les épizooties en contact avec des mammifères importés ou des animaux d'origine inconnue.
- ❖ Scientifiques effectuant des recherches sur les chiroptères, protecteurs ou amateurs de chauves-souris et autres personnes ayant, dans l'exercice de leur profession ou pendant leurs loisirs, plus d'un contact physique par année avec des chauves-souris.
- ❖ Travailleurs de laboratoire qui manipulent le virus vivant de la rage.
- ❖ Personnels des laboratoires qui diagnostiquent la rage, des laboratoires de recherche qui fabriquent des vaccins antirabiques et qui sont exposés à un risque élevé.

- ❖ Personnes qui sont en contact avec des animaux (en plus des professions citées plus haut) : gardes-chasse, taxidermistes, ouvriers forestiers, gardes forestiers, chasseurs et personnels d'abattoirs.
- ❖ Personnel médical (soins intensifs ou neurologie) qui, dans des zones où sévit la rage canine, traite des patients suspects de rage ou chez qui l'infection est prouvée.
- ❖ Voyageurs, à savoir :
 - Personnes exposées à un risque individuel important (indépendamment de la durée de séjour dans la zone enzootique), par exemple randonneurs dans des grottes où vivent d'importantes colonies de chauves-souris.
 - Personnes séjournant plus de 4 semaines dans des régions où sévit la rage canine, par exemple, en Asie du sud, en Amérique latine, en Afrique [64-70].
 - Des régions isolées, cyclistes, motocyclistes et chercheurs.

c. Protection

Près de 100% des personnes vaccinées préventivement présentent une séroconversion après la primo-vaccination. Les anticorps neutralisants font leur apparition à partir du 7 à 10 jours. Après quatre doses (immunisation de base plus rappel), on peut mettre en évidence la présence d'anticorps pendant 2 à 10 ans.

La quatrième dose est indispensable si l'on veut garantir une protection durable.

La protection est assurée au-dessus d'un titre d'anticorps de 0.5 UI /ml mesuré par un test de séroneutralisation (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test-RFFIT) [65, 69, 81-83].

III. MATERIEL ET METHODES

1. Cadre et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le service des maladies infectieuses du centre hospitalier universitaire du Point G de Bamako au Mali.

1.1Présentation du CHU Point G

L'hôpital du Point G existe depuis le début du siècle passé (construit entre 1906 et 1913). Il s'est constitué à partir d'un hôpital militaire issu de la période coloniale avec une superficie de 25 hectares et est situé sur une colline surplombant Bamako, nommée Point G. Il est érigé en établissement public à caractère administrative (EPA) doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion par la loi n° 92-023 du 05 octobre 1992. Conformément à la convention hospitalo-universitaire, il change de statut et devient CHU (centre hospitalier universitaire).

Dirigé par un directeur général et assisté d'un directeur général adjoint, le CHU du Point G comprend :

Deux organes de gestion :

- Le conseil d'administration,
- Le comité de direction.

Quatre organes consultatifs :

- La commission médicale d'établissement (CME),
- Le comité technique d'établissement (CTE),
- La commission des soins infirmiers et obstétricaux (CSIO),
- Le comité d'hygiène et de sécurité.

L'organisation générale :

L'organisation générale du CHU du Point G se présente comme suit :

L'administration générale composée de :

- Une direction,
- Une agence comptable,
- Un service d'audit interne,
- Un service biomédical et de référence,
- Un service social hospitalier,
- Un service des ressources humaines,
- Un service financier,
- Une délégation du contrôle financier,
- Un service des soins, d'hygiène et du SIH.
- Les Services de médecine et spécialités médicales composées de :
 - Cardiologie,
 - Hématologie oncologie,
 - Maladies infectieuses,
 - Médecine interne,
 - Médecine légale,
 - Néphrologie,
 - Neurologie,
 - Pneumo-phtisiologie,
 - Psychiatrie,
 - Rhumatologie.
- Les services de chirurgie et spécialités chirurgicales :
 - Anesthésie- réanimation et le bloc opératoire,
 - Chirurgie viscérale,
 - Chirurgie cardio-vasculaire et thoracique,
 - Gynéco-obstétrique,
 - Urologie.
- Les services du plateau technique composé de :
 - Laboratoire de biologie médicale et d'hygiène,

- Imagerie Médicale et le service de médecine nucléaire
- Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques,
- Pharmacie hospitalière.

1.2 Service des maladies infectieuses Service des maladies infectieuses

❖ Structure

Ce service est abrité par un bâtiment à deux niveaux :

- Au rez-de-chaussée, se trouvent 15 salles d'hospitalisation, 2 salles de consultations, une salle pour l'hospitalisation du jour, une salle d'accueil, les bureaux du major, des infirmiers, des médecins en spécialisation, des thésards, des techniciens de surfaces, un hall pour les patients et les accompagnants et une pharmacie. Le service a une capacité d'hospitalisation de 36 lits.
- À l'étage, se situent les bureaux des médecins, y compris celui du chef de service, un secrétariat, une salle des archives, une salle d'unité de recherche et une salle de cours.

❖ Ressources humaines en 2017 :

Elles se répartissent en fonctionnaires, contractuels et personnel d'appui (dans le cadre du Fonds Mondial).

• Les fonctionnaires :

- Un Professeur titulaire des maladies infectieuses et tropicales, chef de service,
- Un Professeur titulaire des maladies infectieuses et tropicales,
- Quatre médecins spécialistes de maladies infectieuses,
- Un médecin généraliste (en formation),
- Deux infirmiers techniciens supérieurs de santé dont le major.

• Contractuels du CHU du Point G :

- Une hôtesse faisant office de secrétaire

- Une aide-soignante
- Quatre techniciens de surface

- **Personnel d'appui :**
 - Deux médecins généralistes
 - Deux infirmières
 - Un opérateur de saisie
 - Un psychologue
 - Un éducateur thérapeutique,
 - Un chauffeur.

En plus de ce personnel il y'a des médecins en spécialisation en Maladies Infectieuses et Tropicales, des thésards et des étudiants stagiaires de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS).

2. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective de 2014 à décembre 2017, et prospective de décembre 2016 à décembre 2017 dans le service de maladies infectieuses du CHU du Point G.

3. Définition opérationnelle

Tout patient qui présentait une agitation et / ou hydrophobie avec notion de morsure de chien.

4. Méthode de collecte des données

Les informations ont été recueillies par nos soins dans l'anonymat. Le risque et les bénéfices encourus par les malades étaient nuls. La diffusion des résultats de cette étude via les moyens appropriés dans les structures de santé et vétérinaires ne seront que bénéfiques pour la population.

Variables étudiées

Il s'agissait :

- **Chez le patient :**
 - Des paramètres socio démographiques : âge, sexe, profession, résidence,
 - Des données vaccinales antirabiques pré et post expositions,
 - Des paramètres cliniques : incubation, mode de transmission, itinéraire thérapeutique, forme clinique, évolution.
- **Chez l'animal en cause :**
 - L'espèce,
 - Le statut vaccinal,
 - Le devenir de l'animal.

5. Population d'étude

Il s'agissait des patients hospitalisés dans le service de Maladies Infectieuses du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2017, soit 4 ans.

✓ Critères d'inclusion

Tous les cas de rage humaine pendant la période de l'étude avec un dossier médical disponible.

✓ Critères de non-inclusion

Les patients hospitalisés dans le service de Maladies Infectieuses pour suspicion de rage dont le dossier médical n'a pas été retrouvé.

6. Saisie et analyse des données

Les données épidémiologiques, cliniques, et thérapeutiques de chaque dossier de patients hospitalisés ont été recueillies sur une fiche individuelle établie à cet effet. La saisie du document a été faite sur le logiciel Microsoft Word 2016.

7. Considérations éthiques

Les informations ont été recueillies par nos soins dans l'anonymat. Le risque et les bénéfices encourus par le malade étaient nuls. La diffusion des résultats de cette étude via les moyens appropriés dans les structures de santé et vétérinaires ne seront que bénéfiques pour la population.

8. Diagramme de GANTT

Période d'activités	Février-mars 2017	Avril-Mai 2017	Juin 2017	Juillet-Aout 2017	Septembre 2017	Janvier 2018
Bibliographie						
Collecte des données						
Rédaction du draft						
Correction						
Correction définitive						
Soutenance						

IV. ETUDE DES CAS

4.1 DESCRIPTION DES CAS

CAS 1

A S âgé de 53 ans cultivateur a été référé au SMI du CHU du point G le 30/03/16 par le CSREF d'Ouéllésebougu situé à 80 km de Bamako, région de Sikasso.

A l'interrogatoire il signale qu'il a été mordu 1 mois plus tôt par un chien pour lequel, il n'a reçu aucune vaccination antirabique post morsure, une notion de dysphagie non sélective de survenue brutale paroxystique accompagnée de bavement pendant le sommeil réveillant le malade.

L'examen physique retrouve des adénopathies axillaires et inguinales bilatérales, des plis cutanés s'effaçant lentement.

Le traitement instauré à l'entrée comprenait l'isolement et la mise sous sédatif :

- Un plan B de réhydratation fut institué.
- Les besoins de base étaient assurés par du Sérum Salé 0.9 et du sérum glucosé 10%.
- La vaccination antirabique post exposition a été débutée le même jour selon le protocole de Zagreb.

Une ponction lombaire et des prélèvements de salives ont été réalisés en vue d'établir le diagnostic de certitude.

La PAF pour la cytologie ainsi que la sérologie VIH ont été demandées.

Résultats d'examens réalisés :

La recherche d'antigène d'ARN viral dans la salive par le RT- q PCR s'est révélée négative

La recherche de l'anticorps antirabiques dans le LCR est revenue négative.

Le patient a été libéré 15 jours après sa guérison.

Cas 2

D K 31 ans, marié, bambara, gardien résidait aussi à Ouéllessebouyou, il a été référé le 30/03/16 par le CSREF de leur commune pour suspicion de rage.

L'interrogatoire révèle qu'il a été mordu par le même chien qu'A S en février 2016 et n'a reçu aucune vaccination antirabique post exposition.

La symptomatologie qui a débuté le 29/03/16 était faite de dyspnée, d'insomnie, de dysphagie aux aliments solides puis liquides.

A l'examen physique, on notait un syndrome de réponse inflammatoire systémique (FC= 100 bpm, FR= 40 cycles/min, T= 38.5°C), une aérophobie, agitation, un emphysème sous cutané du thorax antérieur et de l'hémothorax postérieur droit, des adénopathies axillaires gauches fermes indolores et non fistulisées.

Une goutte épaisse + frottis mince réalisées ont été positifs.

Un traitement de paludisme grave forme neurologique fut instauré à base d'artémether injectable et une antibiothérapie pour sépsis probable à point de départ cutané à base de métronidazole associé à la gentamicine. Il a reçu également du diazépam.

Des prélèvements en vue du diagnostic post mortem ont été réalisés.

La déclaration a été faite aux autorités compétentes et les dispositions ont été pris pour vacciner les personnes contacts.

Résultats des prélèvements :

La recherche d'antigène d'ARN viral dans la salive et sur la biopsie cutanée par le RT- q PCR s'est révélée négative.

La recherche de l'anticorps antirabique dans le LCR était négative.

Le décès est survenu 2 jours après par arrêt cardio-respiratoire.

CAS 3

Il s'agissait K S âgé de 50 ans, divorcé, peuhl, cultivateur résidant à Katibougou situé à 19 km de BAMAKO région de Koulikoro. Il a été mordu au mois de mars 2016 par un chiot errant au niveau du pouce droit.

Un mois plus tard (le 18/04/2017), il a présenté des troubles sensitifs à type de sensation d'hypothermie d'une partie du corps et d'hyperthermie d'une autre partie (de la tête à la ceinture pelvienne, de la ceinture pelvienne aux pieds) qui motivent une consultation dans un centre de santé de leur localité où un traitement antipaludique a été instauré sans succès.

Sous traitement s'adjoint au tableau, des troubles du caractère à type d'agitation, une polypnée, une douleur thoracique, une palpitation et une hydrophobie devant lesquelles l'hypothèse de rage humaine a été évoqué et a motivé le centre de santé à le référer au CHU du Point G où il a été reçu au service de Maladies infectieuses pour prise en charge.

Le diagnostic de rage furieuse a été retenu sur la base d'arguments anamnestiques (morsure par un chien, absence de vaccination antirabique pré et post exposition) et cliniques (agitations, hydrophobie, aérophobie, polypnée, hypertension artérielle). Il a été isolé et mis sous sédatif en perfusion.

La mort survient 06 h de temps environ après l'hospitalisation. Il n'y a pas eu de prélèvements en vue du diagnostic post mortem. La déclaration a été faite aux autorités compétentes et les dispositions ont été pris pour vacciner les personnes contacts.

Les sujets contacts au nombre de 07 dont 04 agents de santé ont été identifié et vacciné par la DRS.

CAS 4

Il s'agissait d'un homme âgé de 60 ans, marié, Minianka, cultivateur résidant dans le cercle de San, région de Ségou. Il a été mordu 12 jours avant l'admission par son chien causant au niveau des 2 membres inférieurs plusieurs plaies profondes de 1 à 2 cm de diamètre. Le 06/09/17, la famille l'ont amené consulter au centre de vaccination antirabique pour morsure de chien plus altération de la conscience. Ces derniers nous le réfèrent pour suspicion de rage.

Ce diagnostic de rage paralytique a été retenu sur la base d'arguments anamnestiques (morsure par un chien, absence de vaccination antirabique pré et post exposition) et cliniques (altération de la conscience, hypersialorrhée, paralysies des 2 membres inférieurs).

Il a été isolé et mis sous sédatif en perfusion, antibiothérapie à base d'Amoxicilline + acide clavulanique.

Le décès survint 11 heures après l'admission.

Il n'y a pas eu de prélèvement en vue du diagnostic post mortem. La déclaration a été faite au niveau de sa région les cas contacts identifiés et vaccinés.

CAS 5

Il s'agissait d'un adolescent de 12 ans, élève, malinké, résidant dans la commune de Siby cercle de Kati région de Koulikoro. Il avait été mordu 2 mois avant par son chiot au niveau du 1/3 inférieur de la jambe gauche (plaie déjà cicatrisée à l'entrée), il présentait des hallucinations visuelles, une anorexie, hydrophobie, hyperesthésie cutanée et une douleur au niveau de la cicatrice, une hypersalivation). Devant ces signes les proches l'ont amené consulter au SAU pédiatrique du CHU Gabriel Touré qui les réfère au SMI du Point G pour suspicion de rage.

Le diagnostic de rage furieuse a été retenu sur la base d'arguments anamnestiques (morsure par un chien, absence de vaccination antirabique pré et post exposition) et cliniques (hallucinations, hyperesthésie cutanée, hydrophobie, agressivité).

La patiente a été isolée et mise sous sédatif en perfusion. Le décès survint le 14/09/2017 dans un contexte d'altération de la conscience. Il n'y a pas eu de prélèvement en vue du diagnostic post mortem.

La déclaration a été faite 09 sujets contacts ont été identifiés tous vaccinés.

CAS 6

Admis au SMI pour agitation psychomotrice plus hypersialorrhée le 23/10/16, monsieur YT âgé de 38 ans, marié, bambara résidait à Diamadougou région de Sikasso.

Le début de la symptomatologie remontait au 20/10/16 marqué par une douleur à type de picotement et de fourmillements diffus au niveau des membres inférieurs, une douleur abdominale diffuse devant lesquelles il consulte au service des grandes endémies ; où il signale une notion de morsure par un chiot. Il avait été aussitôt mis sous protocole de vaccination antirabique (ESSEN) et reçut la 1^{ère} dose le 20/10/16.

Quand il était passé le 23/10/16 au service des grandes endémies pour recevoir la 2^{ème} dose, il présentait une hypersialorrhée et tenait des propos incohérents d'où sa référence dans notre service pour la continuité de la prise en charge.

Le diagnostic de rage furieuse a été retenu devant les données cliniques (propos incohérents, l'agitation psychomotrice, hypersialorrhée, la notion de morsure de chien, la douleur diffuse à type de picotements et fourmillements au niveau des membres inférieurs).

Il a été mis en isolement, sédation à base de largactil 25mg, diazépam. Les besoins de base étaient assurés par le sérum glucosé et le sérum salé.

Le décès survint le 25/10/17 à 19 h dans un contexte d'agitation psychomotrice.

Il n'y a pas eu de prélèvement en vue du diagnostic post mortem. La déclaration a été faite aux autorités compétentes et les dispositions ont été pris pour vacciner les personnes contacts.

CAS 7

Il s'agissait d'un adolescent D K 16 ans malinké élève en 8^{ème} année fondamentale résidant à Kamanfra cercle de Kati.

Il avait été adressé le 21/07/16 par l'hôpital Gavardo de Sébénikoro pour suspicion de rage. Mordu 3 mois avant l'hospitalisation par un chien au niveau de la main gauche, morsure qui avait motivé une consultation dans le CSCCom de leur localité où il avait reçu une dose de VAT, un pansement de la plaie.

A l'entrée il présentait une symptomatologie qui évoluait depuis 3 jours environ à partir de sa date d'hospitalisation qui était faite d'une hydrophobie, agitation, douleur au niveau de la poitrine devant lesquelles les parents l'ont amené consulte dans un autre CSCCom où un traitement de paludisme fut réalisé sans succès.

Face à l'aggravation du tableau il a été référé à l'hôpital Gavardo de Bamako où une échographie abdominale avait été réalisée.

L'échographiste devant la notion de morsure et la symptomatologie attire l'attention du médecin de l'hôpital Gavardo sur la rage qui nous le réfère pour prise en charge.

Ce diagnostic a été retenu devant les éléments cliniques (hydrophobie, agitation, douleur abdominale, notion de morsure de chien).

Le patient a été mis en isolement, et recevait du valium, des antalgiques, et des solutés de base. La mort survint après 13 jours d'hospitalisation suite à plusieurs

épisodes de détresse respiratoires. Il n'y a pas eu de prélèvement en vue du diagnostic post mortem. La déclaration a été faite aux autorités compétentes et les dispositions ont été prises pour vacciner les personnes contacts.

Cas 8

Il s'agissait d'un enfant, B K âgé de 8 ans, bambara, élève. Il résidait à Bamako. Il avait été référé le 31/07/16 par le CS Réf de la commune I pour suspicion de rage.

La symptomatologie remontait au 30/07/16 marquée par une asthénie, douleur abdominale, hydrophobie, dyspnée d'effort qui avaient motivé une consultation au centre de santé communautaire de Djélibougou où il a reçu un traitement antipaludique par voie parentérale sans succès.

Il a été référé devant ce tableau clinique au CS Réf de la commune I où l'hypothèse de rage furieuse fut évoquée devant les signes cliniques et l'anamnèse qui retrouve une notion de morsure de chien déjà cicatrisée au niveau des mains et sans notion de vaccination.

Ce diagnostic a été retenu sur la base des éléments cliniques et anamnestiques.

Il a été mis en isolement, sédatif à base de diazépam et perfusé par de soluté.

Il décède le lendemain des suites de détresse respiratoire. Il n'y a pas eu de prélèvement en vue du diagnostic post mortem. La déclaration a été faite aux autorités compétentes et les dispositions ont été pris pour vacciner les personnes contacts.

Cas 9

Il s'agissait d'un enfant de 8 ans, M M élève bambara résidant à Daoudabougou. Il a été référé le 11/08/16 par le service de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE pour notion de morsure de chien.

Les symptômes avaient débuté le 10/08/16 faite d'une dysphagie aux aliments liquides pour laquelle il a été traité selon les parents pour rhinopharyngite à base d'injection IM et IV sans succès et par des produits non spécifiés.

Devant la survenue d'hallucination, hyperesthésie cutanée, aérophobie, tuméfaction de la lèvre inférieure, ils consultent au CSRéf de la commune V qui les réfèrent au service de pédiatrie CHU du Gabriel Touré qui adresse à son tour l'enfant au SMI du point G pour suspicion de rage et manque de place.

IL a été isolé et mis sous sédatif en perfusion. Le décès survint après 07 jours d'hospitalisation. Il n'y a pas eu de prélèvement en vue du diagnostic post mortem. La déclaration a été faite.

CAS 10

B C, élève à Mamaribougou, bambara a été adressé le 18/12/15 par le centre de santé communautaire de leur localité pour confusion mentale, hydrophobie, anorexie.

L'histoire relève que B C avec son ami jouant avec un chien se sont fait mordre par ce dernier causant chez lui une plaie au niveau de la face antérieure de l'avant-bras droit pour laquelle il a reçu un traitement traditionnel. L'ami a été amené par ses parents au niveau du centre rabique ou il a été vacciné.

Deux jours après s'installe chez lui un tableau d'agitation, confusion, hydrophobie, dysphagie aux aliments liquides qui motivent les parents à l'amener en consultation dans leur CSCom qui le réfère pour les mêmes motifs au SMI du point G.

Au SMI le diagnostic de rage furieuse a été posé ; il a été isolé et mis sous sédatif en perfusion.

Le décès survint 05 jours après dans un tableau de détresse respiratoire.

Cas 11

IL s'agissait d'un homme âgé de 25 ans A G, cultivateur résidant à Nadosso dans le cercle de Koutiala région de Sikasso. Il a été mordu par son chien au niveau de la main droite 28 jours avant son admission au SMI lorsqu'il lui apportait à manger. Après la morsure, il avait suivi un traitement traditionnel et l'animal abattu.

A la date du 20/10/2015, il consulte à nouveau leur centre de santé pour vertiges, dysphagie aux aliments liquides, froideur des extrémités, hyper-esthésie cutanée où il a reçu des traitements non spécifiés et a été référé au CSRéf de Koutiala puis au service de Maladies Infectieuses du CHU du Point G où le diagnostic de rage furieuse a été retenu sur la base d'arguments anamnestiques (morsure par un chien, absence de vaccination antirabique pré et post exposition) et cliniques (agitation, hydrophobie, dysphagie, hyper-esthésie cutané). Il a été isolé et mis sous sédatif en perfusion. Le patient s'évade après 05 jours d'hospitalisation du service ; nous n'avons pas eu de suite à sa pathologie, Il n'y a pas eu de prélèvement en vue du diagnostic post mortem. La déclaration a été faite ; 1 sujet contact a été identifié puis vacciné.

CAS 12

Il s'agissait d'un garçon âgé de 8 ans, non scolarisé résidant à Djélibougou. IL a été mordu par un chien au niveau du mollet droit le 02/01/2015.

Immédiatement les parents l'amènent consulter au CSRéf de la commune V où il a reçu comme traitement de la sérovaccination antitétanique et le pansement de la plaie ; une fiche leur a été remise pour consultation au centre de prévention des grandes endémies ; consultation non honorée par les parents devant l'évolution favorable de la plaie.

Sept jours plus tard (09/02/15), les parents consultaient dans un cabinet médical pour douleur abdominale, soif intense, hydrophobie qui nous l'adresse pour prise en charge

Le diagnostic de rage furieuse a été retenu sur la base des éléments anamnestiques (morsure par un chien, absence de vaccination antirabique pré et post exposition) et cliniques (hydrophobie). Il a été isolé et mis sous sédatif en perfusion. Le décès survint après 24 heures d'hospitalisation. Il n'y a pas eu de prélèvement en vue du diagnostic post mortem. La déclaration a été faite aux autorités compétentes.

Cas 13

Il s'agissait également d'un garçon de 10 ans, jardinier, résidant à Tièfala à Sirakoroni. Il a été adressé le 30/11/15 par le centre de santé de Banankoro pour morsure de chien.

Il a été mordu 1 mois avant par un chien errant au niveau du 1/3 moyen de l'avant-bras gauche. Il fut dépêché le même jour dans le centre de santé de Tièfala où il avait reçu un traitement non spécifié.

Le 29/11/15 il présentait une hydrophobie + détresse respiratoire avec dysphagie devant lesquels il consulte à nouveau au centre de santé de Tièfala qui nous le réfère pour prise en charge. Le diagnostic de rage furieuse a été retenu sur la base d'arguments anamnestiques (morsure par un chien, absence de vaccination antirabique pré et post exposition) et cliniques (Hydrophobie, dysphagie, détresse respiratoire, douleur thoracique).

Il a été isolé et mis sous sédatif en perfusion.

Le décès survint après 24 heures d'hospitalisation. Il n'y a pas eu de prélèvements en vue du diagnostic post mortem. La déclaration a été faite aux autorités compétentes et 9 sujets contacts ont été identifiés et vaccinés.

4.2 Analyse des observations

Tableau III : Agression /Chien

Paramètres	Effectifs	Pourcentage
Circonstances		
Agression	12	92.3
Jeux	01	7.7
Statut vaccinal du chien		
Correct	00	00
Incorrect	03	23.1
Inconnu	10	76.9
Devenir du chien		
Vivant	00	00
Mort (abattu)	05	38.5
Perdu de vue	08	61.5

Dans notre étude, l'agression était la circonstance de morsure la plus représentée avec 92.3 % des cas.

La majorité des chiens avait un statut vaccinal inconnu, soit 76.9% et plus de la moitié des chiens était perdus de vue soit 61.5 %.

Tableau IV : Données socio-démographiques.

Paramètres	Effectifs	Pourcentage
Sexes		
Masculin	13	100
Féminin	00	00
Agés		
05 - 30 ans	08	61.5
31 - 55 ans	04	30.8
56 - 80 ans	01	7.7
Résidences		
Bamako	05	38.5
Autres	08	61.5
Professions		
Elève	07	53.8
Cultivateur	05	38.5
Gardien	01	7.7

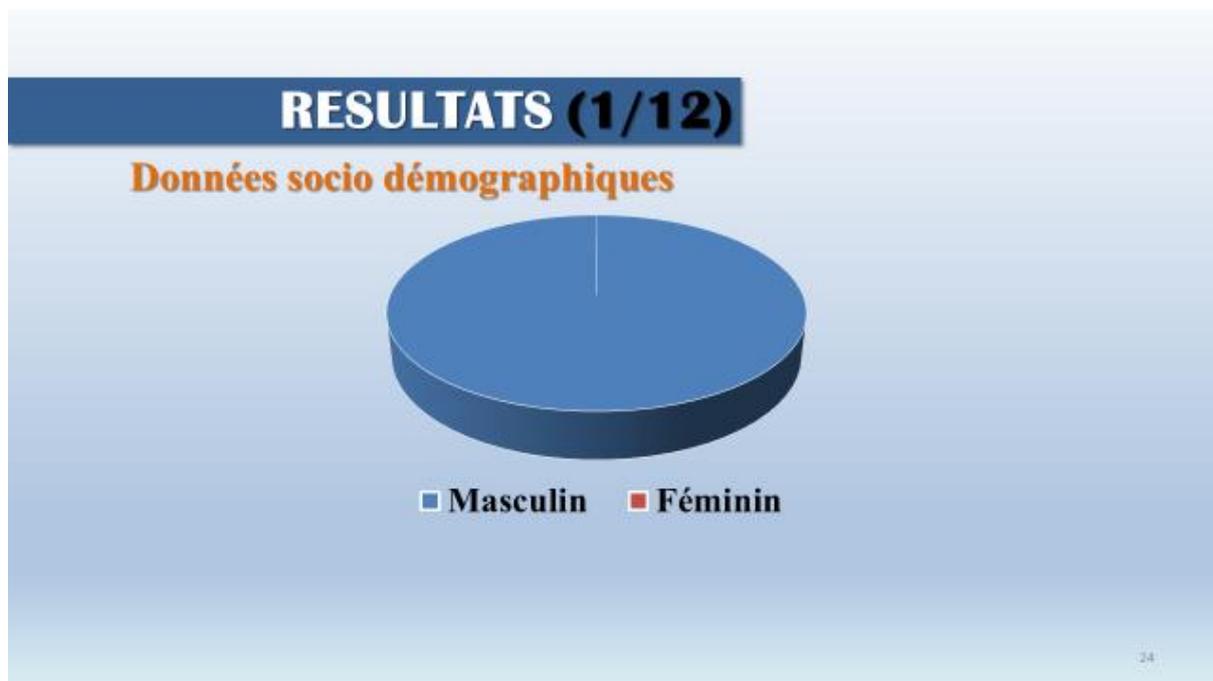


Figure 17 : répartition selon le sexe

Le sexe masculin était représenté dans 100% des cas.

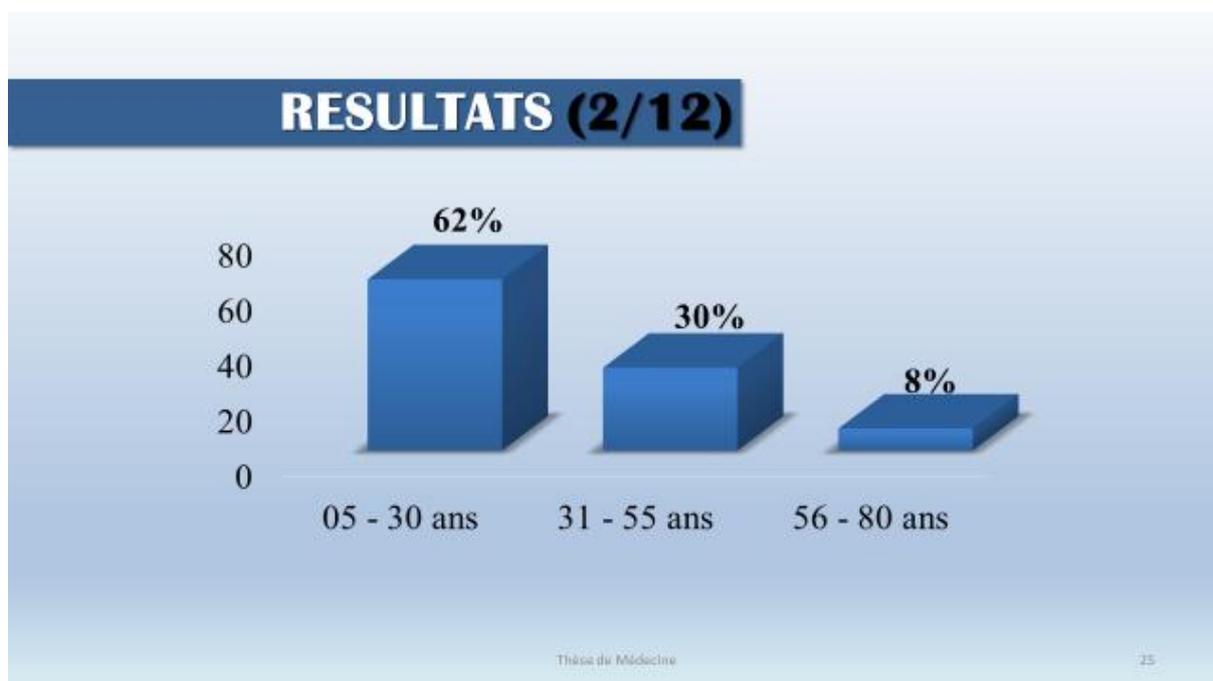


Figure 18 : répartition selon l'âge

La tranche d'âge [05-30] ans était la plus touchée avec 61.5%.

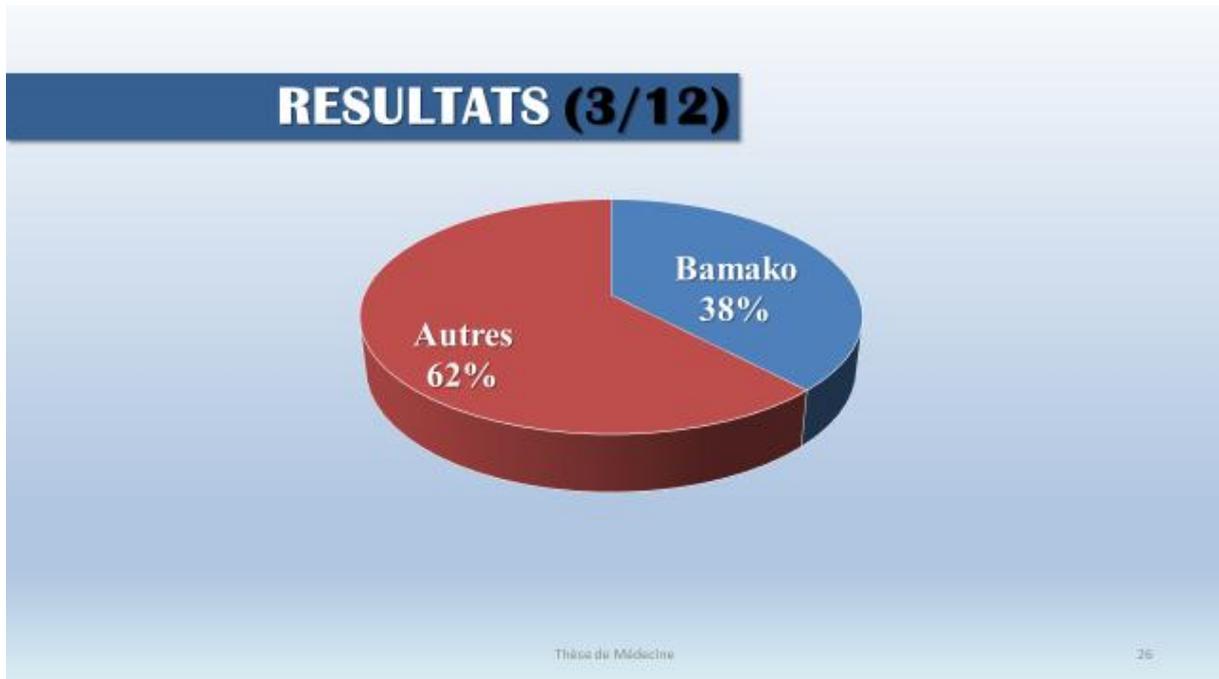


Figure 19 : Répartition selon la résidence

La plupart des patients résidaient hors de Bamako soit 61.5 %.

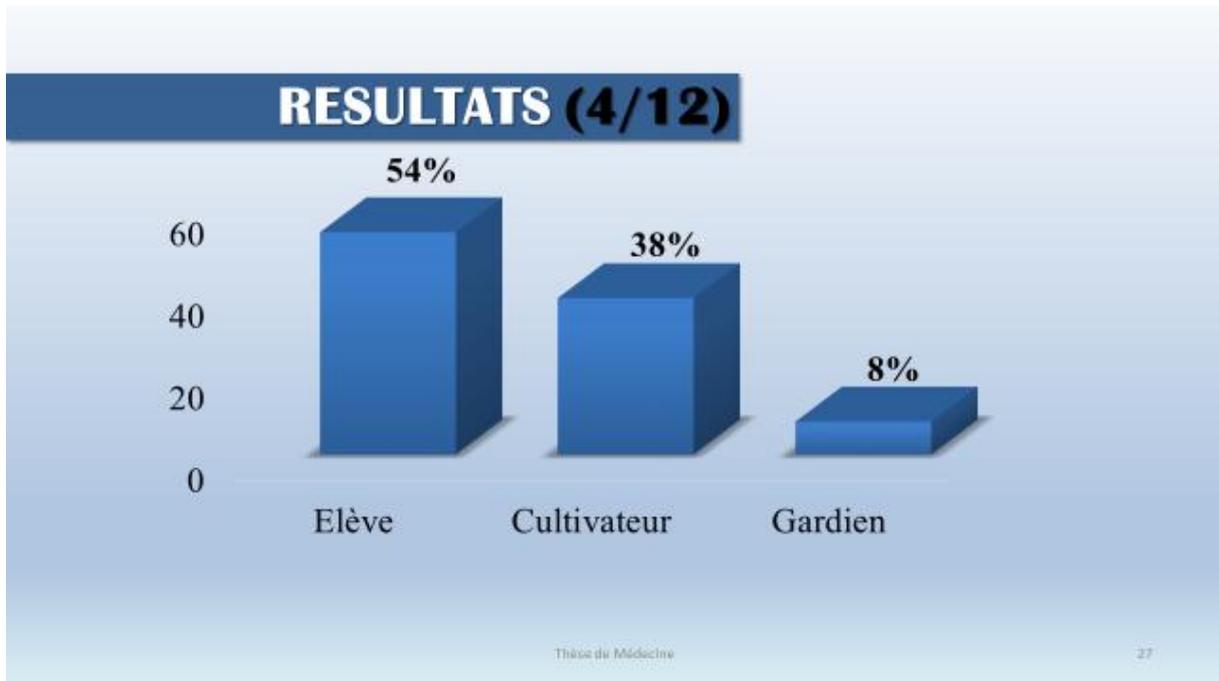


Figure 20 : Répartition selon la profession

Les élèves et les cultivateurs représentaient respectivement 53.8 %, 38.5 %.

Tableau V : Diagnostic clinique et paraclinique.

Paramètres	Effectifs	Pourcentage
Type d'exposition		
Morsure	13	100
Siège		
Membres supérieurs	08	61.5
Membres inférieurs	04	30.8
Tête	01	7.7
Animal mordeur		
Chien	13	100
Signes cliniques		
Hydrophobie	08	61.5
Signes neurovégétatifs	05	38.5
Douleur	05	38.5
Dysphagie	04	30.8
Agitation	03	23.1
Hypersialorrhée	03	23.1
Trouble de la sensibilité	03	23.1
Aérophobie	01	7.7
Autres	05	38.5



Figure 21 : Répartition selon le type d'exposition

La morsure était le seul type d'exposition, soit 100 % des cas.

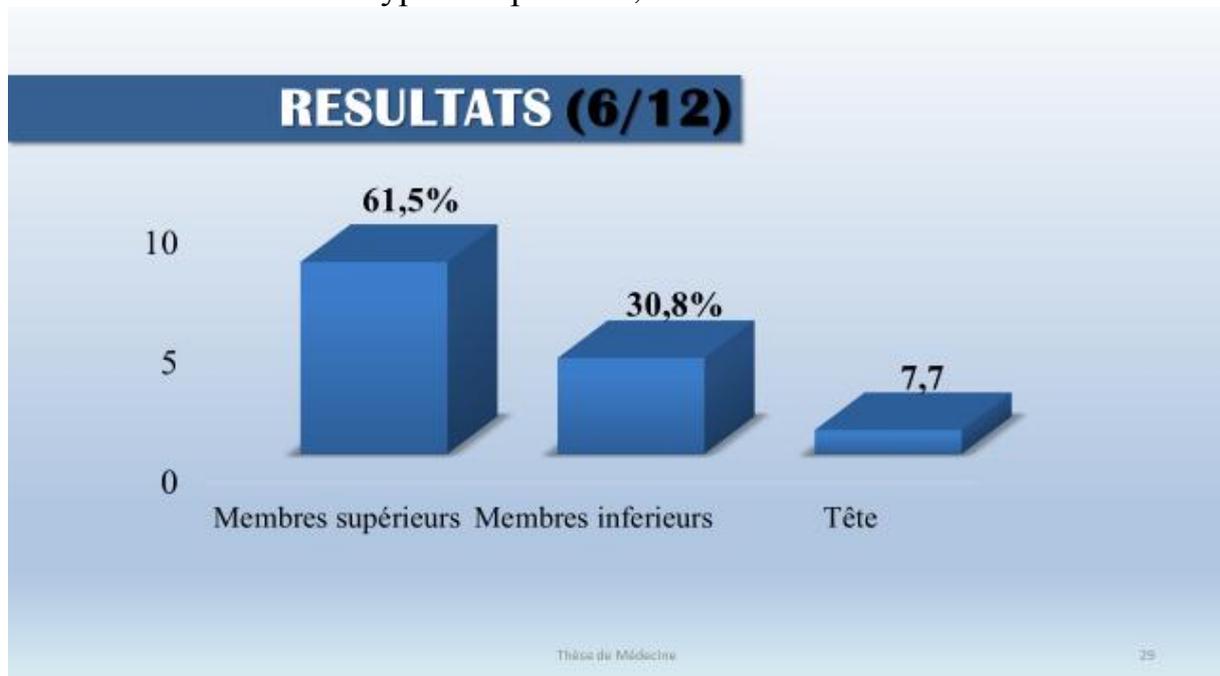


Figure 22 : Répartition selon le siège

Les membres supérieurs étaient les plus atteints avec 61.5 %.

L'hydrophobie était présente dans 61.5 %, suivit de la douleur et des signes neurovégétatifs à proportion égale, soit 38.5 %.

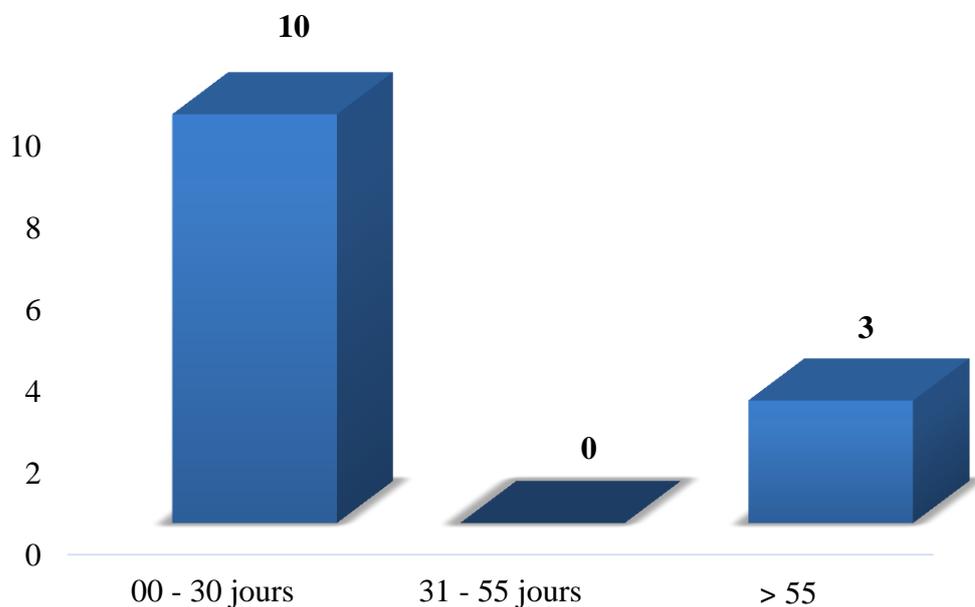


Figure 23 : délai d'incubation

Le délai d'incubation ≤ 30 jours était retrouvé dans 76.9 %.

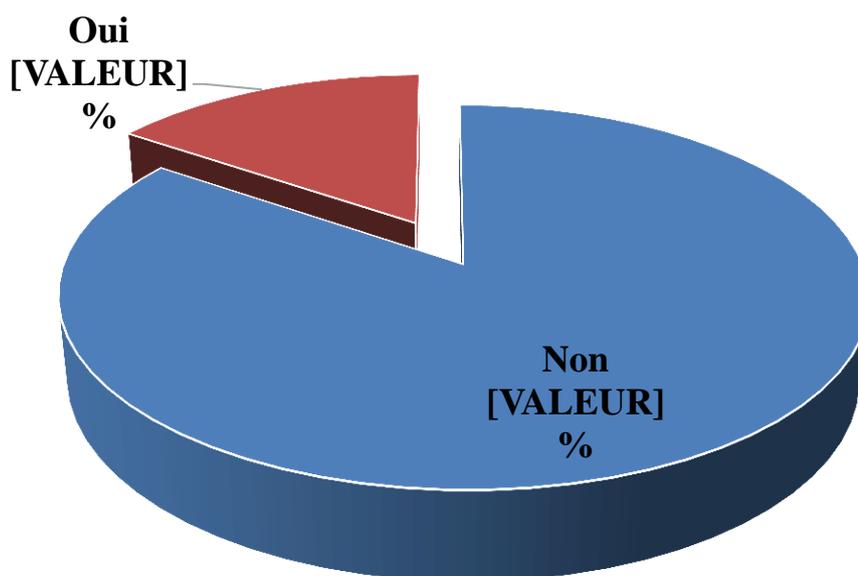


Figure 24 : Diagnostic de certitude

Le diagnostic n'était pas certifié dans 84.6 % des cas.

Tableau VI : Prise en charge post exposition et évolution

Paramètres	Effectifs	Pourcentage
Consultation dans un centre de santé		
immédiatement		
Oui	02	15.4
Non	11	84.6
Prophylaxie post Exposition		
Oui	00	00
Non	13	100
Temps entre 1^{er} symptômes et décès		
00 - 05 jours	08	61.5
06 – 10 jours	03	23.1
≥ 11 jours	01	7.7
Décès		
Oui	11	84.6
Non	01	7.7
Inconnu	01	7.7

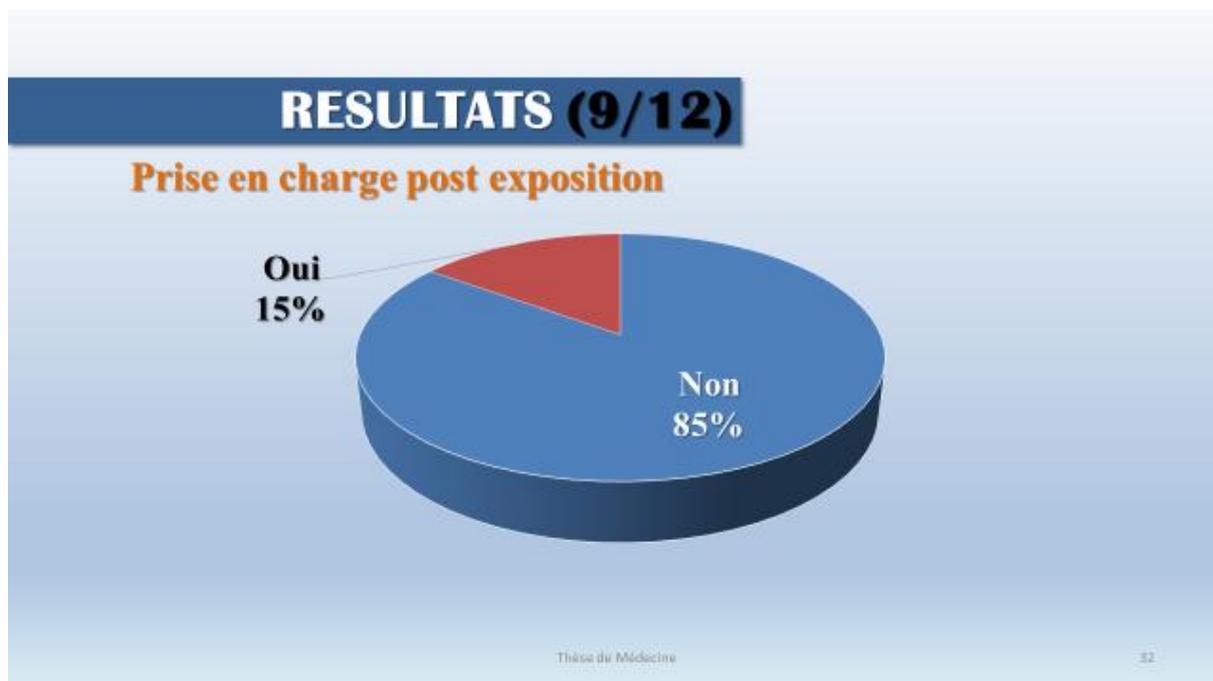


Figure 25 : Répartition selon la consultation dans un centre de santé immédiatement

Dans notre série, la plupart des patients ont consulté tardivement dans un centre de santé, soit 84.6 %.

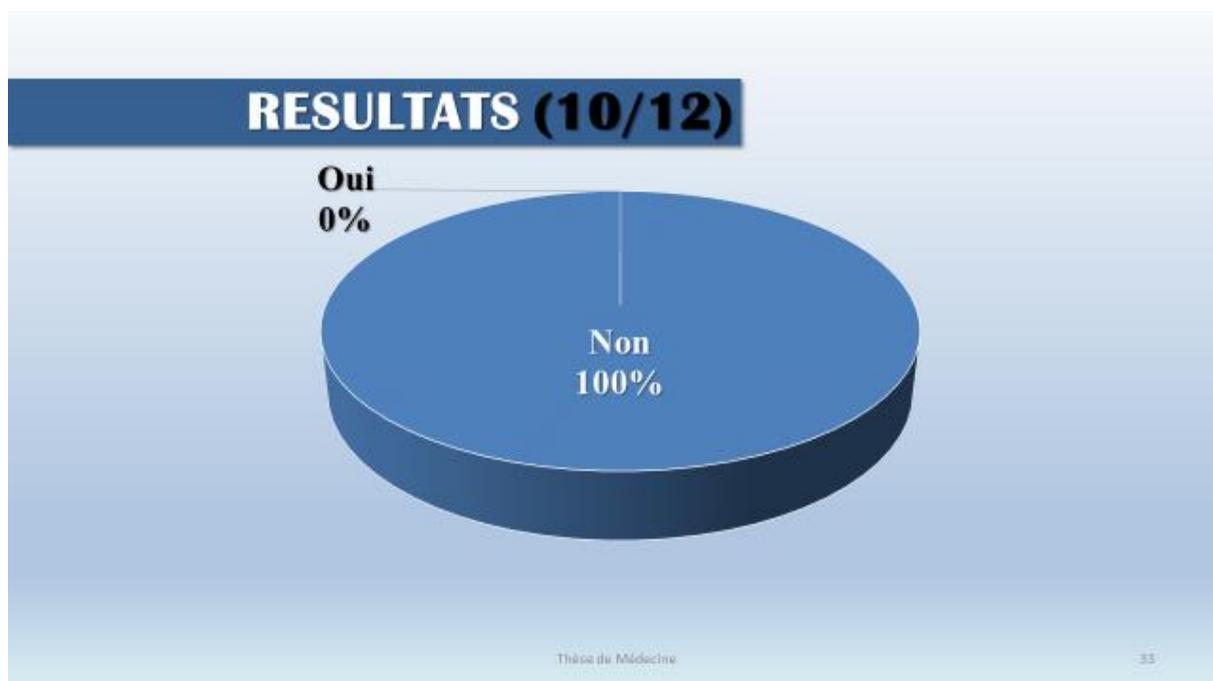


Figure 26 : Répartition selon la prophylaxie post exposition

Aucun de nos patients n'avait réalisé une prophylaxie post exposition.

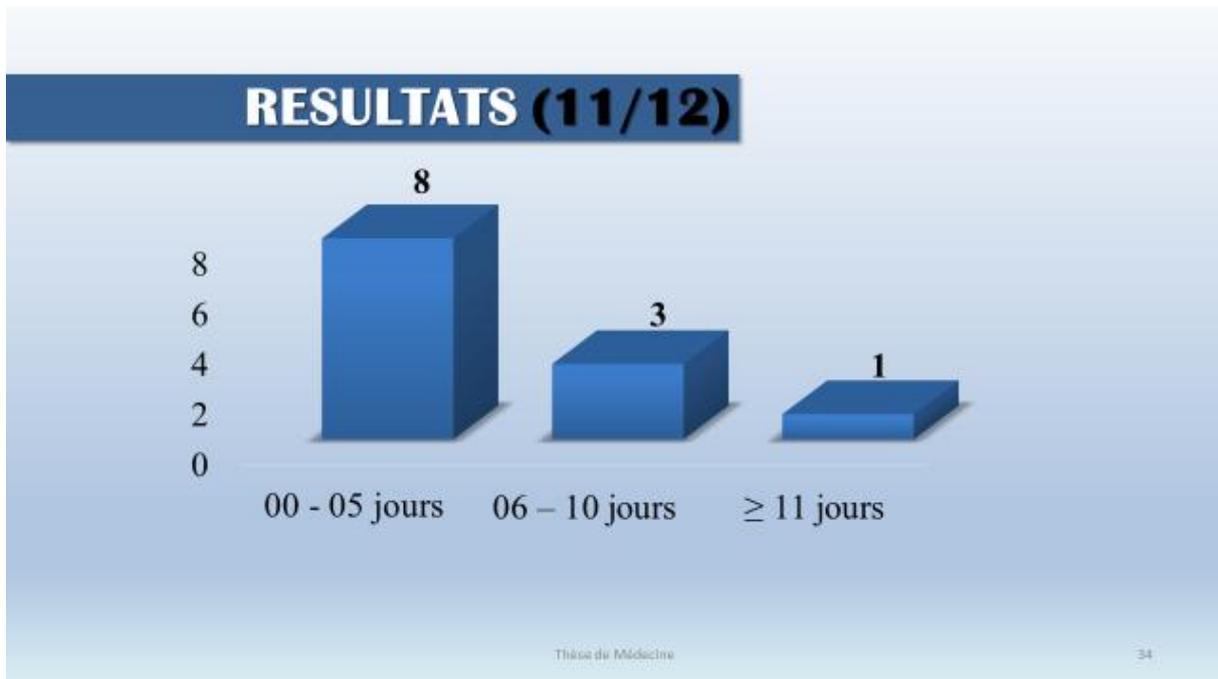


Figure 27 : Répartition selon le temps entre 1^{er} symptôme et décès

Le décès était constaté au maximum 5 jours après l'apparition des premiers signes, soit 61.5 % des cas.



Figure 28 : Répartition selon l'évolution

Le décès était survenu dans 84.6 % des cas.

V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

La circulation dans la population canine d'Afrique de l'Ouest de *Rhabdovirus Africa 1b*, jusque-là absent dans cette région, vient alourdir le fardeau de la rage sous nos tropiques [75].

Au vue des données épidémiologiques, la rage apparait ainsi comme la conséquence de l'ignorance, de la négligence, comme l'illustrent assez bien nos observations. En effet, à la différence d'autres séries africaines où la plupart des cas sont des enfants, la présente enquête rapporte 6/13 adultes, ceux-là étant pourtant censés savoir à la différence des enfants que toute morsure par un chien errant expose au risque de rage et impose par conséquent une vaccination de la victime.

La rage demeure un réel problème de santé publique alors qu'elle est évitable à 100 % par une vaccination efficace.

Sa létalité est de 100 % [69], alors que cette virose a une longue durée d'incubation (environ 60 jours) et est pourtant évitable.

Il est donc difficilement convenable que cette pathologie puisse continuer à tuer de nombreux êtres humains dans notre pays.

Dans notre étude, les patients de moins de 20 ans représentaient 61.5 %.

Nos résultats sont en cohérence avec ceux de Tiembré I et al en Côte d'Ivoire [70], d'Ousmane Koné au Mali [74] qui rapportent que les enfants sont les plus touchés soit 85.7 % ; discordant avec ceux de Tchana Yannick au Mali qui avait retrouvé dans ses études 80 % d'adultes [69].

Nous expliquons cette discordance par le fait que les études se sont réalisées sur des durées avec une différence assez significative. En effet notre étude a été réalisée sur 4 ans tandis que la leur s'est déroulée sur 1 année.

Le sexe masculin représente 100 % de nos cas. Dao S dans son étude au Mali, a trouvé que 66% des patients étaient de sexe masculin [68].

Nos résultats ne s'accordent pas à ceux de l'Institut Pasteur en France qui dans une étude réalisée en 2003 trouve 55% d'homme contre 44% de femme et 1% pour qui le sexe n'était pas précisé.

Les cultivateurs représentent 38.5%.

Dans 38.5 % des cas, nos patients résident à Bamako.

Ces résultats sont proches à ceux de Tchana Yannick au Mali où les cultivateurs représentent 40 %.

Seulement 15.4 % de nos patients ont eu à consulter dans une structure après la morsure mais n'auraient reçu aucune prophylaxie post exposition.

Ceux-ci confirment la mauvaise connaissance de la population et des agents de santé sur cette pathologie.

Diop SA et al au Sénégal [72] rapportent que 78 % de leurs patients n'ont pas consulté de structures sanitaires.

Tiembré I et al en Côte d'Ivoire [70] rapportent que la demande de soins après exposition était faible soit 20 %.

Le chien est pour tous nos cas le vecteur de la transmission.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de Tchana yannick au Mali qui rapporte que le vecteur était 100 % le chien. La littérature vient soutenir ceci en rapportant que le chien est le principal vecteur en Afrique, en Asie et en Amérique latine [77-81].

Les membres supérieurs sont les plus touchés dans notre étude.

Les membres supérieurs sont le plus fréquemment touchés parce qu'ils sont généralement mis en avant par les victimes pour se protéger lors de l'agression par l'animal [83].

D'autres études et pour les mêmes raisons attestent que ce sont les membres inférieurs qui sont les plus touchés (55 %) suivis des mains (33 %) puis du thorax (5 %).

Quoi qu'il en soit, la morsure qui occasionne la rage est d'autant plus dangereuse qu'elle est étendue ou profonde et qu'elle siège dans les zones richement innervées.

De ce fait en dehors des morsures ou des griffures au visage, la durée de l'incubation n'est pas corrélée au siège des lésions mais plutôt à l'importance des blessures et à l'atteinte des terminaisons nerveuses.

Il est difficile pour nous d'apprécier l'importance des plaies pour tous nos patients puisqu'elles étaient pour la plupart déjà cicatrisées.

Cependant un de nos patients présentait encore des lésions fraîches datant de deux semaines avant son arrivé au SMI. Ces lésions siègent au niveau des 2 membres inférieurs dont les gros diamètres sont de 2 cm environ sur 1cm de large nécrosées sales.

L'incubation est variable, en moyenne 36 jours avec des valeurs extrêmes de 04 jours et de 3 mois.

Nos résultats sont superposables à ceux de Tchana yannick au Mali qui trouve que la période d'incubation varie de 1 mois à 2 mois.

La symptomatologie clinique est représentée par la forme furieuse à 92.3 %.

Dao S au Mali estime sa fréquence à 92.3%.

L'hydrophobie demeure le signe pathognomonique et le plus constat de la rage humaine. Elle est présentée chez 61.5% de nos patients.

L'hydrophobie est retrouvée cependant dans une étude réalisée au Mali par Dao à 92.3% ce qui avait permis d'établir le diagnostic.

Le traitement reçu par les patients de notre étude ne présentait aucune particularité. Ce traitement symptomatique était à visé palliative : hospitalisation avec isolement, réhydratation, sédatifs, antalgiques.

Cette prise en charge se heurte souvent à des réticences des personnels de soins qui ont peur d'être agressés par les malades agités ; bien que décrit dans la littérature le risque de contamination humaine n'existe pas en dehors du seul cas de greffe de cornée.

Le personnel généralement non vacciné contre la rage redoute les morsures par les malades dont la salive contient le virus rabique.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 03 jours avec des extrêmes de 0 - 18 jours, en cohérence avec les études de Yannick Tchana au Mali qui retrouvé une durée moyenne de 3 jours.

Ces résultats sont similaires avec les valeurs retrouvées par Diop SA [71] qui trouvé dans ses études une durée médiane de 2 jours avec des extrêmes de 0 à 15 jours.

Le délai médian entre les premiers signes et le décès est de 4 jours avec des extrêmes de 0-18 jours.

Nos résultats sont bien en cohérence avec ceux de Tiembre I [71] où le délai médian entre l'apparition des premiers signes et le décès est de 4 jours avec des extrêmes de 01 à 10 jours.

Le décès est observé chez 84.6 % de nos cas.

VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

La rage humaine est encore endémique dans les pays à ressources limitées et demeure une maladie de l'ignorance puisqu'évitable par la vaccination pré ou post exposition. Les chiens errants constituent le principal vecteur. Cette pathologie concerne toutes les tranches d'âge.

La prophylaxie post exposition est insuffisamment réalisée, en raison de son coût élevé et de la faible sensibilisation de la population exposée.

La persistante de la rage dans notre pays signale un problème réel dans le système de prévention des maladies, il est donc impératif de procéder à une réorganisation de ce système en vue d'une éradication définitive de la maladie.

Recommandations

A la lumière de tout ce qui précède, malgré les techniques de pointe de diagnostic de la rage, malgré la grande avancé de la science, malgré des vaccins immunogènes le problème de la rage reste entier sur notre territoire, nous formulons les recommandations suivantes :

➤ **Aux populations**

- Vacciner correctement les animaux de compagnie,
- Eduquer les enfants à éviter de s'approcher des animaux errants,
- Consulter une structure sanitaire en cas d'agression,
- Éviter la divagation des animaux,
- Se faire vacciner correctement.

➤ **Aux autorités sanitaires**

- Financer et rendre disponible les vaccins antirabiques pour tous les sujets exposés,
- Renforcer les capacités du comité scientifique (médecine et vétérinaire) pour le diagnostic,
- Réviser le programme national de lutte contre la rage pour mieux élaborer des stratégies de prévention et de lutte,
- Systématiser la vaccination chez tous les agents de santé,
- Informer permanemment les citoyens sur la gravité de la rage, les mesures de préventions et prophylactique et sur les mesures d'urgence en cas d'exposition,
- Rendre obligatoire la vaccination des animaux domestiques,
- Former les agents de santé,
- Informer les enfants en âge préscolaire et scolaire sur les risques liés aux chiens errants.

➤ **Aux services vétérinaires**

- Donner des informations régulières aux autorités sur la situation de la rage,
- Vacciner les animaux domestiques.

➤ **Aux professionnels de santé**

- Collaborer avec le personnel vétérinaire,
- Mettre en place un système d'information des dossiers facilitant leur exploitation.

VII. REFERENCES

1. **Valle JD.** Consultation antirabique au CHU de Nancy [thèse]. Médecine : Nancy ; Décembre 2005.
2. **Theodorides J.** Histoire de la rage : Cave canem. Paris : Masson, 1986, 289 p.
3. **Aubry P, Gauzère BA.** Rage. Méd Trop. 2016 ;(6) :1-6.
4. **Rirabé N.** Contribution à l'étude de l'épidémiologie de la rage au Sénégal : cas de la région de FATICK au cours de la période 1998 à 2007 [thèse].
5. **Traoré A, Evelyne PM, Stephanie M, Melanie B, Kassim S,** et al. Molecular Characterization of canine Rabies Virus ,Mali ,2006-2013, Rev Emerg Infect Dis .2016 (5) 22.
6. **Adbdi MA.** Aspect épidémiologique de la rage humaine dans le district de Bamako de 2000 à 2003 [thèse].
7. **Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte CJ, Baer GM, Gregg MB.** Recovery from rabies. A case report. Ann Intern Med. 1972; 76:931-42.
8. Recovery of a patient from clinical rabies—California, 2011. Weekly. february 3, 2012 ; 61 (04): 61-5.
9. **Willoughby Jr RE, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ,** et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med 2005; 352(24): 2508–14.
10. **Dachon L, Bourhy H.** Le diagnostic de la rage. Rev Fr Lab, mars 2011 ;39 (430) :33.

11. **Ribadeau Dumas F, Dacheux L, Goudal M, Bourhy H.** La rage. Encycl Med Chir, Maladies infectieuses 2010 ; 8-065-C-10.
12. **Bevilacqua S, Rabaud C, May T.** Rage. Encyl Med Chir, Médecine ; 2004.
13. **Rotivel Y, Goudal M.** Rage. Encycl Med Chir, Pédiatrie-Maladies Infectieuses, 2007.
14. **Borrel TH.** Les virus : diversités et organisation du monde viral. Paris ; Nathan, 1996.
15. **Aubry P, Rotivel P.** Rage. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 2001.
16. **Ep Boussof BL.** [thèse] Médecine : Alger ; 2013-2014.
17. **Albertini A.** Étude structurale de la nucléoprotéine du virus de la rage. [Thèse]. Biologie structurale et Nanobiologie : Grenoble ; Décembre 2006.
18. **Terrien E.** Implication de la kinase MAST2 et de la phosphatase PTEN dans la survie neuronale induite par la glycoprotéine du virus de la rage [Thèse] : Doctorat ; l'Université Pierre et Marie Curie; 21 Juin 2012.
19. **Tordo N, Rotivel Y.** La rage : émergences et réémergences. Bulletin de l'AAEIP 2004; 178: 5-13.
20. **Badrane H, Bahloul C, Perrin P, Tordo N.** Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. J Virol. 2001; 75(7):3268-76.

21. **Botvinkin AD, Poleschuk EM, Kuzmin IV, Borisova TI, Gazaryan SV, Yager P, et al.** Novel lyssaviruses isolated from bats in Russia. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(12):1623-5.
22. **Lumlertdacha B, Boongird K, Wanghongsa S, Wacharapluesadee S, Chanhom L, Khawplod P, et al.** Survey for bat lyssaviruses, Thailand. *Emerg Infect Dis.* 2005 Feb; 11(2): 232–6.
23. **Tordo N, Ceccaldi P-E, Gaudin Y, Wandeler AI.** Rhabdoviruses: Rabies. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Virology Vol 2.* London : Edward Arnold , 2005.
24. **Anonyme.** Rage [en ligne] consulté le [18/07/2010]; disponible à l'URL : <http://www.free.fr/cours/-htm-69k>
25. **Geffray L.** Infections à *Pasteurella, Yersinia, Francisella*. *Encycl Prat Méd,* 1999.
26. **Djareddir A, Nadjem H.** Contribution à l'étude de la rage animale [mémoire de docteur vétérinaire]. 2006 Département des Sciences Vétérinaires d'El-Khroub n° :07-031.
27. **Mhacer N.** Analyse épidémiologique des cas de rage humaine diagnostiqués au Maroc [Thèse]. Pharmacie : Rabat ; 2006.
28. **Barge A, Gaudin Y, Coulon P, Ruigrok RW.** Vesicular stomatitis virus M protein may be inside the ribonucleocapsid coil. *J Virol.* 1993 ; 67(12) :7246-53.
29. **Mrassili Y,** Epidémiologie de la rage humaine au Maroc. [Thèse].
30. **Kabouia R.** La rage. [Cours des maladies infectieuses] : des sciences vétérinaires, EL- Khroub. 2007. 10p

31. **Mammette A.** Virologie médicale, 13eme édition, Lille : Crouan et Roques 1989.
32. **Centre national de la recherche scientifique**, 2007 Rage. < En ligne > Accès Internet: <http://ethnique.ipbs.fr/sdv/rage.pdf> (Page consultée le 25/10/2007)
33. **Bendib K, Makhlouf M.** Contribution à l'étude de la rage. Mém doct vét, Constantine, 2006.
34. **Benhamiche B.** Etat actuel de la rage en Algérie, Déductions prophylactiques. [Thèse].
35. **Micond M.** Maladie infectieuse, impact internat en 22 questions. Editorial du Pr Micond M, 199.207(45-67).
36. **Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T.** Rabies re-examined. Lancet Infect Dis. 2002 Jun; 2(6): 327-43.
37. **Hellenbrand W, Meyer C, Rasch G, Steffens I, Ammon A.** Cases of rabies in Germany following organ transplantation. Eurosurveillance 2005; 10: 1.
38. **Bronnert J, Wilde H, Tepsumethanon V, Lumlertdacha B, Hemachudha T.** Organ transplantations and rabies transmission. J Travel Med 2007; 14: 177-80.
39. **Strady C.** Rage. Encycl Med Chir, AKOS (Traité de Médecine) 2010 :1-7 [Article 4-1260].
40. **Strady C.** Rage humaine dans le monde : épidémiologie et moyens de lutte. Lettre Infectiol. 2008; 13(6):110-5.

41. **Bourhy H, Dacheux L, Strady C, Mailles A.** Rabies in Europe in 2005. Euro Surveill. 2005;10(11):pii=575. Available online : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=575>
42. **Peigue, Lafeuille H, Bourhy H, Abiteboul D, Astoul J, Cliquet F, Goudal M, et al.** Human rabies in France in 2004 : update and management. Med Mal Infect. 2004 ;34(12) :551-60.
43. **Blancou J.** Surveillance et prophylaxie de la rage animale dans le monde. Office international des épizooties. 8 septembre 1997.
44. **World Health Organization.** Rapport de la cinquième Consultation OMS sur la vaccination antirabique orale des chiens. Genève: 22 juin 1994.
45. **Ben Osman F, Haddad N.** Experience in field rabies control programs. Rev Infect Dis. 1988; 10 (Suppl) 4: S703-6.
46. Current Who guide for rabies pre exposure and post exposure treatment in human. 2002.
47. La rage chez les chauves-souris [press release]. Paris: Institut Pasteur; 27 juin 2007. Disponible sur http://www.who.int/rabies/en/WHO_guide_rabies_pre_post_exp_treat_humans.pdf
48. **Anonyme.6**(2013) rage (en ligne) : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/>. Consulté le: 11 février 2013.
49. **Anonyme.2.** (2014) Répartition de la superficie et de la population de la wilaya de Constantine (en ligne), <http://fr.wikipedia.org>. Consulté le : 12.02.2014.

50. **Manninger R, Mosey J.** Traité des maladies internes des animaux domestiques (en ligne). Pathologie interne VIGOT FRERES, 1960
www.amazon.fr- consulté le 25/12/ 2012/.
51. **Blancou J.** Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail.
Londres : Edd tec & doc, 2000.
52. **Anonyme.** OIE Rage (en ligne). Manuel terrestre de l'OIE chap 2.1.1.3.
Paris : 333- 38, URL : www.oie.int/ consulté le : 12/02/2013.
53. **Barrat J, Rollin PE.** Les symptômes de la rage et son diagnostic. In :
Pasteur et la rage. Paris : Rosset, 1985.
54. **Atanasiup, Sureau P.** Rage. Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses,
1987.
55. **Decoster A, Lemahieu JC, Peigue, Lafeuille H.** *Rhabdoviridae* 2003.
Available from: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/rhabdoviridae.html>.
56. **ECDC.** Annual epidemiological report on Communicable diseases in
Europe. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic
intelligence data. Stockholm: ECDC; 2011. p. 174-5.
57. **World Health Organisation.** Rabies vaccines. Weekly Epidemiologic
Record. 2002 ; 82 :62-68.
58. **Rotivel Y, Goudal M, Simons de Fanti A.** Prophylaxie de la rage
humaine en France. Méd Mal Infect. 2001 ;31 (Supplement 2) :193-201.
59. **Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlertdacha
B, Guerra M, et al.** Human Rabies Prevention Recommendations of the

Advisory Committee on Immunization Practices. United States: MMWR. Recommendations and Reports; 2008. p. 1-26.

60. **Bourhy H, Reynes JM, Dunham EJ, Dacheux L, Larrous F, Huong VT, et al.** The origin and phylogeography of dog rabies virus. *J Gen Virol* . 2008; 89(Pt 11):2673-81.
61. WHO. WHO expert consultation on rabies. Technical report series 931. First Report. Geneva 2005.
62. **Lambert L, Pouliot B, Lavoie Y, Deshaies D, Abdelaziz N.** Guide d'intervention visant la prévention de la rage humaine. Canada : La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux ; Janvier 2012.
63. **Badrane H, Bahloul C, Perrin P, Tordo N.** Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J Virol*. 2001; 75(7):3268-76.
64. **Le Guerrier P, Pilon PA, Deshaies D, Allard R.** Pre-exposure rabies prophylaxis for the international traveller: a decision analysis. *Vaccine*. 1996; 14(2):167-76.
65. **Revejo RT.** Rabies préexposition vaccination among veterinarians and at risk staff. *J Am Vet Assoc*. 2000; 217(11):1647-50.
66. **Arguin PM, Krebs JW, Mandel E, Guzi T, Childs JE.** Survey of rabies préexposition and postexposition prophylaxis among missionary personnel stationed outside the United States. *J Travel Med*. 2000 ; 7(1) :10-4.
67. **Ouattara SI, Kouakou G, Cisse H, Kolia-Diafouka P, Doumbia A, Yokoue AD, et al.** Rage humaine à Abidjan (Côte d'Ivoire) nouvelles observations. *Med Sante Trop* 2012 ; 22 : 157.

- 68.**Dao S, Abdillahi AM, Bougoudogo F, Toure K, Simbe C.** Aspects épidémiologiques de la rage humaine en milieu urbain à Bamako, Mali ; Bull Soc PatholExot 2006 ; 99(3) :183.
- 69.**Tchana MY.** A propos de la rage humaine au service de maladies infectieuses du CHU du Point G [thèse Méd] Bamako 2014.
- 70.**Tiembre I, Dagnan S, Douba A, Adjogoua, Dacheux L, Bourhy H, et al.** Surveillance épidémiologique de la rage humaine dans un contexte d'endémie de rage canine en Côte d'Ivoire. Med Mal Infect, p 126,2010 Février.
- 71.**Lamber TL.** Interventions de la santé publique visant la prévention de la rage humaine : l'exemple de Montérégie en 1995. Med Vet Que 1998 ; 3 :127-139.18/02/2010] ; 40 :398-403.disponible : www.em-consulte.com
- 72.**KONE M.** Contribution à l'épidémiologie de la rage humaine dans les localités urbaines du Mali. Thèse Méd , Bamako,2010.
- 73.**Diop SA, Manga NM, Dia NM, N'Dour CT, Seydi M, Soumane M, et al.** Le point sur la rage humaine au Sénégal de 1986 à 2005.Méd Mal Infect 2007 ; 37 : 787-791.
- 74.**World Health Organization.** First report of the WHO expert committee on rabies.Geneva. 2004.
- 75.**Hayman DT, Johnson N, Horton DL.** Evolutionary history of rabies in Ghana. PLoS Negl Trop Dis 2011 ; 5 : e1001.
- 76.**LAMBERT L.** Interventions de la santé publique visant la prévention de la rage humaine : l'exemple de Montérégie en 1995. Med Vet Que 1998; 3 :127-139.

77. **Cleaveland S, Fevre EM, Kaare M, Coleman PG.** Estimating human rabies mortality in the United Republic of Tanzania from dog bite injuries. Bull World Health Organ 2002; 80(4):304–10.
78. **Rakotomalala W, Rakotonjanabelo AL, Rakotoandrianarivelo M, Roux JF, Zeller H G.** La rage humaine à Madagascar (1996-1997). Arch. Inst Pasteur 1998 ; 64Ci et 2 :77-80.
79. **Sow P.S, Diop B.M, N'Dour CT, Soumare M, Ndoye B, Faye MA, et al.** La ponction aspiration sous occipitale : technique de prélèvement cérébrale post-mortem pour le diagnostic virologique de l'encéphalite rabique humaine à Dakar. Mali Med.1996; 26:534.
80. **Dutta JK, Dutta TK.** Rabies in endemic countries. Br Med J 1994; 308: 488-9.
81. **Tiembre I, Aka-Kone DM, Konan YE.** Observance du traitement vaccinal antirabique chez les sujets exposés à la rage à Abidjan (Côte d'Ivoire). Santé Publique 2009 ; 21 : 595-603.
82. **Selly-Essis A, Chaw E, Dadou G, Angba A, Edoh V, Ehouman A.** Aspects épidémiologiques de la rage dans le Département d'Abidjan. Publ Med Afr 1991; 116: 11-6.
83. **Gadre G, Satishchandra P, Mahadevan A.** Rabies viral encephalitis: clinical determinants in diagnosis with special reference to paralytic form. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010 ; 81 : 812-20.

ANNEXES

Fiche signalétique

Nom : DIABY

Prénom : Fatoumata

Email : lallafofana91@gmail.com

Titre de la Thèse : Cas de rages dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point G.

Ville de soutenance : BAMAKO.

Année Universitaire : 2017-2018

Pays d'origine : MALI

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Secteur d'intérêt : Santé publique ; Médecine vétérinaire ; Maladie infectieuse.

Résumé :

Le but de notre étude était de décrire les aspects cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutif des cas de rages observés dans le SMI du CHU du point de 2041 à 2017.

Il s'agissait d'une étude transversale avec recueil rétrospectif des données de Janvier 2014 à Décembre 2016 et prospective de Décembre 2016 à Décembre 2017.

Etaient inclus dans cette étude tous les cas de rage humaine pendant la période de l'étude avec un dossier médical disponible.

Résultats : Treize (13) cas de rage humaine ont été recensés dont 5 enfants. La plupart des victimes provenaient hors de la région de Bamako soit 8 cas, le sexe masculin représentait 100 % des cas.

Les patients âgés de moins de 30 ans étaient le plus représentés soit 62%. Les élèves et les cultivateurs représentaient respectivement 54 % et 38%. Dans la totalité des cas l'animal en cause était le chien et le type d'exposition la morsure. Dans notre étude, l'agression était la circonstance de morsure la plus représentée avec 92 % des cas. Soixante-dix-sept pourcent (77%) des chiens avaient un statut vaccinal qui était inconnu. La morsure était la seule type d'exposition.

Les membres supérieurs étaient les plus atteints avec 62 %, le délai d'incubation de moins de 30 jours était retrouvé dans 77 %.

L'hydrophobie était présente dans 62 %, suivi de la douleur et des signes neurovégétatifs à proportion égale, soit 38 %.

Le diagnostic de certitude n'a été réalisé que chez 2 de nos patients. Aucun de nos patients n'avait réalisé une prophylaxie post exposition.

Le décès était constaté au maximum 5 jours après l'apparition des premiers signes

Le décès était survenu dans 85 % des cas.

Mots clé : Cas, rage, Maladies Infectieuses, Point G

Data sheet

Name: DIABY

First name: Fatoumata

Email: lallafofana91@gmail.com

Title of thesis: Cases of rabies in the department of infectious diseases of the UHC of the Point G.

City of defense: BAMAKO.

University year: 2017-2018

Country of origin: MALI

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatology.

Focus Area: Public Health; Veterinary Medicine; Infectious disease.

Summary:

The aim of our study was to describe the clinical, diagnostic, therapeutic and evolutionary aspects of rabies cases observed in the CHU's HMI from 2014 to 2017.

It was a cross-sectional study with a retrospective collection of data from January 2014 to December 2016 and prospective from December 2016 to December 2017.

Included in this study were all cases of human rabies during the study period with an available medical record.

Results: Thirteen (13) cases of human rabies were identified including 5 children.

The most of the victims came from outside the Bamako region, and 8 cases, sex male accounted for 100% of cases.

Patients under 30 years of age were the most represented at 62%. Students and farmers accounted for 54 % and 38 % respectively. In all cases the animal in question was the dog and the type of exposure the bite. In our study, aggression was the most represented biting circumstance with 92 % of cases. Seventy-seven percent (77%) of dogs had vaccination status that was unknown. The bite was the only type of exposure. The upper limbs were the most affected with 62%, the incubation time of less than 30 days was found in 77%.

Hydrophobia was present in 62 %, followed by pain and neurovégétative signs in equal proportions, and 38 %.

The diagnosis of certainty was only made in 2 of our patients. None of our patients had performed post-exposure prophylaxis.

The death was observed at most 5 days after the appearance of the first signs that is 62% of the cases. The death occurred in 85 % of cases.

Keys words: Cases, rabies, department of infectious diseases, Point G

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure.