



La rage



Dr Nezar
Pr Benmehidi

- **Introduction:**

- La famille des rhabdoviridae (du grec rhabdos = baguette) regroupe une très grande variété d'agents pathogènes extrêmement répandus dans la nature, dont les plus importants sont en premier lieu:
 - le virus de la rage
 - le virus de la stomatite vésiculeuse VSV.

- **Taxonomie:**

- Ordre des Mononégavirales : virus à ARN de polarité négative non segmenté.

- En fonction du spectre d'hôte, on peut distinguer 3 groupes:

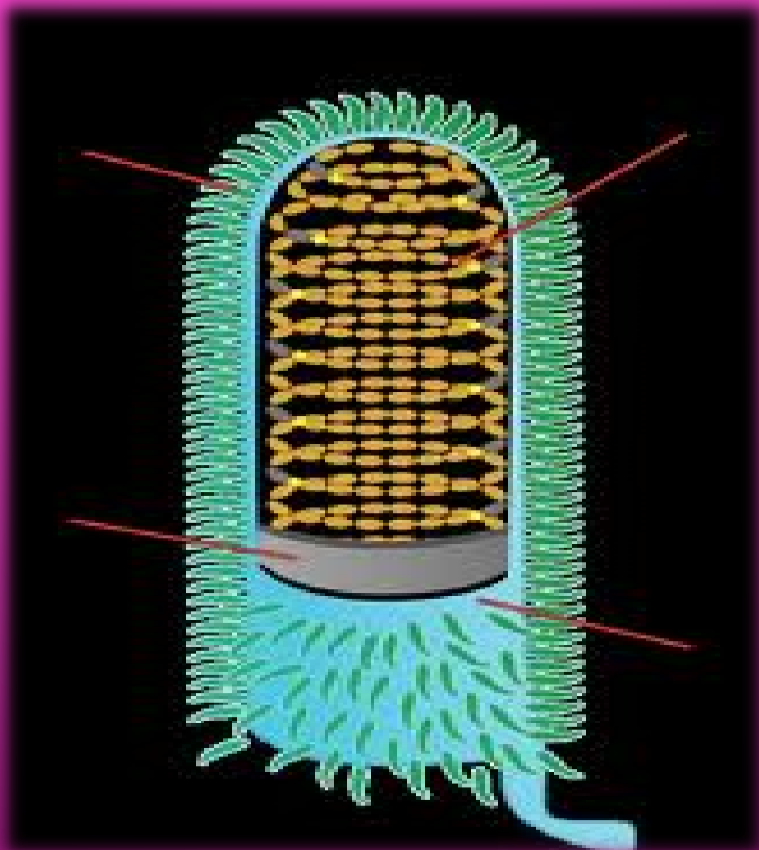
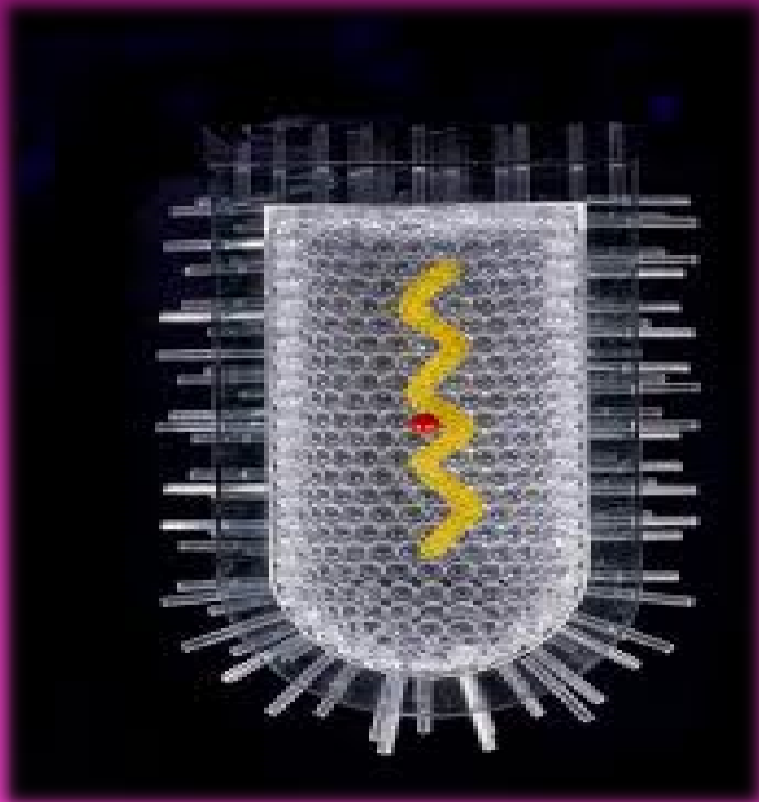
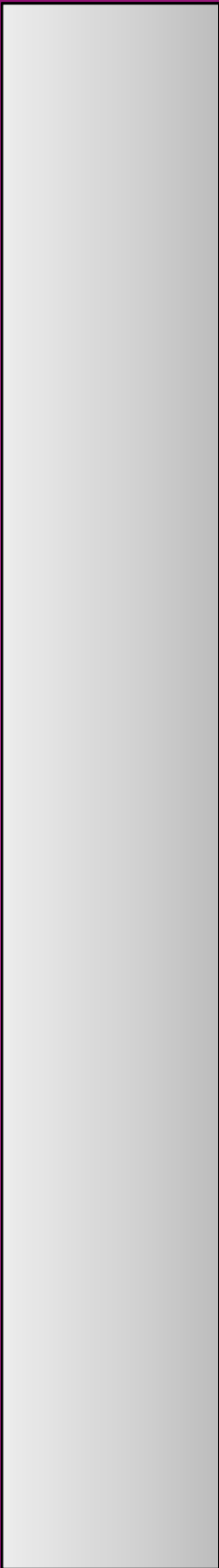
- 1- Les rhabdovirus des plantes: sous groupes A et B

- 2- Les rhabdovirus des mammifères: divisés en deux genres en fonction des différences antigéniques et biochimiques: genre vesiculovirus avec 14 sérotypes et lyssavirus qui comporte 4 sérotypes avec le virus de la rage proprement dit comme sérotype 1.

- 3- Les Rhabdovirus des poissons.

Morphologie:

- Les rhabdovirus ont une forme cylindrique avec une extrémité plate et une autre arrondie à la manière d'une balle de fusil, chez certains rhabdovirus des plantes les deux extrémités peuvent être arrondies, conférant un aspect bacilliforme
- Le diamètre avoisine les 75 nm
- La longueur peut varier entre 100 et 400 nm.



- **Structure:**

Le virion peut être divisé en 2 unités structurales distinctes:

une enveloppe externe hérissée de spicules,
englobant un complexe ribonucleocapsidique
d'aspect dense et hélicoidale

- 1- L'enveloppe virale:
- En microscope électronique elle se présente sous forme d'une fine couche d'environ 8 nm englobant le virus , elle est hérissée de spicules à extrémité large sur toute sa surface à l'exception parfois de l'extrémité plate. Elle est tapissée également à l'intérieur par une protéine de matrice M ou M2.
- Un traitement à la trypsine supprime selectivement les spicules et prouve leur nature proteique

2-Le complexe ribonucléocapsidique: c'est un complexe qui occupe le cylindre intérieur délimité par l'enveloppe externe est enroulé en une hélice.

Ce complexe résulte de l'association de l'ARN génomique avec 3 protéines:

- * La nucléoprotéine N: c'est la protéine majeure d'encapsidation, elle est très liée à l'ARN
- * La phosphoprotéine NS ou M1
- * La polymérase L.

Ces deux dernières protéines sont plutôt vouées aux activités enzymatiques nécessaires à la multiplication virale qu'à un rôle purement structural.

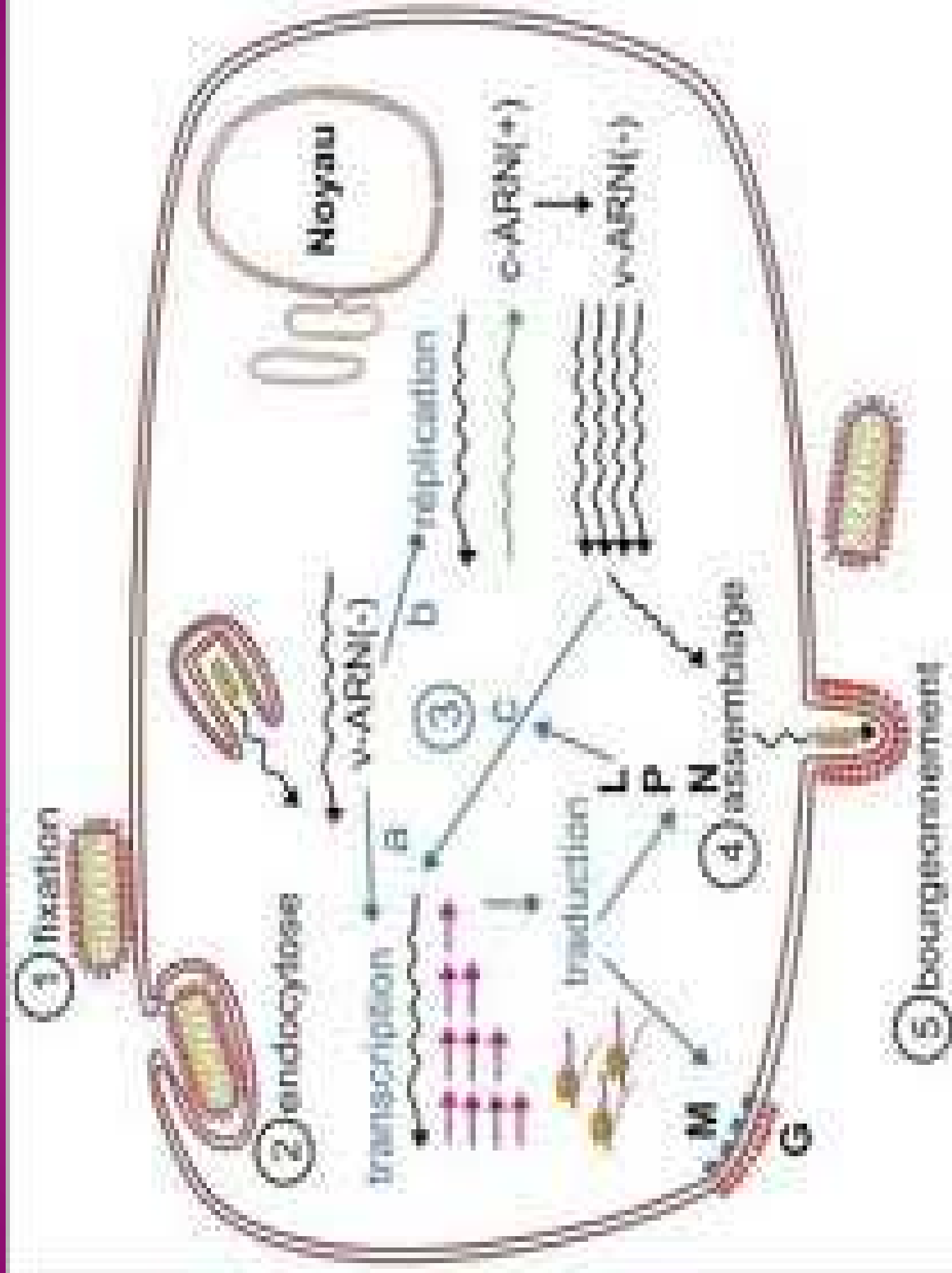
- Le génome est constitué d'une seule molécule d'ARN simple brin de polarité négative de 4500 KD, il n'est ni coiffé en 5' ni polyadénylé en 3'

Multiplication des *Rhabdovirus*

Fixation et pénétration du virus:

Le virus se fixe sur son récepteur cellulaire qui est de nature complexe par la médiation de la glycoprotéine de surface

- La pénétration se fait soit par fusion des membranes virales et cellulaire entre elles, soit par endocytose, et par la suite la membrane virale fusionne avec la paroi des endosomes sous l'effet de la diminution du PH, ainsi la ribonucleocapside se trouve libérée dans le cytoplasme.
- Chez tous les Rhabdovirus la transcription et la réplication sont cytoplasmiques



2- Transcription:

Chez le VSV, le complexe de transcription se fixe au niveau de l'extrémité 3' du génome au niveau du promoteur de polymérisation. Il progresse vers l'extrémité 5' en produisant un court ARN Leader ni coiffé ni polyadénylé. Suivent cinq ARN messagers monocistroniques, coiffés et polyadénylés, qui codent successivement pour les protéines **N, NS, M, G et L**.

3- La réplication: la réplication commence après la synthèse des protéines virales par les ribosomes cellulaires.

la matrice servant à la réplication n'est pas constituée par le génome (-) nu mais par la ribonucléocapside (-), la réplication conduit à une ribonucleocapside (+), celle-ci sera utilisée comme matrice pour amplifier les ribonucleocapsides (-) qui servant de génomes pour la descendance, ou serviront comme matrice à une transcription secondaire

4- Maturation et bourgeonnement:

la protéine de matrice possède des fonctions cruciales lors de la maturation du virus:

- Elle inhibe la transcription et la réplication.
- Elle rend compacte la ribonucléoprotéine sous une forme hélicoïdale à proximité de la membrane cellulaire.
- Parallèlement elle catalyse une concentration locale de glycoprotéines transmembranaires.

La ribonucléocapside vient ainsi en contact avec la partie cytoplasmique de la glycoprotéine. Cette structure dense prend naissance puis bourgeonne, le virion emporte avec lui une membrane d'origine cellulaire.

Propriétés immunologiques:

Bien que tous les polypeptides viraux soient antigéniques, ils ne jouent pas le même rôle dans la protection.

Dans le cas du virus rabique, la glycoprotéine purifiée est capable de protéger la souris contre un virus d'épreuve inoculé en intra-cérébral.

La ribonucléoprotéine ne protège que si l'épreuve est périphérique

- La glycoprotéine qui présente un domaine externe à la membrane virale est le principal antigène viral. Elle est la seule capable d'induire des anticorps neutralisants et d'être reconnue, elle joue un rôle important dans la réponse humorale comme dans la réponse cellulaire.
- La ribonucléocapside pour sa part, est impliquée dans la réponse cellulaire seulement.

En matière de vaccinologie, si la glycoprotéine est incontournable, la nucléoprotéine peut constituer un complément intéressant :

- d'une part grâce à sa capacité à augmenter la réponse cellulaire
- Et d'autre part, parce qu'elle constitue un antigène moins variable.

La rage:

La rage est l'une des maladies les plus anciennement connues. C'est une maladie infectieuse contagieuse due à un lyssavirus, c'est une encéphalomyélite aiguë qui peut atteindre tous les animaux à sang chaud. C'est une anthrope zoonose cosmopolite toujours mortelle.

Son histoire peut être divisée en deux grandes périodes:

- 1- Avant les travaux de Pasteur, ou les symptômes ont été décrits et sa nature contagieuse démontrée. Une relation a été établie entre l'hydrophobie, symptôme capital chez l'homme et la rage canine avec une notion de contagiosité de la bave. Le cheminement du virus par voie nerveuse de la périphérie, point d'inoculation, vers les centres nerveux a été évoqué.

2- Avec les travaux de pasteur, sachant que le virus ne se cultive pas en dehors du système nerveux, pasteur l'entretenait en l'inoculant sur cerveau, il a reproduit une rage expérimentale. Il a démontré l'immunité induite par l'injection du virus de la rage cultivé dans la moelle épinière de lapin (virus atténué), et que cette immunité protège l'animal. En 1885 la première vaccination anti-rabique a été pratiquée sur le jeune Joseph Meister avec le succès que l'on sait.

Pathogenèse:

- Le virus pénètre dans l'organisme le plus souvent après effraction de la barrière cutanée par morsure, mais aussi par les muqueuses par léchage ou par aérosols.
- Après une courte période de persistance au site de pénétration, il entre en phase d'éclipse, durant laquelle on ne le détecte plus. On suppose qu'il est entré dans les cellules musculaires voisines ou dans les fibres nerveuses périphériques.
- Ces fibres nerveuses périphériques vont le transporter via les synapses vers le système nerveux central.

- Une fois dans le cerveau, il se multiplie dans les cellules sans créer des lésions évidentes, il en perturbe le fonctionnement de façon progressive.
- Le virus se propage de manière centrifuge pour infecter les tissus extra neuraux préférentiels, telles les glandes salivaires qui assurent la transmission de la maladie.

Épidémiologie:

La persistance de la rage est assurée par quelques espèces de mammifères qui servent à la fois de réservoir et de vecteur. La transmission du virus est essentiellement le fait de la **salive virulente** à la faveur d'une morsure. Un bon vecteur est caractérisé par sa forte réceptivité au virus et sa faculté de le transmettre aux animaux de rencontre avant de mourir

Selon le vecteur du virus on distingue plusieurs cycles:

- 1- La rage canine ou rage des rues: le chien constitue le principal réservoir du virus. La rage canine prédomine dans les pays où persistent de nombreuses populations de chiens errants (Amérique du sud, Afrique, Europe centrale)
- 2- La rage selvatique: le réservoir du virus est constitué par la faune sauvage: le renard roux en Europe par ex
- 3- La rage des chiroptères: sont en cause les chauves souris hématophages ou vampires en Amérique latine mais aussi les chauves souris fructivores et insectivores.

La rage animale dans le monde:

La rage canine est toujours prédominante dans 93% des pays d'Afrique , 73% des pays d'Amérique et 72% des pays d'Asie.

En Algérie, en 1999, le chien reste le principal animal mordeur avec 5369 morsures déclarées. 527 prélèvements pour diagnostic de rage ont été reçus par l'IPA dont 267 étaient positifs.

La rage humaine:

La rage est au 10^{ème} rang des maladies infectieuses qui tuent dans le monde.

En 1992, 36000 cas de rage humaine ont été déclarés à l'OMS

En Algérie 20 cas (décès) ont été déclarés par l'INSP en 1998 et plus de 600000 traitements sont dispensés chaque année.

Diagnostic clinique:

1- La durée d'incubation: est fonction de la quantité du virus inoculée et du siège de la morsure, cette dernière est d'autant plus grave qu'elle affecte des zones richement innervées (extrémités des membres, organes généaux) ou proches du cerveau (tete). En moyenne elle est de 3 à 4 semaines, elle peut être de 10 j à plusieurs mois voire des années.

2-La durée de l'évolution: en moyenne de 4 à 6 jours, elle peut être très courte de 12 heures ou très longue de deux semaines

3- L'excrétion salivaire du virus: elle est de 80 à 100% chez le chien contaminé par une souche canine. Elle peut précéder de quelques jours l'apparition des symptômes, ce qui justifie la mise en observation de l'animal mordeur, 10 jours pour l'OMS et 14 j en Algérie.

4- Les symptômes généraux: le virus se multiplie essentiellement dans le système nerveux central, il occasionne des désordres dans le fonctionnement de ses différentes zones de contrôle.

* **Les troubles psychiques:** changement de caractère ou de comportement: affection exagérée, agressivité.

* **Les troubles de l'appétit:** perversion du goût, refus total de s'alimenter ou de boire, chez l'homme l'hydrophobie est caractéristique de la rage.

* Les troubles neuromusculaires:

se traduisant par des difficultés de déglutition entraînant une salivation permanente et exagérée jusqu'à la paralysie totale.

* Les variations de la température centrale: ne sont pas significatives

Il est à noter que tous ces signes peuvent ne pas coexister, voire ne pas exister du tout dans certaines évolutions foudroyantes.

Formes cliniques :

les premiers signes sont pour la plupart non spécifiques: fièvre, frissons, malaise, fatigue, douleurs diffuses, anxiété, irritabilité, insomnie. Certains signes sont plus caractéristiques au niveau de la morsure comme un gêne ou un prurit. Cette phase dure environ une semaine et fait place aux signes d'atteinte nerveuse sous les formes:

- La forme classique: avec **hydrophobie** comme résultat des contractures des muscles du pharynx lors de la déglutition. Les contractures des muscles du larynx et des muscles du diaphragme conduisent à un arrêt respiratoire après une **aérophobie**, des épisodes de désorientation et d'hallucination. Une paralysie flasque s'installe enfin avec une aréflexie, hyperthermie et coma.

- La forme paralytique: se manifestant dans certains cas par une paralysie flasque localisée qui peut s'étendre rapidement touchant les muscles de déglutition et de respiration causant la mort de l'individu.

- La forme furieuse ou démentielle: le tableau clinique peut être confondu avec une pathologie psychiatrique aigue, l'évolution se fait assez rapidement vers la mort, parfois seul le laboratoire permet d'établir le diagnostic.

Chez l'homme le diagnostic d'une rage doit être évoqué devant toute encéphalite indéterminée

La rage animale:

Il est classique de distinguer 2 formes:

1- Forme furieuse: les bizarreries de comportement apparaissent, l'animal fugue, cherche à mordre tout ce qui trouve à sa portée ou sur son chemin. Des spasmes laryngés provoquent un écoulement permanent de bave et une modification de la voix. Le chien ne présente pas l'hydrophobie et peut boire jusqu'à la fin.

Les paralysies apparaissent, provoquant des troubles respiratoires, touchant l'oropharynx, la mâchoire inférieure et les membres postérieurs. L'animal extrêmement amaigri, meurt paralysé en deux à dix jours.

2- La forme paralytique: la période d'état commence par une paralysie des pattes postérieures, elle gagne progressivement les pattes antérieures, la nuque et la mâchoire
La mort survient en 5-10j

Le diagnostic biologique:

Le diagnostic de laboratoire est indispensable pour confirmer un diagnostic clinique.

Les prélèvements:

On distingue deux types de **prélèvements**:

1- Les **prélèvements** en intra-vitam: dans des cas de suspicion clinique de rage humaine. On recherche pendant la phase ultime de la maladie soit la présence d'anticorps en l'absence d'une vaccination connue, soit la présence du virus ou de ses Ag Dans des liquides biologiques. Les anticorps n'apparaissent en cas de rage déclarée. La recherche d'IgM dans le sérum ou dans le LCR est indiquée. en fin d'évolution on peut trouver la présence d'Ag rabique au niveau du LCR et la salive.

- 2- PVTs faits en post-mortem: ils varient selon la nature de l'animal:
 - Pour les petits animaux sauvages: on envoie l'animal entier afin de permettre une identification précise de l'espèce.
 - Pour les carnivores domestiques (chiens, Chats) ou sauvages (chacals) envoyer la tête de l'animal(cerveau) mais aussi les glandes salivaires
 - Pour les animaux de grande taille (herbivores domestiques ou sauvages) procéder à l'autopsie et n'envoyer que le cerveau

Techniques de diagnostic:

1- L'immunofluorescence directe:

des Ag rabiques dans les tissus infectés (tissus nerveux, glandes salivaires), c'est la technique de choix(référence), rapide et spécifique. On utilise des anticorps antinucléocapside conjugués à l'isothiocyanate de fluoresceine.

2- des Ag rabiques par ELISA. nucléocapsides rabiques dans les prélèvements.

3- Isolement du virus sur culture cellulaire: Le virus se multiplie dans les cellules nerveuses de lignée continue , les neuroblastomes de souris et entraine la formation d'inclusions virales, ces inclusions sont révélées au bout de 18h d'incubation après fixation des cellules et détection par un conjugué anti nucléocapside fluorescent.

4- Isolement du virus sur souriceaux nouveau nés: par inoculation intracérébrale ensuite on Sacrifie Ces souriceaux aux 7ème ,9ème et 11^{ème} j, leur matière cérébrale aspirée, elle sera étalée sur lames pour la recherche des Ag par immunofluorescence.

La prophylaxie:

Elle constitue essentiellement les mesures de lutte contre la rage animale:

1- prophylaxie sanitaire: par élimination des animaux errants.

2-Prophylaxie médicale:

a- vaccination des chiens et chats par leurs propriétaires.

b- Campagne de vaccination de masse par les autorités des animaux domestiques en milieu rural.

Le vaccin utilisé en Algérie est un vaccin vivant atténué produit par l'IPA, administré une fois par an.

3- Education sanitaire.

4- Prophylaxie chez l'homme:

4-1- Avant exposition: par vaccination, le vaccin utilisé est préparé sur culture cellulaire et conseillé pour prévention, 3 inj à j0, j27 et j28 en IM avec un rappel 12mois après et toutes les 3 ans

Les sujets cibles sont les personnes exposés: personnels de labo, vétérinaires, animaliers,...

4-2- Après exposition:

- Traitement d'appoint: agir immédiatement au niveau de la plaie causée par la morsure afin d'éliminer le virus localement, il faut laver la plaie abondamment avec de l'eau et du savon Marseille. Appliquer ensuite une solution antiseptique comme de l'alcool iodé, l'eau de Javel ou l'alcool à 70°
- Une sérothérapie antitétanique ou une antibiothérapie peuvent être mises en route

- La vaccination: 2 types de vaccin sont commercialisés en Algérie/

1- Vaccin produit localement par l'IPA sur cerveaux de souris NNés de titre au moins 1.3UI/dose.

Schéma vaccinal: 7 inj de j1 à j7 dans la région péri-ombilicale à raison de 2 ml chez l'adulte et 1 ml chez l'enfant de moins de 5 ans

- 2 inj de rappel à j11 et j15 en intra dermique à raison de 0,25ml chez l'adulte et 0,10 ml chez l'enfant

-2 inj de rappel à j30 et j90 en ID ou 3 inj à j25, j35 et j90 si la sérothérapie est associée.

2- Vaccin produit sur culture cellulaire titrant au moins 2.5UI/dose. Le schéma vaccinal classique de l'OMS : inj à j0, j3, j7 et j 28 en intramusculaire.

- La sérothérapie: recommandée dans le traitement des contaminations dite de catégorie 3: morsure, griffure, léchage sur peau excoriée ou sur muqueuses ou dans des régions richement innervées

On utilise des sérums à raison de 20 et 40UI/Kg respectivement par voie intra musculaire

Le serum peut etre utilisé par infiltration locale si la plaie est profonde (ne pas dépasser la moitié de la dose prescrite par voie générale).

Conduite à tenir devant une morsure

Nature de la blessure	Animal mordeur au moment de la blessure	Animal mordeur pendant 14J de l'observation	Traitement
Absence de blessure ou contact direct			Pas de traitement
Léchage sur peau saine			Pas de traitement
Léchage sur peau lésée, griffure bénignes siégeant ailleurs qu'à la tête et aux membres	Apparement sain	Apparition de rage confirmée	Traitement vaccinal dès l'apparition de signes de rage chez l'animal

	Signes suspects de rage	Signes non confirmés, animal sain	Traitement vaccinal immédiat qui sera arrêté si l'animal est normal au 5 ^{ème} jour d'observation
	Enragé, inconnu, non examiné ou rat		Traitement vaccinal immédiat
Morsures graves siégeant à la face, la tête, au cou, aux mains, aux pieds,	Apparemment sain	Apparition de signes de rage confirmées	Sérothérapie dès l'apparition des signes cliniques, vaccination
Aux organes génitaux, morsures profondes ou multiples, morsure	Signes suspects de rage	Signes non confirmés: animal sain	Sérovaccination immédiate qui sera arrêtée si l'animal est normal au 5 ^{ème} jour d'observation
Par animal sauvage, léchage ou contamination des muqueuses par la salive	Enragé, inconnu, non examiné		Sérovaccination immédiate