

RAGE CANINE ERRATIQUE EN EUROPE : RISQUE D'EPIDEMIE/EPIZOOTIE ?*

Dominique J. Bicout¹ et Marc Artois¹

RESUME : Des cas sporadiques de rage canine sont fréquemment observés en Europe dans des pays encore indemnes des autres formes « terrestres » de la maladie. L'étude des cas montre que la plupart d'entre eux proviennent d'introductions illégales de chiens en phase d'incubation. Nous avons employé une analyse fondée sur la théorie des processus épidémiques et les simulations stochastiques pour estimer la probabilité d'occurrence d'une épizootie canine dans un territoire suite à une introduction d'un cas initial en phase d'incubation. Les coûts associés aux traitements d'une population humaine affectée après exposition sont estimés et les mesures de contrôle de l'épizootie sont évaluées. Il ressort de cette première analyse qu'un dépistage clinique précoce suivi d'un abattage semble plus efficace pour diminuer la probabilité d'apparition d'une épizootie qu'une quarantaine.

Mots-clés : Rage, modélisation, épidémie, risque.

SUMMARY: Sporadic cases of imported canine rabies have frequently occurred in Europe in countries yet free of other "terrestrial" forms of the disease. Case study shows that most of these rabid cases result from illegal introductions of dogs in incubating period. We have employed an analysis based on the theory of epidemic processes and stochastic simulations to assess the probability of occurrence of a rabies outbreak in a region caused by an imported index case in incubating period. The treatment costs associated to the affected human population post exposition are estimated and strategies to control the epizootics are tested. It follows from this first analysis that, early clinical detection followed by culling turns out to be more efficient to decrease the outbreak probability than quarantine.

Keywords: Rabies, modelling, epidemic, risk.



I - INTRODUCTION

La crise médiatique engendrée par le foyer de rage erratique survenu à Bordeaux en août 2004 a révélé à quel point les décisions opérationnelles restaient difficiles à prendre dans un tel contexte : survenue d'un événement peu probable et difficulté d'appréciation de la gravité des conséquences.

Dans cet article, nous nous efforçons d'estimer sur le plan théorique, la probabilité de survenue d'une flambée épizootique en fonction de deux mesures de prévention : la quarantaine et l'isolement des suspects, après un dépistage clinique.

* Texte de la communication présentée à la Journée AEEMA, 19 mai 2005

¹ Unité Biomathématiques et Epidémiologie, EPSP – TIMC, Ecole nationale vétérinaire de Lyon, 1 avenue Bourgelat, 69280 Marcy l'Etoile, France (bicout@ill.fr ; d.bicout@vet-lyon.fr)

Le foyer de Bordeaux résulte de l'importation par voie terrestre d'un chien adopté par une personne qui l'a apporté en France, ignorant que son compagnon incubait la maladie. Si ce cas a allumé les feux de la rampe médiatique, la plupart des cas similaires sont passés inaperçus du public. Pour la seule année 2004, ce cas d'importation d'un chien enragé était le troisième en France [Astoul et Melik, 2004] auquel on peut ajouter un cas similaire, survenu en Suisse, la même année. Une enquête rétrospective de l'AFSSA³ Nancy indiquait qu'entre 1968 et 1995, 17 cas (ou séries de cas) analogues ont été enregistrés en France (importation d'un chien déclarant les signes cliniques de la rage en France peu après son arrivée dans le pays). Depuis, on a noté environ un cas de ce type par an (un cas en 1998, 2001 et 2002, BEMRAF). Parmi les 17 cas cités, quatre ont été à l'origine de foyers secondaires, impliquant chacun un à sept autres chiens ou chats enragés, contaminés par le cas index et survenant jusqu'à six mois après la découverte du cas initial [Aubert et Duchêne, 1996].

La persistance du virus rabique, qui tue inmanquablement sa victime, ne peut s'expliquer que par la présence de populations hôtes répondant à des caractéristiques démographiques particulières [Wandeler *et al.*, 1994] : large population de taille critique suffisante (la rage ne persiste pas dans les îles), forte densité permettant de nombreux contacts entre chiens, renouvellement rapide des individus réceptifs au virus, extrême contagiosité résultant d'une longue excrétion du virus dans la salive et d'une extrême sensibilité au virus homologue [Blancou *et al.*, 1985].

Le problème général que pose le foyer de Bordeaux, auquel sont confrontés les services

publics de contrôle, est celui de la mise en œuvre de mesures d'isolement efficaces permettant de réduire au minimum le risque d'introduction d'animaux enragés dans un territoire à partir de zones d'enzootie. Le risque est donc bien qu'un chien importé en phase d'incubation de rage passe inaperçu des systèmes classiques de contrôle et engendre l'apparition de cas secondaires sur des chiens ou d'autres carnivores et se propage ensuite dans une plus large population. Jusqu'à quel point un tel scénario peut-il être à l'origine d'une épizootie de rage canine en France, et dans quelle mesure la santé de l'homme peut-elle être menacée ?

Pour avoir des éléments de réponses à ces interrogations, nous nous proposons de suivre une démarche d'évaluation du risque fondée sur la théorie classique des processus épidémiques. Dans ce contexte, nous allons estimer la probabilité d'occurrence d'une épizootie de rage canine et la proportion de la population humaine affectée suite à l'introduction d'un chien en phase d'incubation. Quant aux actions susceptibles d'affecter le risque d'épizootie, deux stratégies de contrôle seront considérées : la **quarantaine** (action d'isoler le cas index à son arrivée pendant une certaine période de temps, avant de l'introduire dans la population) et le **dépistage** (action de laisser séjourner le chien initial dans la population pendant un certain temps au-delà duquel il est ensuite retiré de la population).

La quarantaine telle que nous la définissons est donc le reflet des mesures mise en œuvre dans des pays isolés géographiquement et ce que nous appelons dépistage est l'application des mesures réglementaires appliquées en France face à un animal « mordeur » ou plus généralement suspect.

II - MODELISATION DE L'ÉPIZOOTIE

La première étape vers l'élaboration et la construction d'un modèle mathématique décrivant la dynamique d'une épizootie de rage passe par la compréhension du mécanisme d'infection, des modes de transmission et des différentes étapes d'évolution de la rage.

1. CHRONOLOGIE DE L'INFECTION

Les différentes étapes chronologiques de l'infection rabique sont le contact infectant, l'incubation, l'apparition des signes cliniques et la mort.

³ Agence française de sécurité sanitaire des aliments

L'exposition au danger étudié est donc l'étape initiale du contact, celle au cours de laquelle le virus rabique pénètre le corps de sa victime principalement par une effraction cutanée, morsure ou griffade ; moins fréquemment un simple léchage des muqueuses.

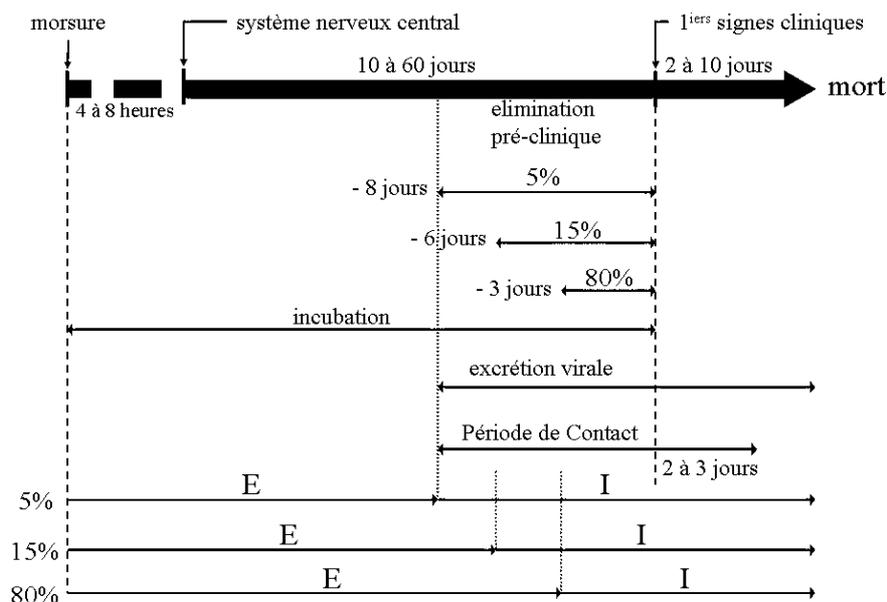
L'incubation est le délai qui sépare la morsure contaminante de l'apparition des premiers signes cliniques. Après ce stade, l'évolution de la maladie dans l'animal infecté se fait selon deux directions : d'une part, l'apparition des signes cliniques, d'autre part, l'excrétion virale qui est un mécanisme efficace pour assurer la

transmission. Dans la plupart des cas, cette excrétion virale commence avant la manifestation des signes cliniques de la maladie : c'est l'élimination pré-clinique. Pendant cette période de durée variable (figure 1), le chien enragé, d'apparence parfaitement saine, peut pendant quelques jours transmettre le virus à son entourage sans éveiller le moindre soupçon. Sans intervention, le chien enragé reste infectieux jusqu'à sa mort. Le schéma dans la figure 1 décrit l'évolution chronologique des événements que nous venons de présenter.

Figure 1

Schéma chronologique de l'infection par le virus de la rage.

E et I représentent respectivement les périodes où les chiens infectés sont dans les phases latente et infectieuse.



2. MODELE DE PROPAGATION DE LA RAGE

Afin de calculer la probabilité d'occurrence d'une épizootie et le risque d'infection de la population, nous considérons la situation où un chien en phase d'incubation de rage est introduit dans une zone ou île urbanisée ayant une population de N chiens réceptifs en interactions entre eux et avec une population de N/m habitants ; m étant la densité de chiens par habitant. Pour l'exercice de modélisation, le schéma dans la figure 1 est transcrit et complété par le schéma dans la figure 2

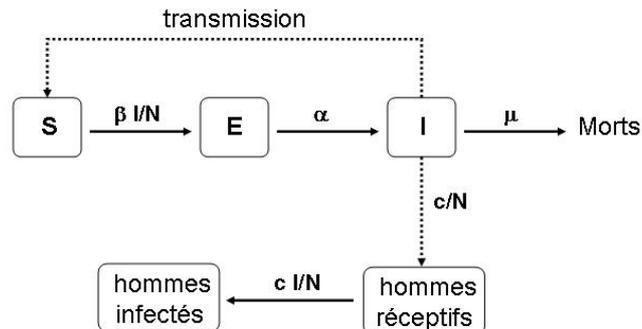
décrivant la cinétique des flux de populations entre compartiments.

Dans l'hypothèse de mélange homogène où tous les chiens et les habitants exposés sont tous susceptibles d'entrer en contact entre eux, la proportion des contacts chien-chien est $m/(1+m)$, tandis que celle des contacts chien-habitant est $1/(1+m)$. La dynamique de la contagion peut être décrite dans le cadre de la théorie classique des processus épidémiques.

Figure 2

Schéma cinétique de transmission de la rage.

S, E, et I représentent respectivement le nombre de chiens susceptibles (réceptifs), dans les phases latente et infectieuse.



Cela se traduit pour la population canine par le système d'équations différentielles :

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = -\left(\frac{\beta m}{m+1}\right)is \\ \frac{de}{dt} = \left(\frac{\beta m}{m+1}\right)is - \alpha e \\ \frac{di}{dt} = \alpha e - \mu i \end{cases} \quad (1)$$

où s , e , et i représentent les proportions de chiens susceptibles ou réceptifs, exposés dans la phase latente, et infectieux ou contagieux, tel que la population (proportion) totale de chiens est $s+e+i+\% \text{ Morts} = 1$, β la probabilité par unité de temps de contacts infectieux entre deux chiens, $1/\alpha$ la durée de la phase de latence et $1/\mu$ la durée de la phase infectieuse. Et pour la population humaine, nous avons :

$$\frac{ds_H}{dt} = -\left(\frac{c}{m+1}\right)is_H \quad (2)$$

où s_H représente la proportion de personnes susceptibles ou réceptifs, et « c » la probabilité par unité de temps de contacts infectieux chien-homme, i.e., le nombre d'individus avec lesquels un chien enragé et infectieux est capable d'entrer en contact avec et d'infecter par unité de temps.

Classiquement, l'évolution d'une épidémie, et donc de l'épizootie canine, peut être caractérisée par le taux de reproduction fondamental R_0 et le temps de génération T_g [Anderson et May, 1991] :

$$\begin{cases} R_0 = N \left[1 - \exp\left(-\frac{\beta m T}{m+1}\right) \right] \\ T_g = \frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\mu} \end{cases} \quad (3)$$

où T est le temps de contact infectieux (figure 1). Par définition, R_0 est le nombre moyen de cas secondaires qu'un cas index engendrerait durant toute sa période infectieuse dans une population constituée entièrement d'individus réceptifs. Sous l'hypothèse de mélange homogène d'une population de grande taille, R_0 pour une épizootie canine est proportionnel à la probabilité de rencontre chien – chien. Ainsi, une épizootie a plus de chance de se développer lorsque $R_0 > 1$ que pour $R_0 < 1$. Par ailleurs, le temps de génération T_g (égal à la durée de latence + la durée infectieuse) est le temps moyen d'apparition des R_0 cas secondaires à partir du cas index [Anderson et May, 1991, Coleman et Dye, 1996].

Quant à la contamination de la population humaine par les chiens enragés, la quantité intéressante est le risque individuel d'infection au cours du temps donné par la relation,

$$R(t) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{cR_0}{m\beta} \right) \times \langle i(t) \rangle \right] \quad (4)$$

où $\langle i(t) \rangle = \frac{1}{T} \int_0^t i(x) dx$ est la proportion

moyenne accumulée de chiens infectieux au cours du temps sur la période d'exposition ou de contact. Ce nombre $R(t)$ donne la proportion totale de la population humaine qui serait infectée suite au contact avec la population canine infectée.

Pour une situation donnée caractérisée par R_0 , l'évolution de s , e , i , et s_H au cours du temps s'obtient en résolvant les équations épidémiques non-linéaires dans (1) et (2) ci-dessus [Anderson et May, 1991 ; Coleman et Dye, 1996 ; Anderson *et al.*, 1981]. Malheureusement, la solution de ces équations déterministes ne permet pas de calculer la probabilité $\pi(R_0)$ d'occurrence d'une épizootie. Pour ce faire, on a recours aux simulations stochastiques qui décrivent l'évolution de l'épizootie au cours du temps comme un processus aléatoire ou probabiliste. Sans entrer dans tous les détails des calculs, l'équivalent stochastique du modèle déterministe décrit plus haut comporte quatre événements de transition dont les taux ω_n ou probabilités de transitions par unité de temps sont explicités dans le tableau I. Dans ce cas, les s , e , i , et s_H sont des variables aléatoires dont l'évolution (discrète) au cours du temps suit des événements de transition

comme indiqué dans le tableau I. La probabilité qu'un événement « n » de transition se produise est : $p_n = \omega_n / \omega$, avec

$$\omega = \sum_{n=1}^4 \omega_n .$$

Tous ces événements sont supposés statistiquement indépendants et les intervalles de temps τ entre deux transitions successives sont générés à partir de la distribution, $\omega \exp\{-\omega\tau\}$. Une trajectoire de simulation stochastique commence avec des conditions initiales (i.e., valeurs initiales de s , e , i et s_H), évolue au cours du temps suivant l'algorithme ci-décrié et se termine quand le système n'évolue plus (par exemple quand $i = 0$) ou au bout d'un certain temps fixé.

On peut ainsi à partir de ces simulations (constituées de plusieurs trajectoires donnant s , e , i et s_H en fonction du temps) estimer la probabilité $\pi(R_0)$ de survenue d'une épizootie. Une épizootie est ici définie, pour une large population, comme la probabilité d'observer au moins 10 cas secondaires (seuil épizootique) à partir d'une seule introduction ; l'amplitude de l'épizootie étant donnée par son incidence, nombre (ou proportion) de nouveaux cas en fonction du temps (qu'on peut obtenir en résolvant les équations déterministes). Dans les simulations, la probabilité $\pi(R_0)$ de survenue d'une épizootie est obtenue comme la proportion des trajectoires, parmi toutes les trajectoires générées, pour lesquelles le nombre de cas secondaires de chiens infectés est supérieur ou égal au seuil épizootique.

Tableau I
Evènements et taux de transition pour les simulations stochastiques

n	Type de transition	Taux (ω_n)	Evènement
1	$S \rightarrow S-1; E \rightarrow E+1; I \rightarrow I; S_H \rightarrow S_H$	$\left(\frac{\beta m}{m+1} \right) \frac{I}{N}$	infection
2	$S \rightarrow S; E \rightarrow E-1; I \rightarrow I+1; S_H \rightarrow S_H$	α	devenir contagieux
3	$S \rightarrow S; E \rightarrow E; I \rightarrow I-1; S_H \rightarrow S_H$	μ	mort
4	$S \rightarrow S; E \rightarrow E; I \rightarrow I; S_H \rightarrow S_H-1$	$\left(\frac{c}{m+1} \right) \frac{I}{N}$	infection humaine

Ici, S , E , et I désignent respectivement le nombre (et non les proportions) de chiens susceptibles, exposés et infectieux, et S_H le nombre d'humains susceptibles.

III - RESULTATS ET DISCUSSION

Tous les résultats rapportés ci-dessous ont été obtenus à partir des simulations stochastiques avec les valeurs des paramètres résumées dans le tableau II. Chaque point des figures 3

et 4 représente 1 000 trajectoires des simulations stochastiques décrit comme ci-dessus.

Tableau II
Paramètres utilisés dans les simulations

Définition	Symbole	Valeur	Unité
Population humaine	$H = N/m$	1000	–
Densité de chiens / homme	m	1/5	–
Contact chien – chien	$\beta^{(a)}$	–	1/jours
Contact chien – homme	c	$\beta/10$	1/jours
Durée d'incubation	$1/\alpha$	30	jours
Durée de la phase infectieuse	$1/\mu$	10	jours
Temps de génération	T_g	40	jours
Durée moyenne de l'exposition	T	7 ^(b)	jours
Seuil épidémique	–	10	–
Durée de la quarantaine	–	30	jours
Durée avant dépistage	–	20	jours

^(a) Le taux de contact infectieux chien-chien est obtenu à partir de R_0 comme suit :

$$\beta = \left[(m+1) / mT \right] \times \ln \left[N / (N - R_0) \right]$$
, où N est la taille de la population canine.

^(b) Selon la **figure 1**, la période de contact infectieuse commence à partir de l'élimination pré-clinique jusqu'à un certains temps (2 à 3 jours) après l'apparition des premiers signes cliniques. Ainsi, nous avons :

$$T = 0.05 \times 10 + 0.15 \times 6 + 0.8 \times 3 + 3 = 6.8 \text{ jours.}$$

La figure 3 montre la probabilité d'occurrence d'une épizootie canine en fonction de nombre moyen R_0 de cas secondaires. Cette probabilité correspond à la fraction de la population canine qui serait touchée par la rage et donc mourrait. En absence de toute intervention, la probabilité d'observer une épizootie est nulle pour $R_0 < 1$, augmente rapidement avec R_0 pour devenir certaine pour $R_0 > 5$.

En revanche, la probabilité de survenue de l'épizootie est nettement réduite en présence de mesures de quarantaine et de dépistage ; le dépistage étant manifestement plus efficace que la quarantaine. Cette probabilité diminue lorsqu'on augmente la durée de la quarantaine ou que l'on diminue le temps de dépistage (figure 4). Comme l'illustre la figure 4, la probabilité $\pi(R_0)$ est nettement réduite lorsque la durée de la quarantaine est supérieure au temps de génération T_g et la durée du dépistage inférieure à T_g .

Nous ne discuterons pas de la mesure de la couverture vaccinale préventive qui, dans les faits, a pour effet de diminuer le nombre de chiens susceptibles de participer à l'épizootie (i.e., de réduire la taille effective de N de la population canine exposée).

Il apparaît de ce calcul que ces simples mesures suffisent à rendre peu probable le déclenchement d'une épizootie suite à l'introduction d'un chien enragé en phase d'incubation. Si toutefois une épizootie venait à se déclarer, quelle serait l'ampleur de cette épizootie et quel serait l'impact sur la santé humaine ? La figure 5 illustre l'évolution de l'épizootie et l'impact sur le coût du traitement de la population humaine au cours du temps. Dans cet exemple, le maximum de l'épizootie est atteint au bout de quatre mois après l'introduction du chien enragé, soit environ trois fois le temps de génération (i.e., $R_0 \times T_g$). La proportion totale de chiens contaminés, donc morts, serait environ de 65% sans intervention,

36% avec quarantaine, et 16% après dépistage, et en proportions équivalentes pour la population humaine. Pour une population humaine exposée de 1000 individus, une telle

épizootie engendrerait des dépenses pouvant aller jusqu'à 200 000 euros pour les traitements.

Figure 3

Probabilité d'occurrence d'une épizootie canine dans une population dont la densité est d'un chien pour cinq personnes.

Les cercles pleins représentent l'évolution sans intervention, les triangles la quarantaine de 30 jours, et les carrés le dépistage à 20 jours.

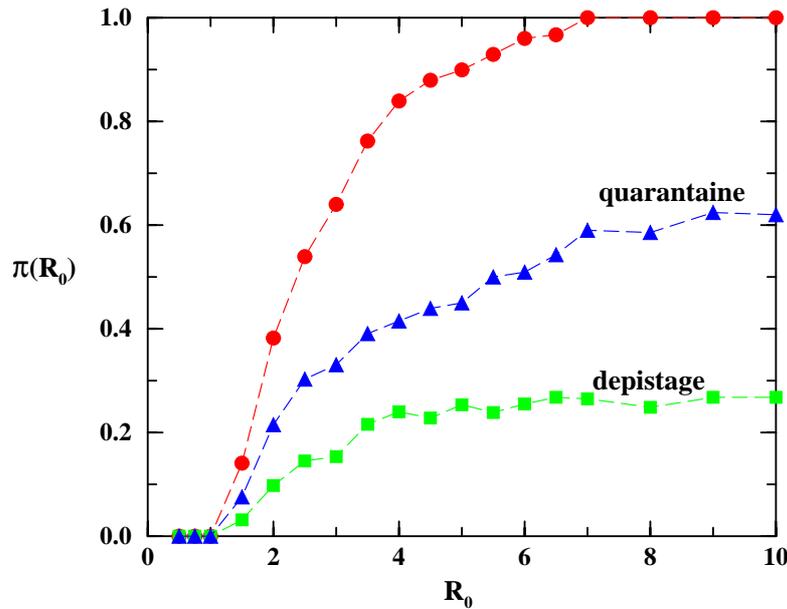


Figure 4

Simulation de la probabilité d'occurrence d'une épizootie canine en fonction de la durée de la quarantaine (en triangles) et du dépistage (en carrés) dans une population dont la densité est d'un chien pour cinq personnes et le temps moyen de génération $T_g = 40$ jours.

La ligne supérieure (à $\pi = 0.68$) correspond à la probabilité d'occurrence sans intervention.

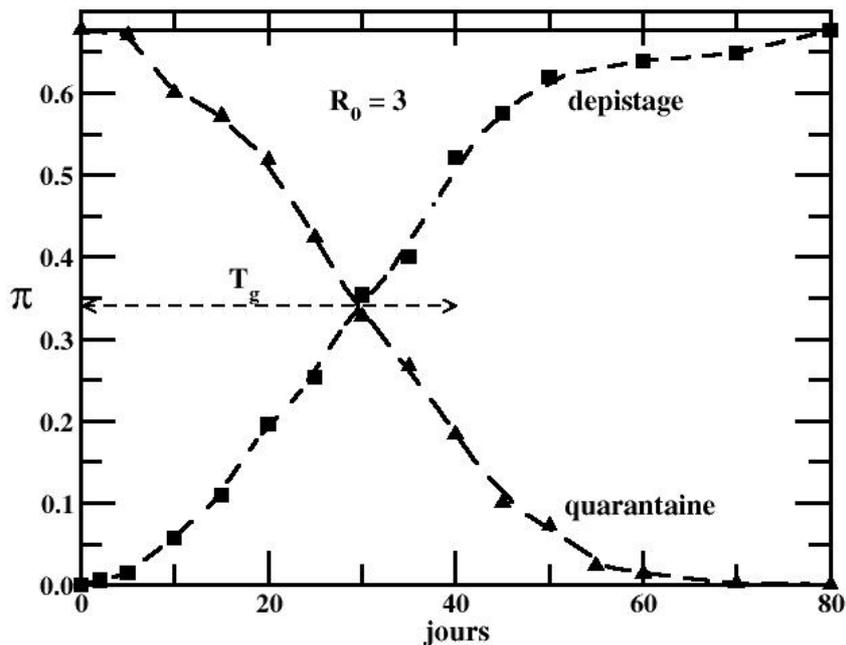
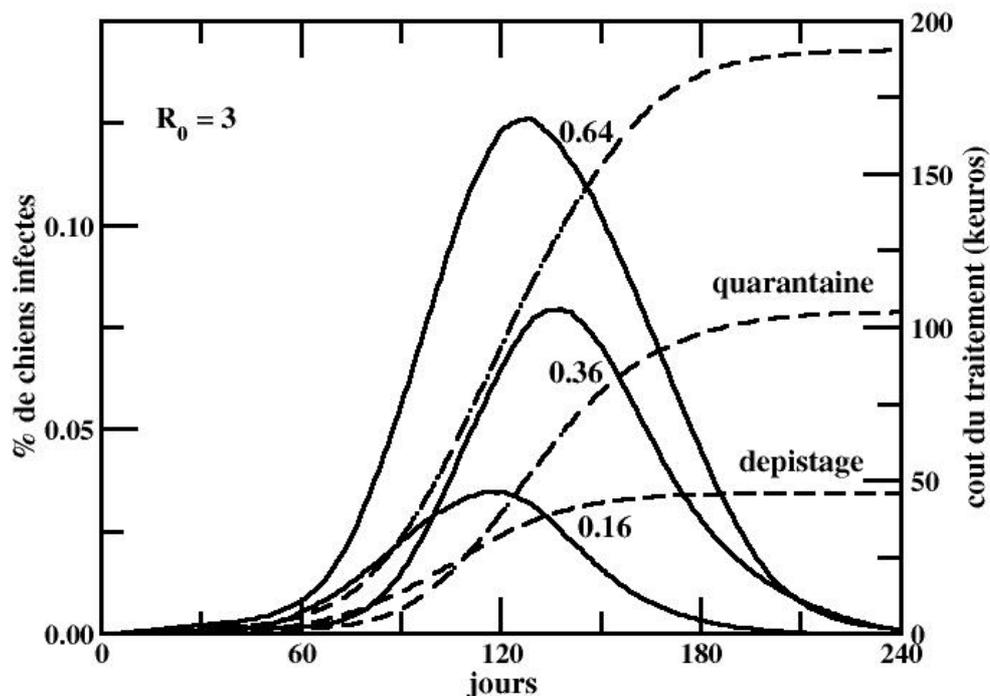


Figure 5

Simulation de l'incidence moyenne (lignes continues) de la rage canine et du coût total moyen de traitement humain (lignes en tirés) dans une population dont la densité est d'un chien pour cinq personnes.

Dans cette illustration, la taille de la population humaine est de 1000 personnes, la probabilité de transmission chien-homme est 10 fois plus petite que celle de la transmission chien-chien, le temps moyen de génération $T_g = 40$ jours, et le coût de traitement contre la rage est de 300 euros par personne. Les deux courbes supérieures représentent l'évolution sans intervention, les deux moyennes la quarantaine de 30 jours, et les deux inférieures le dépistage à 20 jours.



IV - CONCLUSION

Sans un renforcement des mesures aux frontières, la probabilité d'introduction du virus en Europe pourrait s'élever dans les années à venir en raison de l'augmentation du flux touristique vers le Maroc, par exemple, par voie routière ; une amélioration de la surveillance des services vétérinaires aux postes douaniers est certainement souhaitable, mais le nombre de véhicules à contrôler en peu de temps rend irréaliste l'espoir d'un filtrage absolu des chiens introduit clandestinement dans des véhicules. C'est donc bien sur l'information des voyageurs que repose l'essentiel de la confiance qu'on pourra accorder aux mesures d'isolement. Une fois introduit, la propagation du virus par un chien enragé constitue un risque qui ne peut être

négligé, notamment dans l'éventualité où le chien excréteur de virus aurait l'opportunité de rencontrer et d'infecter un grand nombre d'autres chiens, non vaccinés, et de personnes. Le contact infectant avec des chiens risque d'être plus insidieux, car une morsure de personne passera moins facilement inaperçue.

Enfin, compte tenu de la probabilité d'introduction, de la structure hétérogène et fragmentée des contacts chien-chien et chien-humain, et des mesures simples en vigueur illustrées ci-dessus, on peut conclure que le risque d'épidémie/épizootie de rage en France est pour l'heure très faible.

BIBLIOGRAPHIE

- Anderson R.M., Jackson H.C., May R.M. and Smith A.M. - Population dynamics of fox rabies in Europe. *Nature*, 1981, **289**, 765-71.
- Anderson R.M. and May R.M. - Infectious Diseases of Humans. Oxford University Press, Oxford, 1991.
- Astoul J. et Melik N. - Au delà des chiffres: Cas de rage sur un chien importé du Maroc en Gironde en août 2004. *Bulletin épidémiologique mensuel de la rage animale en France*, 2004, **34 (7, 8, 9)** 1-5.
- Aubert M. et Duchêne M.J. - Au-delà des chiffres : L'importation en France de carnivores domestiques en incubation de rage de 1968 à 1995. *Bulletin épidémiologique mensuel de la rage animale en France*, 1996, **26 (2)**, 1-7.
- Blancou J., Aubert M. *et al.* - Rage expérimentale du chien. Sensibilité-symptômes-excrétion du virus. Réactions immunitaires et résistance trois ans après vaccination. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 1985, **136 (2)**, 147-152.
- Coleman P.G. and Dye C. - Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*, 1996, **14 (3)**, 185-186.
- Wandeler A.I., Nadin-Davis S.A. *et al.* - Rabies epidemiology: some ecological and evolutionary perspectives. *Lyssaviruses*. C. E. Rupprecht, B. Dietzschold and H. Koprowski. Springer-Verlag, Berlin, 1994, pp. 297-324.

