

Dynamique de transmission et coût de la lutte contre la rage chez les chiens et les hommes dans une ville africaine

Zinsstag J¹, Dürr S¹, Penny MA¹, Mindekem R², Roth F³, Menendez Gonzalez S³, Naissengar S⁴, Hattendorf J¹

1. Institut Tropical et de Santé Publique Suisse, Bâle, Suisse

2. Centre de Support en Santé Internationale, N'Djaména, Tchad

3. Office Fédéral Vétérinaire, Berne, Suisse

4. Laboratoire de Recherches Vétérinaire et Zootechnique, N'Djaména, Tchad

Adapté et traduit de l'article publié en anglais in *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009, 106, 35, 14996-15001 avec leur autorisation. PNAS is not responsible for the accuracy of this translation.

Med Trop 2011 ; 71 : 596-604

RÉSUMÉ • Dans les pays en développement, la rage peut être prévenue à travers des interventions directes sur les chiens. Le potentiel de réduction des coûts du secteur de la santé publique sur les interventions visant les animaux concernés devrait être analysé. Un modèle déterministe existant a été adapté afin de pouvoir étudier la transmission de la maladie entre les chiens et les humains. Les paramètres du modèle ont été adaptés aux données hebdomadaires du nombre de cas de rage canins et des humains exposés, à N'Djaména, capitale du Tchad. Le ratio d'efficacité reproductive (Re) au début de nos observations était estimé à 1,01, indiquant une stabilité endémique à faible niveau de transmission de la rage. Nous avons simulé l'impact d'une vaccination massive de chiens et l'abattage d'un certain pourcentage de chiens sur l'incidence de la rage chez l'homme ainsi que celui d'une campagne de vaccination qui a permis de couvrir au minimum 70 % de la population canine. Celle-ci est capable d'interrompre la transmission pendant 6 années consécutives. Le rapport coût-efficacité d'une vaccination massive de chiens a été comparé à la « prophylaxie post-expositionnelle (PPE) ». Le rapport coût-efficacité de la PPE, associé à une campagne de vaccination pour les chiens sur une durée supérieure à 5 ans, est plus rentable que la PPE seule. Pour un délai supérieur à 7 ans, il apparaît plus efficace de combiner la campagne de vaccination des chiens avec la PPE humaine qu'à une PPE humaine seule.

MOTS-CLÉS • Rage. Transmission. Economie de la santé. Santé publique. Chiens. Vaccination. Afrique.

TRANSMISSION DYNAMICS AND COST-EFFECTIVENESS OF RABIES CONTROL IN DOGS AND HUMANS IN AN AFRICAN CITY

ABSTRACT • Control of human rabies in developing countries depends on prevention in dogs. The purpose of this study was to evaluate the cost-saving potential for the public health sector of intervention to control rabies in animal-host reservoirs. An existing deterministic model was adapted to allow study of dog-to-human rabies transmission. Model parameters were fitted to data from routine weekly reports on the number of rabid dogs and human rabies exposures in N'Djamena, Chad. At the onset of study, the estimated effective reproductive ratio (Re) was 1.01 indicating stable low-level endemic rabies transmission. Simulations were performed to determine what effects mass vaccination and culling of dogs would have on the incidence of human rabies. Findings showed that a mass campaign allowing single parenteral vaccination of at least 70% of the canine population would be sufficient to interrupt transmission of rabies to humans for at least 6 years. The cost-effectiveness of mass dog vaccination was compared to that of "postexposure prophylaxis" (PEP) which would not reduce future human exposure. Results showed that a sustained 5-year PEP program together with a dog-vaccination campaign would be as cost-effective as PEP alone. Beyond a time-frame of 7 years, combining parenteral dog vaccination campaigns with human PEP appeared to be more cost-effective than human PEP alone.

KEY WORDS • Rabies. Transmission. Cost-effectiveness. Control. Dogs. Humans. African city.

La majeure partie des décès humains causés par la rage a lieu dans les pays en développement (1). En Afrique et en Asie, on estime entre 24 000 et 70 000 le nombre de décès annuels causés par la rage (2). Le chien domestique est la principale source d'exposition et le vecteur primaire de la rage chez l'être humain (3). La rage peut être prévenue grâce à une « prophylaxie post-expositionnelle » (PPE) adéquate, mais n'est pas toujours disponible et abordable dans les pays aux ressources limitées. La rage humaine peut donc être prévenue à travers la vaccination du vecteur principal qui est le chien. Durant les dernières décennies, des efforts n'ont pas pu interrompre le cycle des épidémies en Afrique, montrant ainsi l'importance de la coopération entre les pays (4). Cependant, le succès évident et soutenu du programme de vaccination visant à supprimer la rage chez les chiens d'Amérique du Sud, du Mexique et des Caraïbes donne l'espoir d'un effort similaire en Afrique (5).

Malheureusement, les ressources humaines, les capacités de diagnostic et les ressources financières de la plupart des pays d'Afrique subsaharienne sont loin d'être égales à celles des pays d'Amérique du Sud. Bögel et Meslin montrent que dans les régions où le virus circule continuellement depuis plus de 15 ans au sein d'une population de chiens, une vaccination des chiens combinée à une PPE des patients est plus performante au niveau coût-efficacité qu'une PPE seule (6). Cependant, dans de nombreux pays, il y a peu de connaissances des coûts réels d'une vaccination massive de chiens (7). Une évaluation de la rentabilité des différentes stratégies de contrôles de la rage est urgente. L'objectif de cet article est de développer et de valider un modèle déterministe de transmission chien-humain de la rage en centre-ville africain, utilisant comme exemple N'Djaména, capitale du Tchad. Le modèle est utilisé pour quantifier la transmission chien-humain et comme un outil comparatif d'évaluation du coût-efficacité des différentes stratégies d'intervention contre la rage.

• Correspondance : jakob.zinsstag@unibas.ch

• Article arrivé le 06/02/2011, définitivement accepté le 04/10/2011

Méthodes

Le travail présenté a été réalisé à la demande des autorités vétérinaires tchadiennes, établissant le diagnostic de la rage par immunofluorescence (IF) pour la première fois au Laboratoire de Recherche Vétérinaires et Zootechniques (LRVZ) en juin 2001 (11). Après une période initiale de 15 mois, le laboratoire de la rage du LRVZ a continué d'effectuer le diagnostic de la rage par IF et à enregistrer le nombre de cas de rage canine et le nombre d'expositions humaines en tant que service de routine. En 2001, la ville de N'Djaména avait une population estimée à 775 020 habitants (18) et couvrait une région de 700 km². La population de chiens en 2001, estimée suite à une enquête auprès des ménages, était de 23 560 chiens (95 % CI : 14 570 - 37 898) (18). Supposant que 10 % des chiens étaient sans propriétaires, la densité moyenne de chiens a été estimée à 37 par km² (10).

Surveillance de la rage et diagnostic : Les données se rapportant au nombre de cas confirmés de chiens ayant la rage ont été récoltées durant la période de janvier 2001 à novembre 2006 (305 semaines) par une surveillance passive systématique au LRVZ. Ces données ont été utilisées pour adapter les paramètres du modèle. Dans les premières semaines de la période d'observation, la population a été informée des signes cliniques, du diagnostic et de la prévention de la rage chez les chiens. Pour chaque animal présenté au laboratoire afin d'être examiné, l'âge, le sexe, l'origine et le statut du propriétaire ont été recueillis via un questionnaire. Pour les personnes exposées, l'âge, le sexe, l'origine du patient et sa relation avec le propriétaire de l'animal mordeur ont été enregistrés systématiquement. Les questionnaires étaient en français, avec la traduction des questions en Arabe, Sara et Ngambai selon les besoins.

Toutes les personnes exposées ont été transférées à leur propre charge à un service médical de traitement post-exposition. Pour des raisons éthiques et pour s'assurer du traitement post-exposition de toutes les personnes exposées à un animal atteint de la rage, un stock de vaccins antirabiques pour les humains (Lyssavac, Berna et SII Rabivax, Serum Institute of India Ltd.) a été constitué au LRVZ durant toute la période de l'étude. Ce vaccin a été utilisé en période de pénurie, mais n'était par ailleurs pas promu afin de garantir la continuité de l'offre des pharmacies. Certaines personnes n'ayant pas de moyens nécessaires pour les acheter ont été traitées gratuitement. Le diagnostic de la rage a été réalisé en utilisant l'IF directe au LRVZ. Ce test, décrit par Dean *et al.* (20), est l'outil standard de diagnostic de la rage et la méthode la plus utilisée pour diagnostiquer la rage chez l'homme et les animaux (21).

Paramètres démographiques des chiens et des hommes : Les paramètres démographiques de la population de chiens à N'Djaména ont été évalués par une enquête auprès des ménages. Cette enquête démographique a été réalisée dans 343 ménages. Le nombre de chiens, le sexe et la date de naissance pour chaque chien, et le nombre de portée de chaque chienne ont été enregistrés. Tous les ménages étaient visités chaque mois, de décembre 2005 à juillet 2006, et tous les décès, naissances, acquisitions et départs ont été répertoriés. En avril et mai 2006, aucune donnée n'a pu être collectée en raison des troubles civils à N'Djaména. Nous avons calculé le taux de natalité (bd) utilisant le nombre total de natalités durant la période d'observation divisé par la taille de la population étudiée (nombre de chiens au départ). Le taux de mortalité (md) a été évalué par l'estimation de Kaplan Meyer (SAS SAS Institute Inc. Lifetest procedure). Le taux de natalité (bh) et le taux de mortalité (mh) de la population humaine locale ont été estimés à partir des données fournies par la division tchadienne de l'Information de la Santé (22).

Modèle de transmission et adéquation des données

Nous avons étendu le modèle de transmission déterministe de la rage existant entre les chiens (4, 23, 24) pour y introduire la transmission de la rage entre les chiens et les hommes. Pour les chiens et les hommes, nous avons considéré quatre catégories, chacune représentant respectivement leur statut d'infection ou immunitaire: « S » pour sensible, « E » pour exposé, « I » pour infectieuse (atteints de rage) et « R » personne immunisée, identifiant les chiens avec un « d » et les hommes avec un « h ». Le diagramme des flux est présenté dans la figure 6. Les équations et une description détaillée du modèle sont disponibles dans la publication originale citée plus haut. Les paramètres du modèle et leurs sources respectives sont résumés dans le tableau 1.

Interventions

Dans une campagne massive de vaccination de la rage chez les chiens à N'Djaména en 2001, nous avons pu démontrer que la couverture de vaccination de 70% des chiens pouvait être atteinte (10), comme recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (21) et Coleman et Dye (26). Un modèle de transmission a été utilisé pour estimer le temps et les coûts nécessaires pour assurer un contrôle efficace de l'ensemble de la ville de N'Djaména. Ces estimations ont contribué à éclairer les instances politiques dans une situation où la pénurie des ressources impose de graves contraintes. Nous avons défini que l'efficacité d'un vaccin pour un chien est de 94 % (27), en considérant deux taux de couverture du vaccin (αd), le 1^{er} de 70 % et de manière plus pessimiste le 2^e de 50%. Nous supposons que les chiens susceptibles et exposés asymptomatiques sont vaccinés sur une période de 10 semaines continues (durée de la campagne). Pour atteindre une couverture de 70 % de vaccination, nous avons exprimé (αd) comme une fonction exponentielle décroissante, valable pour 10 semaines, avec un paramètre décroissant de - 0,12 par semaine. Pour parvenir à 50 % de couverture de vaccination, le paramètre décroissant est ici approximativement de - 0,069 par semaine. L'abattage a été simulé en supposant l'élimination de 10% et de 5% de la population de chiens. Pour interpréter cet abattage dans le modèle, nous avons introduit un paramètre additionnel (cd) - 0,0105 semaine⁻¹ (10% d'élimination) et (cd) - 0,00513 semaine⁻¹ (5% d'élimination), essentiellement représentant une décroissance exponentielle de l'abattage sur une période de 10 semaines. L'abattage était présumé avoir lieu une fois par an pour les deux années consécutives. Dans le cadre d'une campagne pilote de vaccination de masse contre la rage à N'Djaména, nous avons évalué les coûts de la campagne et estimé le coût par chien vacciné pour le secteur public et pour la société (7). Si tous les 23 560 chiens de N'Djaména avaient été vaccinés, le coût moyen aurait été de 2,61 \$ pour la société (1 € = 1,35 US \$) [www.oanda.com (accès 23 août 2007)] (7). La gamme des coûts du traitement post-exposition des personnes a été collectée dans différents hôpitaux et centres de santé de N'Djaména et sont donnés dans le tableau 2.

Brièvement, les coûts locaux de transports incluent les dépenses du transport jusqu'à une pharmacie ou un centre de santé. Les frais de laboratoire par de chiens examinés comprennent le coût du diagnostic pour un chien suspecté d'être malade et le transport jusqu'au laboratoire. Le coût unitaire du vaccin humain est composé de 5 vaccinations antirabiques post-exposition et d'un rappel après 6 mois. Le coût unitaire des médicaments couvre les coûts de désinfection et de pansement. L'unité de coût externe des patients est composée des soins médicaux obtenus dans les centres de santé. La

Tableau 1. Description, valeurs, références des sources et, si applicable, distributions de probabilités utilisées dans l'analyse de sensibilité pour chaque modèle de variables, paramètres et constantes.

Symbole	Description	Estimation	Unité	Source et autres détails	Analyse de sensibilité
T	Temps	-	Semaine		
$S_d(0)$	Nombre initial de chiens par km ²	33,6	Chiens / km ²	Population de chiens (1) divisée par la surface de la ville (700 km ²)	
$E_d(0)$	Nombre initial de chiens exposés par km ²	0,006155	Chiens / km ²	Valeur ajustée selon une loi de Poisson (Poisson distributed errors)	95% limite de confiance 0,006151; 0,006158
$I_d(0)$	Nombre initial de chiens ayant la rage par km ²	0,00081	Chiens / km ²	Données enregistrées LRVZ: Nombre moyen de chiens enrégés par km ² et par semaine	
$R_d(0)$	Nombre initial de chiens immunisés par km ²	0	Chiens / km ²	Supposition	
N_d	Population de chiens par km ²	33,6		$N_d = S_d + L_d + I_d + R_d$	
b_d	Taux de natalité des chiens	0,013	Semaine ⁻¹	Enquête auprès des ménages	Distribution normale: signifie = 0,013, sd = 0,009 (CI estimation à partir des données d'enquêtes)
λ_d	Taux de perte d'immunité de vaccination chez les chiens	0,0081 avant 26 semaines +0,102 avant 52 semaines	Semaine ⁻¹	(2).	
i_d	Période d'incubation chez les chiens	4,18	Semaine	(3), (4)	Distribution normale: signifie = 4,18, sd = 0,27
σ_d	Variable auxiliaire	$1/i_d$			
r_d	Risque de maladie clinique d'un chien exposé	0,49	Sans unité	Communication personnelle (K. Hampson)	Distribution triangulaire: min = 0,485, mode = 0,49, max = 0,495 (+/- 1% for min/max assumed)
m_d	Taux de mortalité des chiens	0,006638	Semaine ⁻¹	Enquête auprès des ménages	Distribution normale: signifie = 0,006638, sd = 0,0007 (IC estimation à partir des données d'enquête)
β_d	Taux de transmission de chien à chien	0,0807154	km ² / (chiens-semaine)	Valeur estimée	Distribution normale: mean = 0,0807154, sd = 0,000031 (CI estimation à partir modèle estimé)
Γ	Densité des chiens dépendant de la mortalité		km ² /(chiens-semaine)	$\gamma = (b_d - m_d)/K$	
K	Capacité de portage des chiens	33,6	Chiens / km ²	(1) Surface de la ville: 700 km ²	Distribution triangulaire: min = 33,26, mode = 33,6, max = 33,93 (+/- 1% pour min/max supposé)
v_d	Efficacité de vaccination des chiens	0,94	Sans unité	(5).	
α_d	Taux de vaccination des chiens	Couverture de 70%: taux de décroissance 0,12 de la semaine 1 à 10 Couverture de 50%: 0,069 de la semaine 1 à 10	Semaine ⁻¹	Simulé dans le modèle comme une campagne avec 70% et 50% de couverture des chiens en 10 semaines, représentée comme une fonction par étage	
c_d	Taux d'abattage des chiens	5% abattage: taux de décroissance 0,00513 de la semaine 1 à 10 10% abattage: 0,0105 de la semaine 1 à 10	Semaine ⁻¹	Simulé dans le modèle comme abattage à 5% et 10% de la population des chiens durant 10 semaines, représenté comme une fonction à étage	
μ_d	Taux de mortalité des chiens atteints de la rage	1,2345	Semaine ⁻¹	(4).	Distribution triangulaire: min = 1,2115, mode = 1,2345, max = 1,2463 (+/- 1% pour min/max supposé)
$S_h(0)$	Nombre initial d'humains par km ²	1108	Humains / km ²	Population d'humains (1) divisé par la surface de la ville (700 km ²)	
$E_h(0)$	Nombre initial d'humains exposés par km ²	0,00168	Humains / km ²	Données enregistrées LRVZ: moyenne des personnes exposées par km ² durant la 1 ^{ère} semaine	
$I_h(0)$	Nombre initial d'humains atteints de la rage par km ²	0	Humains / km ²	Hypothèse	
$R_h(0)$	Nombre initial d'humains immunisés par km ²	0	Humains / km ²	Hypothèse	
b_h	Taux de natalité des humains	0,00076	Semaine ⁻¹	-6	Distribution triangulaire: min = 0,00072, mode = 0,00076, max = 0,0008 (+/- 5% pour min/max supposé)

λ_h	Taux de perte de l'immunité du vaccin chez les hommes	0	Semaine ⁻¹	Pas de traitement supplémentaire	
m_h	Taux de mortalité des humains	0,00029	Semaine ⁻¹	-6	Distribution triangulaire : min = 0,00028, mode = 0,00029, max = 0,0003 (+/- 5 % pour min/max supposé)
v_h	Efficacité du vaccin chez les hommes	0,95	Sans unité	Information du produit Sanofi-Pasteur, vaccin Novartis	
α_h	Taux de vaccination prophylactique des hommes	0	Semaine ⁻¹	Intervention en relation avec le paramètres "Pas de traitement supplémentaire"	
β_{dh} $P10$	Taux de transmission chien-humain Taux de vaccination PEP	0,0002054 0	km ² / (chiens-semaine) Semaine ⁻¹	Valeur estimée Intervention en relation avec le paramètre "Pas de traitement supplémentaire"	
$P2$	Probabilité de morsure à la tête	0,07	Sans unité	-7	
$P3$	Probabilité de morsure au bras	0,384	Sans unité	-7	
$P4$	Probabilité de morsure au tronc	0,06	Sans unité	-7	
$P5$	Probabilité de morsure à la jambe	0,486	Sans unité	-7	
$P6$	Probabilité de développer la rage après une morsure à la tête	0,45	Sans unité	(7) et (8) ; Mode choisi	Distribution triangulaire : min = 0,3, mode = 0,45, max = 0,6 (d'après (8))
$P7$	Probabilité de développer la rage après une morsure au bras	0,275	Sans unité	(7) et (8) ; Mode choisi	Distribution triangulaire : min = 0,15, mode = 0,275, max = 0,4 (d'après (8))
$P8$	Probabilité de développer la rage après une morsure au tronc	0,05	Sans unité	(7) et (8) ; Mode choisi	Distribution triangulaire : min = 0, mode = 0,05, max = 0,1 (d'après (8))
$P9$	Probabilité de développer la rage après une morsure à la jambe	0,05	Sans unité	(7) et (8) ; Mode choisi	Distribution triangulaire : min = 0, mode = 0,05, max = 0,1 (d'après (8))
i_{tete}	Période d'incubation des humains	3,14	Semaine après une morsure à la tête	(10), Valeur médiane choisie	Distribution triangulaire : min = 2,98, mode = 3,14, max = 3,31 (+/- 5% for min/max supposé)
i_{bras}	Période d'incubation des humains après une morsure au bras	8,57	Semaine	(10), Valeur médiane choisie	Distribution triangulaire : min = 8,14, mode = 8,57, max = 9,02 (+/- 5% for min/max supposé)
i_{tronc}	Période d'incubation des humains après une morsure au tronc	6,43	Semaine	(10), Valeur médiane choisie	Distribution triangulaire : min = 6,11, mode = 6,43, max = 6,77 (+/- 5% for min/max supposé)
i_{jambe}	Période d'incubation des humains après une morsure à la jambe	10,71	Semaine	(10), Valeur médiane choisie	Distribution triangulaire : min = 10,17, mode = 10,71, max = 11,27 (+/- 5% for min/max supposé)
μ_h	Taux de mortalité causé par la rage chez les humains	1	Semaine-1	-11	

perte de gains correspond au coût d'opportunité perdu au laboratoire ou au poste de vaccination des chiens. La répartition de l'âge des hommes exposés a été utilisée d'après la référence 11. Les groupes d'âges sont de 0 à 5 ans, de 5 à 15 ans et > que 15 ans, la proportion des personnes exposées était de 19 %, 36 % et 45%, respectivement, ce qui est en accord avec Coleman *et al.* (24). Pour l'estimation des années de vie ajustées sur l'incapacité évitées (*disability adjusted live years* (DALY)), nous supposons que 16 % des personnes exposées développeront la rage sans administration de PPE (9). A cause de la courte durée de la maladie clinique, nous ne considérons pas le nombre d'années de vie perdue avec une invalidité, mais estimons seulement le nombre d'années de vie perdue (24) utilisant la formule standard du DALY de Murray et Lopez (28) et le « Family Model West », niveau 26. Le taux d'escompte a varié entre 3, 5 et 10 %. Le paramètre de pondération d'âge (b) était de 0,04 et la constante de pondération d'âge (C) était de 0,1658. L'importance de l'invalidité (D) et le facteur de modulation de la pondération de l'âge sont fixés à 1. Le PPE humain seul est calculé avec l'escompte cumulé des coûts annuels du PPE divisé par l'escompte cumulatif

de DALYs annuels évités. Le coût-efficacité de la vaccination des chiens, associé au PPE humain est calculé avec l'escompte des coûts totaux d'une campagne de vaccination parentérale de chiens en un an et les coûts simultanés annuels cumulés du PPE humain divisé par la différence de nombre cumulé de DALYs annuel évité avec le PPE seul et le nombre annuel de DALYs évités avec la vaccination parentérale des chiens et le PPE humain.

Résultats

La transmission de la rage des chiens à l'homme

La moyenne hebdomadaire de chiens ayant la rage et de cas de personnes exposées par km², collectée par le Laboratoire de Recherches Vétérinaires et Zootechniques (LRVZ) est présentée dans la figure 1. L'estimation du modèle montre une remarquable stabilité endémique du processus de transmission. Le nombre hebdomadaire de cas de chiens ayant la rage pour l'ensemble de

Tableau 2. Liste des variables pour l'analyse des coûts-avantages et des coûts-efficacités.

Eléments de coûts	US\$ Moyenne / plus probable	US\$ Variation	@Risk fonction
Coût privé			
<i>Vaccination des chiens</i>			
Unité de temps de travail perdu pour le coût de la vaccination des chiens (société)	1,03	max. estimation	Partie du coût social
Coût privé			
<i>Traitement post-exposition des humains</i>			
Coût d'unité local de transport	5,01	min.; max.: 2,06; 8,64	Triangulation (min, le plus probable, max)
Frais de laboratoire par unité (examen de chien)	11,73	min.; max.: 11,52; 11,94	Uniform(min, max)
Coût unitaire du vaccin pour les humains	90,03	min.; max.: 77,17; 102,9	Uniform(min, max)
Coût unitaire des médicaments	19,04	min.; max.: 15,43; 22,64	Uniform(min, max)
Coût unitaire externe	4,12		Valeur fixe
Revenu perdu par unité	10,29	Min.; max.: 4,12; 18,52	Triangulation (min, le plus probable, max)
Coût public			
<i>Vaccination des chiens</i>			
Unité de vaccination des chiens (publique)	1,16	Min.; max.: 1,14; 1,21	Uniform (min., max.)
Coût de vaccination des chiens par unité (société)	2,61	min.; max.: 2,57; 2,66	Uniform(min, max)
Paramètres se reportant à la transmission			
Personnes exposées	Modèle de sortie		Lognormal(mean; sd)

la cité varie entre 0 et 3 (0,0043 par km²), alors que l'exposition hebdomadaire de l'homme se situe entre 0 et 12 (0,017 par km²) cas. Le tableau 1 présente l'évaluation de tous les paramètres et valeurs utilisés dans le modèle. Le taux de contact de transmission entre chiens (β_d) est de 0,0807 km²/(chiens-semaine), [95% intervalle de confiance (CI) : 0,0804 - 0,0809 km²/(chiens-semaine)] et le taux de contact de transmission des chiens aux hommes (β_{dh}) de 0,0002 km²/(chiens-semaine), [95% CI : 0,00017 - 0,00024 km²/(chiens-semaine)]. Le nombre de chiens exposés (Ed) est de 0,0061 (chiens/km²) (95% CI: 0,006151 - 0,006158 chiens/km²). Le taux de reproduction effectif (Re) au début de nos observations a été estimé à 1,01 et confirme une situation de stabilité endémique de la transmission de la rage.

Interventions

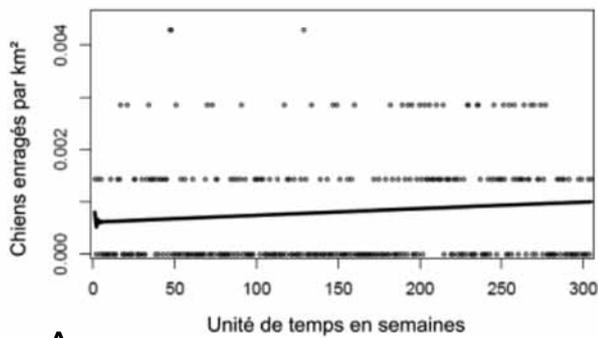
Notre modèle de transmission avec les paramètres de transmission estimés (β_d) et (β_{dh}) fournit un outil pour évaluer les différentes interventions. Bien que les vaccinations prophylactique et post-expositionnelle humaines empêchent les personnes exposées de développer une rage clinique, elle n'a aucun effet sur le processus de transmission et, donc, n'empêche en aucun cas la future exposition humaine. Pour les interventions visant les chiens, nous évaluons les effets de l'augmentation des campagnes de vaccination de masse. Additionnellement, nous évaluons les effets de l'abattage des chiens errants, intervention prescrite par la législation tchadienne (décret n°486 du 29 février 1961, Secrétaire d'État à la Défense, N'Djaména, Tchad), mais qui n'a pas été effectivement mise en pratique. Elle est obsolète et mérite une révision.

Les scénarii de vaccination ont été simulés avec un niveau de couverture de 50 % et 70 %. Une campagne de vaccination massive des chiens ayant la rage avec 70% de couverture paraît suffisante pour interrompre la transmission de la maladie. (Id tend vers 0). Par la suite, l'exposition humaine (Eh) est ainsi interrompue pour l'ensemble des 6 ans de la période d'étude (figure 2). Une campagne de vaccination avec 50% de couverture conduit d'une

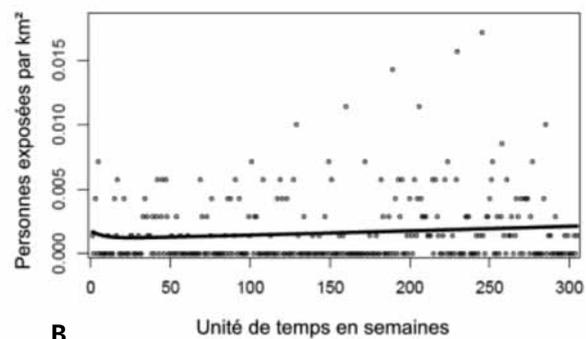
manière bien visible à une diminution de la transmission mais ne conduit pas à une élimination complète durant la période étudiée. Deux campagnes annuelles d'abattage, une tuant 5 % et l'autre 10 % de la population de chiens, réduisent le nombre de chiens enrégés mais ne conduisent pas à une élimination complète. De plus, la diminution du nombre de chiens enrégés n'est pas aussi rapide que celle observée suite à une campagne de vaccination. D'après une enquête auprès des ménages sur le rôle des chiens dans la transmission de la rage à N'Djaména, le taux de natalité des chiens (bd) a été estimé à 0,013 par semaine (95 % CI : 0,011 - 0,015) et le taux de mortalité (md) à 0,0066 par semaine (95 % CI: 0,0053 - 0,0080). Une analyse de sensibilité de chaque paramètre a montré que la transmission de la rage est hautement sensible au taux de mortalité des chiens enrégés (μ_d) et au taux de transmission entre les chiens (β_d).

Coût-efficacité des interventions : Le PEP seul, qui est la pratique courante, engendre un coût annuel récurrent de 7000 US \$ à 8000 US \$. Une campagne de vaccination parentérale des chiens enveloppant 70 % de l'estimation des 23 500 chiens de N'Djaména coûte approximativement 43 000 US \$ (7). Le coût total d'une unique campagne de vaccination des chiens associé avec le PEP humain, en comparaison avec le cumul des coûts récurrents du PEP seul, atteint le point du seuil de rentabilité après 5,9 ans (95% UL : 4,6 - 7,6 ans, taux d'escompte 5 %) (figure 4).

Le taux coût-efficacité du PEP humain seul, qui ne réduit pas l'exposition des humains, est estimé à 46 US \$ par année de vie ajusté sur l'incapacité (DALY) évitée. Le coût-efficacité de la vaccination des chiens associé au PEP, a pour résultat l'élimination de la rage pour au moins 6 ans et atteint un seuil de rentabilité plus intéressant que le PEP humain seul après 4,9 ans (95 % UL : 3,8-6,3 ans) (figure 5). Au-delà d'une période de 7 ans, le rapport coût-efficacité est plus rentable en combinant la campagne de vaccination parentérale des chiens et le PEP humain comparé à un PEP humain seul (figure 5). Utilisant le coût par vie sauvée comme unité d'évaluation, le PEP seul coûte 876 US \$ par vie sauvée. La vaccination massive des chiens atteint le point du seuil de

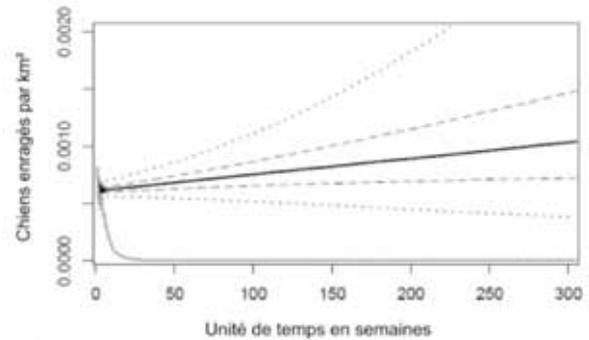


A

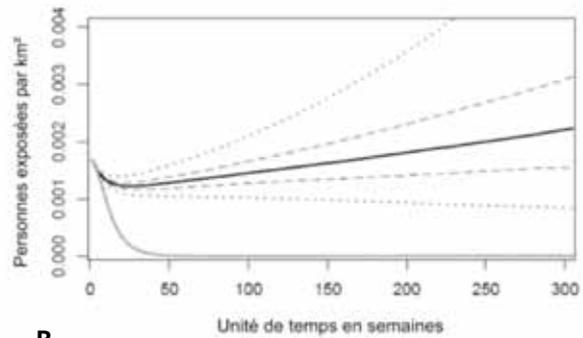


B

Figure 1. La transmission de la rage entre les chiens et des chiens aux hommes à N'Djaména (Tchad). (A) Taux hebdomadaire de chiens enrégés par km². (B) Taux hebdomadaire de personnes exposées par km². Les points représentent les données observées et la ligne en gras leur estimation déterministe.

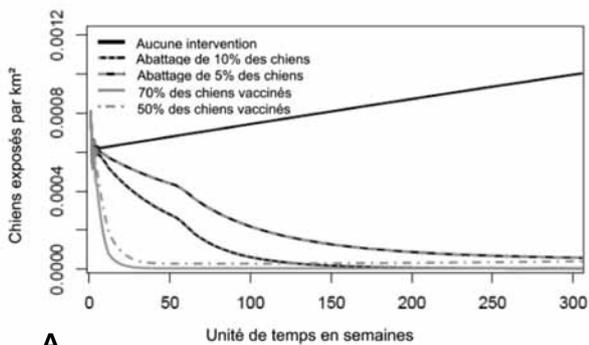


A

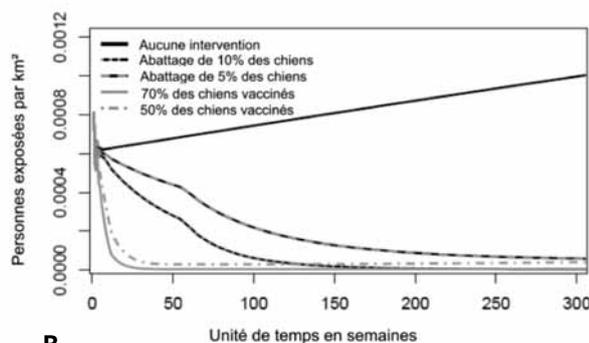


B

Figure 3. Sensibilité du modèle dynamique de transmission de la rage avec paramètres incertains (les distributions de probabilités sont montrées dans le tableau S1). (A) Chiens enrégés par km² et (B) personnes exposées par km² avec leurs respectivement 50% (ligne grise traitillée) et 95 % (ligne grise pointillée) Monte Carlo intervalles d'incertitudes de l'analyse de sensibilité sans intervention et avec 70 % de chiens vaccinés.



A



B

Figure 2. Simulation d'interventions ciblées à l'animal réservoir de la rage: unique campagne de vaccination de masse des chiens avec couverture de 70 % et 50 %, respectivement campagne d'abattage de 5 % et 10 % de la population de chiens durant 2 années consécutives, comparée à aucune intervention. (A) transmission entre chiens, nombre de chiens enrégés par km². (B) Transmission des chiens aux humains, nombre de personnes exposées par km².

rentabilité avec le PEP seul durant la 6^{ème} année et coûte 596 US \$ par vie sauvée la 10^{ème} année (taux d'escompte 5 %). L'analyse de sensibilité manuelle du taux d'escompte (3, 5 et 10 %) montre que la moyenne du seuil de rentabilité des deux coûts-bénéfices (figure 4) et l'analyse du coût-efficacité (figure 5) se déplacent vers la droite avec augmentation du taux d'escompte, et varient entre 5,7 et 6,5 ans pour une analyse de coût-bénéfice et entre 4,7 et 5,4 ans pour une analyse du coût-efficacité. Dans une perspective politique, le financement public de la vaccination des chiens sera central dans la réalisation d'un contrôle efficace, ne pouvant pas être pris en charge par les propriétaires de chiens (8).

Discussion

Les données présentées ci-dessus sur la surveillance passive de la rage chez les chiens ont été obtenues à partir d'opérations de routine au laboratoire s'occupant de la rage à N'Djaména, capitale du Tchad. Nous soulignons que ces chiffres sont sous-estimés mais ne sommes pas capable de donner de taux. Une étude de morsures de chiens similaires à celle de Cleveland *et al.* est en cours. La partie supérieure à 95 % UL du nombre de chiens enrégés dans la figure 3A indique la bande probable estimée à partir des données observées, mais la vraie valeur devrait être actuellement plus élevée en raison du manque de fonds pour payer les transports, des coûts de laboratoire et du manque de sensibilisation (9). Les données présentées sont biaisées par la campagne de vaccination pilote de 2001, comprenant la vaccination de 3 000 chiens (1/10 de

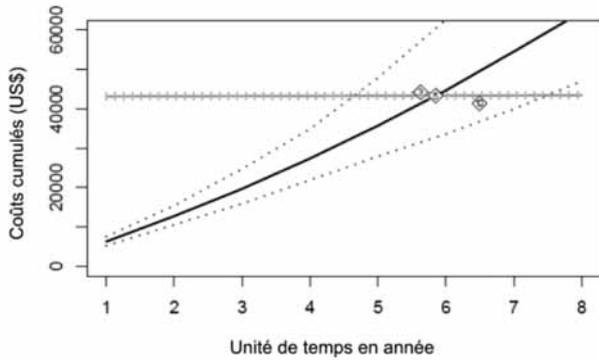


Figure 4. Coût du PEP humain seul cumulé et escompté, avec 95 % d'intervalle d'incertitude (ligne noire ayant comme limite des pointillés noirs), et PEP humain associé à la vaccination des chiens avec 95% d'intervalle d'incertitude (ligne grise ayant comme limite des pointillés gris). Les points du seuil de rentabilité sont numérotés de diamants pour une analyse de sensibilité avec un taux d'escompte de 3 %, 5 %, et 10 %.

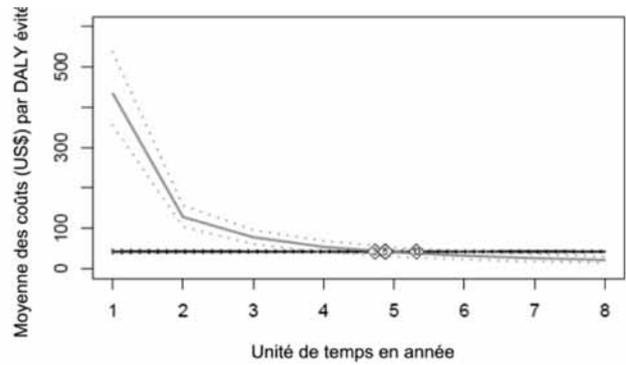


Figure 5. Moyenne du coût-efficacité du PEP humain escompté avec 95 % d'intervalle d'incertitude (ligne noire ayant comme limite des pointillés noirs), et PEP humain associé à la vaccination des chiens avec 95% d'intervalle d'incertitude (ligne grise ayant comme limite des pointillés gris). Les points du seuil de rentabilité sont numérotés de diamants pour une analyse de sensibilité avec un taux d'escompte de 3 %, 5 %, et 10 %.

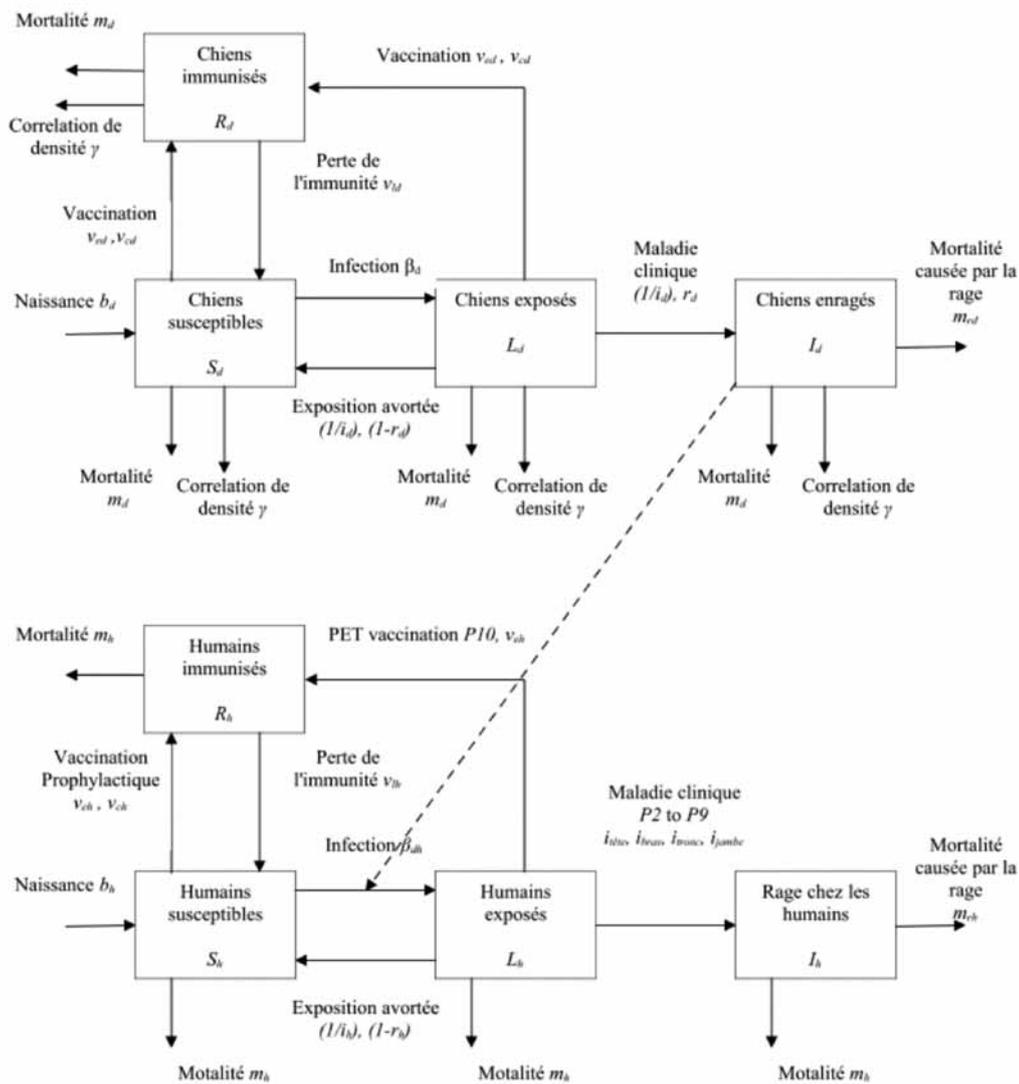


Figure 6. Modèle de sketch, transmission de la rage des chiens aux humains.

la population total de chiens) (10) et par la période de troubles de l'ordre public entre avril et novembre 2006. La fiabilité des tests de diagnostics en laboratoire a été confirmée plus tard (11, 12).

La surveillance des données reflète seulement les cas de rage et la situation de N'Djaména. Il n'y a que peu de connaissances sur la situation de la rage dans les autres villes et dans les zones rurales du Tchad. Dans la plupart des pays africains, diagnostiquer la rage n'est possible que dans les capitales et dans les villes principales. En opposition avec Hampson *et al.* (4) nous n'avons pas observé des oscillations du nombre de chiens enrégés ou de personnes exposées, mais seulement un très lent et stable taux de croissance de la rage chez les chiens.

La dispersion et l'introduction externe de chiens enrégés sont les éléments essentiels à l'extension spatiale de la maladie. Nous n'avons aucune information concernant le taux d'introduction d'infections latentes ou de chiens enrégés à N'Djaména. Cependant, nous pouvons affirmer que durant notre période d'observation, un nombre inconnu de chiens infectés de manière latente entraînent dans la ville et leurs contributions à la transmission sont prises en compte dans nos données. La répartition dans l'espace de la population de chiens n'est pas homogène dans l'enceinte de la cité, à cause d'une répartition irrégulière de la population dans l'espace et des différentes préférences en ce qui concerne la possession de chiens. Ces informations ne sont cependant pas utilisées dans le modèle.

Transmission chiens-hommes. A notre connaissance, notre modèle est unique dans la présentation d'un modèle déterministe de transmission de la rage entre les chiens et les hommes. Ce modèle fournit un outil permettant d'accéder aux relations coût-bénéfice et coût-efficacité des différentes interventions de l'homme sur les animaux concernés (13). L'apparition de la rage dans des intervalles de temps courts apparaît comme une série d'événements aléatoires pour lesquels les modèles déterministes ne sont pas toujours appropriés (4). Les limites d'incertitude (LI) des personnes exposées sont larges, reflétant celles des chiens enrégés. Après la vaccination des chiens, le nombre de personnes exposées diminue fortement avec des LI très étroites (figure 3). L'incidence de la rage chez les hommes est influencée de manière significative par la variabilité de transmission de la maladie entre chiens (β_d), la probabilité de résultats cliniques chez les chiens (r_d) et le taux de mortalité des chiens en relation avec la rage (μ_d) (figure 1). Les paramètres dépendent largement du taux de contact entre les chiens, des propriétés biologiques du virus de la rage et de la physiopathologie de la rage chez les chiens. Le taux de mortalité en relation avec la rage chez les chiens (μ_d) est déterminé par un facteur socio-culturel ; plus le chien est agressif, plus il sera tué par les hommes et cela afin de prévenir de futures expositions. La rage est donc un premier exemple de lien étroit existant entre l'homme et la vie des animaux, exprimé comme « un remède », (one medicine) terme inventé par C. Schwabe (14).

Interventions

Comme la dynamique de transmission est très robuste aux changements de taux de mortalité chez les chiens (m_d), une politique d'abattage est moins appréciée comme procédé d'interruption de la transmission (particulièrement par les propriétaires de chiens) comparée à une stratégie de vaccination de masse, et socialement inacceptable. Un plus haut taux de transmission, comme suggéré

ci-dessus, affecterait le seuil de couverture de la vaccination. Entre la comparaison des stratégies d'intervention, la vaccination massive de 70 % de la population canine est la plus performante et le rapport coût-efficacité de l'intervention suffisant pour interrompre la transmission du virus de la rage pour au moins six ans.

Concernant l'immunité de la vaccination, Akakpo *et al.* supposent que l'immunité se perd rapidement (15). Cette affirmation semble réaliste étant donné que les chiens des villes sahéliennes sont souvent sujets à une mauvaise alimentation et à un multiparasitisme qui affectent leurs défenses immunitaires. Néanmoins, au Pérou, 93 % des chiens restent protégés une année après la vaccination (16), tandis que des études montrent qu'en Tanzanie, plus de 80 % restent protégés après 6 mois et 73 % après une année (17). Ces dernières conditions sont identiques à celles de N'Djaména (18), mais pour être plus conservateur, nous utilisons le niveau de perte d'immunité prévu par Akakpo *et al.* (15). La PPE à N'Djaména est limité aux traitements des plaies et à l'immunisation active, car les immunoglobulines ne sont pas disponibles. Quand les vaccins ne sont pas disponibles, les patients doivent souvent aller chercher le traitement au Cameroun, ce qui augmente encore davantage le coût du vaccin. Le coût estimé d'un vaccin pour les hommes dans notre étude est donc plutôt conservatif. Dans le contexte de N'Djaména, qui est comparable à la plupart des villes africaines, le coût-efficacité de la combinaison de la vaccination massive des chiens et de la PPE se trouve dans les interventions les plus rentables en matière de santé publique après huit ans, comparable à la combinaison des micronutriments et de la vaccination de la rougeole (19).

Conclusion

Nous observons une transmission stable de la rage entre chiens et des chiens à l'homme dans la ville de N'Djaména au Tchad. Le taux de reproduction effectif estimé par le modèle était proche de 1, indiquant que les interventions directes sur les chiens seront faisables et efficaces pour la réduction des transmissions. Dans la comparaison des stratégies d'intervention, la vaccination massive de 70 % des chiens est la plus rentable et la plus performante par rapport au taux de coût-efficacité. Comme la transmission effective peut se produire à un rythme beaucoup plus élevé que celui observé, la vaccination massive devrait avoir pour objectif une couverture aussi importante que possible. Le modèle permet une comparaison des rapports coût-bénéfice et coût-efficacité des différentes interventions, en particulier le compromis entre les interventions comprenant les hommes seuls ou la combinaison des interventions sur les hommes et les animaux. Sous les conditions actuelles de la stabilité endémique et en choisissant un taux d'escompte de 5 %, une seule campagne de vaccination massive des chiens comprenant 70 % de couverture est, en moyenne, rentable après six ans et plus performante au niveau coût-efficacité sur une période plus longue que sept ans comparé à un maintien de la PPE pour les personnes exposées sans intervention sur les chiens. Dans le cas de la rage urbaine à N'Djaména, qui est comparable à celui de nombreuses autres villes africaines, la rage peut-être efficacement contrôlée par des campagnes de vaccinations de masse financées par des fonds publics. Les bénéfices pour la santé humaine sont plus importants en combinant la vaccination des chiens et la prophylaxie post-expositionnelle qu'avec cette dernière utilisée seule.

Références

1. Warrell D, Warrell M. In *Infections of the Central Nervous System*, 1991, p. 317–28.
2. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fevre EM, Meltzer MI, Miranda ME *et al.* Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bull World Health Organ* 2005 ; 83 : 360-8.
3. Wandeler AI, Matter HC, Kappeler A, Budde A. The ecology of dogs and canine rabies: a selective review. *Rev Sci Tech* 1993 ; 12 : 51-71.
4. Hampson K, Dushoff J, Bingham J, Bruckner G, Ali YH, Dobson A. Synchronous cycles of domestic dog rabies in sub-Saharan Africa and the impact of control efforts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 7717-22.
5. Belotto A, Leanes LF, Schneider MC, Tamayo H, Correa E. Overview of rabies in the Americas. *Virus Res* 2005 ; 111 : 5-12.
6. Bogel K, Meslin FX. Economics of human and canine rabies elimination: guidelines for programme orientation. *Bull World Health Organ* 1990 ; 68 : 281-91.
7. Kayali U, Mindekem R, Hutton G, Ndoutamia AG, Zinsstag J. Cost-description of a pilot parenteral vaccination campaign against rabies in dogs in N'Djamena, Chad. *Trop Med Int Health* 2006 ; 11 : 1058-65.
8. Durr S, Meltzer MI, Mindekem R, Zinsstag J. Owner valuation of rabies vaccination of dogs, Chad. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 : 1650-2.
9. 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 : 304-10.
10. Kayali U, Mindekem R, Yemadji N, Vounatsou P, Kaninga Y, Ndoutamia AG *et al.* Coverage of pilot parenteral vaccination campaign against canine rabies in N'Djamena, Chad. *Bull World Health Organ* 2003 ; 81 : 739-44.
11. Kayali U, Mindekem R, Yemadji N, Oussiguere A, Naissengar S, Ndoutamia AG *et al.* Incidence of canine rabies in N'Djamena, Chad. *Prev Vet Med* 2003 ; 61 : 227-33.
12. Durr S, Naissengar S, Mindekem R, Djuimbye C, Niezgodna M, Kuzmin I *et al.* Rabies diagnosis for developing countries. *PLoS Negl Trop Dis* 2008 ; 2 : e206.
13. Zinsstag J, Schelling E, Roth F, Bonfoh B, de Savigny D, Tanner M. Human benefits of animal interventions for zoonosis control. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 527-31.
14. Schwabe C. *Veterinary Medicine and Human Health*. Williams & Wilkins ed, Baltimore, 1984, p. 680
15. Akakpo AJ, Mbou G, Bornarel P, Sarradin P, Bada Alambjedi R. Serologic response in dogs after a mass primary antirabies vaccination (inactivated vaccine) at Pikine Dakar (Senegal). *Dakar Med* 1993 ; 38 : 123-8.
16. Chomel B, Chappuis G, Bullon F, Cardenas E, de Beublain TD, Lombard M *et al.* Mass vaccination campaign against rabies: are dogs correctly protected? The Peruvian experience. *Rev Infect Dis* 1988 ; 10 Suppl 4 : S697-702.
17. Bahloul C, Taieb D, Diouani MF, Ahmed SB, Chtourou Y, B'Chir B I *et al.* Field trials of a very potent rabies DNA vaccine which induced long lasting virus neutralizing antibodies and protection in dogs in experimental conditions. *Vaccine* 2006 ; 24 : 1063-72.
18. Mindekem R, Kayali U, Yemadji N, Ndoutamia AG, Zinsstag J. La démographie canine et son importance pour la transmission de la rage humaine à N'Djaména. *Med Trop* 2005 ; 65 : 53-8.
19. Adam T, Lim SS, Mehta S, Bhutta ZA, Fogstad H, Mathai M *et al.* Cost effectiveness analysis of strategies for maternal and neonatal health in developing countries. *Bmj* 2005 ; 331 : 1107.
20. Dean D, Abelseth M, Atanasiu P. The fluorescent antibody test. In Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H. *Laboratory Techniques in Rabies*, Geneva, 1996, pp. 88-9.
21. WHO. *Who expert consultation on rabies*. WHO ed, Geneva, 2005, p. 121.
22. Ministry of Health. *Annual Health Statistics of Chad* (Translated from French. Ministry of Health ed, N'Djamena, 2000, p. 242.
23. Kitala PM, McDermott JJ, Coleman PG, Dye C. Comparison of vaccination strategies for the control of dog rabies in Machakos District, Kenya. *Epidemiol Infect* 2002 ; 129 : 215-22.
24. Coleman PG, Fevre EM, Cleaveland S. Estimating the public health impact of rabies. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 140-2.
25. Anderson R, May R, Anderson B. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press ed, Oxford, 1992, p. 768.
26. Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine* 1996 ; 14 : 185-6.
27. Davoust B, Muller G, Chappuis G. Associated vaccination on dog: serological response to a hexavalent booster vaccine [leptospirosis, distemper disease, contagious hepatitis, rabies, parvovirus]. *Rev Med Vet* 1985 ; 136 : 363-72.
28. Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ* 1994 ; 72 : 429-45.
29. R Development Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing ed, Vienna, 2009, p. 409.
30. Roth F, Zinsstag J, Orkhon D, Chimed-Ochir G, Hutton G, Cosivi O *et al.* Human health benefits from livestock vaccination for brucellosis: case study. *Bull World Health Organ* 2003 ; 81 : 867-76.



Voilier, Zanzibar (coll Simon F)