



HAL
open science

Le risque rabique associé aux chiens et aux chats en France métropolitaine : analyse quantitative et modalités de gestion

Guillaume Crozet

► **To cite this version:**

Guillaume Crozet. Le risque rabique associé aux chiens et aux chats en France métropolitaine : analyse quantitative et modalités de gestion. Virologie. Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne - Paris 12, 2022. Français. NNT : 2022PA120023 . tel-04125736

HAL Id: tel-04125736

<https://theses.hal.science/tel-04125736>

Submitted on 12 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-EST CRÉTEIL
ÉCOLE DOCTORALE DE SANTÉ PUBLIQUE

Thèse de doctorat

Santé Publique
Spécialité du doctorat : épidémiologie

par
Guillaume CROZET

**Le risque rabique associé aux chiens et aux chats en France
métropolitaine : analyse quantitative et modalités de gestion**

Thèse dirigée par Barbara DUFOUR

Soutenue le 6 juillet 2022 à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Jury :

Hervé BOURHY	Directeur de recherche, Institut Pasteur	Rapporteur
Jakob ZINSSTAG	Professeur, Swiss TPH	Rapporteur
Yann LE STRAT	Directeur de recherche, Santé Publique France	Examineur
Emmanuelle GILOT-FROMONT	Professeur, VetAgro Sup	Présidente
Barbara DUFOUR	Professeur, EnvA	Directrice de thèse

Invitées :

Florence CLIQUET	Directrice de recherche, Anses Nancy	Co-encadrante
Julie RIVIÈRE	Maître de conférences, EnvA	Co-encadrante
Emmanuelle ROBARDET	Chargée de projet, Anses Nancy	Co-encadrante

Travaux réalisés à l'Anses, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Laboratoire de Santé Animale USC EPIMAI, 7 Avenue du Général de Gaulle, 94700 Maisons-Alfort, France

Remerciements

Un grand merci à **Barbara Dufour**, directrice de thèse, qui m'a encadré tout au long de ce travail après m'avoir fait confiance en m'ouvrant les portes de l'Unité de recherche puis d'enseignement. Merci pour ta disponibilité, tes conseils toujours avisés et tes encouragements.

Je remercie très chaleureusement **Julie Rivière**, encadrante de thèse, pour son aide et son implication dans les travaux de recherche réalisés. Tu as également été bien plus en m'épaulant, toujours dans la bonne humeur, lors de mes débuts en tant qu'enseignant-chercheur.

Mes sincères remerciements à **Florence Cliquet** et **Emmanuelle Robardet**, encadrantes de thèse, pour leur aide précieuse et leurs conseils toujours pertinents, leur disponibilité, qui ont contribué à la rendre très enrichissante.

Mes remerciements vont également à **Hervé Bourhy** et **Jakob Zinsstag** pour s'être rendus disponibles en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse ; et à **Yann Le Strat** en acceptant d'être examinateur.

Je tiens à remercier **Emmanuelle Gilot-Fromont** qui a bien voulu présider le jury de cette thèse.

Un grand merci à l'**École Doctorale de Santé Publique** de m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je remercie vivement toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à cette thèse :

- **Séverine Rautureau** de la Direction Générale de l'Alimentation pour sa disponibilité et ses remarques toujours très utiles ;

- **Cécile Lacaze**, étudiante en Master 2, pour avoir commencé à travailler avec moi sur le risque rabique au travers de son projet de stage ;

- **Elisa Rapenne**, Inspectrice-élève de la santé publique vétérinaire, pour son implication et la réalisation d'un travail de qualité dans le cadre de son stage en enquêtant auprès des services d'inspection vétérinaire et phytosanitaire aux frontières et des douanes ;

- **Le personnel du service d'inspection vétérinaire et phytosanitaire aux frontières** et des **douanes** pour leur contribution essentielle à ce travail en acceptant de réaliser des entretiens ;

- **Tiffany Charmet**, étudiante en Mastère Spécialisé de Santé Publique, pour son implication et ce beau travail mené sur le dispositif de surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains ;

- **Dane Anderson**, étudiant en Master 2, pour avoir commencé à explorer avec moi différentes approches de modélisation de la diffusion du virus rabique ;

- **Marie-Laure Lacoste**, **Maxime Lefebvre** et **Marie-Léa Ravaux**, étudiantes et étudiant vétérinaires, pour avoir contribué à ce projet ou en continuant avec moi l'aventure de l'étude des populations de chiens et de chats français ;

- **Laetitia Canini** et **Benoît Durand**, de l'Unité EPI (Anses), pour leurs conseils avisés et leur aide sur des aspects méthodologiques de ce travail ;

- **I-CAD** (Identification des carnivores domestiques), et notamment **Dorothee Dorée**, pour sa disponibilité et pour m'avoir fourni des données sur les importations de carnivores domestiques, essentielles pour mener à bien ce projet.

Merci aux membres l'Unité **EpiMAI** (École Nationale Vétérinaire d'Alfort) et **EPI** (Anses), qui n'ont pas été déjà cités, pour leur soutien au long de ce travail de longue haleine et pour ces échanges toujours emprunts de bonne humeur. Un grand merci à **Valentine Guétin-Poirier** pour tous ces moments partagés au sein de l'Unité tout au long de ces quatre dernières années. Merci également à **Maxime Delsart**, **Madiha Ben Khemis**, **Marthe Hujsa** de l'Unité EpiMAI et à **Clémence Nadal**, **Maud Marsot**, **Hélène Ladreydt**, **Gina Zanella**, **Alex Drouin**, **Hélène Duault**, **Amaias Avalos** et **Amalia Rataud** de l'Unité EPI.

Un grand merci à toute ma famille : **mes parents**, **ma sœur** et **mon frère** et à **mes grands-parents**, pour leur soutien au long de toutes ces années passées dans les études.

Merci à mes amis, du **Lycée Félix-Faure**, du **Lycée Saint-Louis**, de l'**École Nationale Vétérinaire d'Alfort**, du **Mastère Spécialisé de Santé Publique Pasteur-Cnam** et des **Front Runners de Paris**, pour tous ces bons moments et leur soutien.

Et merci à **Itôt**, bien sûr, d'être ce fidèle compagnon depuis toutes ces années.

Valorisation des travaux

Article scientifiques en langue anglaise (Annexe 1) :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

Articles scientifiques en langue française (Annexe 1) :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Articles de formation continue :

Crozet G, Rivière J, Bourhy H, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2020) « Rage en France : quel est le risque actuel et comment le prévenir ? », *Le Point Vétérinaire*, n°410, p30-36

Crozet G, Robardet E, Rivière J, Dufour B, Cliquet F. (2020) « Bilan des cas de rage importés en France : comment y faire face ? », *Le Point Vétérinaire*, n°410, p37-45

Communications orales en langue anglaise :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2022) How to apply appropriate surveillance of apparently healthy biting dogs for human rabies prevention in dog rabies-free countries? A benefit-risk modelling study [communication orale]. ICAHS 2022, Copenhague, Danemark

Communications orales en langue française :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine [communication orale]. Journées scientifiques de l'AEEMA 2021, Maisons-Alfort, France (en ligne)

Résumé

La France métropolitaine est indemne de rage des mammifères non volants mais le risque rabique persiste, notamment en lien avec les carnivores domestiques. Ces derniers peuvent, à la faveur de mouvements transfrontaliers, introduire le virus sur le territoire français et ainsi contribuer à exposer les populations animales et humaines locales voire à initier une diffusion du virus sur le territoire.

Ce travail visait à quantifier le risque rabique associé aux carnivores domestiques en France métropolitaine et à évaluer les mesures de gestion associées. Pour ce faire, la probabilité d'introduction du virus rabique en France métropolitaine a été étudiée au travers de travaux de modélisation stochastique par arbres de scénarios. Ensuite, le potentiel de diffusion du virus a été quantifié par le développement d'un modèle mécanistique reposant sur des réseaux de contacts entre chiens. Le dispositif de surveillance des chiens et des chats mordeurs sains a également été étudié selon une approche bénéfice-risque.

Les résultats ont montré que la probabilité d'introduction du virus rabique par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques était plutôt élevée avec une probabilité médiane d'au moins une introduction annuelle du virus de 0,24. Pour ce qui est du potentiel de diffusion, les résultats ont indiqué qu'avec les mesures de gestion actuelles ce dernier était très limité, avec seulement un peu moins de 10 % des introductions aboutissant à au moins un événement de transmission secondaire au sein des populations de chiens. L'intérêt des mesures de gestion du risque rabique a également pu être étudié, révélant, à titre d'exemple, l'importance de la vaccination antirabique des carnivores domestiques dans le cadre des mouvements transfrontaliers pour prévenir l'introduction du virus, alors que la période d'attente avant importation d'un carnivore domestique avait un intérêt négligeable. Pour la prévention de la diffusion du virus rabique sur le territoire, la gestion des chiens contaminés, identifiés dans le cadre d'une enquête épidémiologique, se révélait importante. De même, la couverture vaccinale antirabique préexistante contribuait à réduire ce potentiel de diffusion. Dans le cadre de l'étude spécifique du dispositif de surveillance des animaux mordeurs sains qui vise à prévenir les transmissions zoonotiques, il a été montré que ce dernier n'était pas bénéfique dans le contexte français actuel.

Ces résultats permettent de mieux appréhender le risque rabique actuel en France métropolitaine et de formuler des recommandations sur sa gestion. Ces éléments peuvent donc directement informer les décideurs en santé animale ou en santé publique afin d'actualiser la lutte contre cette zoonose majeure.

Mots clefs : rage ; carnivores domestiques ; analyse de risque ; diffusion ; modélisation ; France.

Abstract

Metropolitan France is free of rabies in non-flying mammals, but the risk of rabies persists, particularly in connection with domestic carnivores. The latter can, through transboundary movements, introduce the virus into France and contribute to the exposure of local animal and human populations, and even initiate the spread of the virus in the country.

The aim of this work was to quantify the rabies risk associated with domestic carnivores in metropolitan France and to evaluate the associated management measures. To do so, the probability of introduction of the rabies virus in metropolitan France was studied through stochastic modeling using scenario trees. Then, the potential of virus spread was quantified through the development of a mechanistic model based on contact networks between dogs. The surveillance system of healthy biting dogs and cats was also studied following a benefit-risk approach.

The results showed that the probability of rabies virus introduction through non-commercial movements of domestic carnivores was rather high with a median probability of at least one annual virus introduction of 0.24. The results indicated that the potential for spread of the virus under current management measures was very limited with only slightly less than 10% of introductions resulting in at least one secondary transmission event within dog populations. The value of rabies risk management measures has also been studied, revealing, for example, the importance of rabies vaccination of domestic carnivores to prevent virus introduction in the context of transboundary movements, whereas the waiting period before the importation of a domestic carnivore had a negligible effect. For the prevention of the spread of virus, the management of contaminated dogs, identified through an epidemiological investigation, was important. Also, the pre-existing rabies vaccination coverage contributed to reduce this potential of spread. In the evaluation of the surveillance system of apparently healthy biting animals, which aims to prevent rabies zoonotic transmissions, it was shown that the latter was not beneficial in the current French context.

These results allow us to better understand the current rabies risk in metropolitan France and to formulate recommendations on its management. These elements can therefore directly inform decision makers in animal health or public health in order to update the control measures of this major zoonosis.

Key words: rabies; domestic carnivores; risk analysis; spread; modelling; France.

Sommaire

Introduction.....	1
--------------------------	----------

PREMIÈRE PARTIE : État des lieux sur le risque rabique associé aux chiens et aux chats dans les zones indemnes de rage des mammifères non volants et sur la gestion de ce risque	3
---	----------

1. Généralités sur la rage chez le Chien et le Chat	4
1.1. Éléments de virologie.....	4
1.1.1. Le virus rabique au sein des Lyssavirus	4
1.1.2. Caractéristiques structurales du virus rabique	6
1.1.3. Diversité et histoire évolutive du virus rabique (RABV).....	7
1.2. Physiopathologie et manifestations cliniques des infections par le virus rabique..	9
1.2.1. Contamination et incubation	9
1.2.2. Phase clinique.....	10
1.2.3. Excrétion	10
1.3. Épidémiologie de la rage chez le Chien et le Chat.....	11
1.3.1. Modalités de transmission de la rage	11
1.3.2. Profils épidémiologiques de la rage des carnivores domestiques.....	12
1.4. Principes généraux de lutte contre la rage associée aux carnivores domestiques	14
1.4.1. Lutte en présence d'un réservoir canin	14
1.4.2. Lutte en présence d'un réservoir sauvage	15
1.4.3. Lutte en zone indemne de rage des mammifères non volants.....	16
1.5. Impact en santé publique de la rage des carnivores domestiques et lutte contre les infections zoonotiques	16
2. Le risque rabique associé aux chiens et aux chats en zone indemne de rage des mammifères non volants	18
2.1. Démarche d'analyse du risque et application au risque rabique	18
2.2. Historique et acquisition du statut indemne	20
2.2.1. Panorama des zones indemnes de rage des mammifères non volants et modalité d'acquisition du statut indemne	20
2.2.2. Cas de la France métropolitaine	23
2.3. Nature et niveau du risque rabique associé aux carnivores domestiques	24
2.3.1. Zones et/ou pays autres que la France.....	24
2.3.1.1. Approche qualitative par l'étude des cas observés d'introduction et de circulation du RABV en zone indemne	24
2.3.1.2. Approche quantitative du risque d'introduction du RABV en zone indemne	27
2.3.1.3. Approche quantitative du risque de diffusion du RABV en zone indemne	30
2.3.2. Cas de la France métropolitaine	31

2.3.3.	Aspects méthodologiques de l'appréciation du risque rabique associé aux carnivores domestiques en zone indemne	34
2.3.3.1.	Probabilité d'émission du danger	34
2.3.3.2.	Probabilité d'exposition au danger	35
2.4.	Modalités de gestion du risque rabique associé aux chiens et aux chats en contexte indemne	36
2.4.1.	Prévention de l'introduction : mesures lors des mouvements de carnivores domestiques	38
2.4.2.	Mesures de détection de la présence et de limitation de la diffusion du virus rabique chez les carnivores domestiques en France métropolitaine	39
2.4.2.1.	Gestion des importations illégales de carnivores domestiques	39
2.4.2.2.	Gestion des suspicions cliniques de rage chez les carnivores domestiques	40
2.4.2.3.	Enquête épidémiologique et gestion des animaux et personnes exposés au virus rabique	40
2.4.2.4.	Vaccination préventive et réactive des carnivores domestiques	41
2.4.2.5.	Surveillance des carnivores domestiques mordeurs/griffeurs d'autres animaux et récemment (ré)importés depuis des zones d'enzootie rabique	41
2.4.3.	Mesure de prévention de la transmission zoonotique	41
2.4.4.	Approche méthodologique pour l'évaluation de mesures de gestion du risque rabique	42
3.	Conclusion de la première partie	44

DEUXIÈME PARTIE : Contribution à l'étude du risque rabique associé aux chiens et aux chats en France métropolitaine par une quantification du risque et une analyse des modalités de gestion 45

1.	Problématique et objectifs de la thèse	46
2.	Étude des pratiques des propriétaires de chiens et de chats français ayant un impact pour la circulation virus rabique et étude de l'exposition des personnes aux morsures : enquête préliminaire à une quantification du risque rabique associé aux carnivores domestiques	49
2.1.	Contexte et objectifs de l'enquête	50
2.2.	Matériel et méthodes	50
2.2.1.	Populations cibles et taille d'échantillon	50
2.2.2.	Conception et administration du questionnaire d'enquête	51
2.2.3.	Analyses statistiques	51
2.3.	Résultats	52
2.3.1.	Participation à l'enquête et caractéristiques des répondants et de leurs carnivores domestiques	52
2.3.2.	Pratiques de voyages à l'étranger des propriétaires de chiens et chats avec leurs animaux	54
2.3.3.	Contacts entre chiens et pratiques influençant les contacts entre carnivores domestiques	55

2.3.4.	Profils des propriétaires de chiens et chats en termes de pratiques de gestion de leurs animaux et conséquences pour l'introduction et la diffusion locale d'infections directement transmissibles.....	56
2.3.5.	Exposition des personnes aux morsures	59
2.4.	Discussion.....	59
3.	Probabilité d'introduction du virus rabique en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques et gestion de ce risque	65
3.1.	Contexte et objectifs de l'étude.....	66
3.2.	Matériel et méthodes.....	67
3.2.1.	Groupement des pays.....	67
3.2.2.	Séquences d'évènements menant à une introduction du virus rabique.....	68
3.2.3.	Paramétrage du modèle.....	70
3.2.3.1.	Probabilité d'infection dans chaque groupe de pays	70
3.2.3.2.	Paramètres d'observance vis-à-vis de la vaccination antirabique et du test sérologique	74
3.2.3.3.	Probabilité pour le test sérologique de fournir un résultat positif	74
3.2.3.4.	Performances de la vaccination antirabique	75
3.2.3.5.	Probabilité pour un animal de ne pas présenter de signes cliniques avant (ré)importation.....	75
3.2.3.6.	Contrôles aux frontières	76
3.2.3.7.	Nombre d'importations et de voyages de chiens et de chats.....	77
3.2.4.	Appréciation du risque.....	78
3.2.4.1.	Probabilité d'importer au moins un animal infecté au cours d'une année	78
3.2.4.2.	Nombre d'animaux infectés (ré)importés au cours d'une année	80
3.2.4.3.	Mise en œuvre du modèle d'analyse de risque.....	81
3.2.5.	Scénarios alternatifs et analyse de sensibilité	81
3.2.5.1.	Scénarios alternatifs.....	81
3.2.5.2.	Analyse de sensibilité.....	81
3.3.	Résultats.....	83
3.3.1.	Risque d'introduction	83
3.3.2.	Scénarios alternatifs.....	84
3.3.3.	Analyse de sensibilité.....	87
3.4.	Discussion.....	88
4.	Potentiel de diffusion de la rage des carnivores domestiques en France métropolitaine et mesures de gestion associées.....	93
4.1.	Quantification de la transmission du virus rabique au sein de populations de chiens en cas d'introduction en France métropolitaine	93
4.1.1.	Contexte et objectifs de l'étude.....	94
4.1.2.	Matériel et méthodes.....	95
4.1.2.1.	Présentation du modèle	95
4.1.2.2.	Paramétrage du modèle.....	97
4.1.2.3.	Scénarios alternatifs incluant des mesures de gestion	100

4.1.2.4.	Analyse de sensibilité.....	100
4.1.2.5.	Mise en œuvre du modèle et analyses.....	101
4.1.3.	Résultats.....	101
4.1.3.1.	Présentation des réseaux simulés.....	101
4.1.3.2.	Diffusion du virus rabique au sein des populations de chien français.....	102
4.1.3.3.	Analyse de sensibilité.....	105
4.1.4.	Discussion.....	106
4.2.	Évaluation des aspects bénéfice-risque de la surveillance des chiens et chats mordeurs apparemment sains pour la prévention de la transmission zoonotique du virus rabique	111
4.2.1.	Contexte et objectifs de l'étude.....	112
4.2.2.	Matériel et méthodes.....	113
4.2.2.1.	Modélisation des protocoles de surveillance.....	113
4.2.2.2.	Paramétrage des modèles.....	116
4.2.2.3.	Mortalité et indicateur de bénéfice-risque	121
4.2.2.4.	Analyses de sensibilité.....	122
4.2.3.	Résultats.....	122
4.2.3.1.	Mortalité et rapports bénéfice-risque.....	122
4.2.3.2.	Analyses de sensibilité.....	124
4.2.4.	Discussion.....	126

TROISIÈME PARTIE : Discussion générale 129

1.	Approche par modélisation pour l'analyse du risque rabique en zone indemne : forces et limites.....	130
1.1.	La modélisation en comparaison à une approche empirique	130
1.2.	Gestion de l'incertitude, de la variabilité biologique et des phénomènes aléatoires 130	
1.3.	Le choix des types de modèles	132
1.4.	Vérification et validation des modèles	132
2.	Le niveau du risque rabique associé aux carnivores domestiques en France métropolitaine.....	133
2.1.	Probabilité d'émission du danger	134
2.2.	Probabilité d'exposition au danger	135
2.3.	Risque global.....	138
3.	La gestion du risque rabique associé aux carnivores domestiques en France métropolitaine.....	139
3.1.	Prévention de l'introduction.....	139
3.2.	Prévention de la diffusion au sein des populations animales.....	142
3.3.	Prévention de la transmission zoonotique.....	143
4.	Perspectives.....	145
4.1.	Compléter l'évaluation du risque rabique et des mesures de gestion associées. 145	
4.1.1.	Risque d'introduction du virus rabique en France métropolitaine	145

4.1.2.	Diffusion du virus rabique en France métropolitaine.....	145
4.1.3.	Risque rabique associé aux chiroptères en France métropolitaine.....	147
4.2.	Étude de la perception et de l'acceptabilité du risque rabique et des mesures de gestion associées.....	148
Conclusion	151
Références	153
Annexes	173

Liste des tableaux

Tableau 1. Virus appartenant au genre <i>Lyssavirus</i>	5
Tableau 2. Zones indemnes de rage des mammifères non volants, modalité d’acquisition du statut, évènements de réintroduction et diffusion au sein de populations de carnivores domestiques en 2021	26
Tableau 3. Analyses quantitatives du risque d’introduction du virus rabique (RABV) en zone indemne par l’intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques.....	28
Tableau 4. Bilan des cas de rage importés en France métropolitaine depuis 2001 et des cas autochtones secondaires associés.....	32
Tableau 5. Caractéristiques des chiens et des chats appartenant aux répondants de l’enquête	53
Tableau 6. Pratiques de voyage hors de France des propriétaires de chiens et de chats avec leurs animaux.....	54
Tableau 7. Contacts entre chiens et pratiques influençant les contacts entre carnivores domestiques selon la densité humaine de la zone d’habitation	55
Tableau 8. Description des « profils » de propriétaires de chiens et de chats obtenus par classification hiérarchique.....	56
Tableau 9. Incidence des morsures de personnes par des chiens ou des chats, circonstances de survenue et mesures de gestion	59
Tableau 10. Périodes d’attente avant (ré)importation en France des chiens et des chats	73
Tableau 11. Scénarios alternatifs dans le cadre du modèle d’analyse quantitative du risque d’introduction du virus rabique par les mouvements non commerciaux de carnivores domestiques	82
Tableau 12. Paramètres relatifs aux réseaux de contacts pour le modèle de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens.....	98
Tableau 13. Paramètres relatifs à la transmission du virus rabique pour le modèle de diffusion de la rage au sein de populations de chiens français	99
Tableau 14. Mesures de gestion étudiées et paramétrage associé dans le cadre de la modélisation de la diffusion du virus rabique dans les populations de chiens en France	100

Tableau 15. Caractéristiques des simulations de la diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français sans mesure de gestion.....	103
Tableau 16. Paramètres d'observance des protocoles de surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains.....	120
Tableau 17. Bilan sur les mesures de gestion du risque rabique associé aux carnivores domestiques et leur évaluation dans le cadre de la thèse.....	140

Liste des figures

Figure 1. Structure du virus rabique (RABV).....	6
Figure 2. Arbre phylogénétique par maximum de vraisemblance présentant les principales lignées du virus rabique (RABV)	8
Figure 3. Physiopathologie et manifestations cliniques de la rage chez les carnivores domestiques	11
Figure 4. Profils épidémiologiques de la rage associée au virus rabique (RABV)	13
Figure 5. Étapes de la démarche d'analyse du risque et application au cas du risque rabique associé aux carnivores domestiques en zone indemne.....	18
Figure 6. Résumé des mesures de gestion du risque rabique associé aux carnivores domestiques en France métropolitaine	37
Figure 7. Diagramme de flux de la participation à l'enquête.....	53
Figure 8. Scores d' « introduction », de « diffusion » et de « médicalisation » selon les différents profils de propriétaires de chiens et de chats	58
Figure 9. Groupes de pays pris en compte dans le cadre de l'analyse du risque d'introduction de la rage en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques	67
Figure 10. Arbre de scénarios représentant les voies d'introduction du virus rabique en France par l'intermédiaire des importations de chiens et chats depuis des pays tiers à l'Union Européenne non listés nécessitant un test sérologique.....	69
Figure 11. Arbre de scénarios représentant les voies d'introduction du virus rabique en France par l'intermédiaire des voyages de chiens et de chats vers des pays tiers à l'Union Européenne non listés nécessitant un test sérologique	70
Figure 12. Ajustement des modèles pour l'incidence de la rage chez le Chien et chez le chat en zones enzootiques de rage canine	72
Figure 13. Risque d'introduction du virus rabique par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques selon la situation réglementaire actuelle	83
Figure 14. Décomposition du risque d'introduction du virus rabique en France selon (a) le type de mouvement de carnivores domestiques et selon (b) le groupe de pays d'origine des animaux (ré)importés.....	84

Figure 15. Impact de changements portant sur la réglementation relative aux mouvements de carnivores domestiques sur le risque d'introduction du virus rabique	85
Figure 16. Impact de changements portant sur les pratiques des propriétaires de carnivores domestiques sur le risque d'introduction du virus rabique.....	86
Figure 17. Impact de changements portant sur la fréquence et l'efficacité des contrôles aux frontières de carnivores domestiques sur le risque d'introduction du virus rabique	87
Figure 18. Analyse de sensibilité fondée sur la corrélation de Spearman pour le modèle d'analyse du risque d'introduction du virus rabique par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques	88
Figure 19. Présentation du modèle de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français.....	96
Figure 20. Réseaux de contacts simulés entre chiens domestiques	102
Figure 21. Nombre d'infections et durée des évènements simulés de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français en l'absence de mesure de gestion.....	103
Figure 22. Nombre d'infections au cours des évènements simulés de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français selon le niveau de couverture vaccinale antirabique	104
Figure 23. Nombre d'infections au cours des évènements simulés de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français selon différentes mesures de gestion.....	105
Figure 24. Résultats de l'analyse de sensibilité FAST du modèle de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français.....	106
Figure 25. Arbre de scénarios représentant le protocole de surveillance français actuel (« 3V ») des chiens et des chats mordeurs apparemment sains	115
Figure 26. Probabilité pour un animal infecté ayant mordu lors de la période d'incubation de la rage de présenter des signes cliniques un jour donné après la morsure.....	118
Figure 27. Nombres de décès humains (a) et rapport bénéfice-risque (b) associé dans le cadre des protocoles de surveillance des chiens mordeurs apparemment sains.....	123
Figure 28. Nombres de décès humains (a) et rapport bénéfice-risque (b) dans le cadre des protocoles de surveillance des chats mordeurs apparemment sains.....	123
Figure 29. Analyses de sensibilité sur l'incidence de la rage pour les modèles des protocoles de surveillance des chiens (a) et des chats (b) mordeurs apparemment sains.....	125

Liste des annexes

Annexe 1. Articles scientifiques publiés dans le cadre de la thèse.....	174
Annexe 2. Questionnaire portant sur les pratiques des propriétaires français de chiens et chats ainsi que sur l'exposition des personnes aux morsures.....	278
Annexe 3. Répartition de la population française selon différentes strates utilisées dans le processus de post-stratification de l'enquête.....	284
Annexe 4. Construction des scores d' « introduction », de « diffusion » et de « médicalisation » dans le cadre de l'enquête auprès des propriétaires français de chiens et de chats	286
Annexe 5. Caractéristiques des répondants à l'enquête inclus dans l'échantillon avant le processus de post-stratification	287
Annexe 6. Résultats de la classification hiérarchique des propriétaires de chiens et de chats	288
Annexe 7. Arbres de scénarios représentant les voies d'introduction du virus rabique en France par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de chiens et chats depuis des pays de l'Union Européenne et des pays tiers à l'Union Européenne listés ne nécessitant pas de test sérologique	291
Annexe 8. Revue de la littérature permettant d'établir une relation entre la couverture vaccinale antirabique chez le Chien et l'incidence de la rage chez le Chien puis l'incidence de la rage chez le Chien et l'incidence de la rage chez le Chat.....	293
Annexe 9. Informations supplémentaires sur le paramétrage du modèle d'analyse quantitative du risque d'introduction du virus rabique en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques	298
Annexe 10. Informations supplémentaires sur le calcul du risque dans le cadre du modèle d'analyse quantitative du risque d'introduction du virus rabique en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques.....	305
Annexe 11. Distributions de valeurs des paramètres étudiés dans l'analyse de sensibilité du modèle de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français.....	307
Annexe 12. Résultats complémentaires sur les évènements simulés de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français	309
Annexe 13. Arbres de scénarios des protocoles « M0 » et « 1V1J » de surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains.....	312

Annexe 14. Informations supplémentaires sur le paramétrage des arbres de scénarios pour les analyses bénéfice-risque de la surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains	314
Annexe 15. Calcul des probabilités associées avec les arbres de scénarios pour les analyses bénéfice-risque de la surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains....	315
Annexe 16. Résultats des analyses de sensibilité pour les modèles d'évaluation du bénéfice-risque des protocoles de surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains	319

Liste des abréviations

ACM	Analyse des correspondances multiples
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ABLV	<i>Australian bat lyssavirus</i>
APMS	Arrêté préfectoral de mise sous surveillance
ARAV	<i>Aravan virus</i>
ARL	Accident de la route létal
ARN	Acide ribonucléique
Art.	Article
BBLV	<i>Bokeloh bat lyssavirus</i>
CAR	Centre antirabique
CRPM	Code rural et de la pêche maritime
CSP	Catégorie socioprofessionnelle
CSPu	Code de la santé publique
DDecPP	Direction départementale en charge de la protection des populations
DUVV	<i>Duvenhage virus</i>
EBLV	<i>European bat lyssavirus</i>
FAVNT	<i>Fluorescent Antibody Virus Neutralization Test</i> (test de neutralisation virale par anticorps fluorescents)
GBLV	<i>Gannoruwa bat lyssavirus</i>
GERC	Groupe enzootique de rage canine
GnERC	Groupe non enzootique de rage canine
GPS	<i>Global Positioning System</i> (système de localisation par satellite)
I-CAD	Identification des carnivores domestiques
IC90%	Intervalle 5 ^{ème} -95 ^{ème} centiles
IC95%	Intervalle 2,5 ^{ème} -97,5 ^{ème} centiles
ICD90%	Intervalle de crédibilité à 90 %
I KOV	<i>Ikoma lyssavirus</i>
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IRKV	<i>Irkut virus</i>
KBLV	<i>Kotalahti bat lyssavirus</i>
KHUV	<i>Khujand virus</i>
kb	kilobase
LBV	<i>Lagos bat virus</i>
LLEBV	<i>Lleida bat lyssavirus</i>
MBLV	<i>Matlo bat lyssavirus</i>
MOKV	<i>Mokola virus</i>
OAT	<i>One-at-a-time</i> (un à la fois)
OIE	Organisation mondiale de la santé animale
OMS	Organisation mondiale de la santé
pTS	Pays tiers à l'Union Européenne non listé nécessitant un test sérologique
pnTS	Pays de l'Union Européenne et pays tiers à l'Union Européenne listé ne nécessitant pas de test sérologique
RABV	<i>Rabies virus</i> (virus rabique)

RBR	Rapport bénéfice-risque
RFFIT	<i>Rapid Fluorescent Foci Inhibition Test</i> (test de réduction des foyers de fluorescence)
RT-PCR	<i>Reverse-transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> (réaction en chaîne par polymérase par utilisation d'une transcriptase inverse)
SC	Signes cliniques
SHIBV	<i>Shimoni bat virus</i>
SIVEP	Service d'inspection vétérinaire et phytosanitaire aux frontières
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
PPE	Prophylaxie post-exposition
UE	Union Européenne
UI	Unité internationale
VV	Visite vétérinaire
WCBV	<i>West Caucasian bat lyssavirus</i>

Introduction

La rage, associée au virus rabique (RABV pour *Rabies virus*), est une zoonose létale avec un impact majeur à l'échelle mondiale puisqu'environ 60 000 décès humains lui sont imputables chaque année, principalement du fait de transmissions par des morsures de chiens (Hampson *et al.*, 2015). La France, comme certaines autres zones du monde, bénéficie d'un statut privilégié vis-à-vis de cette infection puisqu'elle est considérée comme officiellement indemne (pour les mammifères non volants uniquement) depuis 2001 suite à l'élimination de la rage vulpine (Stahl *et al.*, 2014). Cependant, le risque rabique persiste, notamment en lien avec les carnivores domestiques. De nombreux carnivores sont importés en France depuis l'étranger, parfois depuis des zones à risque vis-à-vis de la rage (notamment des zones où un réservoir canin est présent), en plus des voyages fréquents de chiens et de chats hors de la France vers des régions similaires. Ces mouvements transfrontaliers peuvent contribuer à l'introduction d'agents pathogènes dont certains sont absents de France, tels que le RABV. Ces événements d'introduction ont d'ailleurs été observés un certain nombre de fois (12 carnivores domestiques infectés par le RABV (ré)importés depuis 2001) et ont potentiellement des conséquences importantes en matière de santé animale mais surtout de santé publique, du fait du caractère zoonotique et de la gravité de cette infection. En effet, les animaux infectés (ré)importés peuvent exposer à la fois les populations animales de France métropolitaine mais aussi les populations humaines. Un ensemble de mesures réglementaires sont actuellement en place afin de gérer ce risque en limitant à la fois la probabilité d'introduction mais aussi la probabilité de transmissions secondaires, que ce soit vers l'animal ou vers l'Homme. Ces mesures, appliquées pour la majorité depuis une longue période, ont peu évolué alors que le contexte épidémiologique n'est plus le même et que le risque rabique est actuellement très faible en France métropolitaine. Il convient de noter, probablement en partie du fait d'une gestion appropriée, qu'aucun décès humain de rage autochtone (contractée en France métropolitaine) associé à un événement d'introduction du RABV par un carnivore domestique n'a été détecté et que seule une importation de chien infecté a abouti à deux événements de transmissions secondaires entre animaux.

À l'heure actuelle, aucune analyse du risque d'introduction du RABV par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques n'a été réalisée pour le cas de la France métropolitaine. Cette approche peut toutefois se révéler intéressante à deux niveaux : elle permet d'apprécier de façon quantitative le niveau de risque mais également d'évaluer les mesures de gestion de ce risque en étudiant différents scénarios alternatifs à partir des modèles développés. De même, des travaux de modélisation (mécanistique) pourraient permettre à la fois d'étudier le potentiel de diffusion du RABV en cas d'introduction au sein des populations animales de France métropolitaine et d'évaluer des mesures de gestion visant à le limiter, comme cela a été réalisé pour d'autres pays indemnes (Australie et Japon).

Ainsi, dans une première partie, des généralités sur la rage et le risque rabique en zone indemne sont présentées. La seconde partie du manuscrit, dédiée aux travaux développés

dans le cadre de cette thèse, contient un premier chapitre présentant la problématique et les objectifs de la thèse. Le chapitre 2 présente une enquête préliminaire qui a permis l'obtention de données nécessaires à l'étude du risque rabique. Le chapitre 3 se focalise sur l'analyse du risque d'introduction par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques et sur les mesures de gestion associées. Le chapitre 4 présente l'évaluation du potentiel de diffusion du RABV en France métropolitaine, ainsi que les modalités de gestion envisageables avec, tout d'abord, l'étude de la diffusion au sein de populations de chiens français puis une étude bénéfice-risque du dispositif de surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains pour la prévention de la transmission zoonotique de la rage. Pour finir, la troisième partie est dédiée à une discussion générale sur ces travaux de thèse.

PREMIÈRE PARTIE :

État des lieux sur le risque rabique associé aux chiens et aux chats dans les zones indemnes de rage des mammifères non volants et sur la gestion de ce risque

Des éléments présentés dans cette partie de synthèse bibliographique ont été valorisés par deux articles de formation continue vétérinaire :

Crozet G, Rivière J, Bourhy H, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2020) « Rage en France : quel est le risque actuel et comment le prévenir ? », *Le Point Vétérinaire*, n°410, p30-36

Crozet G, Robardet E, Rivière J, Dufour B, Cliquet F. (2020) « Bilan des cas de rage importés en France : comment y faire face ? », *Le Point Vétérinaire*, n°410, p37-45

1. Généralités sur la rage chez le Chien et le Chat

Cette partie introduit des éléments de virologie concernant le RABV (*Rabies virus* ou virus rabique), de physiopathologie, d'épidémiologie ainsi que les implications de ces éléments pour la lutte contre l'infection par ce virus. Cette partie est centrée autour de deux espèces animales - le Chien (*Canis lupus familiaris*) et le Chat (*Felis silvestris catus*) - étudiées dans le cadre de ce travail.

1.1. Éléments de virologie

1.1.1. Le virus rabique au sein des Lyssavirus

La rage chez le Chien et chez le Chat est associée à l'infection par le RABV appartenant au genre *Lyssavirus* (Famille des *Rhabdoviridae*) et de façon beaucoup plus exceptionnelle à d'autres espèces virales de ce même genre. L'ensemble des lyssavirus peuvent être à l'origine de manifestations cliniques de rage (voir chapitre 1.2.2 de la partie 1) chez les mammifères dont l'Homme (Fooks *et al.*, 2017). Ils possèdent des réservoirs différents, essentiellement représentés par des espèces de chiroptères, à l'exception de l'espèce *Rabies virus* (RABV) qui a pour réservoirs principaux des espèces de mésocarnivores non volants domestiques (Chien) ou sauvages, en plus de chiroptères en Amérique centrale et du Sud uniquement (*Desmodus rotundus*, principalement) (Fooks *et al.*, 2017).

Le genre viral *Lyssavirus* comprend actuellement 17 espèces reconnues (International Committee on Taxonomy of Viruses, 2021) séparées en trois phylogroupes et présentées dans le Tableau 1. Même si les carnivores ont été exceptionnellement retrouvés infectés par des espèces virales différentes (*Irkut virus* (IRKV) chez le Chien (Chen *et al.*, 2018), *European bat lyssavirus 1* (EBLV-1) chez le Chat et la Fouine (*Martes Foina*) (Dacheux *et al.*, 2009) et *West caucasian bat lyssavirus* (WCBV) chez le Chat (Leopardi *et al.*, 2021)), nous nous focalisons dans cette thèse sur le RABV, car ce dernier est responsable de la quasi-totalité des cas chez ces espèces et qu'il est le seul à avoir un impact significatif en santé publique avec environ 60 000 décès humains annuels (Hampson *et al.*, 2015).

Tableau 1. Virus appartenant au genre *Lyssavirus*

Phylo-groupe	Espèce (abréviation du nom du virus)	Hôte(s) naturel(s)	Zone géographique	Commentaires	
I	<i>Rabies virus</i> (RABV)	Mammifères non volants (mésocarnivores), chiroptères hématophages (<i>Desmodus rotundus</i> principalement) et insectivores	Ubiquitaire (Amériques seulement pour les chiroptères)	Responsable de la quasi-totalité des cas de rage humaine dans le monde (≈ 60 000 cas/an)	
	<i>Aravan virus</i> (ARAV)	Chiroptères (<i>Myotis blythi</i>)	Kirghizistan	Un seul isolement	
	<i>Australian bat lyssavirus</i> (ABLV)	Chiroptères frugivores et insectivores (<i>Pteropus</i> spp. et <i>Saccolaimus flaviventris</i>)	Australie	Trois cas humains	
	<i>Bokeloh bat lyssavirus</i> (BBLV)	Chiroptères insectivores (<i>Myotis nattereri</i> et <i>Pipistrellus pipistrellus</i>)	Allemagne, France et Pologne	SO	
	<i>Duvenhage virus</i> (DUVV)	Chiroptères insectivores (<i>Miniopterus schreibersii</i> et <i>Nycteris thebaica</i>)	Kenya et Afrique du Sud	Trois cas humains	
	<i>European bat lyssavirus 1</i> (EBLV-1)	Chiroptères insectivores (essentiellement <i>Eptesicus serotinus</i>)	Belgique, Danemark, France, Allemagne, Pays-Bas, Pologne, Russie, Slovaquie, Espagne, Ukraine, Royaume-Uni	Quelques cas chez d'autres animaux sauvages ou domestiques (chats, martre, ovins). Deux cas humains confirmés (dont un en France), un cas suspecté	
	<i>European bat lyssavirus 2</i> (EBLV-2)	Chiroptères insectivores (essentiellement <i>Myotis daubentonii</i>)	Royaume-Uni, Pays-Bas, Allemagne, Suisse, Finlande, Danemark, Suède, Norvège	Deux cas humains	
	<i>Gannoruwa bat lyssavirus</i> (GBLV)	Chiroptères frugivores (<i>Pteropus medius</i>)	Sri-Lanka	SO	
	<i>Irkut virus</i> (IRKV)	Chiroptères insectivores (<i>Murina leucogaster</i>)	Chine et Russie	Cas chez des chiens et un cas humain suspecté	
	<i>Khujand virus</i> (KHUV)	Chiroptères insectivores (<i>Myotis mystacinus</i>)	Tadjikistan	Un seul isolement	
	<i>Taiwan bat lyssavirus</i> (TWBLV)	Chiroptère insectivore (<i>Pipistrellus abramus</i>)	Taïwan	SO	
	<i>Lagos bat virus</i> (LBV)	Chiroptères frugivores et insectivores (<i>Epomorphus wahlbergi</i> , <i>Eidolon helvum</i> , <i>Rousettus aegyptiacus</i> , <i>Nycteris gambiensis</i>)	République Centrafricaine, Ethiopie, Ghana, Nigéria, Sénégal, Afrique du Sud et Zimbabwe	Des cas chez des animaux sauvages (Mangouste) ou domestiques (Chien)	
	II	<i>Mokola virus</i> (MOKV)	Hôte naturel inconnu	Cameroun, République Centrafricaine, Ethiopie, Nigéria, Afrique du Sud et Zimbabwe	Infection identifiée chez des rongeurs (<i>Lophuromys sikapusi</i>), musaraignes (<i>Crocidura</i> sp.) et animaux domestiques (chats, chiens). Deux cas humains (dont un fatal)
		<i>Shimoni bat virus</i> (SHIBV)	Chiroptères insectivores (<i>Hipposideros commersoni</i>)	Kenya et Afrique du Sud	SO
<i>Ikoma lyssavirus</i> (IKOV)		Hôte naturel inconnu	Tanzanie	Infection identifiée chez la Civette africaine (<i>Civettictis civetta</i>)	
III	<i>Lleida bat lyssavirus</i> (LLEBV)	Chiroptères insectivores (<i>Miniopterus schreibersii</i>)	Espagne et France	SO	
	<i>West caucasian bat virus</i> (WCBV)	Chiroptères insectivores (<i>Miniopterus schreibersii</i>)	Russie, Italie	Un cas chez un chat (Italie)	

Tableau adapté d'après Fooks et al. (2017) et International Committee on Taxonomy of Viruses (2021).

SO : sans objet.

Suite de la légende du Tableau 1

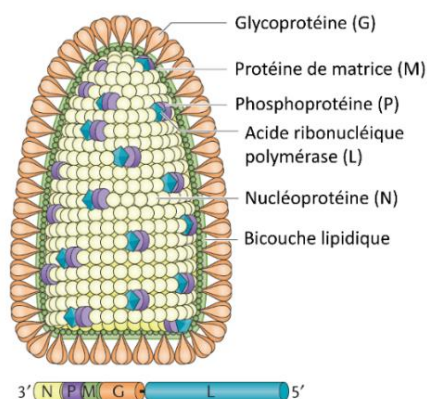
Deux autres lyssavirus ont récemment été isolés mais ne sont pas encore officiellement répertoriés par l'International Committee on Taxonomy of Viruses : le Matlo bat lyssavirus (MBLV) découvert en 2015 chez un *Miniopterus natalensis* en Afrique du Sud (Grobler et al., 2021) et le Kotalahti bat lyssavirus (KBLV) découvert en 2017 chez un *Myotis brandtii* en Finlande (Calvelage et al., 2021).

1.1.2. Caractéristiques structurales du virus rabique

Le RABV est un virus dont le virion est enveloppé et en forme de « balle de fusil » (Figure 1). Son génome est constitué d'une molécule d'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté, de polarité négative et d'environ 12 kilobases (kb). Le génome est composé de cinq gènes organisés selon un ordre très conservé (3'-N-P-M-G-L-5') qui codent pour : la nucléoprotéine (N), la phosphoprotéine (P), la protéine de matrice (M), la glycoprotéine et l'ARN polymérase (L). L'ARN est encapsidé par la nucléoprotéine (N) pour former une ribonucléocapside. Cette dernière, en s'associant avec l'ARN polymérase (L) et son cofacteur, la phosphoprotéine (P), forme le complexe ribonucléoprotéique. La nucléoprotéine protège l'ARN viral du système immunitaire inné mais possède également des sites antigéniques ciblés par la réponse immunitaire adaptative. La protéine de matrice (M) assure le maillage externe du complexe ribonucléoprotéique (Fooks *et al.*, 2017). Les glycoprotéines (G) forment des trimères et sont le principal antigène de surface. Ces glycoprotéines permettent l'attachement du virus aux différents récepteurs cellulaires (Fooks *et al.*, 2014). Le réseau de protéines M assure une liaison entre la nucléocapside et les glycoprotéines (G). Le diagnostic de rage repose sur la mise en évidence de ces éléments composant le RABV : il peut s'agir d'antigènes viraux (Goldwasser et Kissling, 1958) ou du génome (techniques de biologie moléculaire par amplification de l'ARN) (Wacharapluesadee et Hemachudha, 2010).

Figure 1. Structure du virus rabique (RABV)

Figure adaptée d'après Fooks et al. (2017).



Virus enveloppé, le RABV est faiblement résistant dans le milieu extérieur du fait d'une inactivation rapide par oxydation et/ou exposition aux rayonnements ultra-violet (limitant toute possibilité de transmission indirecte) (Pirtle et Beran, 1991). Il est également rapidement inactivé par les principaux agents chimiques utilisés pour la désinfection (Wu *et al.*, 2017).

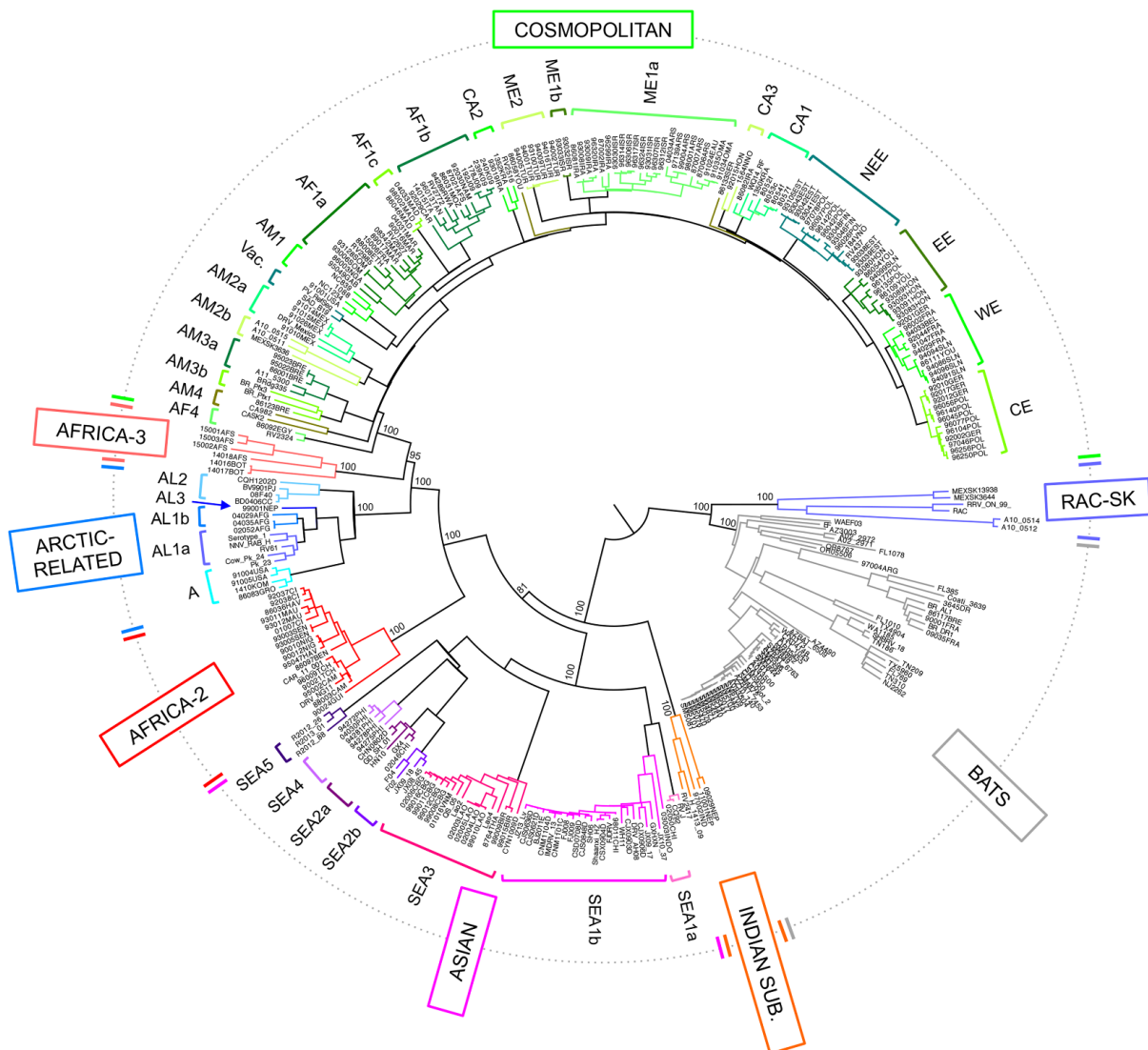
1.1.3. Diversité et histoire évolutive du virus rabique (RABV)

L'étude de la diversité génétique du RABV, rendue possible grâce aux techniques de biologie moléculaire (séquençage du génome entier ou de certains gènes viraux), a permis de mettre en évidence l'existence de plusieurs lignages distincts et de proposer des relations entre ces derniers, comme illustré sur la Figure 2. Ces données, par construction d'arbres phylogénétiques, permettent également de mieux appréhender les dynamiques d'évolution du RABV (Troupin *et al.*, 2016).

Les données de phylogénie, associées au fait que la majorité des lyssavirus sont isolés chez des chiroptères d'Eurasie et d'Afrique alors qu'en parallèle une diversité relativement limitée est rencontrée en Amérique, semblent indiquer une probable origine du RABV au sein du genre *Chiroptera* dans la zone paléarctique d'Europe, d'Asie du Nord ou d'Afrique du Nord (Hayman *et al.*, 2016 ; Rupprecht *et al.*, 2017). De façon très spéculative, l'hypothèse a été posée que le RABV serait passé secondairement aux chiroptères d'Amérique et aurait ensuite disparu des populations de chiroptères d'Eurasie et d'Afrique après un passage aux mammifères non volants. Le passage du RABV des chiroptères aux mésocarnivores d'Amérique serait, quant à lui, plus récent et daterait de l'ère post-Colombienne, à la faveur d'un évènement de recombinaison génétique (Hayman *et al.*, 2016 ; Ding *et al.*, 2017). Les lignées de RABV circulant actuellement dans des réservoirs canins auraient émergé il y a 500-700 ans, ce qui correspond à l'ouverture des grandes routes commerciales, indiquant donc une influence probable des populations humaines dans la diffusion du RABV sur de grandes distances (Troupin *et al.*, 2016). Cela indique également que les lignées antérieures, qui auraient circulé au Moyen-Orient il y a plus de 2 000 ans, n'auraient pas persisté ou n'auraient pas encore été mises en évidence (Théodoridès, 1986).

Figure 2. Arbre phylogénétique par maximum de vraisemblance présentant les principales lignées du virus rabique (RABV)

Figure issue de Troupin et al. (2016). L'arbre phylogénétique provient de l'analyse de 321 séquences de RABV (cinq gènes concaténés). Les noms des lignées utilisées proviennent de Bourhy et al., (2008) et Velasco-Villa et al. (2008). L'analyse phylogénétique a permis, en particulier de distinguer deux groupes phylogénétiques principaux : un groupe comprenant des virus principalement associés aux chiens (avec six clades différents : Cosmopolitan, Africa-2, Africa-3, Arctic-related, Asian et Indian subcontinent) et un groupe comprenant des virus associés principalement aux chiroptères sur le continent américain (ce groupe comprend deux clades : un comprenant des virus circulant chez les chiroptères et un second RAC-SK comprenant des virus circulant chez la Mouffette (*Mephitis mephitis*) et le Raton laveur (*Procyon lotor*)).



Outre l'intérêt dans la compréhension de l'histoire naturelle de l'évolution du RABV, ces données permettent d'apporter des éléments concernant l'épidémiologie de l'infection : compréhension de la diffusion spatiale et des modalités de persistance pour ensuite pouvoir éventuellement optimiser la lutte (Bourhy *et al.*, 2016 ; Streicker *et al.*, 2016). La caractérisation génétique des virus responsables de la rage chez l'animal revêt également un caractère important dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques suite à l'introduction de virus dans des

zones précédemment indemnes. À titre d'exemple récent, ce type de données a permis de déterminer que le chiot ayant présenté des manifestations cliniques de rage en France en 2020, bien qu'ayant été recueilli en Espagne par ses derniers propriétaires, était infecté par un RABV de la lignée « Africa 1 » d'origine marocaine (Ministère en charge de l'agriculture, 2020 ; Centre National de Référence de la Rage - Institut Pasteur, 2020).

1.2. Physiopathologie et manifestations cliniques des infections par le virus rabique

1.2.1. Contamination et incubation

L'entrée du RABV dans l'organisme se fait en général par inoculation transcutanée ou par exposition d'une peau lésée à de la salive d'un animal infecté (Fooks *et al.*, 2017), le plus souvent à la faveur d'une morsure. Après une éventuelle phase de réplication dans les cellules musculaires, le RABV infecte les cellules du système nerveux périphérique, principalement au niveau de jonctions neuromusculaires ou au niveau de tout autre tissu innervé. Le récepteur nicotinique à l'acétylcholine, la *Neural Cell Adhesion Molecule*, le membre 16 de la superfamille des facteurs de nécrose tumorale, le récepteur métabotrope au glutamate semblent intervenir dans l'entrée du virus dans les cellules du système nerveux, même si le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé (Lentz *et al.*, 1982 ; Tuffereau *et al.*, 1998 ; Thoulouze *et al.*, 1998 ; Fooks *et al.*, 2017 ; Wang *et al.*, 2018). Par la suite, le virus subit un transport axonal rétrograde dans des vésicules endosomales le long de microtubules. Dans les neurones (au niveau du soma), des événements de transcription et de production de particules virales interviennent, de façon totalement indépendante du transport mentionné précédemment (Fooks *et al.*, 2017). L'accumulation de protéines virales dans les neurones est responsable de la formation d'inclusions cytoplasmiques, appelées corps de Negri, objectivables en histopathologie (Charlton et Casey, 1979). Les nouvelles particules virales sont ensuite transmises par voie transsynaptique. Le virus circule ainsi de proche en proche jusqu'à atteindre le système nerveux central puis le cerveau.

Ce processus de migration et d'atteinte du système nerveux central suivi d'une réplication massive du virus (avant d'entamer une phase de diffusion centrifuge) correspond à la phase d'incubation de la maladie. Cette durée est en général longue mais aussi très variable et dépend, entre autres, du site d'inoculation (proximité avec le système nerveux central), de la dose infectante, de la densité en plaques motrices de la zone inoculée. Bien qu'elle ne soit pas connue avec précision, la durée d'incubation chez le Chien et le Chat, dans des conditions d'infections naturelles, semble varier d'une semaine à plusieurs mois (voire années) et est comprise le plus souvent entre 15 et 60 jours (Tojinbara *et al.*, 2016).

Il est à noter que le RABV, lors de son entrée dans l'organisme puis lors de sa progression, utilise des mécanismes d'évasion au système immunitaire inné, permettant d'éviter une élimination du virus qui empêcherait une entrée dans le système nerveux. De même, le RABV semble en mesure d'échapper à la réponse immunitaire dans les neurones infectés et de limiter l'inflammation. Ces éléments permettent de préserver l'intégrité du

réseau neuronal, élément indispensable pour maintenir l'hôte en vie jusqu'à ce que le virus puisse être retransmis lors de la période d'excrétion salivaire (Johnson *et al.*, 2010 ; Lafon, 2011).

1.2.2. Phase clinique

Suite à l'entrée du RABV dans le système nerveux central, dans lequel la diffusion intervient aussi par transport axonal rapide, la réplication virale s'intensifie. La présence du virus dans le système nerveux central est à l'origine d'un dysfonctionnement neuronal responsable des signes cliniques, sans être pour autant associée à des lésions majeures (Fooks *et al.*, 2017). Le Chien ou le Chat atteint, dans le cadre d'une phase prodromique, commence par présenter des signes cliniques en lien avec cette atteinte nerveuse centrale : ils sont d'abord modérés et non-spécifiques (léthargie, hyperthermie, dysorexie, vomissements...) puis évoluent vers une aggravation sans phase de rémission et avec une dominance de signes neurologiques compte tenu du tropisme nerveux du RABV. Il s'agit notamment de modifications comportementales pouvant être importantes (forme « furieuse » de rage) : recherche d'attention, agressions inexplicables suivies de phases de retour à un comportement normal, phases de somnolence, hyperesthésie... Cette phase « furieuse » est parfois absente pour donner lieu à une rage d'emblée « paralytique » (voir ci-après) (Lackay *et al.*, 2008).

Suite à ces premières étapes, une diffusion centrifuge intervient et le virus migre jusque dans les ganglions spinaux puis les nerfs périphériques, causant une inflammation et des signes plus localisés tels qu'une paresthésie, du prurit, une parésie... Ces manifestations correspondent en général à la forme « paralytique » de la rage, dominée par des signes moteurs. Les manifestations cliniques de la rage se terminent par une progression vers un coma puis la mort (Hemachudha *et al.*, 2013). La rage clinique chez les carnivores (du début des signes cliniques au décès) évolue le plus souvent sur une durée de trois à huit jours (Lackay *et al.*, 2008).

Lors de ces phases plus avancées de l'infection, le RABV continue à échapper au système immunitaire de l'hôte avec une réponse fortement diminuée. La mise en place d'une réponse immunitaire adaptative peut néanmoins intervenir avec une production d'anticorps neutralisants, bien que celle-ci soit très tardive et inconstante. Cependant, les anticorps apparaissant au cours de la phase clinique de la maladie sont considérés comme incapables de prévenir l'issue fatale de l'infection (Johnson *et al.*, 2010 ; Lafon, 2011).

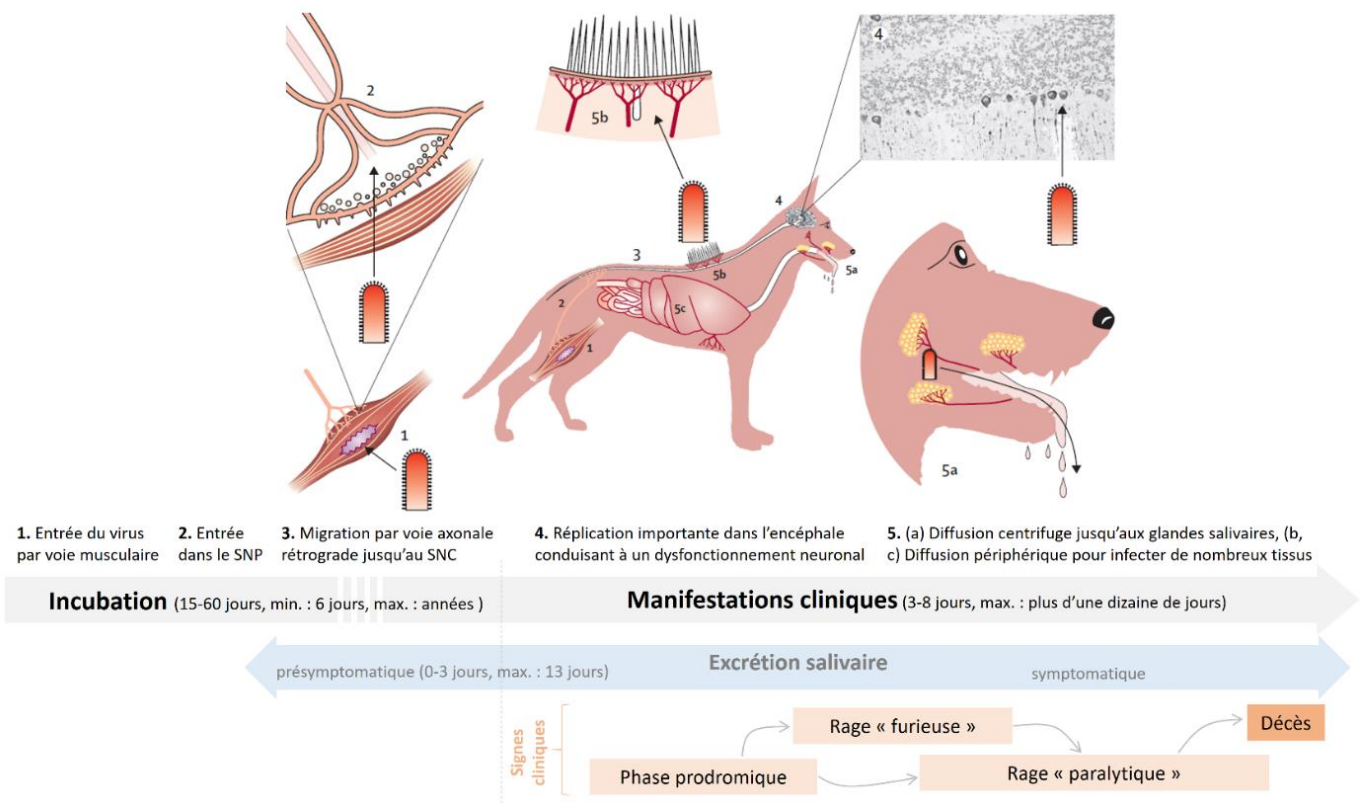
1.2.3. Excrétion

La diffusion centrifuge du RABV dans l'organisme infecté vise, entre autres, les glandes salivaires. Lorsque le virus a envahi ces structures, une excrétion salivaire devient possible. Cette excrétion intervient durant la phase clinique de l'infection mais peut également être présymptomatique. Ainsi, des animaux totalement asymptomatiques peuvent être en mesure de transmettre le RABV lors de morsures. Cette excrétion présymptomatique débute en général peu de temps avant les signes cliniques : entre zéro et trois jours avant les signes cliniques dans la majorité de cas (Vaughn *et al.*, 1963 ; Vaughn *et al.*, 1965 ; Fekadu *et al.*, 1982). Cependant, des cas plus extrêmes ont été observés avec une excrétion salivaire pouvant

débuter jusqu'à 13 jours avant les signes cliniques chez le Chien (Fekadu *et al.*, 1982). La Figure 3 fait le bilan des éléments de physiopathologie et cliniques concernant les infections par le RABV.

Figure 3. Physiopathologie et manifestations cliniques de la rage chez les carnivores domestiques

Figure adaptée d'après Fooks *et al.* (2014). La photographie du panneau 4 présente des cellules de Purkinje du cervelet infectées. Pour le détail des signes cliniques lors des différentes phases, se référer au texte ci-dessus.
 SNP : système nerveux périphérique. SNC : système nerveux central.



1.3. Épidémiologie de la rage chez le Chien et le Chat

1.3.1. Modalités de transmission de la rage

Le mode de transmission principal et quasi-exclusif de la rage est la transmission directe par morsure, permettant une inoculation du virus dans le muscle, nécessaire pour initier une infection. Cette modalité est valable pour les transmissions intraspécifiques mais aussi interspécifiques. Pour qu'un évènement de transmission intervienne, il est donc nécessaire qu'il y ait contact direct et morsure (éventuellement griffure ou contact entre de la salive et une peau lésée ou des muqueuses) entre un animal en période excrétion salivaire, qui peut être pré-symptomatique, et un animal réceptif. D'autres modes de contamination iatrogènes (transplantations d'organes dans l'espèce humaine) ou par aérosols ont été décrits mais restent tout à fait anecdotiques (Srinivasan *et al.*, 2005 ; Johnson *et al.*, 2006).

1.3.2. Profils épidémiologiques de la rage des carnivores domestiques

La rage des carnivores domestiques présente un profil épidémiologique différent selon l'espèce considérée (Chien ou Chat) mais également selon la zone géographique.

Le Chien a un rôle central dans l'épidémiologie de la rage puisqu'il est le réservoir du RABV (ou hôte primaire) dans de nombreux pays, principalement en Afrique et Asie. Par réservoir, il est fait référence à une population ou un ensemble de populations voire d'environnements interconnectés dans lesquels un agent pathogène peut être maintenu de façon pérenne et retransmis à une population cible (Haydon *et al.*, 2002). En effet, le Chien domestique est capable de maintenir le RABV au sein de ses populations et d'exposer d'autres espèces animales (domestiques ou sauvages) mais également l'Homme, ce qui en fait une zoonose majeure (Hampson *et al.*, 2015). Néanmoins, une influence humaine pour la persistance locale de la rage canine ne doit pas être sous-estimée. Des travaux de modélisation utilisant des données de surveillance et parfois des données de phylodynamie ont permis de mettre en évidence chez le Chien des dynamiques épidémiologiques plus complexes qu'un simple profil enzootique (niveau constant d'incidence au cours du temps). La majorité de ces travaux sont en faveur d'un nombre de reproduction efficace (R_e), c'est-à-dire le nombre de cas secondaires générés à partir d'un chien infecté, relativement faible prenant des valeurs autour de 1-2 et rendant possible des phénomènes d'extinctions stochastiques de l'infection sans intervention extérieure (Layan *et al.*, 2021). Les données de phylodynamie ont aussi pu confirmer des phénomènes de réintroductions de nouvelles souches dans des zones dans lesquelles l'infection était en voie d'extinction (ou déjà éteinte). Ces réintroductions seraient le fait de transports de chiens sur de grandes distances (entre communautés) par l'Homme et contribueraient alors à générer de nouvelles vagues épizootiques (Hampson *et al.*, 2007 ; Talbi *et al.*, 2010 ; Bourhy *et al.*, 2016 ; Zinsstag *et al.*, 2017 ; Tian *et al.*, 2018 ; Colombi *et al.*, 2020). Cette dynamique rythmée par des réintroductions successives permettrait alors le maintien de l'infection localement. Il est à noter que, du fait du manque de données de surveillance de qualité, le niveau d'incidence de la rage dans ces populations de chiens est peu documenté mais pourrait atteindre en zone d'enzootie des valeurs de l'ordre de 1 % pour l'incidence annuelle et en l'absence de mesures de lutte (Cleaveland et Hampson, 2017).

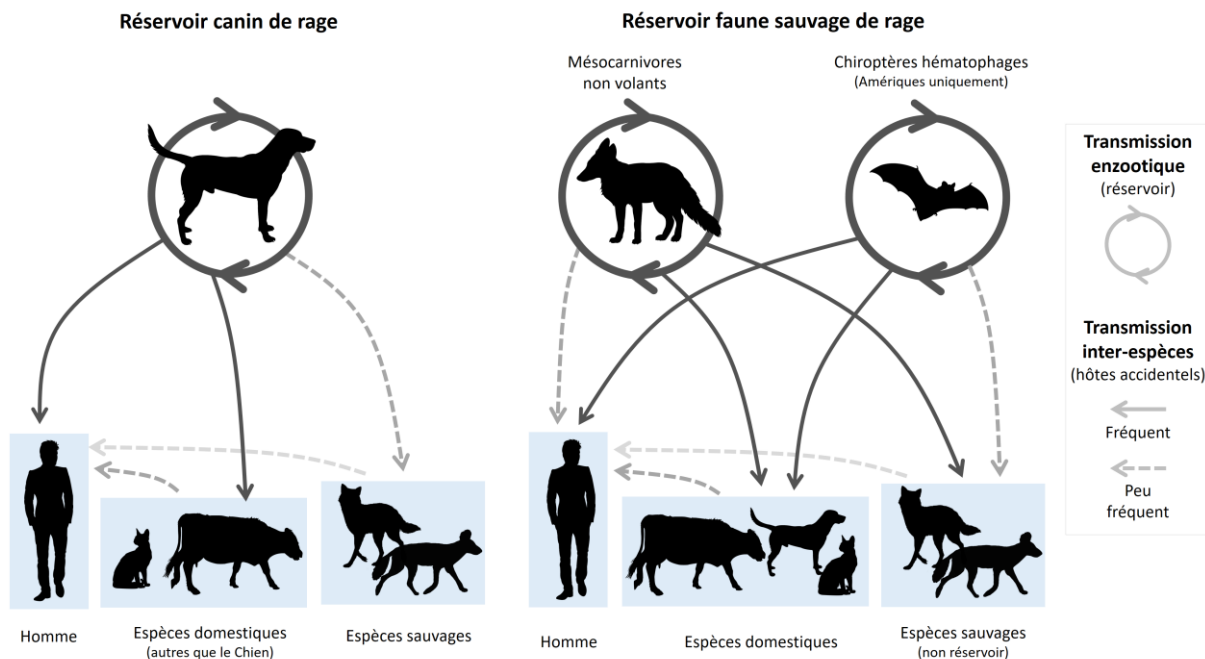
Dans les zones géographiques où la rage canine n'est pas enzootique, les chiens peuvent jouer le rôle d'hôte occasionnel (passage d'une infection d'une population réservoir à un ou des individus d'une population non-réservoir – *spillover* en anglais) en s'infectant auprès de la ou des population(s) sauvage(s) réservoir(s) de RABV (Wallace *et al.*, 2014 ; Lushasi *et al.*, 2021). Dans ce contexte, le niveau d'incidence de la rage canine résultant serait alors beaucoup plus faible qu'en zone d'enzootie avec un réservoir canin et dépendant du niveau d'infection dans le réservoir sauvage, des densités de populations animales, du comportement des espèces incriminées ou encore de facteurs anthropogéniques (Wallace *et al.*, 2014).

Le Chat, quant à lui, ne semble pas en mesure de jouer le rôle de réservoir. Cette espèce, du fait de son écologie, joue davantage le rôle d'hôte occasionnel suite à une exposition à une population réservoir de rage (phénomène de *spillover*) qu'il soit domestique (Mitmoonpitak *et*

al., 1998 ; Tenzin *et al.*, 2011 ; Thiptara *et al.*, 2011) ou sauvage (Wallace *et al.*, 2014) avec une capacité de retransmission limitée (Vaughn *et al.*, 1963 ; Artois *et al.*, 1984). Les niveaux d'incidence de la rage chez le Chat en zone d'enzootie avec un réservoir canin sont ainsi bien plus faibles que chez le chien. Dans les zones où des populations de mésocarnivores sauvages sont réservoirs, les niveaux d'incidence de la rage chez le Chat sont également faibles pour les mêmes raisons (hôte occasionnel, en lien avec des transmissions inter-espèces). Il est tout de même intéressant de noter que, dans certaines situations, l'incidence de la rage chez le Chat peut être plus élevée que chez le Chien, comme par exemple en Amérique du Nord, probablement du fait d'une exposition plus importante de cette espèce aux populations réservoirs (Wallace *et al.*, 2014 ; Ma *et al.*, 2018). Cette exposition plus importante des chats est très certainement à mettre en lien avec des modalités de gestion différentes des deux espèces ; les chats ayant plus fréquemment la possibilité de divaguer en comparaison aux chiens.

La Figure 4 présente une synthèse des différents éléments sur les dynamiques épidémiologiques de la rage des carnivores domestiques.

Figure 4. Profils épidémiologiques de la rage associée au virus rabique (RABV)



1.4. Principes généraux de lutte contre la rage associée aux carnivores domestiques

Ce paragraphe se focalise sur les principes généraux de la lutte contre la rage des carnivores domestiques. Par lutte, il est fait référence à l'ensemble des mesures visant à prévenir de nouveaux cas d'infection mais aussi à faire diminuer l'incidence dans des populations infectées.

1.4.1. Lutte en présence d'un réservoir canin

La lutte contre la rage canine (contexte où le réservoir du RABV est représenté par des populations de chiens) présente un intérêt évident en santé animale mais surtout en santé publique puisque cette espèce est responsable de la quasi-totalité des cas humains (voir chapitre 1.5 de la partie 1). Lutter contre la rage canine représente une modalité de prévention de la rage humaine efficace et à moindre coût en comparaison à des interventions médicales sur l'Homme uniquement, et correspond à une approche « une seule santé » (Shwiff *et al.*, 2013 ; Mindekem *et al.*, 2017 ; Lavan *et al.*, 2017).

Plusieurs stratégies sont envisageables mais se concentrent actuellement autour de la vaccination de masse des chiens, fondée sur le concept d'immunité de groupe (Fine, 1993). En effet, la vaccination permet de diminuer le nombre de reproduction efficace (R_e , voir le chapitre 1.3.2 de la partie 1) afin que ce dernier soit inférieur à 1, permettant alors une extinction de l'infection. En appliquant ce cadre théorique à la rage, une couverture vaccinale antirabique de 20 à 40 % serait suffisante pour empêcher la persistance du RABV au sein des populations de chiens (Hampson *et al.*, 2009). Cependant, l'efficacité de campagnes de vaccination visant ce niveau de couverture est compromise du fait de l'hétérogénéité de la répartition de la population et des dynamiques de population responsables d'une diminution de la proportion de chiens immuns au cours du temps. Ces dynamiques incluent : le renouvellement des populations (particulièrement important dans les zones d'enzootie rabique), la durée d'immunité vaccinale et les déplacements de chiens sur de longues distances par l'Homme. Ainsi, des campagnes annuelles successives permettant d'atteindre une couverture vaccinale de 70 % (et non de 20 à 40 %) dans les populations de chiens se sont révélées empiriquement efficaces pour contrôler et éliminer localement l'infection par le RABV (Coleman et Dye, 1996).

Des interventions telles que l'abattage ou la stérilisation, pour agir sur la démographie des populations canines en situation d'errance ou de semi-liberté, ont également été proposées pour contrôler la rage (Reece et Chawla, 2006 ; Townsend *et al.*, 2013a). Cependant, leur efficacité n'est pas prouvée car ces mesures de lutte supposent une transmission densité-dépendante de la rage, ce qui n'est pas clairement démontré (Hampson *et al.*, 2009). Ainsi, l'abattage de masse n'est actuellement pas recommandé pour le contrôle de la rage, car il est considéré comme non efficace du fait d'une absence d'effet objectif sur les densités de chiens sur le long terme. Il pourrait même contribuer à limiter l'acceptabilité des autres mesures de gestion de la rage, telle que la vaccination, d'une part d'une mauvaise perception de ces mesures par les populations humaines (World Health Organization, 1988 ; World Health Organization, 2018a). L'abattage, en favorisant les mouvements de chiens sur de grandes

distances, du fait de déplacements par l'Homme (qui tente alors d'échapper à l'élimination de son animal, en lien avec la faible acceptabilité mentionnée), pourrait même avoir un autre impact néfaste en contribuant à la diffusion de l'infection vers des régions indemnes (Townsend *et al.*, 2013a).

Dans ce contexte de lutte contre la rage canine, une surveillance appropriée de la maladie chez le chien est essentielle pour attester de l'efficacité des mesures mises en place et afin de pouvoir agir de façon rapide et efficace. Cette surveillance repose essentiellement sur la reconnaissance des cas de rage, une soumission rapide au laboratoire de prélèvements *post-mortem* issus d'animaux suspects (avec des signes évocateurs de rage non directement rattachables à une autre étiologie) pour réaliser des analyses de confirmation. Le diagnostic de laboratoire repose sur des techniques d'immunofluorescence directe (sur prélèvement d'encéphale ou suite à un isolement sur cultures cellulaires de neuroblastomes murins) et/ou sur des techniques de biologie moléculaire (*Reverse-transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR)) (World Health Organization *et al.*, 2018 ; OIE, 2018a). Il est également recommandé de séquencer une partie du génome du virus (généralement un fragment de la nucléoprotéine) ou de réaliser un typage par séquençage du génome total. La surveillance des morsures d'animaux est également importante. En effet, surtout en zone d'enzootie, elle peut renseigner à la fois sur l'incidence de la rage et sur l'exposition humaine à la rage (Hampson *et al.*, 2009 ; Beyer *et al.*, 2011) et permet donc de suivre des évolutions, notamment suite à la mise en place de mesures de lutte. Dans le cadre de campagnes de vaccination de masse de chiens, il est également indispensable de procéder à un suivi de la couverture vaccinale en ayant recours au marquage des chiens vaccinés (modèle de capture recapture) ou par des questionnaires (Minyoo *et al.*, 2015 ; Sambo *et al.*, 2017). Il est à noter que pour des questions de coûts notamment, un suivi par enquête sérologique n'est en général pas nécessaire si des vaccins de qualité, administrés par des équipes formées et dans le respect de la chaîne du froid, ont été utilisés (World Health Organization *et al.*, 2018). Si de telles enquêtes sérologiques devaient tout de même être mises en place, une seule série de prélèvements, au pic de la réponse en anticorps soit environ 28 jours après l'injection, est recommandée pour évaluer la séroconversion des chiens vaccinés (World Health Organization, 2018a).

Dans un contexte où la rage canine est enzootique, la lutte contre la rage chez le Chat n'est jamais une priorité. En effet, cette espèce a un impact tout à fait mineur en santé publique, en comparaison du Chien, et de plus son infection se fait à partir d'un réservoir canin. La lutte contre la rage canine en contexte enzootique permet donc de lutter indirectement contre la rage chez le Chat.

1.4.2. Lutte en présence d'un réservoir sauvage

Dans les zones où seule la faune sauvage joue le rôle de réservoir du RABV, la lutte contre le réservoir en place permet de limiter les événements de passage de l'infection à des animaux domestiques, qui incluent les chiens et les chats, mais aussi à l'Homme. La lutte contre la rage dans la faune sauvage et plus particulièrement la lutte contre les réservoirs constitués de mésocarnivores repose sur la vaccination, essentiellement par voie orale (sous forme

d'appâts), sur la surveillance événementielle des cas de rage et sur le contrôle de l'efficacité de la vaccination (analyses de prélèvements de dents pour déterminer la prise d'appâts et de prélèvements de sérums pour évaluer la réponse sérologique) (World Health Organization, 2018a).

La lutte contre l'infection par le RABV au sein d'un réservoir constitué de chiroptères (présent en Amérique uniquement) est, quant à elle, compliquée du fait de l'absence de vaccin facilement administrable à ces espèces. Les mesures de lutte reposent donc essentiellement sur le contrôle des populations de chiroptères réservoirs et la vaccination des espèces exposées (World Health Organization, 2018a).

1.4.3. Lutte en zone indemne de rage des mammifères non volants

En l'absence de rage des mammifères non volants (chiens ou mésocarnivores sauvages), il est indispensable de maintenir une vigilance et de prévoir des mesures pour éviter toute introduction du RABV par l'intermédiaire des mouvements internationaux de carnivores domestiques. À défaut, si une réintroduction du RABV par cette modalité ne peut être prévenue, une réponse rapide et efficace doit être envisagée. L'étude du risque rabique en zone indemne de rage chez les mammifères non volants et les mesures de lutte associées font l'objet d'une partie dédiée (voir le chapitre 2 de la partie 1), du fait de leur importance pour la compréhension de la situation française et du contexte de cette thèse.

1.5. Impact en santé publique de la rage des carnivores domestiques et lutte contre les infections zoonotiques

La rage due au RABV est la cause d'environ 60 000 décès humains rapportés par an et 3,7 millions années de vie ajustées sur l'incapacité d'après des estimations (Hampson *et al.*, 2015). Ces cas humains sont dus, à plus de 99 %, à une exposition (morsure principalement) à des chiens infectés (Hampson *et al.*, 2015). La rage se place ainsi en tête des maladies zoonotiques en termes de mortalité humaine (Fooks et Jackson, 2020).

Ces données illustrent bien le rôle central du Chien dans la transmission du RABV à l'Homme et, de fait, que les mesures de contrôle au niveau du réservoir canin de rage sont primordiales pour prévenir les infections humaines. De même, bien que l'impact en santé publique soit moindre, il est important de lutter contre l'infection par le RABV dans les populations d'animaux sauvages. Ces derniers peuvent en effet tout de même infecter directement des humains mais aussi des animaux domestiques (bétail, chiens, chats...) qui peuvent secondairement plus facilement exposer l'Homme.

Bien que l'approche « une seule santé » par un contrôle du virus au niveau des réservoirs animaux soit fondamentale en matière de rage, il ne faut pas négliger les interventions médicales (humaines) à mener de façon parallèle aux actions réalisées sur ces populations animales, permettant de prévenir les infections humaines, 100 % létales une fois

les signes cliniques apparus, surtout dans des zones où la lutte contre la rage canine est rendue difficile du fait de moyens financiers et logistiques limités (Anothaisintawee *et al.*, 2019 ; World Health Organization Rabies Modelling Consortium, 2019). Ces interventions reposent sur la prophylaxie post-exposition (PPE), consistant en des injections vaccinales suite à une exposition avérée ou potentielle au RABV. Les protocoles comprennent entre quatre injections réparties entre trois ou quatre visites médicales pour la voie intramusculaire et en trois visites avec deux injections à chaque fois pour la voie intradermique, afin de stimuler une réponse immunitaire protectrice (World Health Organization, 2018b). Ces injections peuvent être assorties d'infiltrations locales d'immunoglobulines (au niveau de la plaie de morsure) pour les expositions de catégorie III (morsures avec effraction cutanée ou exposition par contact direct avec un chiroptère) d'après la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (World Health Organization, 2018a). La vaccination préventive est également envisageable pour les personnes avec un risque constant d'exposition au RABV (vétérinaires, personnes en contact avec la faune sauvage...). Elle ne permet néanmoins pas de s'affranchir d'une PPE en cas d'exposition avérée mais permet de bénéficier d'un protocole allégé et dispense de l'usage d'immunoglobulines. Bien que présentant certains avantages, tels que la prévention des infections du fait d'expositions passées inaperçues ou ne pouvant être prises en charge à temps avec une PPE, la vaccination préventive n'est malheureusement pas envisageable de façon systématique pour des raisons de coût-efficacité (World Health Organization, 2018a ; World Health Organization, 2018b).

2. Le risque rabique associé aux chiens et aux chats en zone indemne de rage des mammifères non volants

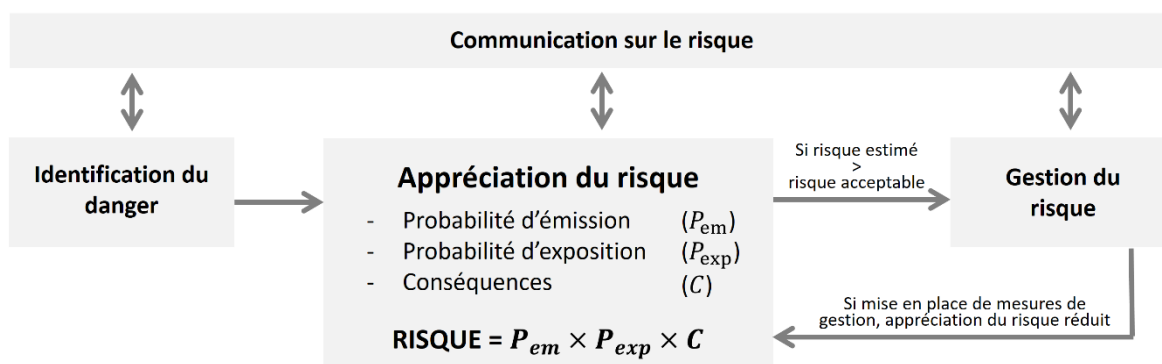
Les éléments présentés dans le premier chapitre permettent de faire un état des lieux sur la rage associée au RABV chez les carnivores domestiques, l'épidémiologie de cette infection, les principes généraux de lutte ainsi que son impact en santé publique. Certaines zones, dont la France, bénéficient d'une situation privilégiée vis-à-vis de la rage des mammifères non volants puisqu'elles sont reconnues comme indemnes du fait d'une absence de cas en plus de l'existence de mesures de contrôle et de surveillance définies par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) (OIE, 2018b). Après une présentation de la démarche d'analyse du risque, cette partie dresse un bref panorama des zones/pays bénéficiant du statut indemne en illustrant, entre autres, le cas de la France. La nature et le niveau de risque rabique associé aux carnivores domestiques dans ces zones sont également présentés. Enfin, les modalités de gestion du risque rabique dans ce contexte spécifique sont détaillées. En effet, les principes généraux de lutte présentés précédemment ne peuvent pas systématiquement s'appliquer dans une zone de faible, voire très faible risque rabique.

2.1. Démarche d'analyse du risque et application au risque rabique

Dans le cadre des importations (ou mouvements) d'animaux (qu'ils soient vivants ou qu'il s'agisse de leurs produits), l'analyse du risque consiste en la production d'informations résultant d'une combinaison de données par des méthodes objectives pour apprécier les risques liés à ces activités. Ces informations obtenues suite à la démarche d'analyse de risque visent à informer les pays importateurs des risques encourus.

La démarche d'analyse du risque comprend trois étapes principales (Figure 5) (OIE, 2019) : l'identification du danger, l'appréciation du risque et la gestion du risque. Toutes ces étapes sont accompagnées par une communication relative au risque étudié.

Figure 5. Étapes de la démarche d'analyse du risque et application au cas du risque rabique associé aux carnivores domestiques en zone indemne



L'identification des dangers permet l'établissement d'une liste d'agents pathogènes pouvant être responsables d'effets indésirables s'ils étaient introduits par des animaux importés (ou par leurs produits). Dans le cadre de ce travail de thèse, l'identification des

dangers n'a pas été réalisée à proprement parler, car il se focalise sur un unique danger : le RABV, restreint à une population particulière que sont les carnivores domestiques.

L'appréciation du risque consiste en la détermination de la probabilité de survenue de l'infection associée au danger identifié, dans une ou des population(s) du pays importateur, suite à l'introduction de l'agent pathogène. Cette probabilité de survenue doit ensuite être associée aux conséquences d'une telle infection (Figure 5) pour permettre l'estimation du risque. La démarche peut être qualitative ou quantitative et se décompose en plusieurs sous-étapes, avec tout d'abord l'appréciation du risque d'entrée (ou de la probabilité d'émission du danger), c'est-à-dire la probabilité qu'une activité d'importation aboutisse à l'introduction d'un agent pathogène donné. Dans le cadre de ce travail, cela correspond à la probabilité qu'un carnivore domestique importé depuis l'étranger, ou revenant d'un voyage à l'étranger, soit infecté par le RABV (traité dans le chapitre 3 de partie 2). S'en suit l'appréciation de l'exposition (ou probabilité d'exposition au danger) qui consiste en la détermination de la probabilité que les populations locales du pays importateur (qu'elles soient humaines ou animales) soient exposées et infectées par l'agent pathogène étudié si une introduction venait à survenir. Dans le cas de ce travail, il s'agit donc de la probabilité de survenue de cas d'infections par le RABV au sein de populations de carnivores français voire au sein de populations humaines (traité dans le chapitre 4 de la partie 2). Pour ces deux étapes, il convient de décrire les mécanismes biologiques (événements) de façon séquentielle, ainsi que les probabilités associées, pour que l'introduction ou l'exposition survienne. L'appréciation du risque nécessite aussi l'appréciation des conséquences d'une exposition des populations locales à l'agent pathogène. Il peut s'agir de conséquences directes (ex. : morts d'animaux voire décès de personnes suite à des infections par le RABV) ou indirectes (ex. : euthanasies d'animaux exposés au RABV, coûts de gestion associés à l'introduction du virus). Ces conséquences peuvent être d'ordre sanitaire ou économique. Enfin, l'estimation du risque repose sur l'intégration de ces différents éléments (émission, exposition, conséquences) afin de mesurer de façon globale le risque associé à un danger (Figure 5).

Par la suite, si le risque estimé est jugé supérieur au risque acceptable, des mesures de gestion visant à réduire le risque doivent être mises en place. Le risque acceptable, correspondant au niveau de risque compatible avec la protection de la santé animale et de la santé publique, est en général fixé par le décisionnaire et/ou le gestionnaire pour le domaine considéré. Il dépend de nombreux niveaux d'acceptabilité (sociale, économique, culturelle...) et est donc très variable selon la zone et le contexte envisagés. Les mesures de gestion du risque mises en place peuvent viser à réduire la probabilité d'émission du danger (ex. : vaccination antirabique des animaux importés pour le cas du risque rabique associé aux carnivores domestiques) ou la probabilité d'exposition au danger (ex. : isolement des carnivores domestiques en situation d'importation illégale pour prévenir une éventuelle exposition des populations locales au RABV). Des mesures de gestion visant à limiter les conséquences peuvent également être envisagées (ex. : PPE pour les personnes mordues).

2.2. Historique et acquisition du statut indemne

2.2.1. Panorama des zones indemnes de rage des mammifères non volants et modalité d'acquisition du statut indemne

Dans cette partie il est fait référence au statut indemne de rage selon la définition de l'OIE (OIE, 2019), qui ne prend en compte que le RABV (et non les autres lyssavirus). Un pays obtient ce statut indemne après une auto-déclaration et en attestant du respect d'un certain nombre de critères démontrant l'absence de cas autochtones animaux associés au RABV depuis au moins deux ans, l'existence de mesures de prévention, l'existence d'un système de surveillance et d'une notification des cas et enfin l'existence de mesures de gestion pouvant être mises en place rapidement lors de la survenue de cas. Il est à noter que cette définition du statut indemne de rage n'est pas unique (Cliquet et Wasniewski, 2018). L'OMS considère par exemple tous les lyssavirus, à la fois pour les animaux mais aussi pour l'Homme, et définit trois statuts indemnes différents (indemne de rage canine, indemne de rage au sein de la faune sauvage en excluant les chiroptères et indemne de lyssavirus) (World Health Organization, 2018a). Il est également important de citer le cas de l'Union Européenne qui, dans le cadre de la Loi de Santé Animale ayant pris effet en 2021, établit des critères parfois divergents de ceux de l'OIE pour que ses pays membres soient reconnus comme indemnes de rage (Commission européenne, 2019a ; Commission européenne, 2019b). Par la suite, le discours fait référence à la définition du statut indemne de l'OIE.

- Europe

L'Europe (notamment de l'Ouest) est probablement un des meilleurs exemples de réussite du contrôle de la rage animale. En effet, cette zone géographique a tout d'abord su maîtriser la rage canine de la moitié des années 1800 à la moitié des années 1900 du fait de la mise en place d'éléments de gestion des populations canines : identification des chiens et élimination des animaux errants, mais aussi du fait de programmes de vaccination et d'une lutte sanitaire stricte (Blancou, 2004). À cette époque des rapports font état de rage au sein de la faune sauvage bien que le Chien fut le réservoir principal. Cette infection semblait avoir disparu d'une grande partie de l'Europe au début du XX^{ème} siècle (à l'exception de certaines zones de Biélorussie, Géorgie, Russie and Ukraine) mais durant la seconde guerre mondiale une vague épizootique de rage principalement entretenue par le Renard roux (*Vulpes vulpes*) puis dans une moindre mesure par le Chien viverrin (*Nyctereutes procynoides*) (Toma et Andral, 1977 ; Anderson *et al.*, 1981 ; Bourhy *et al.*, 2005) a émergé en Europe de l'Est (Pologne, Russie) et s'est propagée dans toutes les directions jusqu'à concerner une partie importante du nord-est de la France (front au nord de Paris jusqu'à la Manche, franchissement de barrières naturelles dans le centre de la France : la Seine, la Loire et l'Allier, extension jusqu'à la frontière Suisse au sud) en 1986 (Aubert *et al.*, 2004 ; Freuling *et al.*, 2013). La mise en place de campagnes de vaccination par voie orale des populations de carnivores sauvages (de renards roux), qui a débuté en 1975 en Suisse puis qui s'est étendue à toute l'Europe par la suite, a permis d'éliminer la rage des mammifères d'un certain nombre de zones (Wandeler, 1988 ; Wandeler *et al.*, 1988 ; Pastoret *et al.*, 1992 ; Cliquet et Aubert, 2004 ; Freuling *et al.*, 2013). Ainsi, parmi les pays ayant été affectés

par la rage vulpine, la Finlande et les Pays-Bas ont obtenu le statut officiellement indemne en 1991, suivis par l'Italie en 1997 (mais avec un perte transitoire du statut entre 2008 et 2013, suite à une réémergence de la rage vulpine), la Suisse en 1998, la Belgique, le Luxembourg et la France en 2001 (malgré la perte transitoire du statut pour la France entre 2008 et 2010 suite à deux cas autochtones chez des chiens), la République tchèque en 2004, l'Allemagne et l'Autriche en 2008, l'Estonie en 2013, la Lettonie en 2014, la Lituanie en 2015, la Slovénie en 2016, et plus récemment la Slovaquie et la Hongrie en 2021 (OIE, s. d.a). Actuellement, l'UE est proche de l'élimination de la rage des mammifères non volants avec seulement deux pays (Roumanie et Pologne) déclarant des cas en 2020 et en 2021. Un foyer de rage a en effet été observé en Pologne en 2021 dans une zone ne rapportant aucun cas de rage depuis 2004, alors que les années précédentes laissaient présager une nette amélioration (Robardet *et al.*, 2019 ; Rabies-Bulletin-Europe, s. d.). Cela démontre la difficulté à éliminer les derniers foyers mais aussi les risques importants de réinfection par les pays voisins qui sont insuffisamment impliqués dans les programmes de vaccination de la faune sauvage par voie orale. Cela démontre aussi la fragilité du statut du pays au regard de la rage. Le maintien d'une telle situation au sein de la faune sauvage nécessite d'importants efforts en matière de vaccination à la périphérie de la zone infectée (création de cordons immunitaires) et de surveillance (Robardet *et al.*, 2019). Par ailleurs, la vigilance reste également de mise concernant les carnivores domestiques du fait d'introductions fréquentes en lien avec des importations ou des voyages depuis des zones d'enzootie rabique (Ribadeau-Dumas *et al.*, 2016 ; Vega *et al.*, 2020).

- Océanie

L'Océanie est historiquement considérée comme indemne de rage associée au RABV. Une seule exception concerne une réintroduction documentée en Tasmanie (Australie) ayant donné lieu à des événements de transmission secondaire du virus (dont un décès humain) en 1866-1867. Cette introduction du RABV était probablement liée à l'arrivée par bateau d'un chien infecté et en incubation (Pullar et McIntosh, 1954). Depuis cette date, aucun autre événement similaire n'a été mis en évidence malgré un risque de plus en plus prégnant pour l'Australie et la Papouasie Nouvelle-Guinée du fait de la progression de l'infection depuis la fin des années 1990 - années 2000 au sein des îles de l'Indonésie voisine (Ward, 2014 ; Sparkes *et al.*, 2015 ; Ward et Brookes, 2021).

- Asie

Bien que la rage soit considérée comme enzootique dans les populations de chiens dans la majorité de l'Asie (en plus de certaines zones avec un réservoir dans la faune sauvage), quelques pays bénéficient du statut indemne de rage des mammifères non volants. C'est notamment le cas du Japon, pays au sein duquel la rage était historiquement présente. De façon similaire à l'Europe de l'Ouest, des mesures de gestion des populations canines, une organisation de la surveillance vétérinaire et de la gestion des maladies animales, associées à des campagnes de vaccination à partir de 1925, ont permis d'éliminer la rage (Takahashi-Omoie *et al.*, 2008). Le dernier cas de rage, détecté chez un chat, remonte à 1957 (Kurosawa *et al.*, 2017).

Depuis cette date le Japon maintient son statut indemne du fait de mesures de prévention strictes vis-à-vis des importations de carnivores domestiques (Takahashi-Omoe *et al.*, 2008 ; Yamada *et al.*, 2019). De façon similaire, Hong-Kong et Singapour sont indemnes de rage depuis les années 1980 et 1953 respectivement, suite à l'élimination de la rage canine et du fait de l'absence de réservoir dans la faune sauvage (Yamada *et al.*, 2019 ; AVS - Singapore Government Agency, 2020). La Corée du Sud bénéficie également d'un statut favorable vis-à-vis du RABV. En effet, après l'élimination de la rage au milieu des années 1980, le pays a connu une période sans déclarer aucun cas. Cependant, une résurgence a été objectivée, principalement dans les populations de chiens viverrins (*Nyctereutes procyonoides*) à la frontière avec la Corée du Nord. Suite à la mise en place de mesures de lutte (vaccination par voie orale), l'infection a pu être éliminée à partir de 2014, ouvrant la possibilité à l'acquisition du statut officiellement indemne (Kim *et al.*, 2006 ; Yang *et al.*, 2017). La situation pour ces pays asiatiques ayant acquis le statut indemne peut rester fragile, notamment du fait du voisinage avec de nombreux pays dans lesquels la rage est enzootique mais aussi du fait de déplacements par l'Homme d'animaux infectés par le RABV (y compris vers des îles) (Cliquet et Wasniewski, 2018). Bali ou encore l'île de Flores constituent à ce titre de très bons exemples d'émergences de la rage (en 2008 et 1998, respectivement) dans des territoires précédemment indemnes, suite à des importations de chiens infectés par bateau (Windiyarningsih *et al.*, 2004 ; Townsend *et al.*, 2013b). La Malaisie a également perdu son statut indemne de rage plus récemment, en 2015, suite à une réémergence de la maladie du fait de l'importation d'un chien infecté en provenance de Thaïlande.

- Autres pays insulaires

Un certain nombre de petits pays insulaires ou de territoires d'outre-mer bénéficient également d'un statut favorable vis-à-vis de la rage des mammifères non volants, même si tous n'ont pas fait d'auto-déclaration auprès de l'OIE pour obtenir le statut officiellement indemne (voir, par exemple, la liste du *Public Health England* qui répertorie ces pays indemnes de rage (Public Health England, 2021)). Du fait de leur petite taille (population humaine limitée) et de leur situation géographique isolée, associées à des flux d'animaux probablement peu importants, ils restent globalement peu exposés au risque rabique.

- Amérique

Il est à noter que l'Amérique du Sud tend vers une situation très favorable vis-à-vis de la rage des mammifères non volants associée au RABV. En effet, plusieurs pays du sous-continent américain ne déclarent que très peu voire plus aucun cas de rage des mammifères non volants. Cependant, une absence de cas sur une période de deux années, nécessaire à la reconnaissance du statut indemne par l'OIE, semble actuellement difficile à maintenir pour beaucoup de ces pays. Il convient néanmoins de noter que, sur ce continent et y compris en Amérique du Nord, plusieurs espèces de chiroptères, notamment hématophages mais aussi insectivores, ont un rôle de réservoir du RABV (voir chapitre 1.1.3 de la partie 1) avec des cas de transmissions sporadiques à d'autres espèces dont l'Homme (Velasco-Villa *et al.*, 2017).

2.2.2. Cas de la France métropolitaine

La France s'inscrit dans la même dynamique que celle présentée plus haut pour l'Europe de l'Ouest (chapitre 2.2.1 de la partie 1). La rage a été historiquement présente (chez les chiens et les espèces sauvages) mais semblait rester rare avant le Moyen-Âge avec une fréquence qui a augmenté par la suite (Blancou, 2004). Au XVIII^{ème} siècle la rage était enzootique chez le Loup (*Canis lupus*) en France avec des rapports d'attaques concernant parfois plusieurs dizaines de personnes. À cette époque les loups, renards, chiens et chats étaient considérés comme les principaux « porteurs » de rage alors que les ovins, équidés, ours, fouines et martres étaient de simples « victimes » (Blancou, 2004).

C'est à partir de la fin du XIX^{ème} siècle que la France a connu une explosion de la rage canine. C'est aussi à cette époque que Louis Pasteur est à l'origine d'une contribution majeure pour la prévention de la rage humaine par l'intermédiaire de la vaccination (Pasteur, 1922). Avant la mise en place d'une vaccination à grande échelle, plus de 100 cas annuels de rage humaine étaient encore recensés à la fin du XIX^{ème} siècle. Par la suite, la mise en place de mesures de contrôle des chiens et l'application à large échelle de PPE ont permis une réduction considérable du nombre de cas humains. Le dernier cas humain autochtone (associé au RABV transmis par un animal infecté) a été recensé en 1924 (Aubert *et al.*, 2004). C'est aussi à partir de cette période (1919-1690) qu'un déclin important de la rage canine a été observé du fait de l'identification et l'enregistrement des chiens, de la lutte contre les populations de chiens errants et de la mise en place de la vaccination antirabique préventive. Ces mesures, associées à une police sanitaire vétérinaire stricte, ont permis de contrôler et de limiter la rage animale à quelques cas par an. Néanmoins, durant cette période, trois épizooties (probablement liées à des cas importés) sont à déplorer : deux dans les Pyrénées (1937-1940 et 1956-1958) et une en Corse (1943-1946) (Aubert *et al.*, 2004).

Après 1958, plus aucun cas de rage n'a été décrit en France avant 1968, correspondant à la date d'émergence de la rage vulpine en France (Aubert *et al.*, 2004). Le front de la maladie a d'abord progressé rapidement (30-40 km/an de 1968 à 1972) puis sous forme de cycles enzootiques avec une alternance entre périodes avec une incidence élevée et périodes avec une incidence plus faible (Aubert *et al.*, 2004). La vaccination des animaux domestiques et notamment des bovins a permis à partir de 1972 de réduire l'impact de la rage au sein de ces populations dont la taille avait pourtant de nouveau augmenté. Il a fallu attendre 1986, lorsque l'infection concernait une bonne partie du nord et de l'est de la France, pour voir la mise en place de campagnes de vaccination des renards par voie orale. Ces campagnes de vaccination ont permis tout d'abord de stopper l'avancée du front de la maladie, par la mise en place d'un cordon de vaccination définissant une zone tampon vaccinée entre la zone indemne et la zone infectée, puis de le faire reculer jusqu'au dernier cas en 1998. La vaccination a été maintenue jusqu'en 2003 à proximité de la frontière allemande (Aubert *et al.*, 1994 ; Aubert *et al.*, 2004 ; Cliquet et Aubert, 2004), puis de nouveau en 2005 car la rage menaçait la France (Cliquet *et al.*, 2006). La France a pu ensuite procéder à une auto-déclaration de statut indemne de rage auprès de l'OIE en 2001 (Ministère en charge de l'agriculture, 2001).

Depuis fin 2005, le risque rabique a considérablement diminué en France mais persiste du fait d'introductions sporadiques de carnivores domestiques infectés, comme détaillé dans le chapitre suivant.

2.3. Nature et niveau du risque rabique associé aux carnivores domestiques

En se positionnant dans une démarche d'analyse du risque, telle que détaillée plus haut, et en considérant le RABV associé aux carnivores domestiques comme danger, il convient de déterminer deux éléments centraux pour l'appréciation du risque : la probabilité d'introduction du RABV dans les différents pays/zones considéré(e)s comme indemnes *via* les carnivores domestiques (probabilité d'émission du danger) et la probabilité de transmission du virus à des populations animales voire humaines locales en cas d'introduction effective du virus (probabilité d'exposition au danger).

2.3.1. Zones et/ou pays autres que la France

2.3.1.1. Approche qualitative par l'étude des cas observés d'introduction et de circulation du RABV en zone indemne

Une fois un pays ou une zone considéré(e) comme indemne de rage des mammifères non volants, un risque d'introduction peut persister du fait des mouvements (importations et voyages) de carnivores domestiques en lien avec des zones d'enzootie rabique. Le Tableau 2 fait le bilan des zones indemnes de rage et des événements d'introduction et de circulation du RABV dans ces zones. Les éléments présentés semblent indiquer que le risque d'introduction par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques est davantage décrit en Europe de l'Ouest en comparaison aux autres zones indemnes puisque cette zone est la seule zone à avoir connu de tels événements (mis à part les cas de Taïwan et de la Malaisie, voir le chapitre 2.2.1 de la partie 1, qui n'ont pas pu retrouver une situation favorable après une réintroduction du virus). L'Europe pourrait être plus à risque du fait des nombreuses voies d'entrée terrestres plus difficiles à contrôler, et du fait de flux importants de personnes (et donc d'animaux qui les accompagnent) depuis des zones d'enzootie rabique (notamment l'Afrique du Nord) (Cliquet *et al.*, 2014 ; Ribadeau-Dumas *et al.*, 2016 ; Vega *et al.*, 2020). L'interprétation de ces données doit néanmoins rester prudente puisqu'il s'agit uniquement de cas déclarés et, de plus, non rapportés à la taille des populations de carnivores domestiques des différentes zones considérées.

Pour ce qui est de la probabilité d'exposition des populations locales de carnivores domestiques suite à une introduction du RABV, ces données portant sur des cas observés (Tableau 2) ne permettent que peu d'hypothèses. En Europe indemne de rage des mammifères non volants, l'exposition des populations de carnivores domestiques semble limitée avec un seul cas de circulation autochtone (deux cas secondaires) parmi les 22 cas d'introduction documentés. Par ailleurs, comme illustré par les cas de l'Italie et de la Grèce, les populations de mésocarnivores sauvages (renards en l'occurrence) sont tout à fait en mesure de contribuer à l'introduction du RABV par des mouvements transfrontaliers de populations infectées et d'être responsables de cas autochtones chez les chiens et les chats (Mulatti *et al.*, 2013 ;

Giannakopoulos *et al.*, 2016). Cependant, pour les zones n'ayant pas connu d'introduction (Japon par exemple) il n'est pas possible d'avancer d'hypothèses sur le niveau d'exposition des populations locales en cas d'importation d'un animal infecté par le RABV sur le territoire.

Tableau 2. Zones indemnes de rage des mammifères non volants, modalité d'acquisition du statut, événements de réintroduction et diffusion au sein de populations de carnivores domestiques en 2021

Zone / Pays	Date des derniers cas ¹	Modalité d'acquisition	Évènements de réintroduction de la rage (2001-2021)	Évènements de diffusion de la rage au sein des populations locales (2001-2021)	Références
Europe	À partir des années 1990 (selon le pays considéré)	Élimination de la rage canine (XX ^{ème} siècle) puis de la rage vulpine	22 importations ou retours de voyages (France : 12, Allemagne : 5, Espagne : 1, Royaume-Uni : 1, Pays-Bas : 1, Suisse : 1, Belgique : 1).	Deux cas de transmissions secondaires suite à l'importation d'un animal infecté en France (2008). NB : suite à des mouvements transfrontaliers de renards infectés (depuis un pays infecté vers un pays indemne) trois chiens et neuf chats ont été infectés en Italie (2008-2011) et cinq chiens et un chat en Grèce (2012-2014)	Freuling <i>et al.</i> , 2013 ; Mulatti <i>et al.</i> , 2013 ; Giannakopoulos <i>et al.</i> , 2016 ; Ribadeau-Dumas <i>et al.</i> , 2016 ; Vega <i>et al.</i> , 2020
Océanie	NA	Historiquement indemne de rage	0	0	Ward et Brookes, 2021
Japon	1958	Lutte contre la rage canine	0	0	Kurosawa <i>et al.</i> , 2017
Asie					
Hong-Kong	Années 1980	Lutte contre la rage canine	0	0	Yamada <i>et al.</i> , 2019
Singapour	1953	Lutte contre la rage canine	0	0	AVS - Singapore Government Agency, 2020

¹ Date des derniers cas rapportés pouvant ensuite mener à une auto-déclaration de statut indemne de rage auprès de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (néanmoins, tous les pays mentionnés n'ont pas nécessairement effectué cette auto-déclaration)

NA : non applicable (historiquement indemne)

2.3.1.2. Approche quantitative du risque d'introduction du RABV en zone indemne

Outre le simple décompte des événements d'introduction, certains pays/zones indemnes ont, de plus, développé des évaluations quantitatives du risque d'introduction reposant sur des méthodes particulières (modélisation par arbres de scénarios notamment) (EFSA, 2007 ; Have *et al.*, 2008). Les études de ce type déjà réalisées (hors travaux méthodologiques reposant sur des données théoriques) sont résumées dans le Tableau 3 et illustrent des niveaux de risque très variables selon les zones indemnes de RABV considérées. L'UE semble particulièrement à risque d'introduction du RABV par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques (Napp *et al.*, 2010) alors que des pays insulaires (Japon, Australie, Royaume-Uni) présentent des niveaux de risque beaucoup plus faibles (Jones *et al.*, 2005 ; Kamakawa *et al.*, 2009 ; Ramnial *et al.*, 2010 ; Goddard *et al.*, 2012 ; Kwan *et al.*, 2016 ; Kwan *et al.*, 2017 ; Hudson *et al.*, 2017 ; Kato *et al.*, 2020). Ces résultats issus de travaux de modélisation tendent donc à confirmer les niveaux de risque qualitativement évalués par l'analyse des cas d'introductions observées (Tableau 2). Le niveau de risque très élevé obtenu pour le cas de la Papouasie Nouvelle-Guinée reste en décalage avec l'absence de cas d'introduction du RABV documenté à ce jour et soulève des questions sur le paramétrage du modèle, comme suggéré par les auteurs (Brookes *et al.*, 2017).

Les analyses quantitatives du risque mentionnées ci-dessus étaient centrées sur la problématique de l'émission du danger, c'est-à-dire la probabilité d'entrée d'un animal infecté (et en incubation) dans un pays importateur à partir d'un pays exportateur. Il est à noter que deux des études présentées (Kwan *et al.*, 2016 ; Hudson *et al.*, 2017) ont également intégré une notion d'exposition des populations de carnivores domestiques locales car, dans ces modèles, il a été considéré qu'une introduction effective du RABV intervenait uniquement en cas d'évènement de transmission autochtone. En effet, dans ces deux études, les expositions étaient le fait de chiens n'ayant pas forcément vocation à rester dans le pays récepteur puisqu'il s'agissait de chiens transportés sur des bateaux effectuant des arrêts temporaires dans les pays d'intérêts.

Tableau 3. Analyses quantitatives du risque d'introduction du virus rabique (RABV) en zone indemne par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques

Pays / Zone récepteur	Pays / Zone source	Espèces considérées	Type de mouvement	Modalités de prévention modélisées	Probabilité d'introduction annuelle (au moins un cas)	Commentaires / observations	Référence
Japon	Monde entier	Chiens et chats	Importations	Vaccination antirabique (x2), test sérologique, période d'attente de 180 jours pour \approx 90 % des animaux et quarantaine de 180 jours pour \approx 10 % des animaux	$2,75 \times 10^{-5}$ (IC90% : $1,06 \times 10^{-5}$; $5,22 \times 10^{-5}$)	100 % d'observance des mesures réglementaires dans le scénario de base	Kwan <i>et al.</i> , 2017
Japon	États-Unis	Chiens et chats	Importations	Vaccination antirabique (x1), test sérologique, période d'attente de 180 jours	Non fournie (mais 4 932 années (IC90% : 1 812 ; 13 412) avant d'observer une introduction)	100 % d'observance des mesures réglementaires dans le scénario de base	Kamakawa <i>et al.</i> , 2009
Japon (port d'Hokkaido)	Russie	Chiens	Transport par voie maritime permettant un contact avec un chien japonais lors d'un arrêt	Aucune pour les chiens transportés illégalement, vaccination préventive éventuelle pour les chiens en contacts au Japon.	$9,22 \times 10^{-7}$ (IC90% : $7,91 \times 10^{-8}$; $5,91 \times 10^{-6}$)	Le phénomène d'introduction intervient uniquement s'il y a transmission à un chien japonais à partir d'un chien infecté transporté sur un bateau	Kwan <i>et al.</i> , 2016
Japon	Monde entier	Chiens et chats	Animaux accidentellement enfermés dans des containers de fret international	Aucun (mouvement accidentel)	$5,47 \times 10^{-6}$ (IC90% : $9,72 \times 10^{-7}$; $1,33 \times 10^{-5}$)	SO	Kato <i>et al.</i> , 2020
Taiwan	Monde entier	Chiens et chats	Importations (légales, illégales et fraudes)	Vaccination (x1), test sérologique, période d'attente de 180 jours, quarantaine de 21 jours	Importations légales et illégales : $6,96 \times 10^{-5}$ (IC90% : $5,72 \times 10^{-6}$; $5,71 \times 10^{-4}$) Fraudes : $9,80 \times 10^{-2}$ (IC90% : $3,00 \times 10^{-3}$; $7,37 \times 10^{-1}$)	Fraudes (animaux cachés pour le passage de frontière) séparées des importations illégales (défaut d'observance des mesures réglementaires)	Weng <i>et al.</i> , 2010
Royaume-Uni	Amérique du Nord	Chiens et chats	Importations	Vaccination (x1), test sérologique et période d'attente de six mois (PETS) OU quarantaine de 6 mois	PETS : $1,15 \times 10^{-5}$ (IC90% : $4,93 \times 10^{-6}$; $2,11 \times 10^{-4}$) Quarantaine : $7,87 \times 10^{-6}$ (IC90% : $6,00 \times 10^{-6}$; $1,01 \times 10^{-5}$)	Défaut d'observance des mesures réglementaires inclus (mais toujours assorti de l'usage de faux)	Jones <i>et al.</i> , 2005
Royaume-Uni	Turquie	Chiens et chats	Importations	Vaccination (x1), test sérologique et période d'attente de six mois (PETS) OU Vaccination (x1), test sérologique et période d'attente de trois mois	PETS : $1,74 \times 10^{-4}$ (IC90% : $5,47 \times 10^{-5}$; $3,47 \times 10^{-4}$) EUPMP ^{unlisted} : $2,15 \times 10^{-4}$ (IC90% : $7,45 \times 10^{-5}$; $4,13 \times 10^{-4}$) EUPMP ^{listed} : $5,80 \times 10^{-4}$ (IC90% : $3,27 \times 10^{-4}$; $8,93 \times 10^{-4}$)	Défaut d'observance des mesures réglementaires inclus (mais toujours assorti de l'usage de faux)	Ramnia <i>et al.</i> , 2010

Suite du Tableau 3

				(EUPMP _{unlisted}) OU Vaccination (x1) (EUPMP _{listed}) OU quarantaine de 6 mois	Quarantaine : 1.56×10^{-5} (IC90% : $8,78 \times 10^{-6}$; 2.39×10^{-5})		
Royaume-Uni	Monde entier	Chiens et chats	Importations non-commerciales	PETS (pays de l'UE) et quarantaine de 6 mois (pays hors UE) OU EUPMP _{listed} (pays de l'UE) EUPMP _{unlisted} (pays hors UE)	PETS/Quarantaine : $7,79 \times 10^{-5}$ (IC90% : $5,90 \times 10^{-5}$; 1.06×10^{-4}) EUPMP : $4,79 \times 10^{-3}$ (IC90% : $4,05 \times 10^{-3}$; 5.65×10^{-3})	100 % d'observance des mesures réglementaires dans le scénario de base	Goddard <i>et al.</i> , 2012
Australie (Cape York Penninsula ou Seisia)	Indonésie	Chiens	Transports illégaux <i>via</i> des bateaux de pêche permettant un contact avec un chien australien lors d'un arrêt	Aucune (mouvements illégaux, et chiens australiens non vaccinés)	Cape York Penninsula : $5,5 \times 10^{-3}$ (ES : 1.0×10^{-3}) Seisia : $8,3 \times 10^{-3}$ (ES : 1.4×10^{-4})	Le phénomène d'introduction intervient uniquement s'il y a transmission à un chien australien à partir d'un chien infecté transporté sur un bateau	Hudson <i>et al.</i> , 2017
Union Européenne	Maroc	Chiens	Importations et voyages	Vaccination, test sérologique, (période d'attente ?)	0,21 (IC90% : 0,02 ; 0,65) (lié à 59 % aux importations par des citoyens européens et à 34 % aux voyages de citoyens européens en ferries)	Défaut d'observance des mesures réglementaires inclus	Napp <i>et al.</i> , 2010
Papouasie Nouvelle-Guinée	Monde entier	Chiens	Voies maritimes (légal et illégal) et terrestres (illégal)	Aucune	Non fournie (mais probablement égale à 1 car nombre de chiens infectés introduits chaque année très supérieur à 1)	SO	Brookes <i>et al.</i> , 2017

Le code couleur de la colonne « Probabilité d'introduction annuelle » propose une interprétation qualitative du niveau de risque allant du vert foncé pour le niveau le plus faible à orange foncé pour le niveau le plus élevé.

PETS : protocole historiquement imposé par le Royaume-Uni avant l'harmonisation au niveau européen (voir les deux protocoles ci-dessous).

EUPMP_{listed} : protocole actuellement imposé pour les mouvements de carnivores en provenance de pays tiers à l'Union Européenne listés par la commission européenne (Commission européenne, 2013a ; Commission européenne, 2013b).

EUPMP_{unlisted} : protocole actuellement imposé pour les mouvements de carnivores en provenance de pays tiers à l'Union Européenne non-listés par la commission européenne (Commission européenne, 2013a ; Commission européenne, 2013b).

IC90% : intervalle 5^{ème}-95^{ème} centile.

ES : erreur standard.

SO : sans objet.

2.3.1.3. Approche quantitative du risque de diffusion du RABV en zone indemne

Quelques travaux ont aussi spécifiquement porté sur l'exposition de populations animales locales. Cela a été réalisé au travers de travaux de modélisation puisque ces événements n'ont pas pu être observés depuis l'acquisition du statut indemne de ces pays.

- Au Japon

Un modèle de diffusion de la rage suite à une introduction a été élaboré (Kadowaki *et al.*, 2018). Il s'agit d'un modèle individu-centré, paramétré en utilisant des données historiques d'épizooties de rage survenue à Osaka en 1914-1915 (Kurosawa *et al.*, 2017). Ces données ont permis de déterminer un paramètre clef du modèle, à savoir la probabilité de dispersion de l'infection selon la distance (probabilité de cas secondaires de rage selon la distance entre un chien infecté et un chien réceptif). En effet, le pays étant indemne de rage depuis plus de 50 ans, aucune donnée actuelle d'infection au sein de populations de chiens n'était disponible pour ajuster le modèle. Les résultats ont montré une capacité de circulation limitée du RABV au sein des populations de chiens japonais, avec une vaste majorité des épizooties inférieures à 10 cas et avec un nombre non-négligeable d'introductions sans événement de transmission autochtone secondaire.

- En Australie

Plusieurs modèles ont été développés afin d'étudier la diffusion du RABV au sein de populations de chiens domestiques (Sparkes *et al.*, 2015 ; Dürr et Ward, 2015 ; Brookes *et al.*, 2019 ; Hudson *et al.*, 2019a). Les résultats mettaient en évidence, comme au Japon, une circulation limitée du virus en cas d'introduction avec une extinction de l'infection dans ces populations. La taille et la durée des épizooties semblaient tout de même plus importantes que celles simulées au Japon. Certains types de populations de chiens, notamment les populations de chiens de communautés aborigènes isolées, étaient caractérisées par la possibilité de conduire à une diffusion rapide et plus importante de l'infection du fait de fréquences de contacts élevées entre individus. Certains travaux ont aussi permis de mettre en évidence l'influence des comportements individuels des chiens (chiens au comportement explorateur *versus* chiens restant davantage au domicile, par exemple) et des modifications comportementales liées à l'infection rabique (augmentation des contacts en cas de rage furieuse, par exemple) dans la taille des épizooties et dans la persistance dans le temps de l'infection dans ces populations (Hudson *et al.*, 2019a ; Brookes *et al.*, 2019).

Ainsi, les travaux de modélisation mathématique se révèlent intéressants pour prédire l'exposition des populations animales locales en déterminant dans quelle mesure le RABV peut diffuser, voire s'établir en cas d'introduction dans ces zones indemnes.

2.3.2. Cas de la France métropolitaine

En France, la probabilité d'introduction du RABV par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques est non nulle, voire probablement assez élevée compte tenu des 12 événements d'introduction observés sur le territoire métropolitain depuis l'acquisition du statut indemne en 2001 (Bruyère-Masson *et al.*, 2001 ; Cliquet, 2002 ; Servas *et al.*, 2005 ; Ministère en charge de l'agriculture, 2008a ; French and Belgian multidisciplinary investigation teams, 2008 ; Mailles *et al.*, 2011 ; Johnson *et al.*, 2011 ; Anonyme, 2013 ; Hamelin *et al.*, 2016 ; Trouillet, 2020). Le Tableau 4 fait le bilan de ces cas de rage importés et des événements de transmission autochtone secondaire en France métropolitaine depuis cette date. Il est à noter que le statut indemne a été perdu transitoirement entre 2008 et 2010 du fait de deux cas de transmission secondaire suite au retour sur le territoire d'un chien infecté par le RABV lors d'un séjour au Maroc (Ministère en charge de l'agriculture, 2008a).

Les données présentées illustrent le fait que ces introductions interviennent selon des modalités préférentielles : il s'agit majoritairement de jeunes chiens, adoptés en Afrique du Nord par des résidents français et importés de façon illégale (au moins un élément réglementaire non en règle). Malgré ces tendances générales, il est important de noter certains faits marquants : les chats peuvent contribuer à introduire le RABV comme l'illustre le cas de 2013 (Anonyme, 2013) ; les voyages (animal français séjournant dans un pays étranger) peuvent également être responsables d'introductions du RABV (cas de 2004, 2007 et 2015) ; des animaux vaccinés (uniquement primo-vaccinés et n'ayant, en général, pas subi de test sérologique) peuvent être infectés par le RABV en zone d'enzootie et contribuer à introduire le virus dans un pays indemne.

En termes de conséquences et d'exposition des populations humaines et animales françaises suite à ces introductions, les situations peuvent être très diverses (Tableau 4) : certaines introductions, comme la dernière en date en 2020, donnent lieu à un nombre très limité d'expositions humaines devant être prises en charge (avec administration d'une PPE) et peu d'expositions d'animaux, alors que d'autres ont été apparentées à de véritables crises sanitaires, comme illustré par le cas de 2004. Lors de cet événement d'introduction, le chien laissé en situation de semi-liberté (notamment dans des festivals) après son arrivée en France a contribué à exposer un grand nombre de personnes et d'animaux : 187 personnes ont dû recevoir une PPE, 57 animaux ont dû être euthanasiés suite à un contact avec l'animal infecté et 759 animaux errants ont dû être surveillés pendant une période d'un an (Servas *et al.*, 2005). Le cas d'introduction de 2008 a également été marquant car il a causé deux cas de transmission secondaire avant que l'introduction du RABV sur le territoire français ne soit identifiée. Ce retard d'identification a conduit à l'exposition d'un grand nombre de personnes devant être prises en charge par des centres antirabiques (CAR) (Ministère en charge de l'agriculture, 2008a). Ces introductions du virus ont également pu mener à une augmentation de la consommation de produits biologiques (liée à l'administration de PPE), avec des effets sur les ressources et dépenses de santé publique en lien avec la rage, du fait de la communication des médias sur ces importations d'animaux infectés (Lardon *et al.*, 2010).

Tableau 4. Bilan des cas de rage importés en France métropolitaine depuis 2001 et des cas autochtones secondaires associés

Année	Pays d'infection	Nombre de jours asymptomatiques en France	Durée d'évolution clinique (en jours)	Espèce	Age	Importation / Voyage	Circonstances du diagnostic	Vaccination	Passeport ou certificat sanitaire	Mode de transport	Ville de destination	Nombre de PPE administrées	Nombre d'animaux exposés (dont euthanasies)
2001	Maroc	49	2	Chien	3 mois	Importation (adoption)	Maladie	Non	Non	Route	Langon (33)	5	1 (1)
2002	Maroc	13	4	Chien	2,5 mois	Importation (cadeau)	Maladie	Non	Oui	Route	Pierrefitte (93)	7	?
2004	Maroc (transit par Melilla et l'Espagne)	?	3	Chien	4 ans	Voyage (chien français)	Maladie	Oui	Non	Route	Lorient (56)	27	3 (3)
2004	Maroc (transit par Ceuta et l'Espagne)	37	4	Chien	4 mois	Importation (adoption)	Morsure	Non	Non	Route	Bordeaux (33)	187	? (57)
2004	Maroc (transit par l'Espagne)	0	5	Chien	6 mois	Importation (cadeau)	Maladie	Non	?	Route	Saint Gery (24)	11	?
2007	Maroc (transit par le Portugal et l'Espagne)	5	10	Chien	Adulte	Voyage (chien français)	Enquête épidémiologique (pas de diagnostic)	Oui	Non	Route	Montestruc-sur-Gers (32)		9 (1 cas secondaire)
2008	France (cas secondaire autochtone)	51-65 ¹	3	Chien	Adulte	Cas autochtone secondaire (chien français)	Enquête épidémiologique (pas de diagnostic)	Non	?	NA	Grandpuits (77)	152	5 (2 dont un cas secondaire)
2008	France (cas secondaire autochtone)	45-63 ¹	4	Chien	9 mois	Cas autochtone secondaire (chien français)	Maladie et morsure	Non	?	NA	Grandpuits (77)		2
2008	Gambie (transit par la Belgique)	4	5	Chien	4 mois	Importation (adoption, trouvé)	Maladie	Oui	Oui	Avion (puis route depuis la Belgique)	Rayol-Canadel-sur-Mer (83)	32 (19 en France, 13 en Belgique)	1
2008	Maroc (adopté en Espagne)	9	11	Chien	3 mois	Importation (adoption, trouvé)	Maladie	Non	Non	Route	Fitilieu (38)	25	5 (2)

Suite du Tableau 4

2011	Maroc	4	2	Chien	3 mois	Importation (adoption, trouvé)	Maladie	Non	Non	Route	Challans (85)	8	4 (3)
2013	Maroc	12	3	Chat	2 mois	Importation (adoption, trouvé)	Maladie	Non	Oui	Avion	Argenteuil (93)	20	70 (13)
2015	Algérie	7	4	Chien	6 mois	Voyage (chien français, sous APMS pour importation illégale de Hongrie)	Maladie	Non	Non	Route	Chambon Feugerolles (42)	24	23 (4 dont un chat trouvé mort)
2020	Maroc (adopté en Espagne)	54	3	Chien	5 mois	Importation (adoption, trouvé)	Maladie	?	?	Route	Saint-Martin-en-Ré (17)	7	1

Reproduit d'après Crozet et al. (2020a).

¹ : durée approximative d'après la période infectieuse supposée du cas index.

? : donnée inconnue ou non disponible.

PPE : prophylaxie post-exposition.

NA : non-applicable.

APMS : arrêté préfectoral de mise sous surveillance.

Contrairement à d'autres pays indemnes (voir chapitre 2.3.1 de la partie 1), aucune approche visant à quantifier le risque d'introduction du RABV puis de circulation au sein des populations locales par des travaux de modélisation n'a été entreprise pour le cas de la France. L'étude du niveau de risque associé au RABV chez les carnivores domestiques ne peut donc que se fonder sur ces cas observés et semble être non négligeable voire même le plus important d'Europe de l'Ouest, avec 12 cas d'introduction sur les 23 intervenus dans cette zone.

2.3.3. Aspects méthodologiques de l'appréciation du risque rabique associé aux carnivores domestiques en zone indemne

2.3.3.1. Probabilité d'émission du danger

Les études portant sur la probabilité d'introduction du RABV en zone indemne par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques (émission du danger) se fondent essentiellement sur des travaux d'analyse du risque quantitative en utilisant une approche de modélisation stochastique par arbres de scénarios (Tableau 3).

Une étude portant sur le risque rabique en Europe de l'Ouest a néanmoins été conduite en se fondant uniquement sur des cas déclarés pour discuter de façon quantitative le niveau de risque d'introduction du RABV (Ribadeau-Dumas *et al.*, 2016). Cette approche, bien qu'étant plus simple à mettre en œuvre (pas de définition ni de paramétrage d'un modèle), présente certains inconvénients : elle suppose que tous les cas d'introduction ont été observés ; elle se fonde sur des données passées (sur une période de plus de 10 ans) pour quantifier un niveau de risque actuel ; et enfin elle fournit des estimations du risque déterministes (sans incertitude autour d'une valeur centrale).

Les travaux d'analyse quantitative du risque reposant sur des arbres de scénarios s'affranchissent de l'utilisation des cas observés du fait d'une approche par modélisation. De plus, si cette approche est stochastique avec utilisation de distributions de probabilités pour le paramétrage du modèle, elle permet de produire des estimations du risque assorties d'une incertitude sous forme d'intervalles de prédiction le plus souvent (Vose, 2008). Puisque ce type de modèle par arbre de scénarios n'est pas ajusté sur des données réelles observées (fréquence observée des introductions du virus), deux points d'attention particuliers doivent être mentionnés. L'exactitude des résultats suppose une définition pertinente des voies du modèle : autrement dit, pour notre cas d'étude, de quelles façons un animal infecté et en incubation pourrait être amené à franchir la frontière d'un pays indemne. Ensuite, le paramétrage du modèle doit être conduit avec une grande vigilance car une valeur biaisée de paramètre conduit, de fait, à un résultat biaisé. Des problèmes de paramétrage peuvent conduire dans certains cas à des résultats aberrants (comme suspecté dans l'étude de Brookes *et al.* (2017)) qui ne peuvent être validés ou infirmés uniquement par ce qui est effectivement observé. Certains paramètres du modèle peuvent être définis assez facilement à partir de données de la littérature (par exemple, histoire naturelle de la maladie, efficacité des vaccins, performances des tests sérologiques) alors que d'autres paramètres sont plus difficiles à déterminer. Il s'agit notamment de l'incidence de la rage animale dans le pays de provenance,

qui est souvent largement inconnue surtout en zone d'enzootie. À ce sujet, il est important de noter que la majorité des analyses de risque (y compris pour des mouvements d'animaux en provenance du monde entier (Goddard *et al.*, 2012 ; Kwan *et al.*, 2017) se fondent sur des données de nombre de cas déclarés qui, du fait de phénomènes de sous-déclarations, peuvent contribuer à fortement minimiser le risque d'infection et donc à terme la probabilité globale d'introduction du virus en zone indemne (Kitala *et al.*, 2000 ; Nel, 2013). D'autres auteurs ont donc proposé de contourner ce problème en utilisant des données de surveillance active et renforcée (Hudson *et al.*, 2017) ou d'utiliser des facteurs multiplicateurs pour tenir compte de ce phénomène de sous-déclaration (Napp *et al.*, 2010). Un autre point saillant de ce type de modèle concerne l'observance des mesures réglementaires. En effet, supposer une observance parfaite (Kamakawa *et al.*, 2009 ; Goddard *et al.*, 2012 ; Kwan *et al.*, 2017), alors que ce n'est probablement pas le cas en pratique, pourrait contribuer à minimiser le risque d'introduction du RABV. La détermination de niveaux d'observance des mesures réglementaires de gestion du risque semble donc un élément essentiel pour obtenir des résultats reflétant le niveau de risque réel.

Malgré certaines limites, ces modèles qui sont relativement flexibles, permettent d'investiguer de nombreux scénarios alternatifs de gestion du risque et se révèlent donc être des outils particulièrement pertinents pour fournir des éléments quantitatifs aux décisionnaires en matière de santé animale et/ou santé publique.

2.3.3.2. Probabilité d'exposition au danger

L'étude de la probabilité d'exposition au danger dans notre contexte correspond à la probabilité d'observer un ou des cas secondaire(s), au sein des populations locales animales voire humaines, suite à une introduction avérée du RABV sur le territoire. Comme mentionné, ces aspects peuvent être directement incorporés à des modèles d'analyse du risque d'introduction, en définissant des voies de risque qui décrivent des séquences d'évènements se terminant par une infection autochtone (Kwan *et al.*, 2016 ; Hudson *et al.*, 2017).

Une approche alternative est d'établir des modèles dynamiques pour étudier, par l'intermédiaire de simulations, ce qui pourrait advenir en cas d'introduction du virus au sein de populations animales, puisque cela ne peut pas être observé en pratique. Cette approche a été utilisée pour le cas du Japon (Kadowaki *et al.*, 2018) et de l'Australie (Dürr et Ward, 2015 ; Sparkes *et al.*, 2016 ; Hudson *et al.*, 2019a ; Brookes *et al.*, 2019). La majorité de ces modèles, étant stochastiques, permettent de quantifier une incertitude autour de paramètres d'intérêt de sortie du modèle, tels que la taille et la durée des épizooties simulées. Bien que la structure de ces modèles soit assez similaire - modélisation, souvent à l'échelle de l'individu, des différents états et de leur succession envisageable en cas d'infection par le RABV (susceptible, en incubation, infectieux puis décédé) - une attention toute particulière doit être portée au paramètre de transmission du modèle, c'est-à-dire à la probabilité de transmission de l'agent pathogène d'un individu infectieux à un individu sain. Cette probabilité dépend, certes, de l'agent pathogène considéré mais surtout de la structure de la population et de la façon dont les individus interagissent. En contexte enzootique de rage, ces paramètres clés peuvent être

estimés par ajustement du modèle à des données observées (Hampson *et al.*, 2007 ; Zinsstag *et al.*, 2009 ; Laager *et al.*, 2019 ; Colombi *et al.*, 2020), ce qui n'est évidemment pas possible en contexte indemne de rage (absence de données observées). Ainsi, pour définir ces paramètres de transmission, différentes approches ont pu être utilisées :

- Utilisation de données historiques (Kurosawa *et al.*, 2017 ; Kadowaki *et al.*, 2018) avec le risque qu'elles puissent ne pas être représentatives d'une situation actuelle ;
- Utilisation de la structure de contacts entre chiens domestiques (à partir de données de géolocalisation essentiellement) pour définir des taux de contacts (Sparkes *et al.*, 2016), ou la probabilité de contact selon la distance entre deux chiens (*dispersal kernel*) (Dürr et Ward, 2015 ; Hudson *et al.*, 2019a), ou encore pour reconstruire des réseaux de contacts entre chiens en se fondant sur la théorie des graphes (ou analyse de réseaux sociaux) (Brookes *et al.*, 2019).

Une fois ce paramètre de probabilité de contact entre deux individus déterminé, deux paramètres essentiels du modèle, reposant très souvent sur des hypothèses fortes en l'absence de données dans ces contextes indemnes, sont la probabilité de morsure lors d'un contact et la probabilité de transmission du RABV lors d'une morsure par un animal infecté.

L'incertitude autour de ce paramétrage, du fait du manque de données, rend encore plus indispensable l'utilisation de distributions de probabilités pour ces paramètres clés (afin d'illustrer l'incertitude et/ou la variabilité biologique) mais aussi la réalisation d'analyses de sensibilité pour étudier l'influence de ces paramètres d'entrée du modèle sur les paramètres de sortie.

2.4. Modalités de gestion du risque rabique associé aux chiens et aux chats en contexte indemne

Le risque rabique associé aux carnivores étant persistant en zone indemne, souvent à un niveau faible mais variable selon le pays considéré, il peut être intéressant de faire un état des lieux des mesures de gestion mises en place pour le réduire. Cette partie est centrée sur le cas français, tout en mentionnant des éléments de gestion d'autres pays/zones afin de réaliser une mise en perspective. La Figure 6 présente un résumé des principales mesures de gestion du risque rabique en France métropolitaine et peut servir de fil directeur aux éléments présentés par la suite. Il est à noter que la réglementation française découle en partie de la réglementation européenne et que la rage entre ainsi dans les catégories B, D et E dans le cadre de la Loi de Santé Animale entrée en vigueur en avril 2021 (Commission européenne, 2019b). C'est-à-dire qu'il s'agit d'une maladie à éradication obligatoire au sein de l'UE (catégorie B), pour laquelle s'imposent des mesures pour en empêcher la diffusion, en cas d'entrée dans l'UE ou de mouvements entre les États membres (catégorie D) et pour laquelle une surveillance est nécessaire au sein de l'UE (catégorie E). La France est tenue de se conformer au niveau d'exigence fixé par ces textes réglementaires européens mais peut également décider de mesures de lutte supplémentaires.

Figure 6. Résumé des mesures de gestion du risque rabique associé aux carnivores domestiques en France métropolitaine

Les principales références réglementaires françaises sont indiquées en gris, et les références réglementaires européennes en bleu. UE : Union Européenne. CAR : centre antirabique. CRPM : Code rural et de la pêche maritime. CSPu : Code de la santé publique. Art. : Article.

* : seuls les chiens de catégorie 1 et 2, au sens de la loi n° 2008-582 du 20 juin 2008 renforçant les mesures de prévention et de protection des personnes contre les chiens dangereux, doivent obligatoirement être vaccinés contre la rage en France métropolitaine.



2.4.1. Prévention de l'introduction : mesures lors des mouvements de carnivores domestiques

Un des éléments clefs de la gestion du risque rabique en contexte indemne de rage des mammifères non volants est la mise en place de mesures visant à prévenir toute introduction du RABV (Figure 6). En France, ces mesures découlent de la réglementation européenne (Commission européenne, 2013a ; Commission européenne, 2013b ; Ministère en charge de l'agriculture, 2014) et imposent pour les mouvements transfrontaliers :

- L'identification des carnivores domestiques (chiens, chats, furets) lors de mouvements internationaux pour assurer une traçabilité ;
- Une vaccination antirabique valide avec un vaccin inactivé (voire recombinant, pour les chats uniquement) pour prévenir l'infection en cas d'exposition. Cette validité est obtenue 21 jours après la primo-injection puis soumise au respect du mode d'emploi du vaccin issu de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il n'est possible de vacciner contre la rage que des carnivores domestiques âgés de 12 semaines au moins (aucune validité administrative en dessous de cet âge et possibilité d'interférence avec l'immunité passive transmise par la mère) ;
- La possession d'un passeport européen (consignant les informations du carnivore domestique et des vaccinations antirabiques) ou un certificat sanitaire, toujours dans le but d'assurer une traçabilité ;
- Un éventuel test sérologique (test de neutralisation virale) selon une méthode reconnue par l'OIE dans le cadre des échanges internationaux (OIE, 2018a), à savoir le FAVNT (*Fluorescent Antibody Virus Neutralization Test*) ou le RFFIT (*Rapid Fluorescent Foci Inhibition Test*), le premier étant utilisé en France et de façon majoritaire à l'étranger (Wasniewski *et al.*, 2019). Ces tests permettent de mettre en évidence des anticorps neutralisant témoignant d'une immunité post-vaccinale jugée acceptable. Un titre supérieur ou égal à 0,5 UI (Unité Internationale)/mL est retenu pour considérer le résultat du test comme valide. Ce test doit être réalisé au moins 30 jours après une primovaccination et reste valable durant toute la vie de l'animal s'il n'y pas de rupture vaccinale (c'est-à-dire si le protocole de l'AMM est respecté). Ce test est requis uniquement pour les mouvements de carnivores domestiques hors de l'UE et si le pays de destination ne figure pas sur une liste de pays dérogatoires au titrage (Commission européenne, 2014) ;
- Une période minimale d'attente de trois mois suivant le prélèvement sanguin pour le test sérologique et avant importation, afin de s'assurer que les anticorps mis en évidence lors du titrage sont bien des anticorps post-vaccinaux. En effet, s'il s'agissait d'anticorps infectieux une apparition de signes cliniques serait attendue au cours de cette période. Il est à noter que cette période d'attente ne s'applique pas si le test est réalisé en France ou au sein de l'UE, avant le départ pour un pays tiers, puisque cette zone est considérée comme indemne. De même, cette période d'attente ne s'applique que pour les pays soumis au titrage (voir point ci-dessus).

La conformité des mouvements internationaux de carnivores domestiques vis-à-vis de ces mesures réglementaires devrait être vérifiée systématiquement par les douanes lors de mouvements non commerciaux en provenance d'un pays tiers ou par le service d'inspection vétérinaire et phytosanitaire aux frontières (SIVEP) pour les mouvements commerciaux (Ministère en charge de l'agriculture, 2019). Toute mise en évidence d'une non-conformité par ces services d'État doit conduire à l'application de mesures spécifiques (voir chapitre 2.4.2 de

la partie 1). Toutefois, les mouvements de carnivores domestiques au sein de l'UE ne sont pas systématiquement contrôlés (contrôles ponctuels uniquement) (Commission européenne, 2004).

Ces mesures semblent se révéler efficaces pour maintenir un risque d'introduction faible, comme cela a pu être montré par des travaux d'analyse de risque (Goddard *et al.*, 2012) mais sont tout de même associées à un risque plus élevé que des quarantaine prolongées à l'arrivée dans des pays indemnes, largement appliquées auparavant (Jones *et al.*, 2005 ; Goddard *et al.*, 2012). Il convient cependant de noter que la vaccination et l'éventuel test sérologique assorti d'une période d'attente sont plus éthiques (en termes de bien-être animal), moins coûteuses pour les propriétaires et donc, au final, plus acceptables. En effet, la quarantaine obligatoire tend à être abandonnée par la majorité des pays indemnes de rage au profit de mesures similaires à celles décrites et imposées dans l'UE, avec parfois quelques variations (période d'attente après le test sérologiques plus longue pour le Japon et l'Australie par exemple). De même, de nombreux pays (tels que ceux de l'UE) tendent à alléger ce schéma de base si le pays de provenance est jugé comme étant à faible risque rabique. Néanmoins, certains pays, afin de prévenir des événements d'introduction, interdisent l'importation de carnivores domestiques indépendamment de leur provenance (ex. : Bali) ou pour certaines provenances jugées à risque uniquement (ex. : Australie).

Dans ce contexte, il est important de mentionner le rôle essentiel du vétérinaire pour la communication auprès des propriétaires souhaitant voyager avec leur animal. Une bonne information des personnes à l'origine de mouvements de carnivores domestiques permet en effet de maximiser l'observance des mesures réglementaires et donc de contribuer à la gestion du risque (Crozet *et al.*, 2020b).

2.4.2. Mesures de détection de la présence et de limitation de la diffusion du virus rabique chez les carnivores domestiques en France métropolitaine

Dans le cas où les mesures présentées ci-dessus, du fait d'une défaillance ou de leur non-respect, ne seraient pas suffisantes pour prévenir l'entrée sur le territoire d'un animal infecté par le RABV ou à risque, il est indispensable de prévoir des mesures permettant une détection rapide de ces derniers, mais aussi des mesures permettant de limiter toute diffusion du virus lors de cas confirmés.

2.4.2.1. Gestion des importations illégales de carnivores domestiques

Tout d'abord, la réglementation prévoit une déclaration obligatoire de tout carnivore domestique entré (ou ré-entré après un séjour à l'étranger) de façon illégale sur le territoire afin de le placer sous arrêté préfectoral de mise sous surveillance (APMS) (Ministère en charge de l'agriculture, 2009). La détection de ces animaux en situation d'illégalité peut aboutir, suite à une analyse de risque réalisée par la direction départementale en charge de la protection des populations (DDecPP) sur la base des informations transmises par le vétérinaire :

- à l'euthanasie de l'animal si le risque est jugé élevé ;

- à un refoulement si le pays destinataire peut attester que l'animal est en bonne santé 15 jours après son retour dans le pays d'origine (principalement réservé aux mouvements commerciaux de plus de cinq animaux) ;

- à une mise sous surveillance jusqu'à six mois (durée dépendante de la nature des écarts vis-à-vis de la réglementation) avec des visites vétérinaires périodiques chez le propriétaire ou en fourrière dans le secteur sanitaire. Cette surveillance a pour but de pouvoir détecter rapidement une éventuelle apparition de signes évocateurs de rage durant une période correspondant à la durée maximum d'incubation reconnue par l'OIE (OIE, 2019). La fin de la période de surveillance est associée à une vaccination antirabique, si elle était absente ou non valide.

2.4.2.2. Gestion des suspicions cliniques de rage chez les carnivores domestiques

Afin de prévenir ou limiter la circulation du RABV, il est également indispensable de pouvoir identifier et gérer rapidement toute suspicion clinique de rage pour mettre en place une réponse rapide et adaptée. Ainsi, une suspicion clinique, correspondant à un animal présentant des signes cliniques évocateurs de rage et non rattachables de façon certaine à une autre étiologie, doit être déclarée à la DDecPP. L'animal en question doit être placé sous surveillance en cage chez un vétérinaire (ou dans le secteur sanitaire d'une fourrière) le temps nécessaire, c'est-à-dire jusqu'à guérison (auquel cas il ne s'agissait pas de rage) ou jusqu'à sa mort. En cas de mort du carnivore domestique suspect, ou d'euthanasie sur dérogation (pour des raisons de bien-être, ou face à la dangerosité de l'animal), un diagnostic de rage doit être réalisé sur un prélèvement de système nerveux central (Ministère en charge de l'agriculture, 2010 ; Ministère en charge de l'agriculture, 2011a ; Ministère en charge de l'agriculture, 2011b). Il est à noter qu'avant le résultat du diagnostic pour l'animal suspect, tout animal mordu ou griffé (toutes espèces) ou ayant été en contact (carnivores domestiques uniquement) avec un animal suspect de rage est considéré comme « éventuellement contaminé » et doit être gardé sous surveillance au domicile de son propriétaire le temps de confirmer ou d'infirmer la suspicion sur le cas index (Ministère en charge de l'agriculture, 2011a ; Ministère en charge de l'agriculture, 2011c).

2.4.2.3. Enquête épidémiologique et gestion des animaux et personnes exposés au virus rabique

En cas de confirmation d'un cas de rage, une enquête épidémiologique (pouvant commencer dès la suspicion) est diligentée afin d'identifier tous les animaux et personnes exposés. Les personnes exposées sont alors dirigées vers un CAR pour une prise en charge adaptée (éventuelle administration d'une PPE). Les animaux mordus ou griffés (toutes espèces) ou en contact (carnivores domestiques uniquement) avec l'animal infecté par le RABV sont considérés comme « contaminés » et doivent être euthanasiés. Une dérogation à cette euthanasie est possible si l'animal exposé est valablement vacciné et qu'un rappel vaccinal est effectué dans les 48 heures suivant le diagnostic, assorti d'une surveillance un an après l'évènement (Ministère en charge de l'agriculture, 2011d). Une telle gestion des individus

exposés, humains ou animaux, permet de limiter tout évènement de transmission secondaire. De plus, un arrêté préfectoral définissant une zone de restriction, qui correspond aux communes où l'animal infecté a pu circuler au cours de sa période infectieuse, doit être pris. Dans cette zone, mise en place pour une durée de six mois, les mouvements de carnivores sont limités (de façon plus ou moins stricte selon leur statut vaccinal contre la rage), la cession ou vente de carnivores domestique est limitée, la surveillance événementielle est renforcée et la gestion des animaux errants est plus stricte. Ces mesures ont, de nouveau, pour objectif de limiter toute circulation du virus mais aussi de permettre une détection précoce lors d'éventuels cas secondaires (Ministère en charge de l'agriculture, 2011c).

2.4.2.4. Vaccination préventive et réactive des carnivores domestiques

Certains pays indemnes de rage des mammifères non volants recommandent encore une vaccination préventive antirabique systématique de tous les chiens malgré un très faible risque rabique, comme c'est le cas au Japon (Yamada *et al.*, 2019). D'autres pays, comme l'Australie, prévoient la possibilité de campagnes de vaccination de masse des chiens pour prévenir une diffusion importante du RABV en cas d'introduction du virus, correspondant à une vaccination dite « réactive » (Animal Health Australia, 2021). Il est à noter que la vaccination antirabique préventive systématique des carnivores domestiques n'est plus obligatoire en France métropolitaine du fait du faible risque rabique suite à l'acquisition du statut indemne, à l'exception des chiens de catégorie 1 et 2 (Ministère en charge de l'agriculture, 2001 ; Ministère en charge de l'agriculture, 2008b). De même, aucune mesure de vaccination réactive en cas d'introduction du RABV n'est prévue en France.

2.4.2.5. Surveillance des carnivores domestiques mordeurs/griffeurs d'autres animaux et récemment (ré)importés depuis des zones d'enzootie rabique

Les carnivores domestiques (ré)importés depuis moins d'un an en provenance d'une zone d'enzootie rabique et responsables de morsures/griffures sur d'autres animaux doivent être considérés comme « mordeurs/griffeurs sains » (Ministère en charge de l'agriculture, 1997). Ils doivent donc faire l'objet d'une surveillance similaire à celle mise en place lors d'une morsure sur une personne (voir chapitre ci-dessous pour plus de détails). Cette surveillance permet de s'assurer que l'animal mordeur/griffeur n'est pas responsable d'une transmission présymptomatique du RABV à un autre animal. Ce volet du dispositif de surveillance des animaux mordeurs/griffeurs correspond donc à un moyen de détection de la rage chez des carnivores domestiques avec un risque d'infection par le RABV plus élevé que la population générale des chiens et des chats français, du fait d'un voyage récent en zone d'enzootie rabique.

2.4.3. Mesure de prévention de la transmission zoonotique

La rage étant une zoonose létale une fois les signes cliniques apparus, il est indispensable de prévenir toute infection humaine. Pour ce faire, comme mentionné ci-dessus, lors de cas confirmés chez l'animal, une enquête épidémiologique doit permettre d'identifier toutes les

personnes exposées à l'animal infecté afin de les prendre en charge de façon appropriée en les orientant vers un CAR pour administration d'une PPE.

Par ailleurs, il existe en France un dispositif obligatoire de surveillance des animaux mordeurs/griffeurs apparemment sains, c'est-à-dire en dehors de tout contexte clinique évocateur de rage (Ministère en charge de l'agriculture, 1997). Ce dispositif inspiré des recommandations de l'OMS a pour but d'identifier si l'animal mordeur ou griffeur apparemment sain pouvait être en période d'excrétion présymptomatique (d'une durée maximale de 13 jours) au moment de l'incident et donc être potentiellement à l'origine d'une transmission du RABV à l'Homme. Ainsi, ce dispositif prévoit une période de surveillance de 15 jours assortie de trois visites vétérinaires, à J0, jour de la morsure, J7 et J14, pour s'assurer que l'animal reste en bonne santé et qu'il n'était donc pas excréteur présymptomatique au moment de la morsure. Cette surveillance vétérinaire permet de raisonner l'usage des PPE et de ne les initier qu'en cas de rage confirmée. Si l'animal mordeur/griffeur n'est pas observable et qu'il réside en France (sans historique d'importation illégale), l'administration d'une PPE n'est actuellement pas recommandée (Ribadeau-Dumas *et al.*, 2015 ; Haut Conseil de la Santé Publique, 2020). La prise en charge par un CAR avec administration d'une PPE reste cependant nécessaire si l'animal mordeur/griffeur est en situation d'importation illégale ou si la morsure a eu lieu en zone d'enzootie rabique (Haut Conseil de la Santé Publique, 2020).

La vaccination préventive contre la rage humaine en France n'est quant à elle pas recommandée pour le grand public du fait du très faible risque rabique. Elle l'est uniquement pour des personnes exposées de façon régulière (vétérinaires, chiroptérologues, personnes travaillant dans des laboratoires sur la rage, dans des centres de sauvegarde la faune sauvage, personnes réalisant des séjours à l'étranger dans des zones reculées et enzootiques de rage...) (Haut Conseil de la Santé Publique, 2013).

2.4.4. Approche méthodologique pour l'évaluation de mesures de gestion du risque rabique

Comme détaillé précédemment, de nombreuses mesures peuvent être mises en place de façon à réduire le risque d'introduction du RABV mais aussi de diffusion en cas d'introduction avérée. Cependant, la pertinence et l'impact des mesures en place (ou souhaitant être mises en place) peuvent être questionnés. Afin d'évaluer les mesures de gestion du risque rabique en zone indemne de rage des mammifères non volants, plusieurs approches peuvent être envisagées.

Tout d'abord, concernant le risque d'introduction, les modèles d'analyse quantitative du risque, du fait de leur flexibilité, permettent d'étudier des scénarios alternatifs de gestion pour évaluer leur impact sur la probabilité d'introduction. Cette approche a notamment été développée pour le cas du Royaume-Uni avec la comparaison de l'impact sur le risque rabique d'une gestion des importations de carnivores domestiques par une quarantaine stricte *versus* une vaccination avec, éventuellement, un test sérologique et une période d'attente avant importation (Jones *et al.*, 2005 ; Goddard *et al.*, 2012). Des scénarios évaluant différents niveaux d'observance des propriétaires d'animaux de compagnie vis-à-vis des mesures réglementaires ont également été évalués (Goddard *et al.*, 2012 ; Kwan *et al.*, 2017). Ainsi, il a été montré, au

travers de ces études, que la vaccination antirabique dans le cadre des mouvements internationaux présentait un intérêt important pour la réduction du risque d'introduction, tout comme la réalisation d'un test sérologique pour attester de la présence d'anticorps vaccinaux (Goddard *et al.*, 2012 ; Kwan *et al.*, 2017). La période d'attente après le test sérologique et avant une importation (pour s'assurer que les anticorps mis en évidence par le test sérologique sont liés à la vaccination et non à une infection) semblait quant à elle pouvoir être réduite à 90 jours sans augmentation importante de la probabilité d'introduction du virus (Goddard *et al.*, 2012 ; Kwan *et al.*, 2017). La lutte contre les mouvements illégaux (non-observance de la réglementation), notamment en renforçant les contrôles aux frontières, pourrait contribuer à réduire le risque (Jones *et al.*, 2005 ; Napp *et al.*, 2010 ; Weng *et al.*, 2010 ; Goddard *et al.*, 2012 ; Tojinbara *et al.*, 2016 ; Kwan *et al.*, 2017).

De façon similaire, différents scénarios de gestion (vaccination réactive, vaccination préventive, euthanasie, limitation des mouvements...) peuvent être étudiés à partir des modèles mathématiques illustrant la diffusion du RABV en zone indemne. L'étude de scénarios alternatifs permet ainsi de déterminer les mesures les plus pertinentes pour limiter la taille et la durée des épizooties en cas de circulation autochtone du virus. Ainsi, la vaccination préventive a été identifiée comme intéressante pour prévenir la circulation du virus mais à des niveaux de couverture différents selon le contexte et les animaux ciblés (Kadowaki *et al.*, 2018 ; Jeon *et al.*, 2019 ; Brookes *et al.*, 2019). Par ailleurs, pour le cas de l'Australie (avec des populations de chiens en semi-liberté), il a été suggéré que la couverture vaccinale classiquement proposée de 70 % ne permettait effectivement pas à l'infection de s'établir de façon pérenne en zone indemne, mais une couverture vaccinale de 90 % pourrait être recommandée afin de limiter davantage la taille des épizooties et donc ainsi limiter les expositions humaines et la probabilité de diffusion inter-régionale (suite à la survenue d'un mouvement d'un chien infecté sur une longue distance) (Brookes *et al.*, 2019). La vaccination réactive, c'est-à-dire initiée après la détection d'un événement d'introduction du RABV, semble être une approche intéressante pour le cas australien (Dürr et Ward, 2015 ; Sparkes *et al.*, 2016 ; Hudson *et al.*, 2019a) mais moins pour le cas japonais (Kadowaki *et al.*, 2018). L'origine de la différence d'impact de cette mesure est probablement en lien avec la structure et les caractéristiques des populations de chiens, différentes dans ces deux pays (chiens en semi-liberté en Australie alors qu'ils sont maintenus au domicile ou tenus en laisse lors de leurs déplacements au Japon). Accroître la capacité de gestion des chiens errants ou divagants, des chiens enrégés ou exposés ne semblait pas avoir d'impact pour le contexte japonais (Kadowaki *et al.*, 2018). De même, les stratégies d'euthanasie des chiens pour le contexte australien, lorsqu'implémentées seules, ne semblaient avoir qu'un intérêt limité (Dürr et Ward, 2015 ; Sparkes *et al.*, 2016).

Au-delà de l'efficacité des mesures de gestion, il est possible de s'intéresser à des aspects coût-efficacité et/ou bénéfice-risque, dans le but de pouvoir informer le décideur sur les mesures pertinentes voire optimales. Cette approche n'a été que très peu développée dans le cadre de la gestion du risque rabique en zone indemne, et surtout pour ce qui est du volet vétérinaire. En effet, il n'existe qu'une seule étude, réalisée pour le cas du Japon, montrant que la vaccination systématique obligatoire des chiens n'est pas coût-efficace en tant

que mesure de prévention de la diffusion du virus en cas d'introduction (Kwan *et al.*, 2018). Concernant le volet humain de la gestion du risque rabique associé aux carnivores domestiques et en utilisant ce type d'approche, il a été montré que l'administration d'un TPE pour des chiens mordeurs ne suivant pas le protocole de surveillance des animaux mordeurs apparemment sains n'était pas coût-efficace voire plus risquée que bénéfique (du fait d'un sur-risque généré par les accidents de la route lors des déplacements vers les CAR) (Ribadeau-Dumas *et al.*, 2015). De même, il a été montré que la vaccination préventive des voyageurs provenant de zones à faible risque rabique et allant séjourner en zone enzootique de rage n'était pas coût-efficace (LeGuerrier *et al.*, 1996), voire plus risquée que bénéfique, également du fait du risque d'accidents de la route pour rejoindre les centres de vaccination (Gunther *et al.*, 2008).

3. Conclusion de la première partie

La rage associée au RABV est une maladie virale zoonotique et létale une fois les signes cliniques apparus. Elle est enzootique dans une grande partie du monde au sein de réservoirs constitués de chiens, de mésocarnivores voire de chiroptères (sur le continent américain uniquement). Certaines zones bénéficient d'un statut indemne au sens des critères établis par l'OIE, souvent du fait d'une lutte ayant abouti à l'élimination de cette infection au sein des populations de mammifères non volants. La France fait partie de ces zones au statut favorable vis-à-vis du RABV. Dans de telles zones, le risque rabique peut toutefois persister, notamment en lien avec les carnivores domestiques. En effet, ces derniers peuvent être (ré)importés depuis des zones d'enzootie rabique et contribuer à introduire le RABV en territoire indemne et ainsi exposer les populations humaines et animales locales.

La France, depuis l'acquisition du statut indemne de rage des mammifères non volants en 2001 suite à l'élimination de la rage vulpine, semble particulièrement sujette à ce type d'évènements avec 12 (ré)importations de chiens ou chats infectés par le RABV malgré les mesures de prévention mises en place. Les populations animales locales semblent également pouvoir être exposées lors de ces introductions comme l'ont illustré les deux cas de transmission autochtone secondaire entre chiens suite à la réimportation d'un chien infecté en 2008. Dans ce contexte, il paraît opportun de pouvoir quantifier le risque d'introduction du RABV sur le territoire métropolitain en utilisant des approches d'analyse de risque (par modélisation stochastique par arbres de scénarios), comme cela a déjà été réalisé par certains pays indemnes de rage (Japon, Australie, Royaume-Uni...). Il est également possible de quantifier le potentiel de diffusion du RABV au sein de populations animales locales notamment *via* des travaux de modélisation mathématique. De telles approches, encore jamais appliquées à la France, permettraient d'obtenir des données quantitatives sur le risque rabique, d'étudier l'impact et la pertinence des mesures de gestion du risque en place mais aussi de mesures alternatives.

DEUXIÈME PARTIE :

Contribution à l'étude du risque rabique associé aux chiens et aux chats en France métropolitaine par une quantification du risque et une analyse des modalités de gestion

1. Problématique et objectifs de la thèse

La rage est une zoonose ayant un impact majeur en santé publique, notamment dans des pays d’Afrique et d’Asie où elle est enzootique chez le Chien, espèce animale à la fois réservoir et responsable de la très grande majorité des cas de transmission à l’Homme. Bien que plus faible, le risque rabique ne doit également pas être négligé dans les zones indemnes de rage des mammifères non volants. En effet, de potentielles introductions de l’agent pathogène peuvent intervenir, principalement du fait des mouvements de carnivores domestiques (ré)importés depuis des zones d’enzootie rabique, menaçant ainsi le statut indemne de ces zones et avec une possibilité d’implantation du virus dans les populations animales locales. À ce titre, nous avons vu que la France semble particulièrement sujette à ce type d’évènements en comparaison à d’autres territoires indemnes (chapitre 2.3.2 de la partie 1). Dans ce contexte, il semble important de comprendre les modalités de persistance d’un tel risque d’introduction et d’évaluer les mesures en place pour le gérer (ainsi que d’éventuelles mesures alternatives). De plus, les conséquences de telles introductions du RABV en France ont été diverses, certaines s’apparentant à de réelles crises sanitaires alors que d’autres n’ont mené qu’à une exposition limitée au virus des populations humaines et animales. Malgré ces observations sporadiques, les déterminants de l’importance de ces conséquences, lors d’introductions, restent largement inconnus. De même, l’impact et la pertinence des mesures en place visant à limiter la transmission du RABV aux populations animales et humaines locales lors d’introductions sur le territoire restent empiriques et sans données scientifiques adaptées au contexte français actuel. Comme cela a été montré dans la partie précédente, certains pays indemnes ont développé différentes approches, par modélisation essentiellement, permettant de répondre à ces interrogations en l’absence d’observations de cas d’introduction assez nombreux pour produire des données quantitatives interprétables.

Ainsi, la problématique de cette thèse peut être formulée de la façon suivante :

Quel est le risque rabique associé aux chiens et aux chats en France métropolitaine et comment le gérer ?

Pour répondre à cette question, deux objectifs principaux ont été identifiés, déterminant deux axes de travail :

- Le premier objectif était de déterminer la probabilité d’introduction du virus rabique en France par l’intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques en appliquant des méthodes d’analyse du risque reposant sur des modèles stochastiques par arbres de scénarios. Ces méthodes avaient également pour objectif d’étudier de façon quantitative certaines mesures de gestion du risque d’introduction du RABV.

- Le second objectif était centré sur le risque de transmission du RABV au sein de populations locales en cas d’introduction du virus en France. Un premier volet avait pour but d’étudier la possibilité de diffusion du RABV au sein de populations de chiens français suite à une introduction, en déterminant les conséquences en termes de nombres d’infections secondaires notamment mais également en évaluant les différentes mesures de gestion visant à limiter cette diffusion. Un second volet était quant à lui centré sur la transmission du virus à l’Homme en

cas de morsure par un carnivore domestique apparemment sain (mais potentiellement en excréation présymptomatique du RABV), en évaluant par une approche bénéfice-risque le dispositif réglementaire de surveillance des animaux mordeurs apparemment sains.

Ainsi, ce travail présente tout d'abord une enquête préliminaire pour le recueil de données nécessaires à la quantification du risque rabique associé aux carnivores domestiques ; la probabilité d'introduction du RABV en France est ensuite étudiée, ainsi que le potentiel de diffusion du virus au sein des populations françaises locales.

2. Étude des pratiques des propriétaires de chiens et de chats français ayant un impact pour la circulation virus rabique et étude de l'exposition des personnes aux morsures : enquête préliminaire à une quantification du risque rabique associé aux carnivores domestiques

Les éléments présentés dans cette partie ont été valorisés par deux articles scientifiques (Annexe 1) et une communication orale :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine [communication orale]. Journées scientifiques de l'AEEMA 2021, Maisons-Alfort, France (en ligne)

2.1. Contexte et objectifs de l'enquête

Pour quantifier le risque rabique associé aux carnivores domestiques, de nombreuses données sont nécessaires afin que les différents travaux de modélisation développés par la suite puissent reposer sur des éléments solides. Pour étudier la probabilité d'introduction du virus rabique (RABV) en France, ces données quantitatives doivent porter sur les mouvements de carnivores depuis/vers l'étranger (notamment les zones d'enzootie rabique) et sur les mesures de prévention vis-à-vis de la rage mises en place par les propriétaires lors de leurs déplacements avec leurs animaux. En effet, les déplacements de chiens et de chats sur de grandes distances (notamment transfrontaliers) peuvent contribuer à la dynamique d'infections directement transmissibles, telles que la rage, et sont des éléments clés pour comprendre les facteurs d'émergence de ces infections (Anderson *et al.*, 2019 ; Stull *et al.*, 2019). Pour les aspects portant sur l'exposition des populations animales locales à un agent pathogène nouvellement introduit, ces données doivent porter sur les contacts entre individus (type de contact, fréquence) sur le territoire français puisque ce type d'interactions peut donner lieu à des événements de transmission secondaire pour les maladies infectieuses à transmission directe (comme la rage) (Stull *et al.*, 2019). Dans le contexte de ce travail, l'exposition des personnes aux morsures de chiens et de chats doit également être investiguée afin de pouvoir ensuite étudier les possibilités d'infections zoonotiques par le RABV, principalement transmis selon cette modalité. Ces données, que ce soit pour les mouvements de carnivores domestiques à l'étranger, les contacts sur le territoire français ou l'incidence des morsures de personnes en population générale, n'étaient pas disponibles de façon actualisée pour la France. De plus, le nombre d'études portant sur ces thématiques était relativement limité dans la littérature internationale.

Ainsi, par le biais d'une enquête en ligne, l'objectif était de recueillir des données sur :

- les mouvements transfrontaliers de carnivores domestiques (et les pratiques associées des propriétaires) ;
- la fréquence des contacts entre carnivores domestiques en France (et les pratiques des propriétaires qui les influencent) ;
- l'exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France.

Un objectif secondaire portait sur l'identification de profils de propriétaires de chiens et de chats pouvant être à risque pour l'introduction et la diffusion d'agents pathogènes à transmission directe des carnivores domestiques.

2.2. Matériel et méthodes

2.2.1. Populations cibles et taille d'échantillon

Dans le cadre de cette enquête et compte tenu des objectifs annoncés, la population cible pour les aspects traitant des mouvements transfrontaliers de carnivores domestiques et des contacts entre carnivores domestiques en France métropolitaine correspondait aux foyers de France métropolitaine possédant au moins un chien ou un chat et représenté par une personne de plus de 18 ans. Pour la partie de l'enquête portant sur les morsures de chiens et de chats, la

population cible correspondait aux personnes de plus de 18 ans (pour des raisons de réglementation relative au recueil de données chez les personnes mineures) résidant en France métropolitaine, qu'elles possèdent ou non un chien ou un chat.

La détermination de la taille d'échantillon a été fondée sur une prévalence attendue d'un évènement supposé comme étant rare, à savoir la proportion de propriétaires ayant voyagé avec leur(s) chien(s) ou chat(s) au moins une fois hors de l'Union Européenne (UE) au cours des cinq dernières années. Cette proportion attendue a été fixée à 1 % (hypothèse d'un phénomène peu fréquent) avec une précision absolue souhaitée de 1 %, aboutissant à une taille d'échantillon minimale de 381 foyers possédant au moins un chien et 381 foyers possédant au moins un chat (Sergeant, 2020). Aucune taille d'échantillon minimale n'a été déterminée pour les personnes non propriétaires dans le cadre du volet de l'enquête portant sur les morsures.

2.2.2. Conception et administration du questionnaire d'enquête

Un questionnaire pouvant être administré en ligne a été développé sur la plateforme SphinxND. Les variables recueillies portaient sur des caractéristiques démographiques des animaux, incluant aussi des éléments concernant leur santé (ex. : vaccination antirabique), et de leurs propriétaires. Des variables étaient relatives à la fréquence des voyages à l'étranger dans l'UE et hors de l'UE. Des questions portaient sur la bonne application des éléments réglementaires relatifs aux mouvements transfrontaliers de carnivores domestiques et également sur la gestion des animaux dans le pays de destination. Des variables portant sur la gestion des chiens et des chats conditionnant la possibilité de contacts entre animaux en France ont également été recueillies (ex. : fréquence des contacts entre chiens, possibilité de divagation...). Enfin, une partie du questionnaire portait sur l'exposition des répondants aux morsures de chats et de chiens (uniquement morsures avec effraction cutanée, objectivée par un saignement) ainsi que sur la gestion de ces dernières (questionnaire complet en Annexe 2). Ce questionnaire a été testé auprès de 24 personnes appartenant aux populations cibles mentionnées et des ajustements mineurs ont été réalisés. Par la suite, le questionnaire, qui était totalement anonyme, a été diffusé sur des réseaux sociaux entre octobre 2019 et avril 2020.

2.2.3. Analyses statistiques

Pour les analyses descriptives, un processus de post-stratification a été mis en place afin de pondérer les observations de l'enquête, de façon à refléter la structure de la population cible connue par ailleurs (Horvitz et Thompson, 1952 ; Lumley, 2011). Dans cette étude, deux unités épidémiologiques différentes ont été prises en compte selon les variables étudiées : le foyer pour les mouvements de carnivores domestiques et les pratiques conditionnant les contacts entre carnivores domestiques en France, et l'individu (humain) pour les variables relatives aux morsures. Ces deux populations cibles ont également été prises en compte pour la post-stratification. La répartition de la population française dans chaque strate d'intérêt pour la post-stratification est présentée en Annexe 3.

Des analyses descriptives ont été réalisées avec le calcul de moyennes ou de proportions, ainsi que des intervalles de confiance associés. Le calcul de la variance tenait compte du processus de post-stratification (Valliant, 1993).

Par la suite, une analyse des correspondances multiples (ACM) suivie d'une classification hiérarchique sur composantes principales (méthode de Ward consolidée) (Husson *et al.*, 2017) ont été réalisées de façon séparée pour les propriétaires de chiens et de chats, et après une imputation des données manquantes, de façon à ce que ces données imputées n'influencent pas la classification (Josse *et al.*, 2012). Cette classification avait pour but d'identifier des « profils » de propriétaires selon leurs pratiques de voyage avec leurs animaux de compagnie, leurs pratiques de gestion de ces derniers influençant les contacts entre carnivores domestiques sur le territoire français et selon le niveau de médicalisation de leurs animaux.

Enfin, un système de scores a été mis en place avec la définition :

- d'un score d'« introduction » synthétisant les variables portant sur les voyages à l'étranger qui peuvent contribuer à l'introduction d'agents pathogènes en France ;
- d'un score de « diffusion » faisant la synthèse des variables associées à la possibilité de contacts intra- et interspécifiques sur le territoire français qui peuvent contribuer à la diffusion d'agents pathogènes à transmission directe ;
- d'un score de « médicalisation » faisant la synthèse des variables de santé des chiens et des chats, ce qui incluait des aspects de prévention qui peuvent contribuer à réduire le risque infectieux.

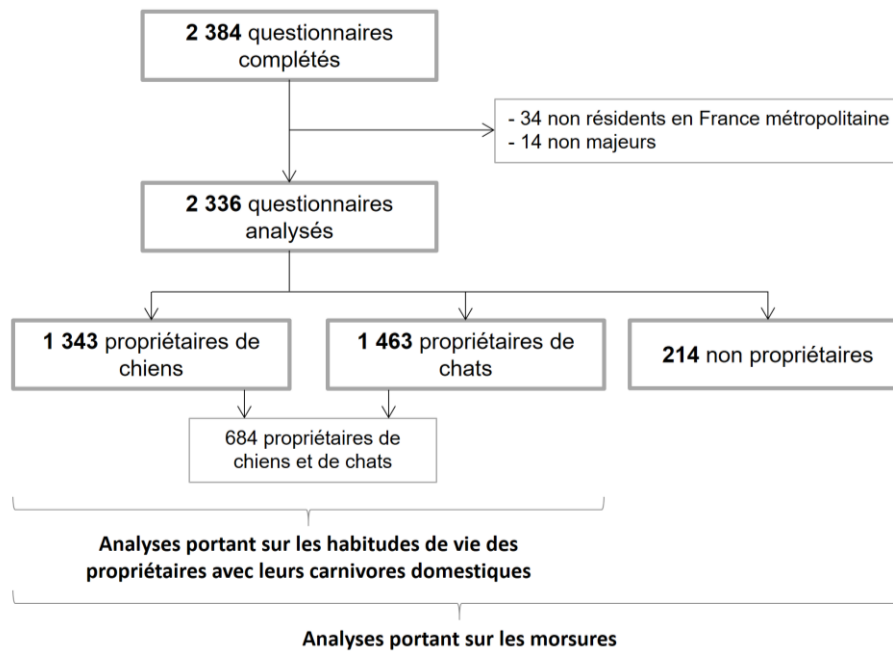
Les trois scores étaient codés entre 0 et 1, avec 0 correspondant à un risque d'introduction ou de diffusion d'agents pathogènes à transmission directe nuls et une médicalisation absente. La valeur 1 correspondait à un risque d'introduction ou de diffusion maximal et une médicalisation optimale. Davantage de détails sur les scores sont présentés en Annexe 4. Ces scores ont été comparés deux à deux entre les profils de propriétaires tels que définis précédemment à l'aide de tests de Wilcoxon-Mann-Whitney et après une correction de Bonferroni pour tenir compte des comparaisons multiples (risque d'erreur α fixé à 5 %) (Bland et Altman, 1995).

2.3. Résultats

2.3.1. Participation à l'enquête et caractéristiques des répondants et de leurs carnivores domestiques

Au terme de la période d'administration, 2 336 questionnaires remplissaient les critères d'inclusion et ont été analysés. Le détail de la participation à l'enquête est présenté en Figure 7. Les caractéristiques de l'échantillon avant le processus de post-stratification sont présentées en Annexe 5. La post-stratification (pondération des observations) a permis d'obtenir des caractéristiques de l'échantillon similaire à la structure de la population française pour les variables utilisées dans ce processus (voir Annexe 3).

Figure 7. Diagramme de flux de la participation à l'enquête



Les caractéristiques de ces animaux détenus par les répondants à l'enquête sont présentées dans le Tableau 5. Parmi ces propriétaires et après la post-stratification, 29,5 % [26,1 ; 33,0]_{IC95%} possédaient un/des chien(s) uniquement, 40,2 % [36,3 ; 44,2]_{IC95%} un/des chat(s) uniquement et 30,4 % [26,9 ; 34,1]_{IC95%} les deux espèces. Les résultats montraient, entre autres, un niveau de médicalisation plus élevé pour les chiens en comparaison aux chats, ainsi qu'une couverture vaccinale antirabique plus élevée chez les chiens.

Tableau 5. Caractéristiques des chiens et des chats appartenant aux répondants de l'enquête

	Propriétaires de chiens (N=1 343) [IC95%]	Propriétaires de chats (N=1 463) [IC95%]
Nombre moyen d'animaux possédés ^a	1,5 [1,4 ; 1,7]	2,0 [1,7 ; 2,2]
Durée moyenne de possession (années)	6,0 [5,6 ; 6,5]	7,4 [7,0 ; 7,9]
Fréquence des consultations vétérinaires (%)	< 1 fois par an	20,5 [17,4 ; 24,0]
	1-2 fois par an	56,7 [51,7 ; 61,5]
	> 2 fois par an	39,2 [34,4 ; 44,2]
Identification (%)	Transpondeur	91,4 [88,2 ; 93,7]
	Tatouage	7,5 [5,2 ; 10,6]
	Ne sait pas	0,2 [0,1 ; 0,5]
Vaccination antirabique (avec rappels réguliers) (%)	Oui	73,7 [69,0 ; 77,8]
	Ne sait pas	3,7 [2,3 ; 5,8]
	Non	22,7 [18,7 ; 27,1]

En cas de possession de plusieurs animaux de la même espèce, les données sont renseignées pour l'animal possédé depuis le plus longtemps.

IC95% : intervalle de confiance à 95 %.

N : nombre d'observations disponibles pour produire la statistique.

^a : une observation a été exclue (valeur aberrante) pour cette variable pour les propriétaires de chats uniquement.

2.3.2. Pratiques de voyages à l'étranger des propriétaires de chiens et chats avec leurs animaux

Les résultats portant sur les pratiques de voyage des propriétaires avec leurs chiens et leurs chats sont présentés dans le Tableau 6. Ces résultats témoignaient de voyages à l'étranger dans l'UE plus fréquents pour les chiens que pour les chats. Les voyages hors de l'UE étaient peu fréquents pour les deux espèces. Certains voyages avaient lieu en situation de non-respect des mesures réglementaires (vaccination antirabique et/ou test sérologique, si applicable) que ce soit lors de mouvements dans l'UE ou hors de l'UE. Les contacts entre carnivores domestiques à l'étranger lors de voyages étaient fréquents, notamment pour les chiens et les chats hors de l'UE.

Tableau 6. Pratiques de voyage hors de France des propriétaires de chiens et de chats avec leurs animaux

		Propriétaires de chiens [IC95%]	Propriétaires de chats [IC95%]
Proportion de propriétaires ayant voyagé avec leur animal au moins une fois au cours des cinq dernières années (%) (chiens : N=1 340, chats : N=1 460) ^a	Dans l'UE	21,2 [17,3 ; 25,7]	2,5 [1,4 ; 4,3]
	Hors de l'UE ^b	0,5 [0,2 ; 1,2]	0,6 [0,3 ; 1,3]
Temps moyen annuel passé hors de France (jours)	Dans l'UE (chiens : N=269, chats : N=50)	7,2 [5,6 ; 8,7]	35,9 [10,7 ; 61,0]
	Hors de l'UE (chiens : N=13, chats : N=9)	68,1 [1,6 ; 134,6]	75,9 [19,4 ; 132,3]
Proportion d'animaux ayant des contacts avec des chiens ou des chats lors de leurs voyages (%)	Dans l'UE (chiens : N=265, chats : N=50)	56,0 [43,7 ; 67,5]	21,8 [9,3 ; 43,1]
	Hors de l'UE (chiens : N=13, chats : N=9)	64,6 [25,1 ; 90,9]	61,6 [25,1 ; 88,4]
Proportion de voyages en situation d'illégalité (non-observance de la réglementation) (%)	Dans l'UE (chiens : N=265, chats : N=48)	3,4 [1,5 ; 6,6]	12,2 [2,3 ; 32,7]
	Hors de l'UE (chiens : N=13, chats : N=9)	22,3 [0,9 ; 72,3]	0,1 [0,0 ; 0,5]
Proportion de voyages avec un contrôle au passage de frontière (%)	Dans l'UE (chiens : N=269, chats : N=50)	8,6 [3,7 ; 18,7]	16,5 [6,2 ; 37,4]
	Hors de l'UE (chiens N=13 pour les chiens, chats : N=9)	77,6 [35,3 ; 95,6]	52,8 [18,7 ; 84,4]

IC95% : intervalle de confiance à 95 %.

UE : Union Européenne.

N : nombre d'observations disponibles pour produire la statistique.

^a : trois chiens et trois chats ont été exclus du fait de données aberrantes.

^b : destinations hors de l'UE mentionnées par les propriétaires de chiens : Amérique du Nord (n=9), Afrique du Nord (n=2), Europe de l'Est (n=1), Amérique Latine (n=3), Moyen-Orient (n=1). Destinations hors de l'UE mentionnées par les propriétaires de chats : Amérique du Nord (n=5), Afrique du Nord (n=3), Europe de l'Est (n=2), Amérique Latine (n=1), Moyen-Orient (n=1), Asie (n=1).

2.3.3. *Contacts entre chiens et pratiques influençant les contacts entre carnivores domestiques*

Les résultats portant sur les contacts entre chiens en France métropolitaine et les pratiques des propriétaires pouvant influencer les contacts entre carnivores domestiques (promenades de chiens, possibilité d'errance sans surveillance...) sont présentés dans le Tableau 7. Les résultats sont stratifiés selon la densité de la population humaine de la zone d'après les catégories proposées par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) (INSEE, 2019).

Tableau 7. Contacts entre chiens et pratiques influençant les contacts entre carnivores domestiques selon la densité humaine de la zone d'habitation

Densité de population humaine de la zone ^a	Élevée [IC95%]	Intermédiaire [IC95%]	Faible ou très faible [IC95%]
<i>Propriétaires de chiens</i>			
Proportion de chiens promenés (%) (N=1 343)	84,4 [78,1 ; 89,5]	77,1 [69,4 ; 83,7]	62,2 [51,0 ; 72,5]
Durée moyenne journalière de promenade (pour les chiens promenés) (minutes) (N=1 019)	118 [101 ; 135]	77 [66 ; 88]	66 [55 ; 77]
Nombre moyen journalier de contacts avec des chiens extérieurs au foyer (pour ceux ayant des contacts) (N=957)	2,7 [2,2 ; 3,3]	1,5 [1,1 ; 1,9]	0,7 [0,5 ; 0,8]
Proportion de chiens pouvant errer (%) (N=1 343)	0,3 [0,0 ; 0,9]	0,9 [0,2 ; 2,6]	4,6 [2,2 ; 8,3]
Proportions de chiens ayant des contacts intrafoyer avec des chiens ou des chats (si plusieurs animaux possédés) (%) (N=840)	79,6 [68,7 ; 88,0]	84,8 [76,0 ; 91,3]	83,3 [68,4 ; 93,2]
<i>Propriétaires de chats</i>			
Proportion de chats avec un accès à l'extérieur sans surveillance (%) (N=1 463)	47,1 [39,6 ; 54,7]	63,9 [55,9 ; 71,4]	79,9 [71,3 ; 86,8]
Durée moyenne journalière passée à l'extérieur (pour les chats ayant accès à l'extérieur sans surveillance) (heures) (N=865)	8,2 [7,0 ; 9,5]	10,0 [8,2 ; 11,8]	9,3 [7,4 ; 11,2]
Proportions de chats ayant des contacts intrafoyer avec des chiens ou des chats (si plusieurs animaux possédés) (%) (N=1 004)	98,5 [96,7 ; 99,4]	95,0 [87,1 ; 98,8]	98,2 [95,2 ; 99,5]

IC95% : intervalle de confiance à 95 %.

N : nombre d'observations disponibles pour produire la statistique.

^a : catégories de densité de population humaine stratifiée selon les catégories proposées par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE, 2019)

Ces résultats indiquaient des contacts entre chiens, en lien avec les promenades, plus fréquents en zones à densité humaine élevée. La proportion de chiens pouvant errer librement restait limitée mais était plus élevée en zones à faible ou très faible densité. Près de la moitié des chats vivant en zone à densité humaine élevée avait un accès libre à l'extérieur et cette proportion augmentait lorsque la densité de population humaine diminuait, pour atteindre près de 80 % en zones à faible ou très faible densité. La majorité des animaux vivant dans un même foyer avaient la possibilité d'entrer en contact.

2.3.4. Profils des propriétaires de chiens et chats en termes de pratiques de gestion de leurs animaux et conséquences pour l'introduction et la diffusion locale d'infections directement transmissibles

Les résultats de la classification hiérarchique sur composantes principales faisant suite à l'ACM a permis d'identifier différents profils de propriétaires de chiens et de chats, présentés dans le Tableau 8. Par la suite, les groupes 1 et 2 des propriétaires de chiens ont été considérés ensemble car le groupe 2 semblait correspondre à un profil similaire au groupe 1, mais possédant leur animal depuis plus longtemps.

Tableau 8. Description des « profils » de propriétaires de chiens et de chats obtenus par classification hiérarchique

Espèce possédée	Groupe (« profil »)	Description du profil type	Proportion (%) [IC95%]
Chien(s)	1	Propriétaires jeunes vivant à deux dans des zones à haute densité de population. Ils possèdent un seul chien depuis 0 à 2 ans et ne possèdent pas de chat. Les visites vétérinaires sont fréquentes (> 1 fois par an), leur chien est identifié. Ils ne voyagent pas (dans l'UE et hors de l'UE). Ils promènent leur chien mais ne le laissent pas errer.	54,8 [49,7 ; 59,7]
	2	Similaire au précédent mais non caractérisé par le jeune âge des propriétaires et le fait de ne pas voyager dans l'UE. Ils possèdent leur chien depuis plus longtemps (3 à 6 ans).	
	3	Propriétaires plus âgés vivant dans des foyers de trois personnes ou plus. Ils possèdent plus d'un chien (depuis plus de six ans) et au moins un chat. Leurs chiens sont fréquemment présentés à un(e) vétérinaire, sont identifiés et voyagent dans l'UE (mais pas hors de l'UE). Ils ne promènent pas leurs chiens et ne les laissent pas errer.	38,8 [33,9 ; 44,0]
	4	Propriétaires vivant principalement dans des zones à faible ou très faible densité humaine. Ils ne présentent pas fréquemment leur(s) chien(s) à un(e) vétérinaire. Ils voyagent avec leur(s) chien(s) hors de l'UE, ne le(s) promènent pas mais le(s) laissent errer.	1,8 [1,2 ; 2,8]
	5	Propriétaires vivant dans un foyer de trois personnes ou plus, situé dans une zone à faible ou très faible densité humaine. Ils n'appartiennent pas à une catégorie socioprofessionnelle supérieure. Ils possèdent plus d'un chien et au moins un chat. Leurs chiens sont peu médicalisés. Ils ne voyagent pas dans l'UE et ne promènent pas leurs chiens.	4,5 [3,0 ; 6,6]
Chat(s)	1	Propriétaires vivant dans un foyer de trois personnes ou plus, situé dans une zone n'étant pas à densité humaine élevée et appartenant à une catégorie socioprofessionnelle inférieure. Ils possèdent plus d'un	27,5 [23,7 ; 31,7]

Suite du Tableau 8

	chat et au moins un chien. Leurs chats ont un niveau de médicalisation limité. Ils ne voyagent pas avec leurs chats et leurs laissent accès à l'extérieur.	
2	Propriétaires vivant à deux dans une zone à haute densité humaine et appartenant à une catégorie socioprofessionnelle supérieure. Ils possèdent un seul chat depuis 0 à 6 ans. Leur chat a un suivi médical rapproché, ne voyage pas et n'a pas accès à l'extérieur.	69,5 [65,2 ; 73,5]
3	Propriétaires vivant seul ou à deux dans des zones à haute densité humaine. Ils appartiennent à des professions en lien avec le milieu vétérinaire. Leur chat est médicalisé, voyage dans l'UE et hors de l'UE mais n'a pas accès à l'extérieur.	3,0 [1,8 ; 4,8]

Les descriptions sont fondées sur les résultats des analyses en composantes multiples suivies des classifications hiérarchiques sur composantes principales. Se référer à l'Annexe 6 pour les résultats des classifications qui incluent les résultats des *v*-tests ayant permis de déterminer si la catégorie d'une variable est surreprésentée ou sous-représentée dans un profil.

IC95% : intervalle de confiance à 95 %.

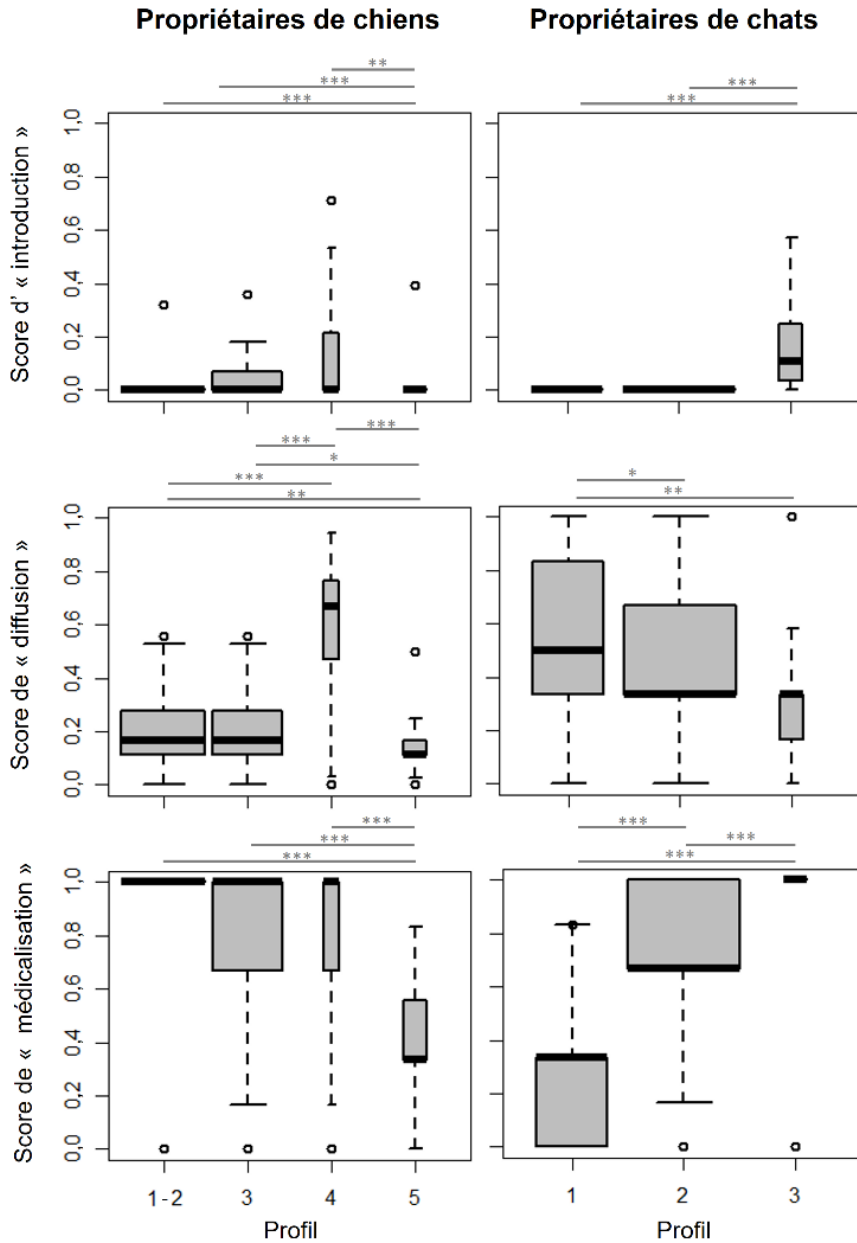
UE : Union Européenne.

Ces profils de propriétaires ont ensuite été comparés pour ce qui est des trois scores définis précédemment (Figure 8). Les résultats ont montré qu'un profil de propriétaires de chiens, groupe 4, pouvait être considéré comme ayant un rôle « d'introducteur » et de « diffuseur » d'agents pathogènes à transmission directe du fait d'un score d' « introduction » le plus élevé, d'un score de « diffusion » élevé et d'un score de « médicalisation » intermédiaire. Ce profil semblait donc particulièrement à risque concernant l'introduction et diffusion de maladies infectieuses des carnivores domestiques, mais sa proportion dans la population restait très limitée (1,8 %). Le groupe 5 pouvait quant à lui jouer le rôle de « diffuseur » sur le territoire français du fait d'un score de « diffusion » élevé et d'un score de « médicalisation » qui était le plus faible. Les autres profils, représentant la vaste majorité des propriétaires, ne semblaient pas être à risque pour la dynamique de maladies infectieuses, notamment du fait d'un niveau de médicalisation élevé et/ou de scores d' « introduction » et de « diffusion » faibles.

Pour les propriétaires de chats, de façon similaire aux propriétaires de chiens, les groupes 2 et 3 ne semblaient pas avoir de rôle dans la dynamique d'infections à transmission directe. Le groupe 1 pouvait quant à lui jouer le rôle de « diffuseur » du fait d'un score de « diffusion » élevé et d'un score de « médicalisation » plus faible.

Figure 8. Scores d' « introduction », de « diffusion » et de « médicalisation » selon les différents profils de propriétaires de chiens et de chats

Les boîtes représentent les intervalles interquartiles avec la valeur médiane (ligne dans la boîte). Les barres s'étendent entre maximum(\min ; $Q1 - 1,5 \times (Q3 - Q1)$) et minimum(\max ; $Q3 + 1,5 \times (Q3 - Q1)$), où \min correspond à la valeur minimale, \max à la valeur maximale, $Q1$ et $Q3$ aux 1^{er} et 3^{ème} quartiles, respectivement. Les points représentent \min et/ou \max s'ils ne sont pas inclus dans les barres. Les lignes aux dessus des graphiques représentent les résultats des tests de Wilcoxon-Mann-Whitney après correction de Bonferroni (* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$). Une absence de ligne indique un résultat de test non significatif.



2.3.5. Exposition des personnes aux morsures

Les résultats, en termes d'incidence, de circonstances de survenue et de gestion, portant sur les morsures de personnes par des chiens ou des chats sont synthétisés dans le Tableau 9. Les morsures de chats apparaissaient comme bien plus fréquentes que les morsures de chiens (10,4 morsures de chiens/1 000 personnes contre 43,0 morsures de chats/1 000 personnes). Ces morsures étaient pour la majorité le fait d'animaux connus. Les morsures de chats conduisaient moins fréquemment à une consultation médicale que les morsures de chiens (3,1 % versus 15,7 %). Il est à noter que moins d'un quart des animaux mordeurs avait été présenté à un vétérinaire.

Tableau 9. Incidence des morsures de personnes par des chiens ou des chats, circonstances de survenue et mesures de gestion

Espèce responsable de la morsure	Chien	Chat
<i>Incidence des morsures</i>		
Proportion de personnes mordues au moins une fois au cours d'une période de cinq ans % [IC95%]	3,1 [2,3 ; 4,1]	7,8 [6,3 ; 9,6]
Nombre annuel de morsures/personne Moyenne [IC95%]	$1,04 \times 10^{-2}$ [$5,29 \times 10^{-3}$; $1,55 \times 10^{-2}$]	$4,30 \times 10^{-2}$ [$31,9 \times 10^{-2}$; $5,41 \times 10^{-2}$]
<i>Circonstance des morsures</i>		
Proportion de personnes mordues par un animal dont elles sont propriétaires % [IC95%]	31,1 [19,3 ; 45,2]	52,7 [41,4 ; 63,7]
Proportion de personnes mordues par un animal qu'elles connaissent sans en être propriétaires % [IC95%]	39,1 [24,5 ; 55,4]	38,4 [27,7 ; 50,0]
Proportion de personnes mordues par un animal qu'elles ne connaissent pas % [IC95%]	33,1 [19,8 ; 48,7]	10,9 [5,0 ; 20,2]
<i>Gestion des morsures</i>		
Proportion de personnes ayant fait l'objet d'une consultation médicale après une morsure % [IC95%]	15,7 [6,9 ; 28,9]	3,1 [1,3 ; 6,1]
Proportion d'animaux ayant fait l'objet d'une visite vétérinaire après une morsure % [IC95%]	Oui	23,5 [11,9 ; 39,1]
	Ne sait pas	9,4 [2,6 ; 22,6]

IC95% : intervalle de confiance à 95 %.

2.4. Discussion

Cette enquête en ligne diffusée à l'échelle de la France métropolitaine a permis d'obtenir des données jusqu'alors absentes mais indispensables à l'étude du risque rabique associé aux carnivores domestiques en France métropolitaine, notamment pour le paramétrage de modèles. Quelques limites sont néanmoins à prendre en considération. Tout d'abord, il s'agissait d'une enquête fondée sur le volontariat et diffusée par l'intermédiaire des réseaux sociaux. Ce mode d'administration a conduit à la constitution d'un échantillon biaisé (comme illustré, par exemple, par une sous-représentation des strates des personnes âgées et des hommes alors que les professions en lien avec le milieu vétérinaire et les catégories

socioprofessionnelles supérieures étaient surreprésentées). Le processus de post-stratification, c'est-à-dire de pondération des observations une fois la récolte des données terminée, a permis dans une certaine mesure de prendre en compte ce biais d'échantillonnage mais ne saurait néanmoins remplacer une méthode probabiliste (aucune garantie que la population de chaque strate utilisée pour la post-stratification soit en effet représentative de ladite strate). Cependant, une méthode d'échantillonnage probabiliste aurait été difficile à mettre en œuvre dans ce cas du fait de l'absence de base sondage facilement accessible ou aurait nécessité un protocole plus compliqué et plus coûteux (ex. : échantillonnage à plusieurs degrés). De plus, notre échantillon excluait les personnes mineures, une population particulièrement exposée aux morsures de carnivores domestiques auprès de laquelle il aurait donc été intéressant d'enquêter (Sykes et Greene, 2013) et pouvant donc conduire à une sous-estimation de l'incidence. Des biais de mesures ne peuvent également pas être exclus. À ce titre, les questionnaires rendus disponibles en ligne ne semblent pas contribuer davantage à ce phénomène en comparaison à d'autres méthodes d'administration (Van Gelder *et al.*, 2010), le problème portant davantage sur la fenêtre temporelle, parfois importante, de recueil de certains événements (ex. : voyages à l'étranger avec les chiens et les chats, survenue des morsures...) qui favorise donc un biais de mémoire. Du fait de l'auto-administration du questionnaire, la bonne compréhension des questions ne pouvait pas être évaluée au moment de la formulation des réponses (ex. : définition d'une morsure), ce qui pourrait également générer un biais de mesure. Cependant, la phase de test du questionnaire n'avait pas révélé de problème de compréhension des questions proposées. Enfin, des choix ont été effectués concernant les variables recueillies, notamment pour le niveau de médicalisation des carnivores domestiques, de façon à limiter la longueur du questionnaire. L'utilisation de traitements antiparasitaires (internes ou externes) n'a, par exemple, pas été étudiée alors qu'il pourrait s'agir d'un élément important pour cerner totalement le potentiel de diffusion d'agents pathogènes à transmission directe. Dans ce contexte, l'utilisation de scores peut se révéler particulièrement intéressante car ils permettent de synthétiser l'information disponible et de refléter une thématique dans son ensemble. Ainsi, le score de « médicalisation » avait pour objectif de refléter le niveau de sensibilisation des propriétaires aux problématiques de santé animale et de prévention.

Malgré les limites présentées, des résultats intéressants ont pu être obtenus sur des éléments en lien avec la dynamique des maladies infectieuses à transmission directe, telle que la rage. Tout d'abord, la fréquence des voyages à l'étranger des carnivores domestiques a été étudiée. Ce type de données était peu présent dans la littérature, plutôt centrée sur les importations (McQuiston *et al.*, 2008) et principalement sur des animaux à haut-risque infectieux (ex. : animaux de refuges), alors que les voyages, présentant également un risque certain pour l'introduction d'agents pathogènes (Anderson *et al.*, 2019 ; Polak, 2019), n'avaient pas fait l'objet d'étude. À ce titre, les résultats obtenus ont montré que les voyages de chiens étaient fréquents avec presque un quart des chiens ayant déjà voyagé à l'étranger au cours d'une période de cinq années, très majoritairement dans l'UE (21,2 % dans l'UE et 0,5 % hors de l'UE). La fréquence des voyages de chats était bien moindre et ces derniers concernaient également principalement l'UE (2,5 % ayant voyagé en UE au cours des cinq dernières années et 0,6 % hors de l'UE). Cette observation est probablement à mettre en lien avec la proximité

géographique des pays de l'UE (facilité du transport) et les contraintes réglementaires moindres pour le passage de ces frontières (non nécessité d'un test sérologique pour attester de la protection vaccinale antirabique). Il est important de noter que les pays de l'UE présentent en général un risque plus faible vis-à-vis des maladies infectieuses, étant indemnes pour de nombreux agents pathogènes, retrouvés hors de l'UE par ailleurs (ex. : RABV pour la majorité des pays). Néanmoins, les séjours hors de l'UE étaient en général plus longs que ceux dans l'UE et la majorité de ces animaux avaient la possibilité d'avoir des contacts avec les chiens et/ou chats locaux, pouvant donc aboutir à des expositions à des agents pathogènes, dont le RABV qui est encore enzootique dans de nombreux pays (Afrique et Asie principalement). Il a d'ailleurs été constaté que les carnivores domestiques voyageant ne respectaient pas toujours la réglementation relative à la prévention de la rage (vaccination antirabique, éventuellement associée à un test sérologique), augmentant ainsi le risque d'introduction de cette infection si le pays de provenance n'est pas indemne. Ceci tend à être confirmé par les cas récents de RABV importés en France, correspondant à des mouvements de carnivores domestiques n'ayant pas respecté les prescriptions réglementaires (Ribadeau-Dumas *et al.*, 2015 ; Vega *et al.*, 2020). Ce manque d'observance est probablement en lien avec un manque d'information des propriétaires et une méconnaissance de la réglementation en vigueur. Ces éléments montrent la nécessité de renforcer la communication sur ce sujet auprès de ce public.

L'étude des contacts entre individus d'une population, et notamment de leur fréquence, est également importante pour comprendre les dynamiques d'infections directement transmissibles et pour appréhender le potentiel de diffusion d'agents pathogènes introduits depuis l'étranger, comme le RABV. Les résultats de l'enquête témoignaient du fait que les chiens français étaient, pour la grande majorité, promenés hors du domicile, permettant des contacts fréquents entre chiens domestiques lors de ces promenades, surtout dans les zones à densité humaine élevée. Ces données suggéraient donc une connectivité des chiens de ces populations probablement élevée. La possibilité d'errer pour les chiens était quant à elle très limitée. Cette observation pourrait être reliée à un statut sanitaire favorable des chiens français puisque les chiens ayant la possibilité d'errer semblent plus à risque pour les maladies infectieuses (statut sanitaire détérioré), et pourraient donc contribuer de façon importante à la transmission et circulation d'agents pathogènes (Slater, 2001 ; Bradbury et Corlette, 2006 ; Slater *et al.*, 2008a ; Sparkes *et al.*, 2014). Malgré des proportions similaires de chiens promenés, avec des valeurs entre 64 % et 94 % dans d'autres pays (Cutt *et al.*, 2008 ; Hidano *et al.*, 2012 ; Oka et Shibata, 2012 ; Liao *et al.*, 2018 ; Kwan *et al.*, 2019) (62,2 % à 84,4 % selon la densité de population humaine de la zone dans l'enquête présentée) et une fréquence des contacts pouvant sembler similaire (ex. : 2,7 contacts par jour en moyenne au Japon (Kwan *et al.*, 2019) ; 0,7 à 2,7 contacts par jour selon la densité humaine de la zone dans l'enquête présentée), le temps de promenade semblait plus élevé dans notre étude (valeur maximale de 453 minutes par semaine en Asie de l'Est (Oka et Shibata, 2012 ; Christian *et al.*, 2013 ; Liao *et al.*, 2018 ; Kwan *et al.*, 2019) contre 462 à 826 minutes selon la densité de population humaine de la zone dans l'enquête présentée).

Pour les chats, les résultats illustraient une proportion importante d'individus ayant accès à l'extérieur et pouvant donc potentiellement rencontrer d'autres chats. Cette proportion était du même ordre de grandeur que celle de 66 % mise en évidence dans une autre étude française (Roussel *et al.*, 2019) mais parfois très différente des valeurs obtenues dans d'autres pays, variant considérablement, probablement du fait de différences culturelles (Slater *et al.*, 2008b ; Farnworth *et al.*, 2010 ; Freiwald *et al.*, 2014 ; Johnston *et al.*, 2017 ; Tan *et al.*, 2020). Cependant, bien qu'essentiel à la circulation d'agents infectieux à transmission directe, le fait pour un chat de pouvoir sortir ne permet pas de connaître la fréquence des contacts entre individus, qui semble par ailleurs très variable selon le contexte (Loyd *et al.*, 2013 ; Bruce *et al.*, 2019). Sans présager de la fréquence de ces contacts entre chats, il apparaît tout de même que les chats ayant accès à l'extérieur sont plus exposés à de nombreux agents infectieux (virus de la leucose féline, *Bartonella* spp....) (Tan *et al.*, 2020).

Le niveau de médicalisation est également un aspect important de la gestion des carnivores domestiques pour comprendre la dynamique de maladies infectieuses, car un suivi sanitaire rapproché et une bonne observance des recommandations des vétérinaires peuvent permettre, dans de nombreux cas, de diminuer le risque infectieux. Nos résultats illustrent un suivi relativement régulier des chiens et des chats français, même si ce dernier est plus rapproché pour les chiens. Une certaine hétérogénéité a tout de même été observée entre les profils de propriétaires identifiés.

La classification des propriétaires de chiens et chats et l'utilisation d'un système de scores a permis de synthétiser l'information issue des nombreuses variables étudiées dans cette enquête. Les résultats en découlant étaient plutôt rassurants dans la mesure où le profil de propriétaires de chiens pouvant avoir un rôle d'« introducteur » et de « diffuseur » d'agents pathogènes à transmission directe (groupe 5) était tout à fait minoritaire et avec une majorité de propriétaires de chiens ne tenant aucun de ces rôles (groupes 1-2 et 3). Il est à noter que, malgré la proportion relativement limitée qu'il représente, ce profil de propriétaires de chiens (groupe 5) pourrait être responsable d'évènements avec des conséquences importantes comme les évènements d'introduction du RABV en France qui ont donné lieu à de nombreuses expositions humaines et animales sur le territoire français voire à des évènements de transmission secondaire au sein de l'espèce canine (Servas *et al.*, 2005 ; Ministère en charge de l'agriculture, 2008a). Pour les propriétaires de chats, seul un profil (groupe 1) de « diffuseurs » a pu être identifié.

La partie du questionnaire traitant des morsures de carnivores domestiques a permis d'illustrer le fait qu'il s'agissait d'un phénomène fréquent. Ces données viennent combler un manque car les données similaires ne concernaient que les chiens et étaient soit anciennes (Chomel et Trotignon, 1992) soit fondées uniquement sur des dossiers hospitaliers (Ricard et Thélot, 2011) ou des registres administratifs (Braye, 2007). Les valeurs d'incidence des morsures obtenues dans cette étude étaient bien plus élevées que celles obtenues dans ces précédentes études conduites en France, probablement du fait que seules les morsures les plus graves sont déclarées à l'administration ou aboutissent à une consultation à l'hôpital. Nos données étaient néanmoins comparables à celles obtenues dans des études plus récentes

réalisées dans d'autres pays et avec des méthodes davantage comparables (Lakestani, 2007 ; Westgarth *et al.*, 2018 ; Julien *et al.*, 2020). Les résultats confirment donc que se fonder sur des données de consultations médicales pour estimer l'incidence des morsures produit des résultats biaisés puisque seule une minorité des morsures est concernée. Dans notre enquête, les morsures de chiens donnaient lieu plus fréquemment à des consultations médicales, probablement du fait de la force supérieure de cette espèce en comparaison aux chats, et donc aboutissant possiblement à des lésions plus importantes (Ellis *et al.*, 2009). Cependant, le rôle des morsures de chats dans la transmission d'agents pathogènes ne doit pas être sous-estimé car cette transmission n'est pas nécessairement en lien avec l'importance du traumatisme physique. Il est intéressant de noter que notre étude fait état d'une incidence des morsures de chats plus élevée que celle des morsures de chiens. Cette observation est en contradiction avec les autres études disponibles issues du milieu hospitalier (Palacio *et al.*, 2007 ; Ellis et Ellis, 2014 ; Bula-Rudas et Olcott, 2018) et est probablement liée à une sous-déclaration plus importante des morsures de chats (du fait de leur moindre gravité traumatique, comme cela a été évoqué). Notre enquête a permis de constater un phénomène de sous-déclaration des morsures aux vétérinaires alors qu'il s'agit en théorie d'une obligation réglementaire (Ministère en charge de l'agriculture, 1997). Ce dispositif a pour objectif de certifier l'absence de survenue de signes cliniques évocateurs de rage chez les chiens et chats mordeurs au cours des 15 jours suivant la morsure, attestant ainsi de l'impossibilité d'une transmission présymptomatique du virus, dans l'objectif de protéger la santé publique. Il convient de noter que les vétérinaires ne déclaraient pas non plus systématiquement les morsures dont ils avaient connaissance (Crozet *et al.*, 2020c), laissant donc supposer une observance globale très faible de ce dispositif de surveillance. Ces éléments illustrent probablement une méconnaissance de la part des propriétaires d'animaux mordeurs et un certain défaut d'acceptabilité de la part des vétérinaires face à un dispositif qui peut se révéler très lourd, car reposant sur trois visites au cours d'une période de 15 jours alors que les morsures sont des événements très fréquents, comme cela a été mis en évidence dans une précédente enquête (Crozet *et al.*, 2020c). La mise en place de ce dispositif peut également mettre les vétérinaires dans des positions délicates vis-à-vis des propriétaires en facturant des consultations pour une surveillance peu justifiable dans un contexte actuel de très faible risque rabique (Crozet *et al.*, 2020c).

Cette enquête a donc permis d'obtenir des données utiles afin de mieux cerner la dynamique des maladies infectieuses au sein des populations de carnivores domestiques français mais aussi sur l'exposition des personnes aux morsures. Malgré des voyages fréquents hors de la France (notamment pour les chiens et dans l'UE, avec un peu moins d'un quart des chiens ayant voyagé hors de la France au cours des cinq années précédentes) et malgré des contacts potentiellement fréquents entre carnivores domestiques en France (avec, pour les chiens, jusqu'à 2,7 contacts par jour avec d'autres chiens et plus de la moitié des chats ayant un accès libre à l'extérieur), une fraction très limitée des chiens et des chats semblait générer un risque d'introduction et de diffusion d'agents pathogènes à transmission directe. Ceci est à mettre en lien avec une bonne médicalisation et/ou l'absence relevée de pratiques à risque.

Pour les morsures de chiens et de chats sur des personnes, l'enquête a confirmé le caractère fréquent de ce type d'évènements, notamment pour les morsures de chats, avec une gestion parfois inappropriée, notamment concernant le volet de la surveillance vétérinaire visant à réduire le risque de transmission zoonotique du RABV. Il convient également de noter que la majorité de ces morsures semblaient peu graves, surtout pour les chats, car seule une minorité aboutissait à une consultation médicale. Néanmoins, même des morsures en apparence peu graves (car peu traumatisantes physiquement) peuvent être responsables de la transmission d'un agent pathogène tel que le virus rabique.

3. Probabilité d'introduction du virus rabique en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques et gestion de ce risque

Les éléments présentés dans cette partie ont été valorisés par deux articles scientifiques (Annexe 1) :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B (2021) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

3.1. Contexte et objectifs de l'étude

Malgré le statut indemne de la France obtenu en 2001, le risque rabique (associé au RABV) persiste, principalement du fait des mouvements de carnivores domestiques, comme en témoignent les 12 introductions du virus survenues depuis cette date associées à des importations ou des voyages de chiens ou de chats (Bruyère-Masson *et al.*, 2001 ; Cliquet, 2002 ; Servas *et al.*, 2005 ; Ministère en charge de l'agriculture, 2008a ; French and Belgian multidisciplinary investigation teams, 2008 ; Mailles *et al.*, 2011 ; Johnson *et al.*, 2011 ; Anonyme, 2013 ; Hamelin *et al.*, 2016 ; Trouillet, 2020). L'enquête présentée dans le chapitre précédent et les données d'identification des carnivores domestiques (I-CAD, données non-publiées) ont montré que les mouvements transfrontaliers de carnivores domestiques étaient fréquents, avec une proportion non négligeable d'animaux (ré)entrant sur le territoire en situation d'illégalité vis-à-vis de la réglementation en lien avec la rage (vaccination, test sérologique). Cette réglementation, dont les éléments ont été détaillés précédemment (voir chapitre 2.4.1 de la partie 1) a pour but de prévenir les introductions du RABV. La non-observance de ces mesures réglementaires contribue donc très probablement à augmenter le risque. Cela semble d'ailleurs être corroboré par le fait que, pour toutes les introductions observées, les animaux (ré)importés étaient en situation d'illégalité au moins partielle (Ribadeau-Dumas *et al.*, 2016). Il est important de rappeler que ces événements d'introduction du RABV représentent une réelle menace car ils exposent potentiellement les populations animales et humaines de France à ce virus, même si des conséquences très diverses ont pu être observées en termes de nombres d'individus exposés et devant être pris en charge (voir chapitre 2.3.2 de la partie 1).

À ce jour, aucune analyse quantitative du risque d'introduction du RABV en France par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques n'a été réalisée. Ce type d'analyse a déjà été développé pour quelques zones indemnes de RABV, telles que le Japon, le Royaume-Uni, l'Australie, la Papouasie Nouvelle-Guinée ou l'Union Européenne (UE) (Jones *et al.*, 2005 ; Kamakawa *et al.*, 2009 ; Weng *et al.*, 2010 ; Ramnial *et al.*, 2010 ; Napp *et al.*, 2010 ; Goddard *et al.*, 2012 ; Kwan *et al.*, 2016 ; Kwan *et al.*, 2017 ; Hudson *et al.*, 2017 ; Brookes *et al.*, 2017 ; Kato *et al.*, 2020), fournissant ainsi des éléments précieux sur le niveau de risque et la façon de le gérer (impact de mesures de prévention, de modifications de pratiques...). Cependant, la majorité de ces analyses quantitatives du risque se focalisaient sur les chiens (et non les chats) et/ou sur des mouvements particuliers (en provenance de certaines zones uniquement, et non du monde entier ou selon certaines voies uniquement).

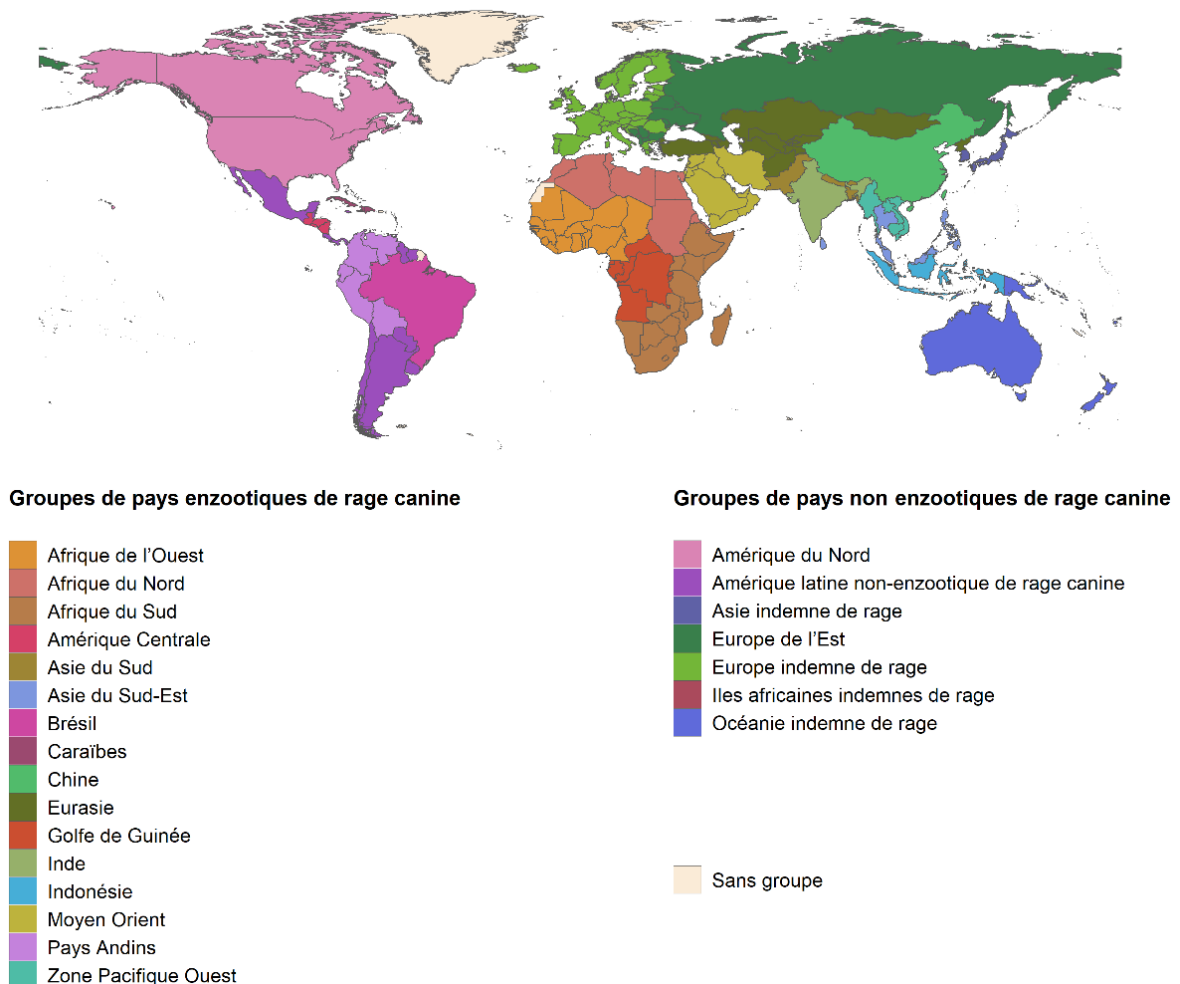
L'objectif était ainsi de réaliser une analyse quantitative du risque d'introduction du RABV en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques en provenance du monde entier. Un objectif secondaire était d'étudier des scénarios alternatifs pour évaluer l'impact de modifications réglementaires, du comportement des propriétaires (observance de la vaccination et/ou du test sérologique, niveau de risque des animaux importés, fraude) et des contrôles aux frontières (fréquence et efficacité) sur le risque d'introduction du RABV.

3.2. Matériel et méthodes

3.2.1. Groupement des pays

Dans le cadre de cette analyse de risque qui prenait en compte les pays du monde entier, les pays de provenance (pour les importations) ou de destination (pour les voyages) ont été groupés selon leurs similitudes vis-à-vis de l'épidémiologie de la rage et de la gestion des populations de chiens et de chats. Ce regroupement se fondait sur celui initialement proposé par Hampson *et al.* (2015) avec des actualisations et comprenait 16 groupes considérés comme enzootiques de rage canine (GERC) et sept groupes considérés comme non enzootiques de rage canine (GnERC). Une carte illustrant ces groupes de pays est présentée en Figure 9.

Figure 9. Groupes de pays pris en compte dans le cadre de l'analyse du risque d'introduction de la rage en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques



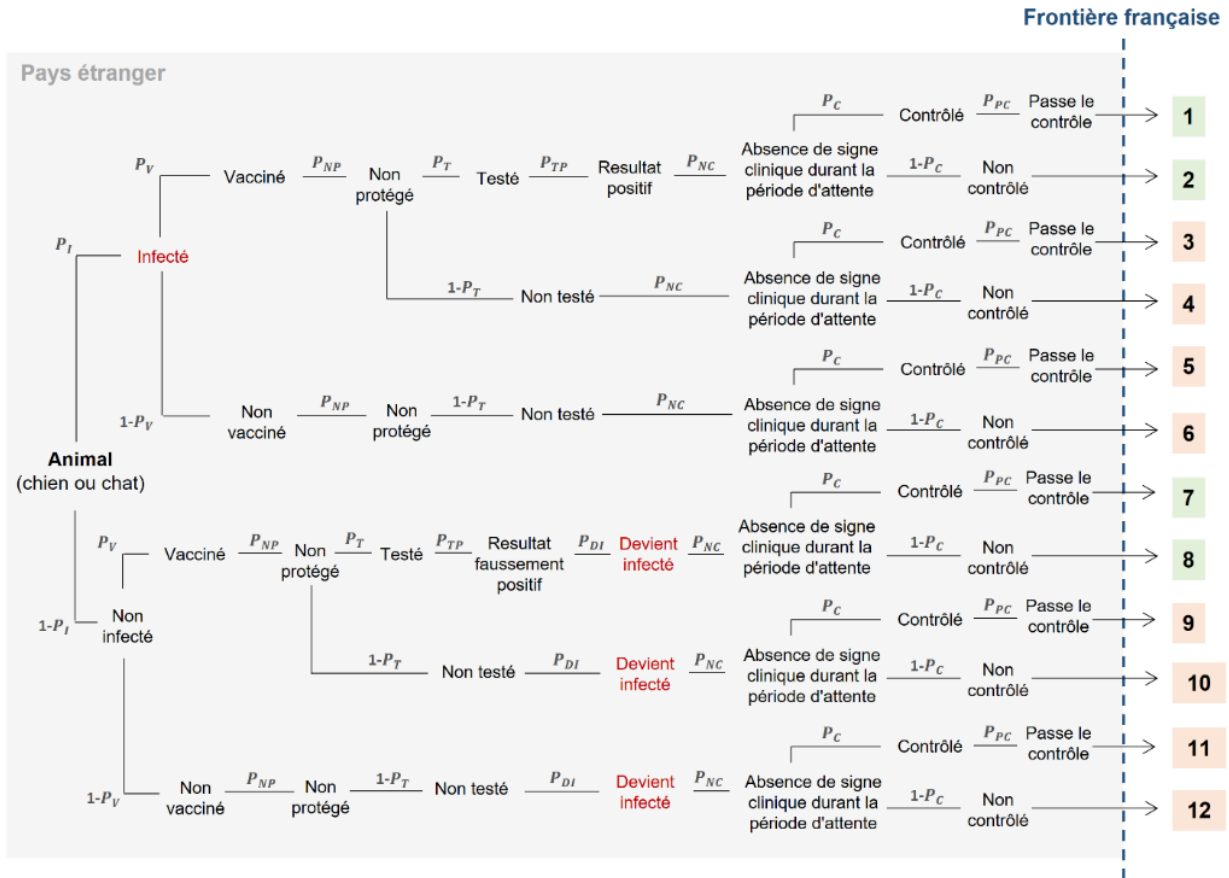
3.2.2. Séquences d'évènements menant à une introduction du virus rabique

Pour cette analyse du risque d'introduction du RABV par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques, une distinction a été faite entre les différents types de mouvements (importations *versus* voyages) et entre les différents types de protocoles réglementaires (pays tiers à l'UE non listés nécessitant un test sérologique (pTS) *versus* pays de l'UE et pays tiers à l'UE listés ne nécessitant pas de test sérologique (pnTS)). L'arbre de scénarios présentant les séquences d'évènements pour une importation depuis un pTS est présenté en Figure 10 et celui pour les voyages vers des pTS est présenté en Figure 11. Les arbres de scénarios pour les pnTS sont similaires à ceux pour les pTS, excepté la suppression des évènements relatifs au test sérologique et sont présentés en Annexe 7. Une distinction a été réalisée entre les chiens et les chats pour le paramétrage (voir chapitres suivants) mais les arbres de scénarios représentés ici prennent en compte ces espèces ensemble pour davantage de simplicité (même schéma évènementiel). Pour toutes ces séquences d'évènements, il a été supposé que les animaux présentant des signes cliniques évocateurs de rage n'étaient pas (ré)importés en France.

Les arbres de scénarios pour les voies d'introduction du RABV lors d'importations ont été adaptés d'après le travail de Goddard *et al.* (2012). Ils représentaient les séquences d'évènements depuis la sélection d'un animal dans le pays d'origine jusqu'à son entrée infecté (en incubation) en France métropolitaine. Ils incluaient des voies en situation d'observance totale de la réglementation et des voies en situation de non-observance (totale ou partielle) de la réglementation. Ces arbres de scénarios faisaient la distinction entre les animaux en incubation de rage au moment de leur sélection et ceux s'infectant entre leur sélection et le moment du passage de frontière.

Figure 10. Arbre de scénarios représentant les voies d'introduction du virus rabique en France par l'intermédiaire des importations de chiens et chats depuis des pays tiers à l'Union Européenne non listés nécessitant un test sérologique

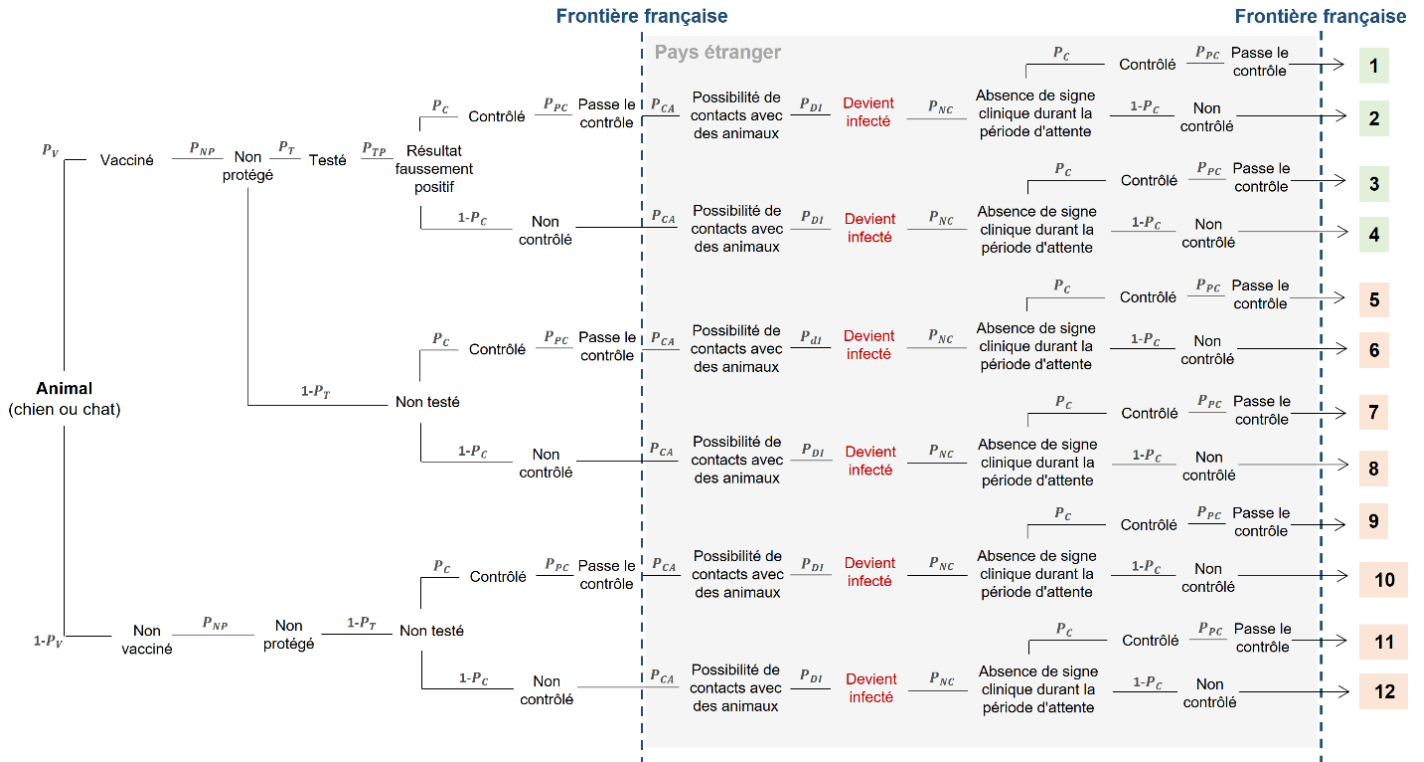
Les numéros en vert correspondent aux voies en situation d'observance avec la réglementation et les numéros en rouge à celles en situation de non-observance. Voir le chapitre suivant pour le paramétrage.



Pour les voyages, de façon similaire aux importations, des mouvements en situation d'observance et de non-observance de la réglementation ont été modélisés. L'hypothèse que la vaccination et le test sérologique, lorsque réalisés, étaient uniquement effectués en France avant le départ pour l'étranger a été posée.

Figure 11. Arbre de scénarios représentant les voies d'introduction du virus rabique en France par l'intermédiaire des voyages de chiens et de chats vers des pays tiers à l'Union Européenne non listés nécessitant un test sérologique

Les numéros en vert correspondent aux voies en situation d'observance avec la réglementation et les numéros en rouge à celles en situation de non-observance. Voir le chapitre suivant pour le paramétrage.



3.2.3. Paramétrage du modèle

3.2.3.1. Probabilité d'infection dans chaque groupe de pays

La probabilité d'infection par le RABV dépend de l'incidence de la rage dans la zone considérée. Il a été supposé que l'incidence prenait la même valeur au sein d'un même groupe de pays (GERC ou GnERC). Pour définir l'incidence annuelle $I_{e,g}$ pour l'espèce e (Chien ou Chat) et pour le groupe de pays g (parmi les 23 groupes précédemment définis), des méthodes différentes ont été utilisées pour les GERC et pour les GnERC, du fait d'une épidémiologie différente de la rage dans ces zones.

- Incidence annuelle de la rage dans les zones enzootiques de rage canine

Pour les GERC, puisque les données déclarées concernant l'incidence de la rage animale (ex. : OIE) souffrent d'une sous déclaration parfois majeure (ex. : un programme de surveillance active au Kenya a permis de détecter plus de 70 fois plus de cas de rage canins que ceux déclarés à l'administration) (Kitala *et al.*, 2000 ; Nel, 2013), un modèle permettant d'obtenir des valeurs d'incidences annuelles, ainsi que l'incertitude associée, a été développé. Ce modèle reposait sur la détermination d'incidences annuelles de rage canine (I_{cn}) en se fondant sur le

niveau de couverture vaccinale antirabique chez le Chien (CV) dans la zone considérée, comme proposé par Hampson *et al.* (2015) et selon la relation suivante :

$$I_{cn} = I_{cn_{max}} \times (1 - CV)^{S1}$$

Par la suite, l'hypothèse que le niveau d'incidence de la rage chez le Chat était dépendant de celui observé chez le Chien a été posée, puisque dans les GERC les chiens représentent le réservoir principal du RABV et sont responsables de la transmission du virus à d'autres espèces (Fuentes *et al.*, 2008 ; Lembo *et al.*, 2008 ; Tenzin *et al.*, 2011). La relation suivante entre l'incidence annuelle de la rage chez le Chat (I_{ct}) et le chez le Chien (I_{cn}) a donc été envisagée :

$$I_{ct} = F \times I_{cn}^{S2}$$

Les paramètres $I_{cn_{max}}$, $S1$, F et $S2$ ont été estimés en utilisant des données de la littérature. Pour ce faire, une revue systématique de la littérature a été effectuée (Annexe 8) et a permis d'identifier, pour la première relation présentée, 15 études incluant au total 30 observations faisant le lien entre l'incidence de la rage canine et le niveau de couverture vaccinale antirabique chez le Chien (en plus des 48 observations du jeu de données initial proposé par Hampson *et al.* (2015)). Pour la seconde relation, quatre études ont été identifiées, fournissant ainsi 31 observations faisant le lien entre incidence de la rage chez le Chat et incidence de la rage chez le Chien.

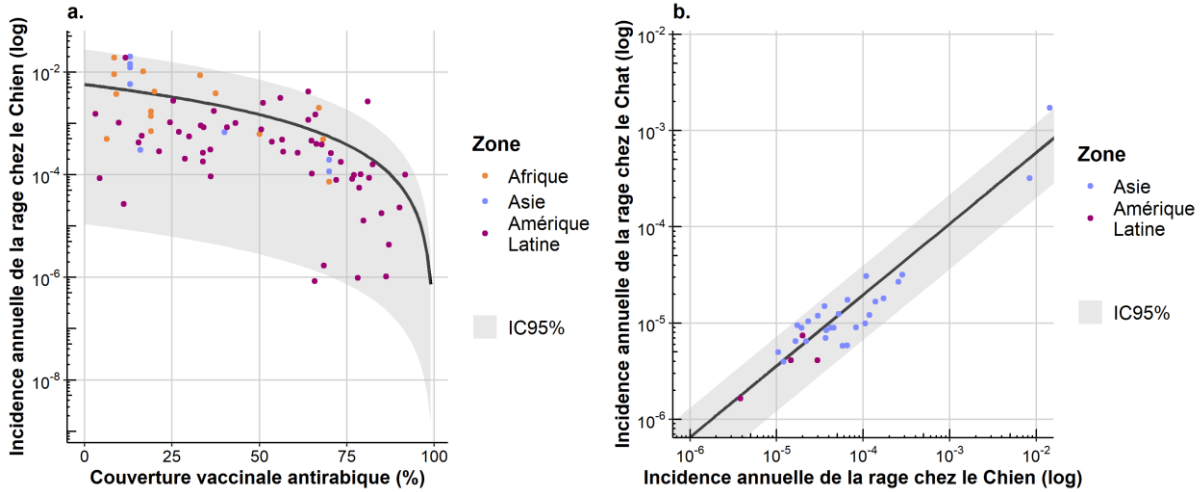
Les paramètres ont ensuite été estimés par maximum de vraisemblance (algorithme de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (Bolker, 2019)), et en faisant l'hypothèse que la loi de distribution de l'incertitude autour de l'incidence annuelle était une loi Gamma($k1, \frac{I_{cn}}{k1}$) pour la première relation et Gamma($k2, \frac{I_{ct}}{k2}$) pour la seconde. Les paramètres $k1$ et $k2$ ont été estimés en même temps que les paramètres $I_{cn_{max}}$, $S1$, F et $S2$. Les deux modèles, ajustés à l'aide des observations obtenues dans la littérature scientifique, sont présentés sur la Figure 12.

Une fois les paramètres des deux modèles estimés, les distributions pour les valeurs d'incidence annuelles ont pu être déterminées pour chaque GERC g à partir des valeurs de couverture vaccinale CV_g disponibles dans l'étude de Hampson *et al.* (2015) et modélisées par des distributions de PERT (minimum, valeur modale, maximale) :

$$I_{cn,g} = I_{cn_{max}} \times (1 - CV_g)^{S1} \text{ puis } I_{ct,g} = F \times I_{cn,g}^{S2}$$

Figure 12. Ajustement des modèles pour l'incidence de la rage chez le Chien et chez le chat en zones enzootiques de rage canine

(a) Modèle établissant une relation entre le niveau de couverture vaccinale antirabique chez les chiens et l'incidence annuelle de la rage chez le chien. (b) Modèle établissant une relation entre l'incidence annuelle de la rage chez le chien et chez le Chat. Les points représentent les observations ayant servi à l'ajustement du modèle. IC95% : intervalle 2,5^{ème} – 97,5^{ème} centiles.



- Incidence annuelle de la rage dans les zones non-enzootiques de rage canine

Dans les GnERC, il a été posé l'hypothèse d'une absence de sous déclaration des cas de rage chez le Chien et le Chat. En se plaçant ensuite dans un contexte d'inférence bayésienne avec des *priors* non informatifs et en faisant l'hypothèse que les nouveaux cas de rage surviennent selon un processus de Poisson, l'incidence annuelle $I_{e,g}$ pour l'espèce e dans le groupe de pays g a été modélisée comme suit :

$$I_{e,g} = \frac{\text{Gamma}(n_{t,e,g} ; 1/t)}{\frac{POP_{H,g}}{R_{HA,g}}}$$

Avec t la période (en nombre d'années) considérée, $n_{t,e,g}$ le nombre de cas de rage survenus pendant cette période (dans l'espèce e dans le groupe de pays g), $POP_{H,g}$ la taille de la population humaine du groupe de pays g , et $R_{HA,g}$ le ratio humain/animal (Chien ou Chat) du groupe de pays g . Ces données ont été utilisées pour le calcul des tailles de populations de carnivores domestiques, correspondant au dénominateur de la formule proposée (le numérateur étant un nombre de cas de rage). Les données pour le paramétrage de ces distributions sont présentées en Annexe 9.

- Probabilité d'infection d'un animal (ré)importé

Pour les voies où l'animal sélectionné était déjà en incubation de rage, la probabilité $P_{I,e,g}$ d'être infecté correspondait à la prévalence instantanée de la rage dans le groupe considéré et pouvait donc être définie comme suit :

$$P_{I,e,g} = I_{e,g} \times \frac{\overline{Inc}}{365}$$

Où $I_{e,g}$ est l'incidence annuelle de la rage précédemment définie et Inc la distribution de la durée de la période d'incubation (voir ci-après).

Pour les voies où l'animal s'infectait après sa sélection, la probabilité $P_{DI,e,g}$ de devenir infecté correspondait à :

$$P_{DI,e,g} = 1 - \left(1 - \frac{I_{e,g}}{365}\right)^{PA}$$

Avec PA la durée de la période d'attente avant (ré)importation en France. Le Tableau 10 contient les différentes valeurs possibles de PA selon les différents scénarios.

Tableau 10. Périodes d'attente avant (ré)importation en France des chiens et des chats

Scénario	Période d'attente (jours) (Moyenne, [IC90%])	Justification – Source de données
Animal en situation d'observance totale de la réglementation lors d'une importation depuis un pnTS	21	Délai réglementaire minimum avant la validité de la vaccination antirabique (Commission européenne, 2013a ; Commission européenne, 2013b)
Animal en situation d'observance totale de la réglementation lors d'une importation depuis un pTS	120	Délai réglementaire minimum : 30 jours avant réalisation du test sérologique et délai de 90 jours après réalisation du test et avant importation (Commission européenne, 2013a ; Commission européenne, 2013b)
Animal en situation de non-observance vis-à-vis du test sérologique lors d'une importation depuis un pTS	PERT(1 ; 15 ; 40) (17, [6 ; 29])	Hypothèses (période d'attente majoritairement plus courte que le délai de 30 jours avant de pouvoir réaliser le test sérologique)
Animal en situation de non-observance vis-à-vis de la vaccination antirabique lors d'une importation	PERT(1 ; 1 ; 10) (2, [1 ; 5])	Hypothèses (départ rapide après sélection de l'animal)
Animal voyageant hors de l'Union Européenne ¹	Chiens : Lognormale(3,89 ; 1,31) (107, [6 ; 408]) Chats : Lognormale(4,13 ; 1,43) (139, [6 ; 545])	Enquête (chapitre 2 de la partie 2)
Animal voyageant dans l'Union Européenne ¹	Chiens : Lognormale(1,55 ; 1,11) (9, [1 ; 28]) Chats : Lognormale(3,23 ; 1,63) (78, [2 ; 332])	Enquête (chapitre 2 de la partie 2)

Dans le contexte de voyages, la période d'attente correspond à la durée du voyage. pTS : pays tiers à l'Union Européenne non listé nécessitant un test sérologique ; pnTS : pays de l'Union Européenne et pays tiers à l'Union Européenne listé ne nécessitant pas de test sérologique. IC90% : intervalle 5^{ème}-95^{ème} centiles.

¹ *Distribution tronquée à droite pour ne pas excéder cinq ans (période étudiée dans l'enquête dont sont issues les données).*

Par ailleurs, tous les animaux voyageant à l'étranger n'entrent pas en contact avec les populations animales locales. Puisque le RABV se transmet uniquement par contact direct (morsure principalement), un paramètre de probabilité de contact avec d'autres animaux à

l'étranger (P_{CA}) a été inclus dans le modèle. Les données nécessaires au paramétrage étaient fournies par l'enquête détaillée précédemment (voir chapitre 2 de la partie 2) et ont été utilisées pour définir des distributions Beta (contexte d'inférence bayésienne en faisant l'hypothèse d'un processus de Bernoulli avec des *priors* non informatifs (Vose, 2008)) comme suit : $Beta(s + 1; n - s + 1)$ où s correspond au nombre de « succès » (ex. : nombre d'animaux voyageant et ayant des contacts avec d'autres animaux à l'étranger) et n au nombre total d'évènements (ex. : nombre total d'animaux voyageant). L'Annexe 9 présente davantage de détails sur les distributions utilisées pour ce paramètre.

3.2.3.2. Paramètres d'observance vis-à-vis de la vaccination antirabique et du test sérologique

L'observance des propriétaires, correspondant aux paramètres P_V pour la vaccination antirabique (probabilité pour un animal d'être vacciné) et P_T pour le test sérologique (probabilité pour un animal d'être testé) ont également été évaluées dans l'enquête présentée précédemment (chapitre 2 de la partie 2). Ces données ont permis de définir des distributions Beta selon le même raisonnement que le paramètre précédent (P_{CA}). Le détail des distributions obtenues est présenté en Annexe 9.

3.2.3.3. Probabilité pour le test sérologique de fournir un résultat positif

Le FAVNT et le RFFIT sont les deux tests sérologiques utilisés en routine et recommandés pour déterminer le titre en anticorps séroneutralisants après la vaccination antirabique dans le contexte d'échanges internationaux (OIE, 2018b ; Wasniewski *et al.*, 2019). Lorsque des animaux sont testés, un résultat « vrai » positif (lorsqu'ils présentent des titres en anticorps adéquats ($\geq 0,5$ UI/mL)) intervient avec une probabilité Se , correspondant à la sensibilité du test utilisé, alors qu'un résultat « faux » positif intervient avec une probabilité de $1 - Sp$ lorsque le titre en anticorps n'est pas adéquat, où Sp est la spécificité du test.

Afin d'évaluer la sensibilité et la spécificité des deux tests mentionnés, un modèle bayésien en classes latentes a été défini (Annexe 9) et en utilisant les données de Cliquet *et al.* (1998). Par la suite, les distributions postérieures obtenues, avec pour valeurs moyennes et intervalles de crédibilités à 90 % (ICD90%) : $Se_{FAVNT} = 0,82 [0,65 ; 0,94]_{ICD90\%}$, $Se_{RFFIT} = 0,91 [0,73 ; 1]_{ICD90\%}$, $Sp_{FAVNT} = 0,98 [0,95 ; 1]_{ICD90\%}$ et $Sp_{RFFIT} = 0,94 [0,88 ; 0,97]_{ICD90\%}$, ont été combinées de la façon suivante pour obtenir une sensibilité (Se) et une spécificité (Sp) globales :

$$Sp = 0,86 \times Sp_{FAVNT} + (1 - 0,86) \times Sp_{RFFIT} \text{ et } Se = 0,86 \times Se_{FAVNT} + (1 - 0,86) \times Se_{RFFIT}$$

En effet, à l'échelle mondiale, 86 % des laboratoires impliqués dans les analyses sérologiques destinées aux échanges internationaux utilisent le FAVNT (et en l'absence d'autre source d'informations, il a été considéré que les nombres de prélèvements traités par chaque laboratoire étaient similaires) (Wasniewski *et al.*, 2019). Enfin, dans les arbres de scénarios, la probabilité P_{TP} pour un animal d'avoir un résultat de test positif correspondait à Se pour les

voies où l'animal présentait un titre adéquat en anticorps ($P_{TP,protec}$) et $1 - Sp$ pour les voies où l'animal ne présentait pas un titre adéquat en anticorps ($P_{TP,nProtec}$).

3.2.3.4. Performances de la vaccination antirabique

Pour les performances de la vaccination antirabique, définies ici comme la probabilité pour un animal vacciné de présenter un titre en anticorps $\geq 0,5$ UI/mL (comme cela est requis pour les voyages internationaux), nous avons combiné dans un modèle bayésien hiérarchique (voir l'Annexe 9 pour plus de détails) les données issues d'études portant sur le titre en anticorps d'animaux ($\geq 0,5$ UI/mL ou $< 0,5$ UI/mL) après réalisation de vaccinations antirabiques. Des études reposant sur l'utilisation du FAVNT ou du RFFIT pour le titrage des anticorps antirabiques suivant la vaccination et réalisées sur des populations supposées représentatives de la population des chiens et chats vaccinés et testés dans le cadre des mouvements internationaux ont été retenues (les études portant sur des sous-populations spécifiques n'ont pas été incluses). Au final, trois études pour les chiens (Cliquet *et al.*, 2003 ; Mansfield *et al.*, 2004 ; Yakobson *et al.*, 2017) et deux études pour les chats (Cliquet *et al.*, 2003 ; Mansfield *et al.*, 2004) ont été identifiées. Ces dernières incluaient à la fois des animaux primo- et pluri-vaccinés avec des délais différents entre la vaccination et la réalisation du test sérologique. Les distributions postérieures, correspondant à la probabilité $1 - P_{NP} = P_P$ où P_P est la probabilité pour un animal d'être protégé (titre $\geq 0,5$ UI/mL) et P_{NP} la probabilité de n'être pas protégé (titre $< 0,5$ UI/mL) (moyenne et intervalle de prédiction à 90 % pour les chiens : $P_P = 0,92$ [0,84 ; 0,99]_{ICD90%}, et pour les chats : $P_P = 0,94$ [0,84 ; 0,99]_{ICD90%})), ont ensuite directement été utilisées dans le modèle d'analyse du risque. Il a ainsi été admis ici qu'un animal avec un titre $\geq 0,5$ UI/mL était protégé d'une infection car les rapports de décès après inoculation de RABV a des animaux présentant de tels titres sont exceptionnels (Moore, 2019). Selon une hypothèse simplificatrice (compte tenu du manque de données) et pour maximiser le risque, les animaux avec un titre $< 0,5$ UI/mL ont été considérés comme non protégés par la vaccination, alors qu'une protection peut être conférée, surtout pour les titres $\geq 0,1$ UI/mL (Moore, 2021). Les animaux infectés avant la vaccination étaient quant à eux considérés comme non protégés en dépit d'un titre en anticorps possiblement adéquat. Les animaux non-vaccinés étaient considérés comme étant non-protégés.

3.2.3.5. Probabilité pour un animal de ne pas présenter de signes cliniques avant (ré)importation

La probabilité pour un animal de ne pas présenter de signe clinique lors du passage de la frontière tout en étant infecté par le RABV et en incubation dépend de la durée de cette période d'incubation et du délai entre l'infection et le passage de la frontière. Ainsi, une distribution pour la durée de la période d'incubation (Inc) a été définie en combinant des données d'infections naturelles de chiens et de chats (Great Britain. Ministry of Agriculture Fisheries and Food, 1971 ; Ribadeau-Dumas *et al.*, 2016 ; Tojinbara *et al.*, 2016). Des données de quarantaine ont été incluses ici car ces observations contribuaient à augmenter la variance de ce paramètre, y compris avec l'ajout d'un délai de six jours aux durées rapportées (délai correspondant au minimum de la durée d'incubation observée dans les références

mentionnées), pour tenir compte du fait que l'incubation avait déjà débuté au moment du début de l'observation en quarantaine. Par la suite, une loi de distribution Lognormale a été ajustée à ce jeu de données par estimation du maximum de vraisemblance :

$$Inc = \text{Lognormale}(3,21 ; 0,89)$$

Pour les animaux sélectionnés pour importation alors qu'ils étaient déjà en incubation, $RInc$, la durée d'incubation restante, a été définie en choisissant aléatoirement un jour de sélection de l'animal et en soustrayant cette période à Inc . Pour les animaux infectés importés dans une zone indemne (autre que la France) puis secondairement importés en France, une seconde sélection aléatoire d'un jour d'importation, suivi de la soustraction de cette période à $RInc$ a été réalisée pour définir $RInc_2$.

Ainsi, la probabilité pour un animal de ne pas présenter de signe clinique (P_{NC}) au terme de la période d'attente (PA) avant importation correspondait pour les zones indemnes (ZI) et les zones non-indemnes (Znl) de rage, respectivement, à :

$$P_{NC,ZI} = P(RInc \geq PA) \text{ et } P_{NC,Znl} = P(RInc_2 \geq PA)$$

Pour les animaux s'infectant après leur sélection pour importation ou lors d'un voyage, P_{NC} correspondait à :

$$P_{NC} = P(Inc \geq PA_2)$$

Avec PA_2 correspondant à PA à laquelle a été soustraite un délai pour tenir compte d'un jour d'infection aléatoire au sein de cette période d'attente.

3.2.3.6. Contrôles aux frontières

- Probabilité de survenue d'un contrôle à la frontière lors d'un mouvement de carnivore domestique

La probabilité P_C pour un animal d'être contrôlé lors d'un passage de frontière a également été évaluée dans l'enquête présentée précédemment (chapitre 2 de la partie 2). Ces données ont permis de définir des distributions Beta selon le même raisonnement que pour les paramètres P_{CA} , P_V et P_T . Les distributions ainsi que le détail de leur paramétrage sont présentés en Annexe 9.

- Probabilité qu'un animal en situation de non-observance de la réglementation soit autorisé à franchir la frontière

La probabilité qu'un animal en situation d'illégalité soit identifié comme tel et géré de façon appropriée dépend de la capacité des services d'État, effectuant le contrôle, à réaliser un contrôle complet et à identifier les irrégularités (ceci suppose donc une connaissance de la réglementation). Puisqu'aucune source de données n'était disponible pour renseigner cette probabilité, nous avons réalisé une sollicitation de dires d'experts.

Cette sollicitation a eu lieu au terme d'entretiens semi-directifs (enquêtes qualitatives reposant sur un dialogue traitant de sujets consignés dans un guide d'entretien défini au préalable) réalisés auprès des services d'État en charge de ces contrôles, à savoir le service d'inspection vétérinaire et phytosanitaire aux frontières (SIVEP) et les douanes, réalisés entre mars et mai 2020 par téléphone ou visio-conférence. Ces entretiens avaient pour but d'investiguer les pratiques de contrôles de carnivores domestiques aux frontières et les déterminants de ces pratiques de personnels appartenant à ces services. Ces entretiens ainsi que leur analyse et interprétation ne sont néanmoins pas présentés ici en raison d'une clause de confidentialité.

Seuls les dires des personnels du SIVEP ($n=6$) ont été retenus dans ce cadre, le niveau d'expertise des douanes étant jugé non suffisant sur cette thématique. Ainsi, selon leurs connaissances et leur expérience, il leur a été demandé de fournir un avis sur la probabilité qu'un animal en situation d'illégalité (vis-à-vis de la réglementation relative aux mouvements de carnivores domestiques), dans le cadre d'un mouvement non commercial, soit identifié et intercepté, en termes de valeurs minimum, maximum et la plus probable. Le processus débutait par la détermination des valeurs extrêmes (maximum, minimum) puis de la valeur la plus probable (valeur modale), afin de limiter un éventuel biais d'ancrage sur la valeur centrale (Vose, 2008). Ces trois valeurs ont ensuite été utilisées pour définir une distribution de PERT (minimum ; valeur modale ; maximum) (Vose, 2008) pour chaque expert. Les distributions obtenues pour chaque expert étaient les suivantes : PERT(0,6 ; 0,7 ; 0,8), PERT(0,85 ; 0,9 ; 0,95), PERT(0,2 ; 0,3 ; 0,5), PERT(0,2 ; 0,25 ; 0,3), PERT(0,2 ; 0,33 ; 0,5) et PERT(0,6 ; 0,75 ; 0,8).

Ces distributions ont ensuite été combinées de façon mathématique à l'aide d'une distribution discrète en attribuant le même poids à tous les experts, de façon à définir $1 - P_{PC}$ où P_{PC} est la probabilité qu'un animal contrôlé et en situation d'illégalité passe le contrôle. Au final, P_{PC} présentait une valeur moyenne de 0,46 et un intervalle 5^{ème}-95^{ème} centiles de [0,09 ; 0,77]_{IC90%}.

3.2.3.7. Nombre d'importations et de voyages de chiens et de chats

- Nombre annuel de chiens et chats importés en France

Le nombre de chiens et chats importés en 2019 (17 959 chiens et 7 254 chats) a été obtenu auprès d'I-CAD (Identification des carnivores domestiques), la société mandatée par le Ministère en charge de l'Agriculture pour la gestion de l'identification des carnivores domestiques. Dans ce contexte, une importation est définie comme le nouvel enregistrement d'une puce étrangère dans le fichier français. Pour tenir compte du fait que certains animaux sont importés sans identification (et donc de façon illégale), un facteur d'inflation FI a été défini (voir Annexe 9 pour davantage de détails). L'Annexe 9 présente le détail du nombre d'importations (N_{imp}) par groupe de pays en tenant compte du facteur d'inflation.

- Nombre annuel de voyages de chiens et de chats à l'étranger

L'enquête sur les habitudes des propriétaires de chiens et de chats (voir chapitre 2 de la partie 2) a permis d'obtenir la moyenne μ_{voy} et l'écart-type σ_{voy} du nombre de voyages de chiens et de chats par foyer possédant au moins un chien et/ou au moins un chat. Les valeurs de ces paramètres, issus de l'enquête, sont présentées en Annexe 9 en faisant la distinction entre les chiens et les chats et entre les voyages au sein de l'UE et hors de l'UE. Ensuite, par application du théorème central limite, la distribution du nombre annuel de voyages internationaux $Nvoy$ pour la France entière a pu être obtenue (Vose, 2008) :

$$Nvoy = \text{Normale}(Nf_{oy} \times \mu_{voy}; \sqrt{Nf_{oy}} \times \sigma_{voy})$$

Avec Nf_{oy} le nombre de foyers possédant au moins un chien ou au moins un chat (selon l'espèce considérée), défini comme le produit du nombre de foyers en France métropolitaine ($n = 28\,733\,024$ (INSEE, 2021)) et de la proportion de foyers possédant au moins un chien ou un chat (20,5 % pour les chiens et 30,7 % pour les chats (FACCO, 2018)). Pour les voyages hors de l'UE, la répartition des voyages d'animaux dans chaque groupe de pays était fondée sur des données de tourisme de 2018 (Commission européenne, 2019c) en faisant l'hypothèse que cette répartition était la même que celle des voyages de personnes (avec ou sans animaux). Ensuite, pour chaque groupe de pays, la proportion de voyages d'animaux nécessitant un test sérologique était fondée sur la proportion de la population humaine vivant dans un pays (du groupe considéré) nécessitant un titrage sérologique pour un mouvement de chien ou de chat vers l'UE. L'Annexe 9 présente le détail de ces nombres de voyages par groupe de pays.

3.2.4. Appréciation du risque

3.2.4.1. Probabilité d'importer au moins un animal infecté au cours d'une année

D'après les séquences d'évènements précédemment définies (chapitre 3.2.2 de la partie 2 et Figure 10), la probabilité $RimpTS, i, e, g$ d'occurrence de la branche i de l'arbre de scenarios avec $i \in \{1:12\}$ pour l'espèce e (Chien (cn) ou Chat (ct)) provenant d'un pTS du groupe de pays g (parmi les 23 groupes) a été calculée en multipliant la probabilité de chaque évènement composant la branche considérée (voir l'Annexe 10 pour plus de détails sur le calcul du risque).

La probabilité $RimpST, e, g$ qu'un animal importé de l'espèce e depuis un pTS du groupe de pays g soit infecté a été calculée comme suit :

$$RimpST, e, g = \sum_{i \in \{1:12\}} RimpTS, i, e, g$$

De même, la probabilité $RimpnTS, e, g$ qu'un animal importé de l'espèce e et provenant d'un pnTS du groupe de pays g soit infecté a été calculée comme suit :

$$RimpnTS, e, g = \sum_{i \in \{1:8\}} RimpnTS, i, e, g$$

Avec $RimpnTS, i, e, g$ ($i \in \{1:8\}$) les probabilités d'occurrence de chaque branche de l'arbre de scenarios correspondant (Annexe 7) (voir l'Annexe 10 pour plus de détails sur le calcul du risque).

La probabilité d'importer au moins un animal infecté de l'espèce e depuis le groupe de pays g au cours d'une année a donc été calculée comme suit :

$$Pimp, e, g = 1 - (1 - RimpTS, e, g)^{NimpTS, e, g} \times (1 - RimpnTS, e, g)^{NimpnTS, e, g}$$

Avec $NimpTS, e, g$ et $NimpnTS, e, g$ les nombres annuels d'importations nécessitant un titrage sérologique et ne nécessitant pas de titrage sérologique, respectivement, d'animaux de l'espèce e depuis un groupe de pays g .

Enfin, la probabilité $Pimp$ qu'au moins un animal infecté soit importé en France au cours d'une année a été calculée de la façon suivante :

$$Pimp = 1 - \prod_{g \in \{1:23\}} (1 - Pimp, cn, g) \times (1 - Pimp, ct, g)$$

Pour les voyages de carnivores domestiques, de façon similaire, les probabilités de chaque séquence d'évènements des arbres de scénarios (chapitre 3.2.2 de la partie 2, Figure 11 et Annexe 7) ont tout d'abord été déterminées.

Tout d'abord, les probabilités $RvoyTS, i, e, g$ d'occurrence de chaque branche i avec $i \in \{1:12\}$ pour l'espèce e voyageant dans un pTS du groupe de pays g (voir l'Annexe 10 pour plus de détails sur le calcul du risque) ont été calculées.

La probabilité $RvoyTS, e, g$ qu'un animal de l'espèce e voyageant dans un pTS du groupe g revienne infecté a été calculée comme suit :

$$RvoyTS, e, g = \sum_{i \in \{1:12\}} RvoyTS, i, e, g$$

De façon similaire, la probabilité $RvoynTS, e, g$ qu'un animal de l'espèce e voyageant dans un pnTS du groupe g revienne infecté a été calculée comme suit :

$$RvoynTS, e, c = \sum_{i \in \{1:8\}} RvoynTS, i, e, g$$

Avec $RvoynTS, i, s, c$ ($i \in \{1:8\}$) les probabilités d'occurrence de chaque branche de l'arbre de scenarios correspondant (Annexe 7) (voir l'Annexe 10 pour plus de détails sur le calcul du risque).

La probabilité qu'au moins un animal de l'espèce e revienne infecté d'un voyage dans le groupe de pays g au cours d'une année a ensuite été calculée de la façon suivante :

$$P_{voy, e, g} = 1 - (1 - R_{voyTS, e, g})^{N_{voyTS, e, g}} \times (1 - R_{voynTS, e, g})^{N_{voynTS, e, g}}$$

Avec $N_{voyTS, e, g}$ et $N_{voynTS, e, g}$ les nombres annuels de voyages nécessitant un titrage sérologique et ne nécessitant pas de titrage sérologique, respectivement, d'animaux de l'espèce e vers un groupe de pays g .

Enfin, la probabilité P_{voy} qu'au moins un animal revienne infecté en France après un voyage à l'étranger au cours d'une année a été calculée comme suit :

$$P_{voy} = 1 - \prod_{g \in \{1:23\}} (1 - P_{voy, cn, g}) \times (1 - P_{voy, ct, g})$$

La probabilité de (ré)importer au moins un animal infecté par la rage en France au cours d'une année correspondait donc à :

$$P_{Rage} = 1 - (1 - P_{imp}) \times (1 - P_{voy})$$

Enfin, $DRage = \frac{1}{P_{Rage}}$, correspondait au délai (en nombre d'années) avant l'introduction d'au moins un cas de rage.

3.2.4.2. Nombre d'animaux infectés (ré)importés au cours d'une année

En utilisant les variables définies précédemment, le nombre d'animaux infectés de l'espèce e importés depuis le groupe de pays g au cours d'une année a été défini de la façon suivante :

$$NR_{imp, e, g} = R_{impTS, e, g} \times N_{impTS, e, g} + R_{impnTS, e, g} \times N_{impnTS, e, g}$$

Ensuite, le nombre total d'animaux infectés importés en France au cours d'une année a été défini comme suit :

$$NR_{imp} = \sum_{g \in \{1:23\}} NR_{imp, cn, g} + NR_{imp, ct, g}$$

Le nombre d'animaux de l'espèce e revenant infectés d'un voyage dans le groupe de pays g au cours d'une année a été défini de la façon suivante :

$$NR_{voy, e, g} = R_{voyTS, e, g} \times N_{voyTS, e, g} + R_{voynTS, e, g} \times N_{voynTS, e, g}$$

Ensuite, le nombre total d'animaux infectés revenant de voyage au cours d'une année a été défini de la façon suivante :

$$NR_{voy} = \sum_{g \in \{1:23\}} NR_{voy, cn, g} + NR_{voy, ct, g}$$

Enfin, le nombre total d'animaux infectés par le RABV (ré)importés en France au cours d'une année correspondait à :

$$NRage = NRimp + NRvoy$$

3.2.4.3. Mise en œuvre du modèle d'analyse de risque

Ce modèle d'analyse quantitative du risque a été établi en utilisant le langage R (versions 3.6.1) (R Core Team, 2019) et le logiciel RStudio (RStudio Team, 2015). Le *package* « mc2d » (Pouillot et Delignette-Muller, 2010) a été utilisé pour définir les distributions et réaliser les simulations comprenant à chaque fois 10 000 itérations. La convergence des paramètres de sortie d'intérêt du modèle a été évaluée de façon graphique à l'aide de la fonction « converge » de ce même *package*. Les résultats sont présentés par la suite sous la forme de valeur moyenne, valeur médiane et d'IC90%.

3.2.5. Scénarios alternatifs et analyse de sensibilité

3.2.5.1. Scénarios alternatifs

Afin d'évaluer l'impact sur le risque des pratiques des propriétaires de chiens et de chats, des performances des contrôles aux frontières et des modifications réglementaires, différents scénarios alternatifs ont été testés et sont présentés dans le Tableau 11.

3.2.5.2. Analyse de sensibilité

Pour le modèle de base d'analyse du risque, la corrélation de Spearman a été calculée pour évaluer l'impact de l'incertitude de chaque paramètre d'entrée sur l'incertitude du paramètre de sortie d'intérêt du modèle (*NRage*). La fonction « tornado » du *package* « mc2d » a été utilisée pour réaliser cette analyse de sensibilité (Pouillot et Delignette-Muller, 2010).

Tableau 11. Scénarios alternatifs dans le cadre du modèle d'analyse quantitative du risque d'introduction du virus rabique par les mouvements non commerciaux de carnivores domestiques

Scénario	Catégorie	Modification des paramètres	Justification
Réduction de la PA avant l'importation	Modification réglementaire	1. PA = 60 jours 2. PA = 30 jours 3. PA = 0 jour NB : la PA actuelle est de 90 jours après le test sérologique	Évaluation de l'effet de la PA sur la réduction du risque
Suppression du test sérologique	Modification réglementaire	Suppression des événements liés au test sérologique dans les arbres de scénarios	Évaluation de l'effet du test sérologique sur la réduction du risque
Suppression de la vaccination antirabique	Modification réglementaire	1. Suppression des événements liés à la vaccination dans les arbres de scénarios uniquement pour les mouvements dans l'Union Européenne 2. Suppression des événements liés à la vaccination dans les arbres de scénarios	Évaluation de l'impact de la vaccination sur la réduction du risque
Modification de l'observance des propriétaires pour la vaccination antirabique et le test sérologique de leurs animaux	Pratiques des propriétaires	Réduction de la non-observance pour la vaccination et le test sérologique de 25 %, 50 %, 75 % et 100 %. Puis, réduction de l'observance : 75 %, 50 %, 25 % et 0 % de l'observance de base	Évaluation de l'impact de modification des pratiques des propriétaires
Importations en provenance de GERC ciblant des animaux à risque	Pratiques des propriétaires	Augmentation de l'incidence de la rage dans les GERC : $\times 1,5$; $\times 2$; $\times 5$ et $\times 10$	Évaluation de l'impact des propriétaires ciblant des animaux à risque pour les importations (ex. : animaux errants, jeunes...)
Importations supplémentaires depuis des zones à risque (ex. : Afrique du Nord) d'animaux cachés lors du passage de frontière (fraude)	Pratiques des propriétaires	Importations supplémentaires depuis l'Afrique du Nord ($n = 10$, $n = 100$ et $n = 1\,000$) de chiens cachés (c'est-à-dire sans possibilité de contrôle) lors du passage de la frontière	Évaluation de l'impact de fraudes lors d'importations depuis des zones à risque (événements difficiles à quantifier par le moyen d'enquêtes)
Modification des performances des contrôles aux frontières	Performances des contrôles aux frontières	1. Réduction de la non-observance sur la probabilité de contrôle au passage de frontière de 25 %, 50 %, 75 % et 100 %. Puis, réduction de l'observance : 75 %, 50 %, 25 % et 0 % de l'observance de base 2. Réduction du manque d'efficacité (probabilité d'arrêter un animal contrôlé en situation d'illégalité) des contrôles aux frontières de 25 %, 50 %, 75 % et 100 %. Puis, réduction de l'efficacité : 75 %, 50 %, 25 % et 0 % de l'efficacité de base	Évaluation de l'effet de modifications de la fréquence et de l'efficacité des contrôles aux frontières

PA : période d'attente

GERC : groupe de pays enzootiques de rage canine

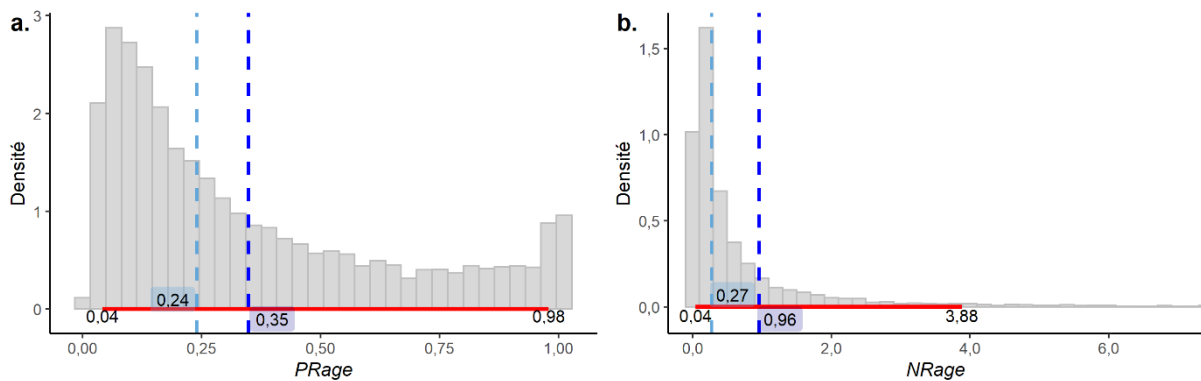
3.3. Résultats

3.3.1. Risque d'introduction

Les résultats de l'appréciation du risque d'introduction sont présentés en Figure 13. Ces résultats indiquaient une probabilité d'introduction du RABV en France par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux prenant une valeur médiane de 0,24 et une moyenne de 0,35 (et l'intervalle 0-1 couvert dans son ensemble par la distribution). En termes de nombre d'animaux infectés (ré)importés par année, cela correspondait à une valeur médiane de 0,27 et une moyenne de 0,96 [0,04 ; 3,88]_{IC90%}. La période entre deux introductions de RABV avait une valeur médiane de 4,18 ans et une moyenne de 7,36 ans [1,02 ; 24,10]_{IC90%}.

Figure 13. Risque d'introduction du virus rabique par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques selon la situation réglementaire actuelle

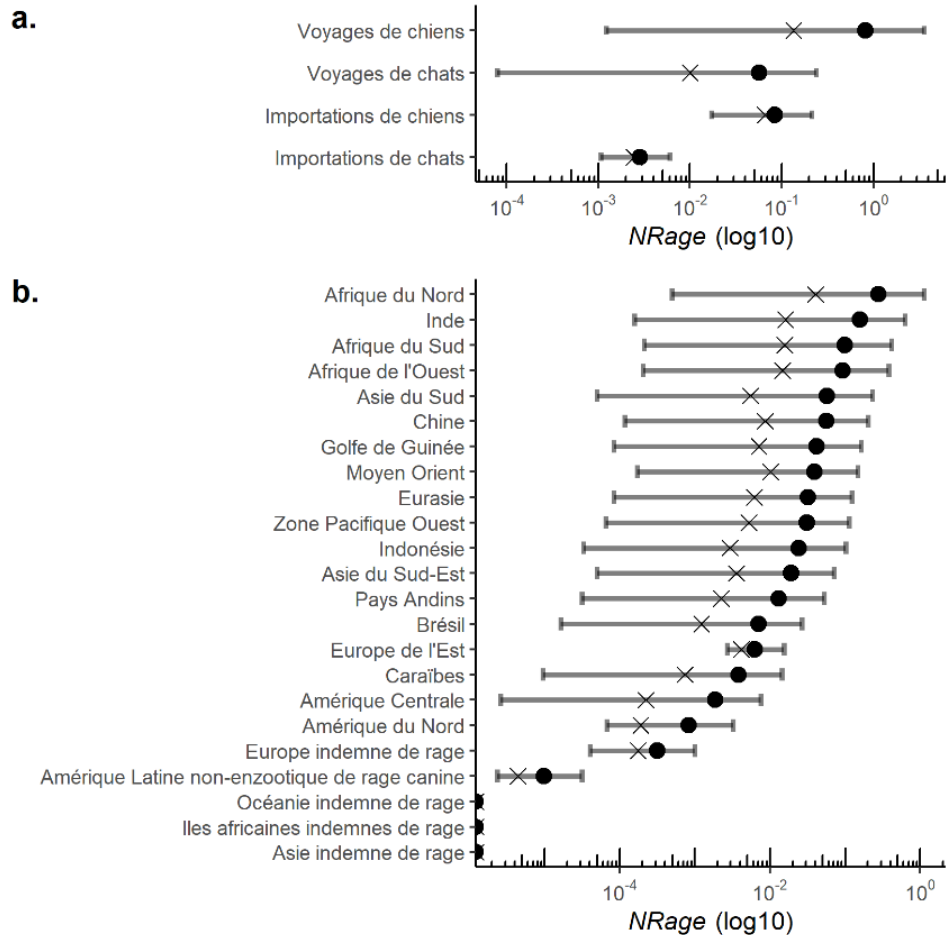
a. Probabilité de (ré)importation d'au moins un animal infecté au cours d'une année. b. Nombre d'animaux infectés (ré)importés au cours d'une année. Les lignes pointillées bleues claires correspondent à la valeur médiane et les lignes pointillées bleues foncées à la valeur moyenne. Les lignes rouges correspondent aux intervalles 5^{ème}-95^{ème} centiles.



La Figure 14 présente des éléments de compréhension concernant la décomposition de ce risque d'introduction et montre que les mouvements de chiens (voyages et importations) y contribuaient le plus. L'Afrique de Nord en premier lieu, mais aussi l'Inde, l'Afrique subsaharienne ou encore l'Asie étaient les pays ou groupes de pays qui contribuaient le plus à ce risque.

Figure 14. Décomposition du risque d'introduction du virus rabique en France selon (a) le type de mouvement de carnivores domestiques et selon (b) le groupe de pays d'origine des animaux (ré)importés

Les croix correspondent aux valeurs médianes, les points aux valeurs moyennes et les barres aux intervalles 5^{ème}-95^{ème} centiles.

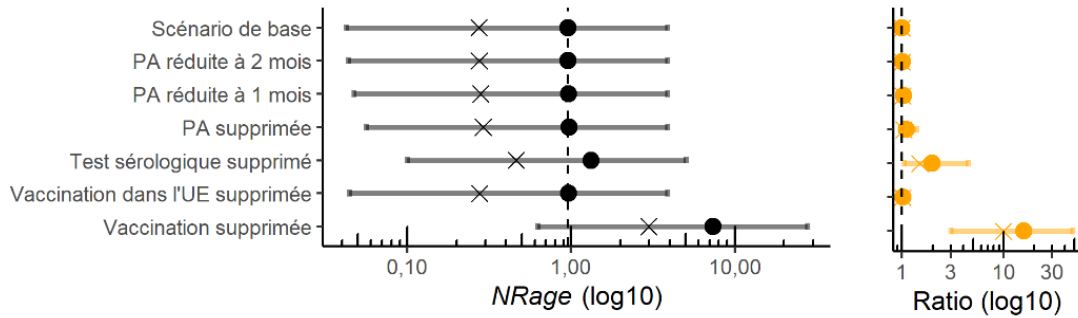


3.3.2. Scénarios alternatifs

Les scénarios alternatifs portant sur des modifications réglementaires sont présentés sur la Figure 15. Seule une suppression totale de la vaccination et, dans une moindre mesure, la suppression du test sérologique, étaient associées à une augmentation du risque d'introduction (nombre moyen de cas importés multiplié par 15,78 en cas de suppression de la vaccination et par 1,98 en cas de suppression du test sérologique).

Figure 15. Impact de changements portant sur la réglementation relative aux mouvements de carnivores domestiques sur le risque d'introduction du virus rabique

Les croix correspondent aux valeurs médianes, les points aux valeurs moyennes et les barres aux intervalles 5^{ème}-95^{ème} centiles. Les ratios correspondent au nombre d'animaux infectés dans le cadre du scénario alternatif divisé par le nombre d'animaux infectés importés dans le cadre du scénario de base. PA : période d'attente.



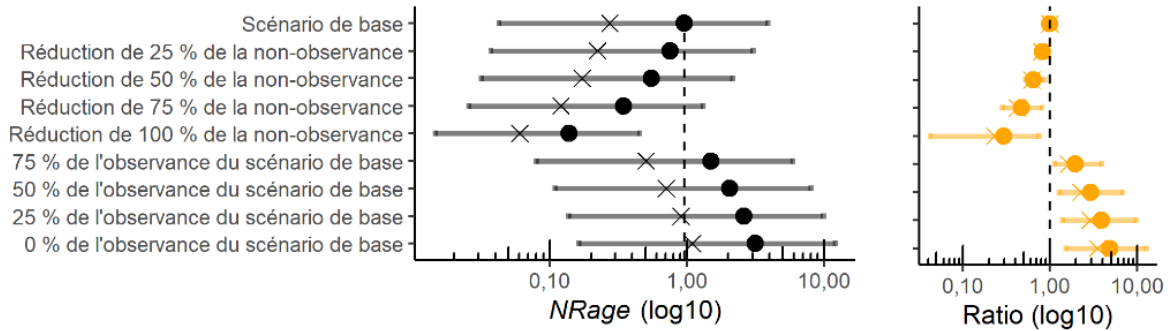
Les changements portant sur les pratiques des propriétaires de chiens et de chats sont présentés sur la Figure 16 et montraient que des variations d'observance de la vaccination antirabique avaient un plus grand impact que des variations de l'observance du test sérologique (ex. : une réduction de 75 % de la non-observance de la vaccination divisait le risque par 2,12 alors qu'une réduction similaire pour le test sérologique divisait seulement le risque par 1,14).

Une observance parfaite de la réglementation relative à la vaccination et au test sérologique de la part des propriétaires était associée à une moyenne de $2,79 \times 10^{-2}$ [$1,60 \times 10^{-2}$; $8,5 \times 10^{-2}$]_{IC90%} introductions du RABV au cours d'une année, correspondant à un ratio de $9,74 \times 10^{-2}$ [$5,96 \times 10^{-2}$; $3,03 \times 10^{-2}$]_{IC90%} lorsque ce nombre était divisé par le nombre d'introductions du RABV dans le scénario de base.

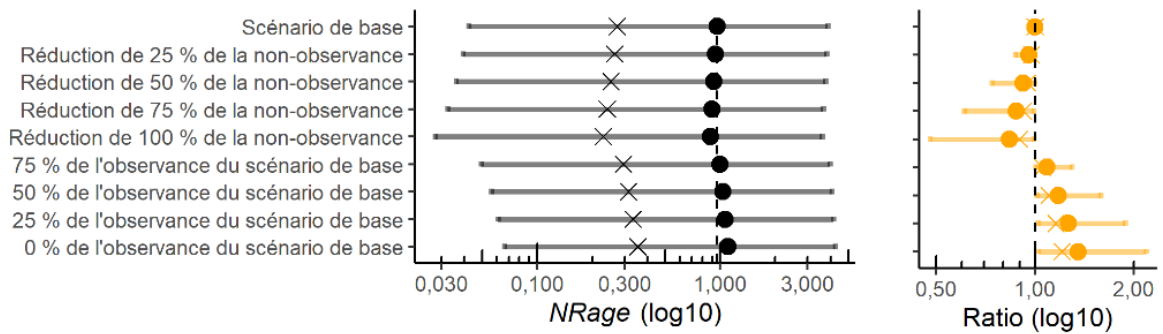
Figure 16. Impact de changements portant sur les pratiques des propriétaires de carnivores domestiques sur le risque d'introduction du virus rabique

Les croix correspondent aux valeurs médianes, les points aux valeurs moyennes et les barres aux intervalles 5^{ème}-95^{ème} centiles. Les ratios correspondent au nombre d'animaux infectés dans le cadre du scénario alternatif divisé par le nombre d'animaux infectés importés dans le cadre du scénario de base. GERC : groupe de pays enzootiques de rage canine.

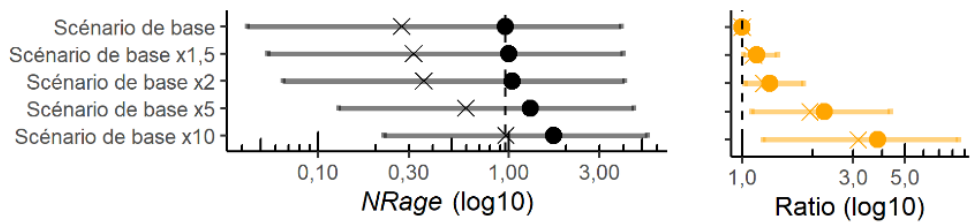
a. Observance de la vaccination



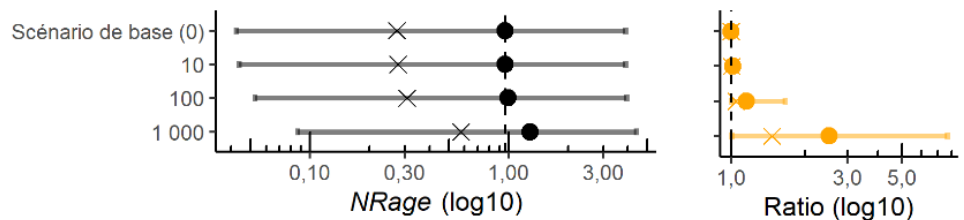
b. Observance du test sérologique



c. Incidence de la rage chez les animaux importés depuis des GERC



d. Nombre d'importations cachées de chiens depuis l'Afrique du Nord



Une augmentation de l'incidence de la rage dans la population des animaux importés depuis les GERC, qui a été modélisée pour étudier l'impact de propriétaires ciblant des animaux à haut risque dans ces pays (ex. : recueil de jeunes animaux trouvés errants sur un lieu de vacances), avait un impact limité sur le risque d'introduction (une augmentation très

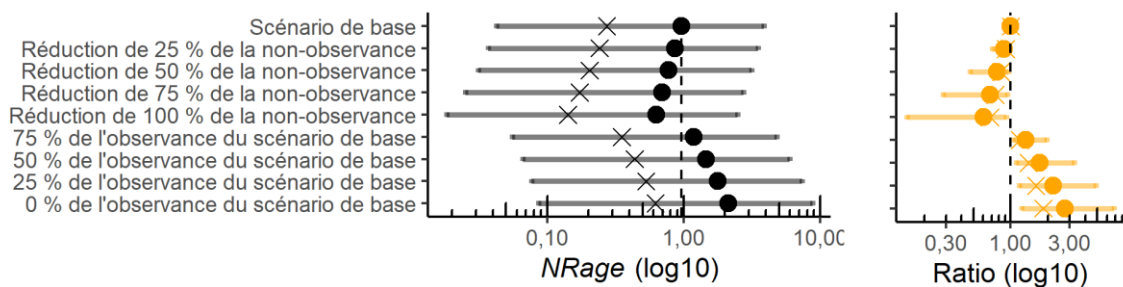
importante de l'incidence étant nécessaire pour observer un impact significatif). De même, un nombre important de chiens importés de façon cachée depuis l'Afrique du Nord était nécessaire pour observer une augmentation significative du risque.

La Figure 17 présente les résultats des scénarios alternatifs portant sur des changements lors des contrôles aux frontières par les services d'État. Une amélioration de l'efficacité des contrôles (probabilité d'identifier un animal en situation d'illégalité et de l'arrêter à la frontière) avait un impact plus important en termes de réduction du risque qu'une augmentation de la fréquence des contrôles. Une réduction de la fréquence ou de l'efficacité de ces contrôles conduisait à une augmentation similaire du risque.

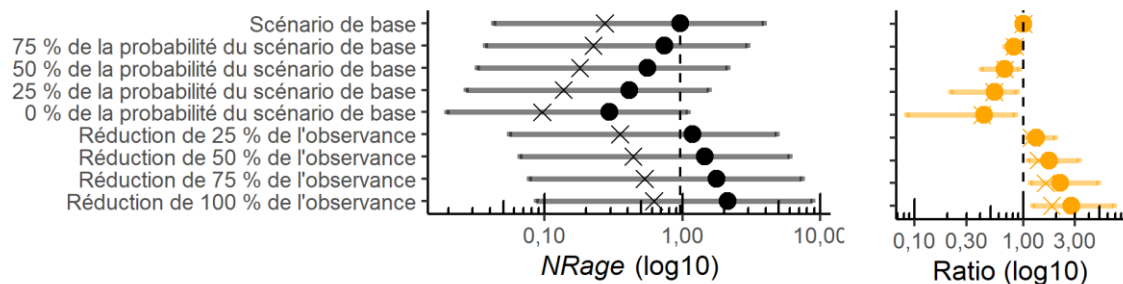
Figure 17. Impact de changements portant sur la fréquence et l'efficacité des contrôles aux frontières de carnivores domestiques sur le risque d'introduction du virus rabique

Les croix correspondent aux valeurs médianes, les points aux valeurs moyennes et les barres aux intervalles 5^{ème}-95^{ème} centiles. Les ratios correspondent au nombre d'animaux infectés dans le cadre du scénario alternatif divisé par le nombre d'animaux infectés importés dans le cadre du scénario de base.

a. Proportion de mouvements d'animaux contrôlés (fréquence)



b. Probabilité pour un animal en situation d'illégalité d'entrer en France (efficacité)

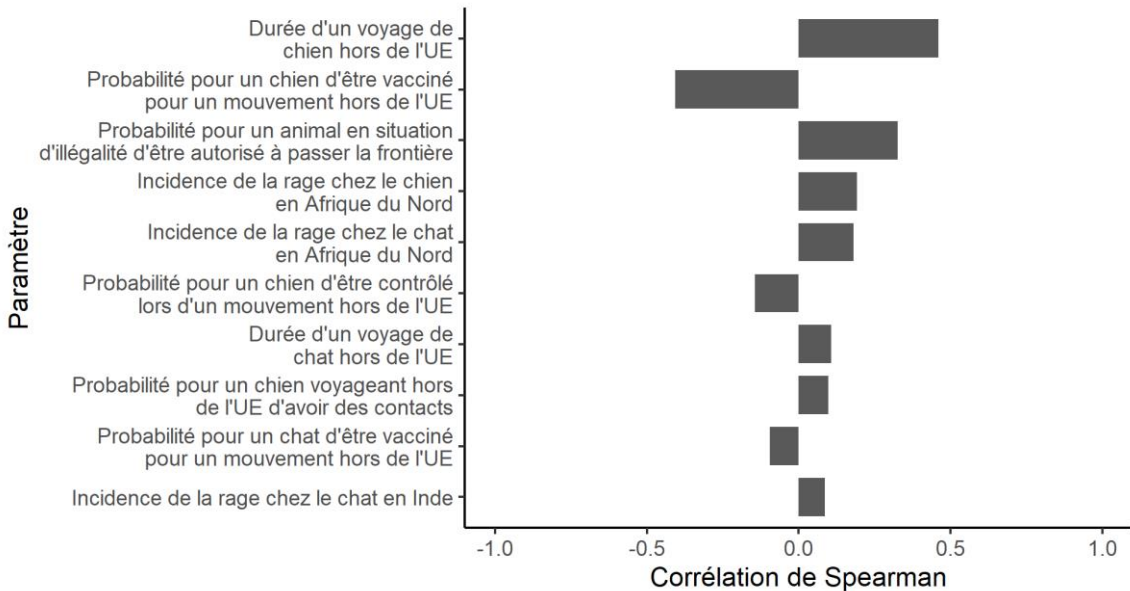


3.3.3. Analyse de sensibilité

Les résultats de l'analyse de sensibilité fondée sur la corrélation de Spearman sont présentés sur la Figure 18. Les 10 paramètres d'entrée du modèle dont l'incertitude influençait le plus l'incertitude du paramètre de sortie d'intérêt ($NRage$) sont présentés. Il s'agissait de la durée des voyages hors de l'UE, de l'observance de la vaccination lors de mouvements hors de l'UE, de l'incidence de la rage dans certains GERC (Afrique du Nord, Inde), de l'efficacité des contrôles aux frontières (et de leur fréquence dans une moindre mesure) et de la probabilité pour un chien d'avoir des contacts avec d'autres carnivores domestiques lors d'un voyage à l'étranger.

Figure 18. Analyse de sensibilité fondée sur la corrélation de Spearman pour le modèle d'analyse du risque d'introduction du virus rabique par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques

Seuls les 10 paramètres d'entrée du modèle dont l'incertitude influençait le plus l'incertitude du paramètre de sortie d'intérêt (nombre d'animaux infectés (ré)importés au cours d'une année - NRage) sont présentés. UE : Union Européenne.



3.4. Discussion

Une analyse quantitative du risque d'introduction du RABV en zone indemne par les mouvements non commerciaux de carnivores domestiques a été développée. Il s'agit de la première pour le cas français et de la première qui intègre ce niveau de diversité de types de mouvements (chiens et chats, importations et voyages) et de zones de provenance (monde entier).

En dépit des informations précieuses sur le risque rabique pour la gestion de ce dernier, ce travail présente des limites. Un certain niveau de complexité a été inclus dans le modèle d'analyse quantitative du risque (distinction entre les chiens et les chats, entre 23 groupes de pays avec prise en compte de la réglementation s'y appliquant...). Ce type de modèle reste néanmoins une simplification de la réalité et ne peut ainsi pas prendre en compte l'ensemble des voies qui peuvent aboutir à l'introduction du RABV (mais seulement les plus simples et les principales). De même, l'hypothèse simplificatrice d'un niveau homogène d'incidence de la rage animale au sein d'un groupe de pays a également été posée alors que, très certainement, une hétérogénéité locale est présente. Les paramètres d'observance des mesures réglementaires par les propriétaires de carnivores domestiques, issus de données d'enquête (chapitre 2 de la partie 2) dont les observations ont été post-stratifiées afin de limiter l'impact du biais d'échantillonnage, reposaient sur un échantillon de faible taille ; les voyages, notamment hors de l'UE, étant des événements rares. Ce nombre limité d'observations était

parfois associé à un niveau d'incertitude élevé sur ces paramètres d'entrée du modèle, affectant le niveau d'incertitude des paramètres de sortie (comme mis en avant par l'analyse de sensibilité fondée sur la corrélation de Spearman). De plus, il convient de noter que ces paramètres portant sur le niveau d'observance des propriétaires étaient issus d'une enquête portant uniquement sur des voyages de chiens et chats mais ont également été utilisés pour paramétrer des voies relatives aux importations dans le modèle. Cette extrapolation a été réalisée avec l'hypothèse que ces deux types de mouvements étaient gérés par des particuliers avec un processus de décision similaire et aboutissant donc à une fréquence similaire de non-observance de la réglementation. Du fait de l'absence de données sur l'efficacité des contrôles aux frontières, des dires d'experts ont été recueillis. Cependant, des avis parfois divergents concernant la probabilité d'identification et d'interception d'un animal en situation d'illégalité lors d'un contrôle ont été émis. Dans ce contexte, plutôt qu'une méthode mathématique, une méthode d'agrégation comportementale des avis d'experts aurait pu être utilisée afin d'aboutir à un consensus (ex. : méthode Delphi) (Clemen et Winkler, 1999) mais n'a pas été réalisée ici du fait d'une disponibilité limitée des experts interrogés. Il convient également de noter que ce modèle n'incluait pas les mouvements commerciaux de carnivores domestiques alors qu'ils pourraient, en théorie, contribuer au risque rabique. Cette analyse quantitative du risque a été restreinte aux mouvements non commerciaux car toutes les introductions du RABV observées étaient liées à ce type de mouvements, indiquant que les mouvements commerciaux sont très probablement associés à un risque plus faible, voire totalement négligeable. Si ces derniers avaient été inclus, les voies d'entrées du virus et le paramétrage auraient nécessairement été différents (ex. : observance des mesures réglementaires probablement plus élevées, ces mouvements étant le fait de professionnels ; probabilité de contrôle des mouvements plus élevée car passage obligatoire par un poste d'inspection frontalier...).

Au travers des résultats obtenus, il a pu être montré que le risque d'introduction du RABV en France ne pouvait pas être négligé et qu'il prenait même une valeur élevée (Afssa, 2008) (valeur médiane de 0,24 pour la probabilité d'observer au moins une introduction au cours d'une année). Le nombre d'introductions prédit par le modèle développé (médiane de 0,27 et moyenne de 0,96 animaux infectés introduits) était en accord avec le nombre de cas d'introductions du RABV observés ces 20 dernières années, puisque 12 introductions par l'intermédiaire de carnivores domestiques ont été observées (Bruyère-Masson *et al.*, 2001 ; Cliquet, 2002 ; Servas *et al.*, 2005 ; Ministère en charge de l'agriculture, 2008a ; French and Belgian multidisciplinary investigation teams, 2008 ; Mailles *et al.*, 2011 ; Johnson *et al.*, 2011 ; Anonyme, 2013 ; Hamelin *et al.*, 2016 ; Cliquet et Wasniewski, 2018 ; Trouillet, 2020), ce qui correspond à environ 0,6 introduction par an. Ces ordres de grandeur étaient similaires à ce qui a pu être obtenu par un autre modèle d'analyse du risque qui évaluait la probabilité d'introduction du RABV en UE depuis le Maroc (appartenant à l'Afrique du Nord, région qui contribuait le plus au risque dans notre modèle) par les mouvements de chiens et qui indiquait une probabilité d'observer au moins une introduction par an de 0,21 (Napp *et al.*, 2010). Les

autres analyses du risque qui incluaient des mouvements de chiens voire de chats depuis le monde entier décrivaient des niveaux de risque bien plus faibles. Ces études ont cependant été réalisées pour des pays insulaires : le Royaume-Uni (Goddard *et al.*, 2012) et le Japon (Kwan *et al.*, 2017), pour lesquels il est probablement plus facile de contrôler les flux entrants et sortants de carnivores domestiques en comparaison à des pays comme la France où des voies d'entrées routières, plus sujettes à des mouvements d'animaux en situation d'illégalité, sont possibles. Cependant, les résultats de ces analyses du risque doivent être comparés avec précaution, notamment du fait de l'observance des propriétaires d'animaux qui n'a pas été évaluée de la même façon, voire non évaluée (et reposant alors sur des hypothèses). Les nombres de mouvements de carnivores domestiques ainsi que les exigences réglementaires (ex. : deux injections vaccinales antirabiques requises par le Japon) pouvaient également être très différents. Les résultats du modèle présenté ici montraient que le risque d'introduction était principalement lié aux chiens, ce qui est en accord avec les 11 importations de chiens infectés (sur 12 introductions) observées depuis 2001 (Bruyère-Masson *et al.*, 2001 ; Cliquet, 2002 ; Servas *et al.*, 2005 ; Ministère en charge de l'agriculture, 2008a ; French and Belgian multidisciplinary investigation teams, 2008 ; Mailles *et al.*, 2011 ; Johnson *et al.*, 2011 ; Hamelin *et al.*, 2016 ; Trouillet, 2020). Les chats, qui voyagent également avec les humains, ne doivent cependant pas être négligés car ils peuvent contribuer à l'introduction du RABV en France, comme illustré par les résultats obtenus mais aussi par l'observation d'un événement de ce type en France en 2013, qui a d'ailleurs contribué à exposer un nombre important de personnes et d'animaux (sans décès associé du fait d'une prise en charge adaptée) (Anonyme, 2013). Le fait que, d'après les résultats, les voyages de chiens (en comparaison aux importations de chiens) contribuaient le plus au risque n'est pas en accord avec les observations des cas d'introductions du RABV de ces 20 dernières années qui étaient majoritairement liés à des importations. Cependant, l'incertitude sur le risque associé aux voyages était particulièrement élevée (comme illustré par les IC90%), sous l'influence de paramètres d'entrée en lien avec les voyages pour lesquels l'incertitude était également élevée (voir la discussion ci-dessus et l'analyse de sensibilité présentée sur la Figure 18). De plus, il est important de noter que le modèle proposé ici se fondait sur des données actuelles alors que les cas observés sont des éléments historiques intervenus dans un contexte potentiellement différent ; ce qui pourrait également expliquer la discordance observée.

L'étude de scénarios alternatifs a permis d'apporter des éléments quantitatifs concernant la gestion du risque d'introduction du RABV. Dans ce cadre, il a été confirmé que la vaccination antirabique des carnivores domestiques lors de mouvements transfrontaliers était un outil de prévention efficace. L'utilisation de tests sérologiques pour attester de l'efficacité de la vaccination présentait quant à elle un intérêt (réduction du risque) plus modéré. Cependant, la vaccination antirabique pour les mouvements en lien avec l'UE, une zone de faible risque rabique au sein de laquelle la rage reste présente en 2022 uniquement en Pologne et en Roumanie (Robardet *et al.*, 2019 ; Lojkić *et al.*, 2021), pourrait être considérée comme non nécessaire puisque sa suppression dans le modèle avait un impact négligeable sur

le risque. La réglementation européenne prévoit d'ailleurs la possibilité de déroger à la vaccination antirabique en cas d'accord bilatéral entre deux pays de l'UE (Commission européenne, 2013a), mais la France ne possède aucun accord de ce type. La période d'attente faisant suite au test sérologique pour les importations de carnivores domestiques depuis des pTS afin de s'assurer que les anticorps présents sont d'origine vaccinale et non infectieuse, apparaissait avoir un effet négligeable sur la réduction du risque, ce qui pourrait être en faveur de l'arrêt de cette mesure. Une opinion similaire concernant l'intérêt de la période d'attente avant importation dans le cadre des mouvements internationaux avait été formulée récemment (Smith *et al.*, 2021) et les résultats présentés ici fournissent des éléments quantitatifs renforçant cette position.

De plus, il est possible que la simplification des mesures réglementaires relatives aux mouvements des carnivores domestiques puisse améliorer l'acceptabilité de ces dernières, faciliter la communication à leur sujet et ainsi en favoriser l'observance. Les résultats illustrent d'ailleurs le fait que l'amélioration de l'observance de la vaccination en premier lieu mais aussi vis-à-vis du test sérologique était un moyen efficace de réduire le risque. Dans ce contexte, les vétérinaires sont donc des acteurs clés pour la communication auprès des propriétaires de chiens et de chats au sujet, notamment, de l'obligation de la vaccination antirabique lors des mouvements internationaux, ceci afin d'en améliorer l'observance. La sélection pour importation d'animaux à risque d'infection par le RABV (c'est-à-dire avec une incidence de la rage plus élevée au sein de la population considérée, comme par exemple des animaux jeunes trouvés errants et recueillis) et les importations frauduleuses pouvaient contribuer à augmenter le risque d'introduction dans une certaine mesure, bien que ces phénomènes dussent intervenir à des fréquences élevées pour observer un tel effet. De nouveau, par une communication appropriée, les vétérinaires mais également l'administration en charge de la santé animale (le Ministère en charge de l'agriculture) peuvent contribuer à réduire ce risque (ex. : campagne d'informations « Gare à la rage ») en prévenant ces comportements à risque. Pour les contrôles de mouvements internationaux de carnivores domestiques aux frontières par les services d'État, les dires d'experts et les données de l'enquête illustraient une performance (capacité pour ces services d'État d'identifier les mouvements de chiens et chats illégaux et de les stopper) et une fréquence non optimales. D'après les résultats obtenus, une amélioration de la capacité du personnel en charge des contrôles à identifier et prendre en charge de façon appropriée les mouvements illégaux contribuerait à réduire le risque d'introduction du RABV davantage qu'une augmentation, seule, de la fréquence de ces contrôles. Ainsi, un renforcement de la formation et des connaissances de ces personnels (ex. : *"Better training for safer food"* à l'initiative de la Commission européenne pour former les personnels des autorités compétentes des pays membres (Commission européenne, s. d.)) plutôt que d'augmenter le nombre de personnels affectés à cette tâche (pour augmenter la fréquence des contrôles) pourrait donc être une première étape pour améliorer ce point critique des contrôles aux frontières, et ce, à moindre frais. Une étude (Goddard *et al.*, 2012) a montré que la quarantaine était une mesure efficace pour prévenir l'introduction du RABV par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques. Cette option n'a pas été étudiée dans le cadre de ce travail car elle n'est

actuellement plus envisageable du fait de considérations en termes de bien-être animal et économiques (pour les propriétaires), menant à une faible acceptabilité.

L'analyse quantitative du risque, reposant sur des arbres de scénarios et une modélisation stochastique, a permis de montrer que la probabilité d'introduction du RABV en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de chiens et chats pouvait être considérée comme élevée avec une valeur médiane de 0,24 (correspondant à une introduction tous les 4,2 ans). Les mouvements de chiens, en comparaison aux mouvements de chats, contribuaient le plus au risque et les pays d'Afrique du Nord, d'Asie et d'Afrique sub-saharienne étaient les sources principales d'animaux infectés. La vaccination antirabique était un élément de prévention du risque efficace dans le modèle développé alors que le test sérologique (pour attester de l'efficacité de la vaccination) avait un effet plus modéré. La période d'attente post-test sérologique pour les importations avait, quant à elle, un effet tout à fait négligeable sur la réduction du risque. Dans ce contexte, maintenir voire augmenter le niveau d'observance des propriétaires d'animaux vis-à-vis de la vaccination dans le cadre des mouvements internationaux est crucial. Le renforcement de la formation des personnels en charge des contrôles aux frontières, afin de mieux identifier les animaux en situation d'illégalité, pourrait aussi être un élément intéressant pour réduire le risque, et ce, avec un coût modéré en comparaison avec une simple augmentation du nombre de personnels et donc du nombre de contrôles aux frontières. Ces résultats mettent en avant l'importance de se diriger vers un meilleur contrôle des mouvements de chiens et de chats, de renforcer la communication auprès des propriétaires des carnivores domestiques au sujet des problèmes sanitaires posés par les mouvements internationaux d'animaux et la nécessité de la bonne application des mesures réglementaires en place pour la prévention de ce type de risque.

Ce modèle a permis d'apprécier la probabilité d'entrée du RABV en France métropolitaine mais ne présage pas de l'exposition des populations de carnivores domestiques autochtones voire humaines à ce virus (contacts avec l'animal introduisant le virus voire transmissions secondaires), qui semble d'ailleurs pouvoir être très variable (voir chapitre 2.3.3.2 de la partie 1). L'exposition de ces populations, c'est-à-dire le potentiel de diffusion du RABV en France, a fait l'objet d'une étude dédiée (notamment par des travaux de modélisation) et est présentée dans le chapitre suivant.

4. Potentiel de diffusion de la rage des carnivores domestiques en France métropolitaine et mesures de gestion associées

4.1. Quantification de la transmission du virus rabique au sein de populations de chiens en cas d'introduction en France métropolitaine

4.1.1. Contexte et objectifs de l'étude

Des évènements d'introductions du virus rabique (RABV) en France métropolitaine, en lien avec les chiens et les chats, ont été observés de façon récurrente ces dernières années (12 introductions entre 2001 et 2020). L'approche par modélisation développée dans le chapitre précédent semble par ailleurs confirmer ces observations, car il a été montré que la probabilité d'introduction du virus rabique (RABV) en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques était élevée. Afin d'apprécier totalement le risque associé à ce danger, il convient désormais d'étudier l'exposition des populations (animales et humaines) sur le territoire français en cas d'introduction de ce virus. Or, les introductions précédentes de RABV sur le territoire ont eu des conséquences différentes en termes d'exposition des populations locales (chapitre 2.3.2 de la partie 1) avec certaines introductions donnant lieu à des évènements qui se sont apparentés à de réelles crises sanitaires (nombreuses personnes et animaux exposés devant être pris en charge de façon appropriée) alors que d'autres d'introductions ont été associées à un nombre relativement limité d'expositions à l'animal infecté. Il est néanmoins important de noter que seule une introduction, ayant eu lieu en 2008, a engendré des évènements de transmissions secondaires du RABV entre chiens (Ministère en charge de l'agriculture, 2008a). Tous les autres évènements d'introduction se sont limités à l'infection du cas animal importé et aucune infection humaine n'a été à déplorer.

Plusieurs éléments sont à prendre en compte afin de comprendre les conséquences des introductions du RABV en termes d'exposition des populations humaines et animales. Tout d'abord, les réseaux de contacts de carnivores domestiques (fréquences des contacts et nombre d'individus différents avec lesquels un animal donné a des contacts) ont une influence importante sur le potentiel de diffusion du RABV au sein de ces populations (Westgarth *et al.*, 2009 ; Brookes *et al.*, 2018 ; Laager *et al.*, 2018 ; Wilson-Aggarwal *et al.*, 2019 ; Warembourg *et al.*, 2021 ; Kittisiam *et al.*, 2021). De même, la façon dont les personnes interagissent avec les carnivores domestiques influence très certainement la probabilité de transmission du RABV à l'Homme. Il est également important de prendre en compte les mesures de gestion qui peuvent être mises en place pour limiter cette diffusion du RABV. Ces mesures peuvent consister à réduire les contacts entre individus ou à l'élimination des animaux reconnus infectés voire contaminés. Il peut également s'agir de l'administration de prophylaxies post-exposition (PPE) chez l'Homme, afin de prévenir le développement d'une infection en cas d'exposition, ou de rappels de vaccination antirabique chez l'animal exposé, pour les mêmes raisons (chapitre 2.4.2 de la partie 1). Ces mesures contribuent très probablement à prévenir les expositions ou les infections en cas d'exposition, et expliquent certainement en partie le faible nombre de cas secondaires suite à une importation d'un animal infecté. Toutefois, analyser de façon quantitative la probabilité d'exposition des populations françaises animales et humaines reste difficile en se fondant uniquement sur ces cas observés, du fait du faible nombre de données. Il n'est par ailleurs pas possible de déterminer l'efficacité des mesures de gestion en place, du fait d'absence de situation pouvant servir de base de comparaison (sans de telles mesures). Pour pallier ces limites il est possible d'adopter une approche par modélisation, comme cela a été réalisé dans certaines zones indemnes, telles que le Japon (Kadowaki *et al.*, 2018) et l'Australie (Sparkes *et al.*, 2015 ; Dürr et Ward, 2015 ; Brookes *et al.*, 2019 ; Hudson *et al.*, 2019a).

Cette approche par simulations permet ainsi d'obtenir des données en grand nombre et ce, selon différents scénarios, ce qui permet également d'étudier diverses mesures de gestion.

L'objectif de ce chapitre était donc de modéliser la transmission du RABV au sein de populations de chiens de France métropolitaine, à partir de données d'enquête sur les contacts entre chiens. Un second objectif était, au travers du modèle développé, d'évaluer l'efficacité des mesures de gestion visant à limiter la diffusion du RABV au sein des populations de chiens en France.

4.1.2. Matériel et méthodes

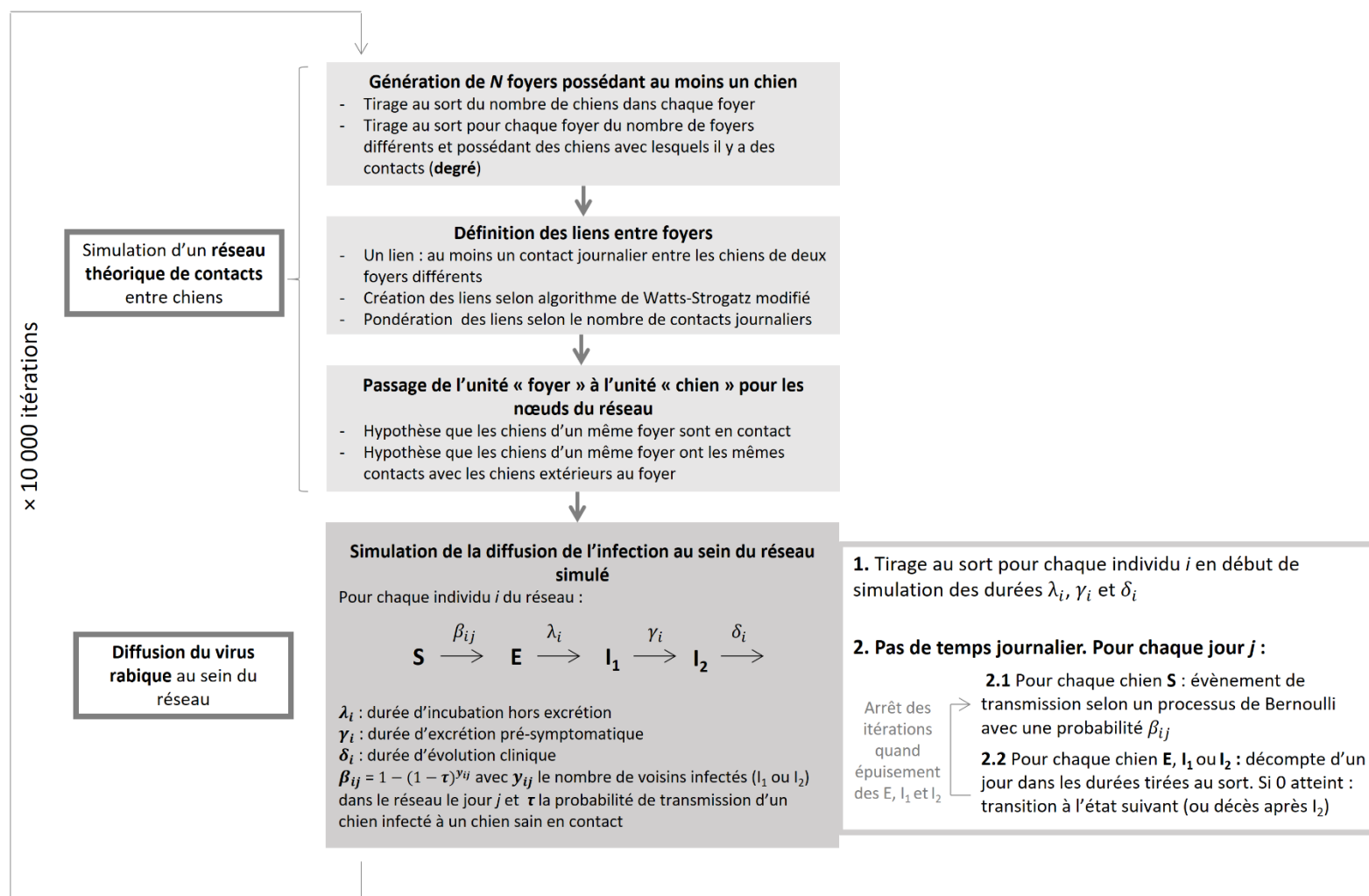
4.1.2.1. Présentation du modèle

Un modèle stochastique, individu-centré et fondé sur des réseaux de contacts entre chiens, a été développé pour simuler la transmission du RABV en France métropolitaine. Un modèle individu centré a été retenu afin de pouvoir incorporer une hétérogénéité interindividuelle, notamment en termes de nombre de contacts mais aussi en termes d'histoire naturelle de la maladie (pour la durée d'incubation de la rage qui présente une grande variabilité, par exemple) (Figure 19).

Le processus débutait par la définition d'un réseau théorique de contacts entre chiens. Un nombre arbitraire de N foyers (« nœuds » initiaux du réseau) possédant au moins un chien a été généré. Le nombre de chiens en leurs seins et le nombre d'autres foyers possédant des chiens avec lesquels le foyer considéré avait des contacts (correspondant au « degré » du nœud) ont été tirés au sort dans des distributions appropriées, présentées ci-après. Par la suite, les foyers ont été connectés entre eux (création de « liens » entre les nœuds), de façon à correspondre aux degrés tirés au sort, selon un algorithme de Watts-Strogatz modifié comme décrit par Brookes *et al.* (Watts et Strogatz, 1998 ; Brookes *et al.*, 2019). Le choix s'est porté sur un tel algorithme car il permettait de générer des réseaux ayant des propriétés « petit monde », caractérisés par des chemins entre les nœuds assez courts et avec un niveau *clustering* (regroupement des nœuds) tendant à être élevé. Bien que théoriques, ces réseaux ont tendance à avoir des propriétés similaires à des réseaux biologiques (Watts et Strogatz, 1998). Par la suite, pour les nœuds du réseau, un passage de l'unité « foyer » à l'unité « chien » a été réalisé en faisant l'hypothèse que les chiens d'un même foyer étaient systématiquement en contact et que les chiens d'un même foyer avaient des contacts identiques avec les chiens extérieurs au foyer. Cette dernière étape permettait d'obtenir un réseau pour lequel les nœuds correspondent à des chiens, avec présence d'un lien entre deux nœuds lorsque les deux chiens considérés ont des contacts.

Figure 19. Présentation du modèle de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français

S : individus susceptibles et non infectés ; *E* : individus en période d'incubation et hors période d'excrétion présymptomatique ; *I*₁ : individus en incubation et en période d'excrétion présymptomatique ; *I*₂ : individus en phase clinique et excréteurs.



Une fois le réseau théorique défini, la diffusion du RABV au sein de ce dernier a été simulée selon un pas de temps journalier et suivant, pour chaque chien, un processus SEI₁I₂ (S : individus susceptibles et non infectés ; E : individus en période d'incubation et hors période d'excrétion présymptomatique ; I₁ : individus en incubation et en période d'excrétion présymptomatique ; I₂ : individus en phase clinique et excréteurs). Dans le cadre de ce modèle, l'infection aboutissait systématiquement à la mort de l'animal après le stade I₂. Le passage de l'état S à E pour un chien i était gouverné par la probabilité suivante, recalculée pour chaque pas de temps (jour j) :

$$\beta_{ij} = 1 - (1 - \tau)^{y_{ij}}$$

Avec y_{ij} le nombre de voisins de i infectieux (I₁ ou I₂) dans le réseau et τ la probabilité de transmission lors d'un contact avec un individu infectieux, définie comme suit :

$$\tau = P(\text{contamination} \mid \text{contact}) \times P(\text{infection} \mid \text{contamination})$$

Par la suite, le passage aux états successifs : de E vers I₁, de I₁ vers I₂ et de I₂ à la mort étaient déterminés par, respectivement, la durée d'incubation hors période d'excrétion présymptomatique (λ_i), la durée de la période d'excrétion présymptomatique (γ_i) et la durée d'évolution clinique (δ_i), tirées au sort dans des distributions appropriées (chapitre 4.1.2.2 de la partie 2) en début d'itération pour chaque chien i du réseau.

Le processus de transmission du RABV décrit débutait par l'introduction dans le réseau d'un animal en incubation de rage et se terminait lorsque plus aucun animal E, I₁ ou I₂ n'était présent. Pour chaque itération (c'est-à-dire la simulation d'un réseau puis de la diffusion du RABV au sein de ce réseau) le nombre d'infections, la durée de circulation du virus au sein de la population, la proportion de transmissions en phase présymptomatique de l'infection (*versus* en phase symptomatique) et la proportion de transmissions extra-foyers (*versus* intra-foyers) étaient stockés pour ensuite être analysés.

4.1.2.2. Paramétrage du modèle

- Paramètres relatifs au réseau de contacts entre chiens :

Ces paramètres reposaient à la fois sur des hypothèses et sur les données (post-stratifiées) de l'enquête présentées dans le chapitre 2 de la partie 2. La majorité de ces données d'enquêtes étaient stratifiées selon la densité de population humaine de la zone de vie du chien (selon la classification INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques) (INSEE, 2019)). Cette stratification a été réalisée du fait de l'observation de fréquences de contacts entre chiens différentes selon la densité de population humaine de la zone considérée (chapitre 2.3.3 de la partie 2). Ces paramètres et leurs valeurs sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12. Paramètres relatifs aux réseaux de contacts pour le modèle de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens

Paramètre	Définition	Valeur	Source / Référence
N	Nombre de foyers possédant au moins un chien dans le réseau	100	Hypothèse
C_f	Nombre de chiens par foyer	- Densité élevée : Lognormale(0,25 ; 0,45) - Densité intermédiaire : Lognormale(0,26 ; 0,43) - Densité faible ou très faible : Lognormale(0,39 ; 0,49)	Enquête
P_c	Proportion de foyers possédant des chiens ayant des contacts avec des chiens extérieurs	- Densité élevée : Beta(388,55+1 ; 115,85+1) - Densité intermédiaire : Beta(310,38+1 ; 116,32+1) - Densité faible ou très faible : Beta(159,08+1 ; 100,43+1)	Enquête
D	Degré : nombre de chiens différents en contact sur une journée avec le chien considéré, pour les foyers ayant des contacts extérieurs uniquement	- Densité élevée : Lognormale(0,19 ; 1,27) - Densité intermédiaire : Lognormale(-0,70 ; 1,14) - Densité faible ou très faible : Lognormale(-0,96 ; 1,13)	Enquête
ρ	Probabilité de recablage dans l'algorithme de génération du réseau de Watts-Strogatz	De façon à obtenir une moyenne des longueurs des chemins les plus courts similaire à celle d'un réseau aléatoire tout en conservant une valeur de <i>clustering*</i> la plus élevée possible	Brookes <i>et al.</i> , 2019

L' « enquête » mentionnée correspond au chapitre 2 de la partie 2. Les densités mentionnées correspondent aux densités de population humaine de la zone de vie du chien (INSEE, 2019).

** Voir le Tableau A12.1 (Annexe 12) pour la définition du coefficient de clustering.*

La détermination du paramètre ρ (probabilité de recablage dans l'algorithme de génération du réseau de Watts-Strogatz), afin de répondre à la définition présentée dans le Tableau 12, a nécessité la réalisation de simulations de réseaux (1 000 réseaux pour chaque type de densité de population humaine de la zone considérée) pour évaluer la moyenne des longueurs des chemins les plus courts du réseau pour chaque valeur de cette probabilité (comprise entre 0 et 1 et selon un pas de 0,1).

- Paramètres relatifs à la transmission du RABV entre chiens :

Les paramètres de transmission du RABV reposaient à la fois sur des données de la littérature, des hypothèses et quelques éléments de l'enquête mentionnée ci-dessus. Les paramètres et leurs valeurs sont présentés dans le Tableau 13. Il est à noter que le paramètre de transmission prenait une valeur dépendante de l'état dans lequel se trouve le chien infecté (I_1 versus I_2) et du type de contact (intra-foyer versus extra-foyer), avec une hypothèse de réduction des contacts extra-foyers et donc une réduction de la probabilité de transmission du RABV lors de la phase clinique (en comparaison à la phase d'excrétion présymptomatique) pour des liens extra-foyers. En effet, il est probable que des chiens malades et avec des signes neurologiques réalisent moins de sorties hors du domicile. Au contraire, une hypothèse d'augmentation de

la probabilité de transmission en phase clinique pour les liens intra-foyers a été formulée, en raison de l'augmentation possible de l'agressivité du chien infecté (forme « furieuse de rage » qui semble concerner 20 à 50 % des chiens infectés (Brookes *et al.*, 2019)) et du fait que ces chiens sont en contact permanent (même en l'absence de forme « furieuse », il est possible que des contacts rapprochés favorisent la transmission).

Tableau 13. Paramètres relatifs à la transmission du virus rabique pour le modèle de diffusion de la rage au sein de populations de chiens français

Paramètre	Définition	Valeur	Source / Référence
P_{conta}	P(contamination contact)	- Pré-clinique (I1) et extra-foyer ($P_{conta_{pc,ext}}$)* : $P_{mors} \times \underline{aFP}_{mors}$	Données de l'enquête pour le nombre de morsures entre chiens uniquement et hypothèses (paramètres soulignés)
		- Pré-clinique (I1) et intra-foyer ($P_{conta_{pc,int}}$) : Uniforme(0,01 ; 0,3)	
P_{inf}	P(infection contamination)	- Clinique (I2) et extra-foyer ($P_{conta_{c,ext}}$) : $P_{conta_{pc,ext}} \times \underline{dFP}_{conta_{c,ext}}$	Hampson <i>et al.</i> , 2009
		- Clinique (I2) et intra-foyer ($P_{conta_{c,int}}$)* : $P_{conta_{pc,int}} \times \underline{aFP}_{conta_{c,int}}$	
Avec :			
P_{mors} = Gamma(0,11 ; 0,24) / (365 × 5) (probabilité de morsure sur cinq ans issue de l'enquête, transformée en probabilité journalière) \underline{aFP}_{mors} = Uniforme(1 ; 500) (facteur multiplicatif de la probabilité de morsure pour tenir compte du fait que des morsures ou des contacts contaminant passent inaperçus) $\underline{dFP}_{conta_{c,ext}}$ = PERT(0 ; 0,5 ; 1) (facteur multiplicatif pour réduire la probabilité de contamination extra-foyer lors de la phase clinique, voir texte) $\underline{aFP}_{conta_{c,int}}$ = PERT(1 ; 2 ; 3) (facteur multiplicatif pour augmenter la probabilité de contamination intra-foyer lors de la phase clinique, voir texte)			
$\lambda + \gamma$	Durée d'incubation (λ : durée d'incubation hors excrétion présymptomatique)	Lognormale(3,21 ; 0,89)	Voir chapitre 3.2.3.5 de la partie 2 pour le détail sur ce paramètre
γ	Durée d'excrétion présymptomatique	Lognormale(0,55 ; 0,68)	Données de Vaughn <i>et al.</i> , (1963) ; Vaughn <i>et al.</i> , (1965) et Fekadu <i>et al.</i> , (1982) utilisées pour l'ajustement d'une distribution par estimation du maximum de vraisemblance
δ	Durée d'évolution clinique	Gamma(Uniforme(2,49 ; 3,56) ; Uniforme(0,81 ; 1,19))	Hampson <i>et al.</i> , 2009

* : bornée entre 0 et 1 pour correspondre à une probabilité

4.1.2.3. Scénarios alternatifs incluant des mesures de gestion

À partir du modèle de base défini ci-dessus, qui ne comprenait aucune mesure de gestion lors de survenue de cas de rage au sein des populations canines simulées, des modifications ont été réalisées afin de modéliser différentes stratégies de gestion (associées à des références réglementaires, ou non) visant à réduire la diffusion du RABV au sein des populations de chiens. Les mesures de gestion étudiées sont présentées dans le Tableau 14.

Tableau 14. Mesures de gestion étudiées et paramétrage associé dans le cadre de la modélisation de la diffusion du virus rabique dans les populations de chiens en France

Modalité de gestion	Modification du modèle	Paramètres associés	Justification / Références
Vaccination préventive	Ajout d'un niveau de couverture vaccinale antirabique de base au sein de la population de chiens	- Proportions de couverture vaccinale étudiées : 25 %, 50 % et 75 % - Efficacité de la vaccination (pour la prévention des événements de transmission) : 0,92 [0,84 ; 0,99] _{ICD90%} (distribution postérieure d'un modèle bayésien hiérarchique, voir chapitre 3.2.3.4 de la partie 2)	Une certaine proportion de chiens est vaccinée en France en routine, ce qui constitue une couverture vaccinale de base (voir données d'enquête)
Réduction des contacts au sein de la population	Réduction de la probabilité de contacts (et donc de transmission) pour tous les chiens de la population	Pourcentage de réduction de la probabilité de contacts entre chiens : Uniforme(0,5 ; 1)	Mesure réglementaire : mise en place d'un zonage (zone de restriction) dans la/les commune(s) où l'animal infecté a circulé (chapitre 2.4.2.3 de la partie 1) avec limitation des mouvements de chiens (tenus en laisse, muselière, notamment si non vaccinés ou vaccination non à jour)
Gestion des animaux contaminés	Euthanasie des animaux contaminés non vaccinés, si une suspicion (puis une confirmation) de rage est posée chez le chien à l'origine de l'infection	- Probabilité de suspecter la rage face à des signes cliniques évocateurs : Uniforme(0,5 ; 0,8) - Probabilité d'identification, dans le cadre de l'enquête épidémiologique, d'un chien contaminé par un chien reconnu infecté (extérieur au foyer) : PERT(0,7 ; 0,9 ; 1)	Mesure réglementaire : euthanasie des chiens contaminés non vaccinés (chapitre 2.4.2.3 de la partie 1)

ICD90% : intervalle de crédibilité à 90 %

4.1.2.4. Analyse de sensibilité

Afin d'étudier l'influence des paramètres d'entrée du modèle sur la variance des paramètres de sortie, une analyse de sensibilité se fondant sur des indices de Sobol et utilisant la méthode Saltelli (Saltelli *et al.*, 1999) a été réalisée. Les valeurs des paramètres d'entrée étudiés dans le cadre de cette analyse de sensibilité, avec un champ des valeurs possibles en général plus large

que le paramétrage initial, sont présentées en Annexe 11. L'influence de la stochasticité (phénomènes aléatoires) en comparaison à l'incertitude et/ou variabilité des paramètres (illustrées par leurs distributions précédemment définies) a été étudiée en incluant la valeur de la *seed* (point de départ du générateur de nombres pseudo-aléatoire) de chaque itération comme paramètre d'entrée étudié. Les indices de Sobol de premier ordre (sans prise en compte des phénomènes d'interactions entre paramètres) et totaux (avec prise en compte des interactions entre paramètres) ont été étudiés. Pour cette analyse de sensibilité, une taille d'échantillon $n = 1\ 000$ a été utilisée (correspondant à $p \times n$ simulations, où $p = 15$ était le nombre de paramètres d'entrée étudiés).

4.1.2.5. Mise en œuvre du modèle et analyses

Le modèle présenté ci-dessus a été développé en utilisant le langage R avec le logiciel R et RStudio (RStudio Team, 2015 ; R Core Team, 2019). Le langage C++ a également été utilisé à l'aide du package « Rcpp » pour certains éléments du modèle afin de réduire la durée des simulations (Eddelbuettel et Francois, 2011). Pour chaque simulation, 10 000 itérations ont été réalisées et la convergence du modèle a été évaluée de façon graphique en vérifiant la stabilité de la moyenne, médiane et intervalle 5^{ème} – 95^{ème} centiles pour ce nombre d'itérations. Pour le paramétrage des réseaux, le package « igraph » (Csardi et Nepusz, 2006) a été utilisé et pour l'analyse de sensibilité, la fonction « fast99 » du package « sensitivity » (Iooss *et al.*, 2021).

4.1.3. Résultats

4.1.3.1. Présentation des réseaux simulés

La simulation de réseaux de contacts entre chiens nécessitait, comme présenté ci-dessus, la détermination d'une probabilité de recablage pour l'algorithme Watts-Strogatz modifié, de façon à obtenir une moyenne de longueur de chemin le plus court similaire à celle d'un réseau aléatoire tout en conservant un *clustering* le plus élevé possible (Tableau 12). Les résultats des simulations de réseaux et du calcul de moyennes de longueurs de chemins les plus courts selon différentes valeurs de la probabilité de recablage ρ sont présentés en Annexe 12. Il a été observé que cette probabilité avait très peu d'influence sur la moyenne des longueurs des chemins les plus courts du réseau, et c'est pourquoi il a été choisi de la sélectionner aléatoirement entre 0 et 1 pour chaque itération lors des simulations des réseaux de contacts.

Un exemple de représentation de réseau simulé pour chaque type de zone, selon le niveau de densité de population humaine, est présenté sur la Figure 20 et davantage d'éléments quantitatifs sont fournis en Annexe 12. Plus la densité de population humaine de la zone diminuait, plus le réseau était fragmenté (nombre de composantes plus élevé) et plus le coefficient de *clustering* (qui quantifie la tendance au regroupement des nœuds du réseau) augmentait. La moyenne des longueurs des chemins les plus courts (moyenne du nombre de liens à parcourir pour rejoindre deux nœuds du réseau), la centralisation de degré (qui quantifie l'hétérogénéité du réseau en termes de centralité des différents individus, correspondant à leur importance dans le réseau en lien avec leur degré), le degré moyen (nombre moyen de liens par nœud du réseau) et la densité du réseau (nombre observé de liens

divisé par le nombre maximum de liens envisageable) diminuaient lorsque la densité de population humaine de la zone diminuait.

Figure 20. Réseaux de contacts simulés entre chiens domestiques

Chaque point du réseau représente un chien (« nœud ») et la couleur de ces points correspond au foyer d'appartenance. La présence d'un lien entre deux nœuds indique l'existence d'au moins un contact journalier entre ces deux chiens. Les liens gris correspondent aux liens extra-foyers et les liens noirs aux liens intra-foyers.



4.1.3.2. Diffusion du virus rabique au sein des populations de chien français

- Sans mesure de gestion

Au terme des 10 000 itérations pour chaque simulation, la convergence a été obtenue comme illustré en Annexe 12. En l'absence de mesure de gestion, l'introduction d'un chien infecté au sein d'une population de chiens français aboutissait dans la majorité des cas à un nombre limité d'infections (Figure 21 et Tableau 15), et ce, peu importe la densité de population humaine de la zone. Les nombres moyens d'infections avec leurs IC90% étaient de 2,5 [1 ; 7]_{IC90%} en zone à densité de population humaine élevée ; 1,6 [1 ; 4]_{IC90%} en zone à densité de population humaine intermédiaire et 1,8 [1 ; 5]_{IC90%} en zone à densité de population humaine faible ou très faible. En effet, la majorité des cas d'introductions du virus n'aboutissait à aucun événement de transmission secondaire (Tableau 15). Il convient tout de même de noter que des événements « extrêmes » pouvaient, dans de rares cas, intervenir (3,7 % ; 0,2 % et 0,2 % d'introductions aboutissant à au moins 10 événements de transmissions secondaires pour les zones à densité de population humaine élevée, intermédiaire et faible ou très faible, respectivement). Les durées des événements faisant suite à l'introduction du RABV dans des populations de chiens français sont également présentées sur la Figure 21 et avaient pour moyenne et IC90% : 73 jours [11 ; 233]_{IC90%} ; 59 jours [10 ; 168]_{IC90%} et 66 jours [11 ; 185]_{IC90%} pour les zones à densité de population humaine élevée, intermédiaire et faible ou très faible, respectivement.

Figure 21. Nombre d’infections et durée des évènements simulés de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français en l’absence de mesure de gestion

Les boîtes représentent les intervalles interquartiles avec la valeur médiane (ligne dans la boîte). Les barres s’étendent entre maximum(\min ; $Q1 - 1,5 \times (Q3 - Q1)$) et minimum(\max ; $Q3 + 1,5 \times (Q3 - Q1)$), où \min correspond à la valeur minimale, \max à la valeur maximale, $Q1$ et $Q3$ aux 1^{er} et 3^{ème} quartiles, respectivement. Les points représentent les valeurs extrêmes hors des limites définies précédemment.

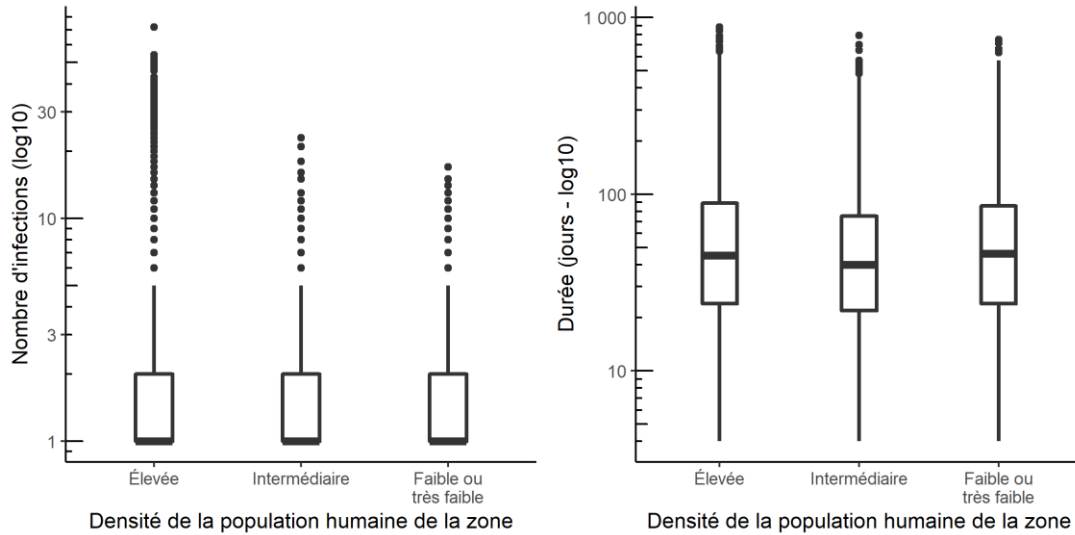


Tableau 15. Caractéristiques des simulations de la diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français sans mesure de gestion

Densité de population humaine de la zone	Pourcentage d'introductions avec ≥ 1 transmission(s)	Pourcentage d'introductions avec ≥ 10 transmissions	Pourcentage de transmissions extra-foyers [IC90%]	Pourcentage de transmissions présymptomatiques [IC90%]
Élevée	39,2 %	3,7 %	34,4 % [0 ; 100]	39,9 % [0 ; 100]
Intermédiaire	33,4 %	0,2%	18,4 % [0 ; 100]	38,4 % [0 ; 100]
Faible ou très faible	41,9 %	0,2%	10,9 % [0 ; 75]	35,3 % [0 ; 100]

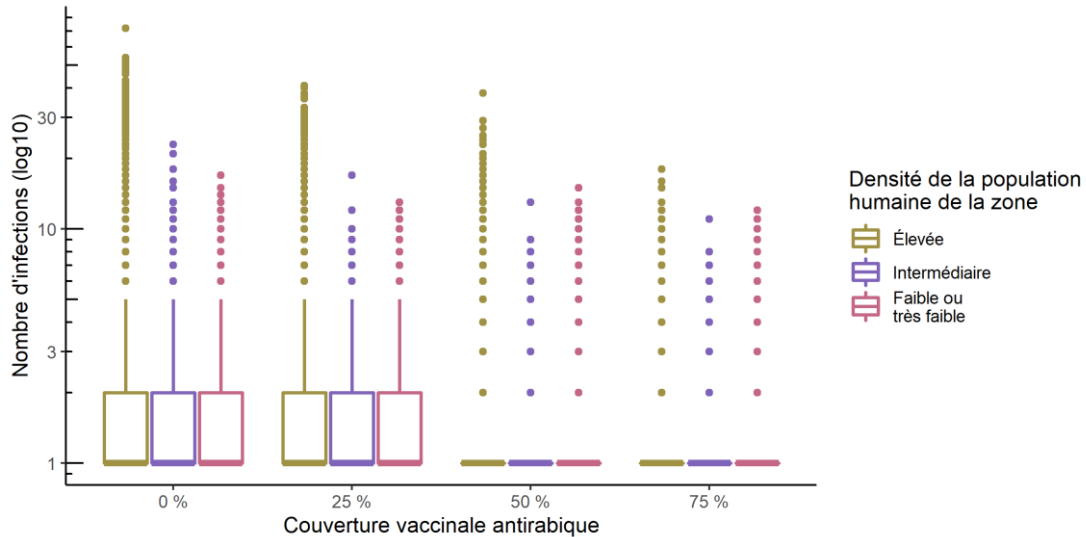
IC90% : intervalle 5^{ème} – 95^{ème} centiles.

- Scénarios alternatifs avec mesures de gestion

L’ajout d’un niveau de couverture vaccinale antirabique préexistante dans la population de chiens contribuait à faire diminuer la fréquence des évènements extrêmes mentionnés ci-dessus (et ce, d’autant plus que le niveau de couverture vaccinale était élevé), comme illustré sur la Figure 22.

Figure 22. Nombre d'infections au cours des événements simulés de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français selon le niveau de couverture vaccinale antirabique

Les boîtes représentent les intervalles interquartiles avec la valeur médiane (ligne dans la boîte). Les barres s'étendent entre maximum(\min ; $Q1 - 1,5 \times (Q3 - Q1)$) et minimum(\max ; $Q3 + 1,5 \times (Q3 - Q1)$), où \min correspond à la valeur minimale, \max à la valeur maximale, $Q1$ et $Q3$ aux 1^{er} et 3^{ème} quartiles, respectivement. Les points représentent les valeurs extrêmes hors des limites définies précédemment.

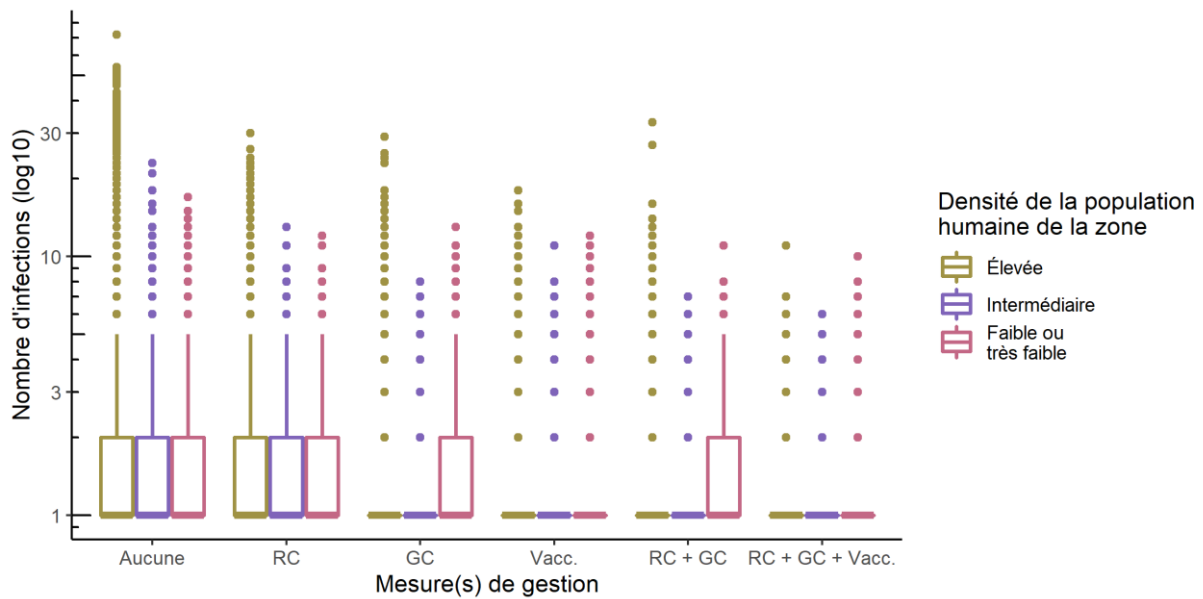


L'ajout de mesures de gestion préconisées par la réglementation au modèle développé contribuait également à faire diminuer la fréquence des événements de transmission secondaire suite à des introductions du RABV au sein de populations de chiens français, comme cela est présenté sur la Figure 23. La gestion des chiens contaminés semblait avoir un intérêt supérieur mais relativement similaire à la réduction des contacts (incluse dans les mesures de zonage), lorsque prises seules (ex. : pour les zones à densité de population humaine élevée, un nombre moyen d'infections de 1,5 [1 ; 3]_{IC90%} et 1,8 [1 ; 4]_{IC90%} avec la gestion des chiens contaminés et la réduction des contacts, respectivement). La combinaison de ces deux mesures de gestion n'avait qu'un intérêt supplémentaire limité en termes de réduction de la fréquence des événements de transmission secondaire (ex. : pour les zones à densité de population humaine élevée, le nombre moyen d'infections était de 1,4 [1 ; 3]_{IC90%}). L'ajout d'un niveau de couverture vaccinale de 75 % (similaire à celle actuellement observée en France) à ces deux stratégies de gestion contribuait à réduire davantage le nombre d'événements de transmissions secondaires (ex. : pour les zones à densité de population humaine élevée, le nombre moyen d'infections modélisé était de 1,1 [1 ; 2]_{IC90%}).

Figure 23. Nombre d'infections au cours des événements simulés de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français selon différentes mesures de gestion

RC : réduction des contacts entre chiens (dans le cadre de la mise en place d'une zone de restriction) ; GC : gestion des animaux contaminés (euthanasie des chiens contaminés non vaccinés) ; Vacc. : vaccination antirabique préventive avec une couverture de 75 % de la population de chiens.

Les boîtes représentent les intervalles interquartiles avec la valeur médiane (ligne dans la boîte). Les barres s'étendent entre maximum(\min ; $Q1 - 1,5 \times (Q3 - Q1)$) et minimum(\max ; $Q3 + 1,5 \times (Q3 - Q1)$), où \min correspond à la valeur minimale, \max à la valeur maximale, Q1 et Q3 aux 1^{er} et 3^{ème} quartiles, respectivement. Les points représentent les valeurs extrêmes hors des limites définies précédemment.



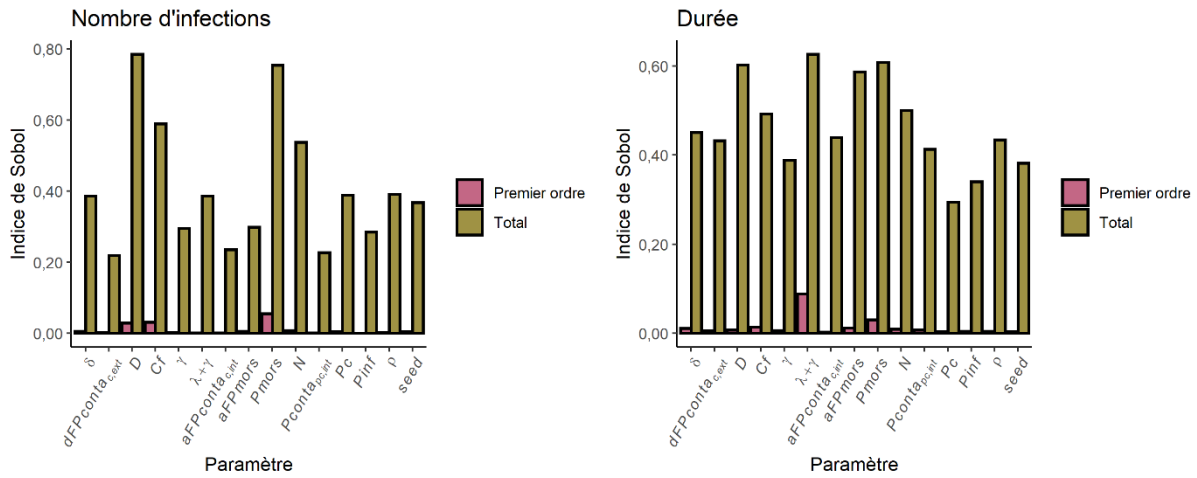
Davantage de détails sur les résultats des simulations en présence de mesures de gestion sont présentés en Annexe 12.

4.1.3.3. Analyse de sensibilité

Les résultats de l'analyse de sensibilité FAST, permettant d'étudier l'influence des paramètres d'entrée sur la variance des deux paramètres de sorties d'intérêt (nombres d'infections et durée des événements de diffusion), avec les valeurs des indices de Sobol de premier ordre et totaux, sont présentés sur la Figure 24. Les indices de Sobol totaux étaient bien plus élevés que ceux de premier ordre, indiquant que, dans ce contexte, les interactions entre paramètres avaient une forte influence. Pour le nombre d'infections, à la fois pour les indices de premier ordre et totaux, le degré (D), le nombre de chiens par foyer (C_f), la probabilité de morsure (P_{mors}) et la taille de la population (N) influençaient fortement le nombre d'infections (indices de Sobol totaux $> 0,6$). Pour les autres paramètres, même en cas d'indices de premier ordre faibles, les indices totaux tendaient à être élevés ($> 0,2$). Pour la durée des événements, les indices de Sobol totaux tendaient à être plus élevés avec une influence importante de tous les paramètres. Seule la durée d'incubation ($\lambda + \gamma$) et, dans une moindre mesure la probabilité de morsure (P_{mors}), ressortaient pour ce qui est des indices de Sobol de premier ordre.

Figure 24. Résultats de l'analyse de sensibilité FAST du modèle de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français

Pour la définition des paramètres, se référer au matériel et méthodes ci-dessus.



4.1.4. Discussion

Un modèle de diffusion du RABV au sein de populations de chiens français, individu-centré et fondé sur des réseaux de contacts, a été développé. Cette approche par modélisation a permis de fournir des informations quantitatives sur le potentiel de diffusion du RABV en cas d'introduction de ce dernier dans une population indemne de chiens français mais également d'évaluer l'intérêt de mesures de gestion destinées à limiter l'impact de tels événements.

Le modèle proposé se fondait sur des réseaux de contacts théoriques simulés (par opposition à des réseaux « empiriques »). En effet, la structure de ces réseaux n'est pas directement issue de données de terrain comme cela a pu être réalisé dans d'autres contextes (Westgarth *et al.*, 2009 ; Brookes *et al.*, 2018 ; Laager *et al.*, 2018 ; Wilson-Aggarwal *et al.*, 2019 ; Warembourg *et al.*, 2021 ; Kittisiam *et al.*, 2021), notamment à la faveur de l'utilisation de colliers équipés d'un système GPS (*Global Positioning System*). Dans ce travail, les réseaux reposaient plutôt sur un algorithme de Watts-Strogatz modifié (Watts et Strogatz, 1998 ; Brookes *et al.*, 2019), utilisé pour obtenir des réseaux théoriques à partir de données d'enquête sur la fréquence des contacts entre chiens. Ainsi, bien que l'algorithme de simulation des réseaux ait été choisi car il tendait à reproduire des réseaux avec des propriétés biologiques, il n'est pas possible de vérifier à ce stade, du fait de l'absence de ce type de données pour la France, s'ils ont une structure similaire aux réseaux de contacts entre chiens pouvant être observés sur le terrain. Il est à noter que le paramétrage du modèle, notamment pour les événements relatifs à la transmission du RABV entre chiens, reposait en partie sur des hypothèses (probabilité de survenue d'un événement contaminant lors d'un contact intra- ou extra-foyer lors de la phase pré-clinique de l'infection, facteur d'inflation de la probabilité de transmission lors de la phase clinique de la maladie pour les contacts intra-foyers, facteur de réduction de la probabilité de transmission lors de la phase clinique de la maladie pour les contacts extra-foyers). Du fait de l'absence de données de terrain sur la circulation du RABV au sein de ces populations, la détermination des valeurs pour ces paramètres reste en effet très

compliquée. L'utilisation de valeurs de paramètres issus de travaux en zone d'enzootie rabique n'était également pas envisageable du fait de caractéristiques de populations de chiens très différentes. En zone d'enzootie, la majorité des chiens, même avec présence de propriétaires, ont la possibilité de divaguer (Warembourg *et al.*, 2021), ce qui n'est pas le cas en France. Une autre approche, utilisée au Japon et fondée sur des données historiques pour estimer des paramètres de transmission (Kurosawa *et al.*, 2017 ; Kadowaki *et al.*, 2018), aurait pu être envisagée ici. L'utilisation de données historiques fait cependant l'hypothèse que les caractéristiques des populations canines n'ont pas évolué depuis l'époque où la rage était enzootique dans ce pays ; hypothèse difficilement soutenable pour le cas de la France puisque, dans le cadre de la lutte contre la rage, des gros efforts de gestion des populations de chiens ont été effectués (comme présenté dans le chapitre 2.2.2 de la partie 1). L'analyse de sensibilité a néanmoins permis de montrer que les paramètres de transmission en question n'étaient pas les plus influents sur les paramètres de sortie du modèle. Toujours concernant la transmission du RABV au sein des réseaux de chiens, les données d'enquête sur les contacts entre chiens ont permis d'obtenir un nombre de contacts journaliers. Dans le modèle, il a alors été fait l'hypothèse que les chiens rencontraient chaque jour des chiens identiques, alors qu'il est probable en réalité qu'au moins une partie de ces chiens (dans une proportion inconnue) soit différente. Ce phénomène aurait pour conséquence d'augmenter le degré moyen du réseau mais avec une probabilité de contact journalier entre deux chiens plus faible. Ce type de paramétrage relatif aux réseaux et ses conséquences sur la diffusion du virus rabique pourrait être exploré, notamment à la faveur de données supplémentaires et plus détaillées sur les interactions entre chiens en France.

Pour ce qui est des mesures de gestion, les principales mesures préconisées par la réglementation ont pu être étudiées mais il convient de noter que l'impact du zonage (zone de restriction) ne pouvait pas être totalement approché par l'intermédiaire de ce type de modèle puisque ce dernier n'était pas spatialisé. Ainsi, les mesures de réduction des contacts ont été arbitrairement appliquées à l'ensemble des chiens de la population, faisant de ce fait l'hypothèse qu'ils étaient tous inclus dans la zone de restriction mise en place en cas de déclaration d'un cas de rage. Pour la gestion des chiens contaminés (entrés en contact avec un chien reconnu comme étant infecté), l'effet de l'euthanasie des animaux non vaccinés a été étudié, mais l'impact de la revaccination des chiens déjà vaccinés (comme proposé par la réglementation) n'a pas été modélisé. Cependant, il est probable que cette modalité supplémentaire ait un impact négligeable, la vaccination étant efficace dans la très grande majorité des cas, y compris en l'absence d'un rappel supplémentaire (Cliquet *et al.*, 2003).

Les résultats obtenus par l'intermédiaire du modèle développé montrent qu'en l'absence de mesures de gestion, une diffusion importante du RABV au sein de populations de chiens serait tout à fait exceptionnelle avec plus de la moitié des introductions du RABV n'aboutissant à aucun événement de transmission secondaire. Dans tous les cas d'introductions simulées, y compris sans mesure de gestion, l'infection ne persistait pas dans le temps au sein des populations de chiens français. Des événements de diffusion plus importants pouvaient tout de même être observés (avec parfois plusieurs dizaines de chiens infectés) et ce, surtout dans des zones à densité de population humaine élevée, c'est-à-dire

dans des environnements urbains où les chiens entrent davantage en contact, probablement en raison de la faible fréquence des jardins privés et donc de la nécessité pour les propriétaires de chiens et leurs animaux d'utiliser l'espace public de manière partagée. Il est intéressant de noter que la majorité des événements de transmission intervenaient entre chiens d'un même foyer, alors que les transmissions extra-foyers étaient moins fréquentes. De même, bien que non majoritaires, les transmissions présymptomatiques étaient fréquentes ($\approx 40\%$ des cas), indiquant que la gestion des animaux contaminés (discutée ci-après) est essentielle pour prévenir la diffusion du RABV par des chiens non directement identifiables comme étant infectés sur la base de signes cliniques.

Ces observations sont très certainement théoriques car il est hautement improbable que, dans le contexte actuel, aucune mesure de gestion ne soit mise en place. À ce titre, l'enquête (chapitre 2.3.1 de la partie 2) a montré qu'une couverture vaccinale antirabique à un niveau d'environ 75 % était présente au sein de la population canine française, et il apparaît que cette dernière, d'après les résultats obtenus, contribuait à limiter la fréquence des événements de diffusion extrêmes mentionnés plus haut. Il est à noter qu'il ne s'agit pas d'une obligation réglementaire, car seuls les chiens réalisant des voyages hors de la France et les chiens catégorisés doivent être vaccinés contre la rage en France. Les mesures réglementaires liées à la mise en place d'une zone de restriction et celles liées à la gestion des animaux contaminés prises séparément contribuaient essentiellement à limiter la fréquence des événements extrêmes de diffusion suite à une introduction. Néanmoins, l'effet additif de ces mesures semblait limité. Ainsi, les mesures de zonage, particulièrement contraignantes et ce, pour une durée de six mois suite à la mise en évidence d'un seul cas, pourraient être reconsidérées et la gestion pourrait se limiter à la prise en charge ciblée des animaux exposés à un animal enragé dans le cadre d'une enquête épidémiologique. Enfin, la prise en compte de toutes les mesures de prévention de la diffusion citées, correspondant en fait à la situation actuelle, aboutissait au scénario avec la fréquence la plus faible d'événements de diffusion du RABV. Cette observation est en accord avec les cas d'introduction du RABV observés depuis 2001, puisque seul un (parmi les 11 introductions de chiens infectés) a abouti, en 2008, à des événements de transmissions secondaires au nombre de deux. Cette comparaison avec les données observées doit cependant rester prudente car la bonne sensibilité du dispositif de surveillance événementiel français des cas de rage est probablement imparfaite (signifiant que des cas n'ont pas été détectés).

La comparaison avec les résultats de modèles de diffusion du RABV dans des populations canines d'autres zones indemnes reste délicate. En effet, les populations canines et leur gestion peuvent être très différentes d'une zone à l'autre. Par exemple, en Australie, les modèles développés, à savoir un modèle compartimental (Sparkes *et al.*, 2016) et un modèle spatialisé individu-centré (Dürr et Ward, 2015) (réutilisé par Hudson *et al.* (2019a ; 2019b) pour étudier des paramétrages alternatifs et d'autres mesures de gestion), se sont intéressés à des populations de chiens qui ont la possibilité de divaguer. Dans ce type de contexte, le nombre de chiens infectés suite à une introduction du RABV était plus important (à l'exception d'une population de chiens en zone péri-urbaine caractérisée par des faibles taux de contacts (Sparkes *et al.*, 2016)), mais l'infection ne semblait pas en mesure de devenir enzootique. La

vaccination dans la population de chiens, en réaction à la mise en évidence de l'infection, semblait alors la mesure de gestion la plus pertinente en comparaison à des mesures d'abattage ou de restriction aux mouvements. Un modèle a aussi été développé pour le cas du Japon (Kadowaki *et al.*, 2018), qui présente une population canine plus comparable à la France (moindre importance des chiens ayant la possibilité de divaguer). Dans ce contexte, les introductions menaient à un nombre faible d'infections (maximum quelques dizaines en l'absence de mesure de gestion) voire très faible (moyenne du nombre d'infections < 5) en considérant une couverture vaccinale antirabique préexistante d'environ 50 % dans la population de chiens. Les autres mesures de gestion ne semblaient cependant avoir que très peu d'impact contrairement à ce qui a été observé dans notre étude où la gestion des animaux contaminés semblait pertinente. La comparaison doit cependant rester prudente car ce modèle, comme celui développé dans le cadre de cette thèse, reposait sur de nombreuses hypothèses (ex. : probabilité qu'un chien en phase clinique de rage devienne errant, en échappant à la surveillance de ses propriétaires, de 0,5) et le paramétrage de la probabilité de transmission du RABV entre chiens reposait essentiellement sur des données historiques (Kurosawa *et al.*, 2017). Ces éléments tendent à montrer qu'il est difficile de dégager des généralités en termes de conséquences et de mesures de gestion visant à prévenir la diffusion du RABV au sein de populations de chiens en cas d'introductions en zone indemne, probablement du fait de populations aux caractéristiques parfois très différentes. Ces observations illustrent la nécessité d'une évaluation adaptée, au cas par cas, afin d'identifier des mesures de lutte pertinentes. Il est intéressant de noter que, en zone d'enzootie rabique avec un réservoir canin (ex. : Afrique), la persistance locale ne semble garantie qu'à la faveur de réintroductions du virus dans la zone considérée par des mouvements de chiens sur de longues distances (transports par l'Homme), dans le cadre de longues périodes d'incubation de la maladie (Colombi *et al.*, 2020). Ainsi, des interventions non médicales, telles que des restrictions des mouvements de chiens peuvent être également, en contexte enzootique, des mesures de gestion efficaces.

Le développement d'un modèle individu-centré, fondé sur des réseaux de contacts entre chiens, a permis de montrer que le potentiel de diffusion du RABV, en cas d'introduction dans une population de chiens, était limité. En effet, l'infection ne persistait pas au sein de ces populations et la grande majorité des introductions n'aboutissaient à aucun ou à un nombre très limité de cas secondaires, y compris en l'absence de mesure de gestion. La prise en compte de la couverture vaccinale antirabique dans la population canine française et les mesures de gestion réglementaires lors de l'identification d'un cas de rage (réduction des contacts entre chiens dans la zone, gestion des chiens contaminés) contribuaient à limiter davantage les événements de transmission secondaire déjà peu nombreux, et notamment ceux de grande ampleur. À ce titre, la gestion des chiens contaminés apparaissait comme la plus intéressante et pourrait être considérée comme suffisante, du fait de l'absence d'effet additif de cette mesure avec la réduction des contacts, incluse dans les mesures de zonage autour des cas et particulièrement impactantes pour les propriétaires de carnivores domestiques (et ce, pendant une durée de six mois). De telles données pourraient aider les

gestionnaires en santé animale à adapter la réglementation en vigueur de façon cohérente avec le niveau de risque rabique actuel.

4.2. Évaluation des aspects bénéfice-risque de la surveillance des chiens et chats mordeurs apparemment sains pour la prévention de la transmission zoonotique du virus rabique

Les éléments présentés dans cette partie ont été valorisés par un article scientifique publié dans une revue internationale (Annexe 1) :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the French surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

4.2.1. Contexte et objectifs de l'étude

Le potentiel de circulation du virus rabique (RABV) au sein des populations animales et humaines en cas d'introduction d'un carnivore domestique infecté semble limité, comme cela a été mis en évidence dans le travail de modélisation précédent, mais aussi par les cas d'introduction observés. Cependant, la rage est une zoonose majeure, car létale une fois les signes cliniques déclarés, et il demeure essentiel de protéger la santé publique en prenant en charge de façon adaptée (par administration d'une prophylaxie post-exposition (PPE) notamment) les personnes exposées à un animal potentiellement infecté de rage. En France, ces personnes exposées à un animal infecté par le RABV (par exemple suite à l'importation sur le territoire d'un carnivore en incubation de rage) sont identifiées dans le cadre d'une enquête épidémiologique déclenchée lors de la déclaration d'un cas clinique et le diagnostic chez un carnivore domestique, puis orientées vers des centres antirabiques (CAR). En complément, il existe en France un dispositif de surveillance des animaux mordeurs ou griffeurs apparemment sains qui permet de s'assurer que tout carnivore domestique ayant mordu ou griffé en l'absence de signes cliniques évocateur de rage n'est pas responsable d'une transmission zoonotique du RABV du fait d'une excrétion salivaire présymptomatique. Ce dispositif repose sur la réalisation de trois visites vétérinaires (consultations par un vétérinaire sanitaire) au cours d'une période de 15 jours (chapitre 2.4.2.5 de la partie 1). Une telle surveillance permet de n'administrer une PPE à la personne mordue qu'en cas de survenue de signes cliniques chez l'animal mordeur, indiquant qu'une transmission présymptomatique du RABV a pu intervenir (World Health Organization, 2018a). Toutefois, ce dispositif semble peu connu du grand public et peu appliqué par les vétérinaires lorsqu'ils ont connaissance d'une morsure (chapitre 2 de la partie 2). En effet, les morsures de carnivores domestiques sont très fréquentes et ce dispositif se révèle donc être très contraignant pour les vétérinaires et les propriétaires de chiens et chats mordeurs, surtout dans un contexte de très faible risque rabique où la légitimité d'une telle surveillance n'est pas clairement démontrée (Crozet *et al.*, 2020c).

D'autres pays d'Europe, tels que le Royaume-Uni, la Belgique ou la Suisse, avec un risque rabique également très faible, n'appliquent d'ailleurs pas de façon systématique une telle surveillance, contrairement à la France, et ne la réserve que face à des animaux mordeurs ou griffeurs considérés à risque (par exemple récemment importés de l'étranger) (Office fédéral de la santé publique, 2004 ; Public Health England, 2020 ; Institute of Tropical Medicine Antwerp, 2020). Ces différences de gestion de ces morsures, associées aux difficultés d'application de ce dispositif réglementaire sur le terrain, peuvent justifier l'importance d'apporter des données scientifiques afin de rationaliser l'application de cette surveillance des carnivores domestiques mordeurs ou griffeurs. Pour ce faire, des approches bénéfice-risque ou coût-efficacité peuvent être développées. À ce titre, dans un contexte de faible risque rabique, il a été montré que la vaccination préventive des voyageurs européens vers des zones d'enzootie rabique n'était pas justifiée du fait d'un risque de décès par la rage très faible et similaire à celui de décès par accident de la route pour un trajet de six kilomètres (Gunther *et al.*, 2008). Ribadeau-Dumas *et al.* (2015) ont également montré que l'administration d'une PPE suite à une morsure par un chien en France, lorsque l'animal ne pouvait pas être mis sous

surveillance dans le cadre de la réglementation en vigueur, générerait une probabilité de décès par accident de la route plus élevée (lors des déplacements vers les CAR) que la probabilité de décès par la rage en cas d'absence d'action (non administration de PPE). Ces éléments pourraient donc laisser supposer que l'application d'une surveillance vétérinaire systématique des animaux mordeurs dans le contexte français actuel serait plus délétère que bénéfique.

Ainsi, l'objectif principal était, dans ce travail, de réaliser une évaluation bénéfice-risque du dispositif de surveillance des chiens et chats mordeurs apparemment sains, afin d'apporter des éléments quantitatifs pour rationaliser son application dans le cadre de la prévention de la transmission zoonotique de la rage. Nous avons également pour objectif d'évaluer des dispositifs de surveillance alternatifs potentiellement plus adaptés à la situation française actuelle.

4.2.2. Matériel et méthodes

4.2.2.1. Modélisation des protocoles de surveillance

Afin de répondre aux objectifs fixés, une approche de modélisation stochastique par arbres de scénarios a été développée. Les principes généraux s'appliquant à tous les protocoles de surveillance (actuel et alternatifs) sont présentés ici et les spécificités sont développées dans des parties dédiées.

Les différents modèles étudiés reposaient sur la description des successions d'évènements intervenant entre une morsure sur personne par un chien ou un chat apparemment sain, jusqu'à un décès humain, qu'il soit lié à la rage ou à un accident de la route. Dans ce contexte, les accidents de la route correspondaient aux effets indésirables létaux de la surveillance et survenaient soit lors des déplacements vers/ depuis une clinique vétérinaire ou vers/ depuis un CAR. La fenêtre temporelle pour la survenue de ces évènements a été limitée à 15 jours après la morsure car il s'agit de la période durant laquelle une PPE serait administrée après une morsure par un animal apparemment sain (période maximale d'excrétion présymptomatique avec deux jours supplémentaires de marge de sécurité (Fekadu *et al.*, 1982)).

L'observance des propriétaires a été modélisée, en prenant en compte le fait que ces visites réglementaires pouvaient ne pas être réalisées pour plusieurs raisons : protocole de surveillance non initié (morsure non déclarée à un vétérinaire) ou protocole initié mais non terminé (si le protocole comprend plusieurs visites). Les propriétaires pouvaient également ne pas déclarer la survenue de signes cliniques lors de la surveillance de leur animal au domicile. De même, les vétérinaires pouvaient, dans les modèles, ne pas déclencher de surveillance pour des morsures dont ils avaient connaissance.

La déclaration spontanée de signes cliniques de rage, hors protocole de surveillance, a aussi été envisagée et ce, selon différents scénarios (dans la limite de la fenêtre temporelle de 15 jours) : (i) déclaration après la période de surveillance (pour les protocoles reposant sur une

durée de surveillance de 10 jours) ; (ii) déclaration après arrêt prématuré du protocole ; (iii) déclaration en cas de surveillance non initiée.

Dans ces modèles, la déclaration de signes cliniques évocateurs de rage par les propriétaires au vétérinaire, puis du vétérinaire à l'administration vétérinaire, aboutissait à l'administration d'une PPE à la personne mordue selon un protocole Zagreb nécessitant trois visites en CAR. La déclaration du vétérinaire à l'administration vétérinaire a été considérée comme systématique si les signes cliniques apparaissaient dans le cadre du protocole ou après un arrêt prématuré de la surveillance. Dans le cas d'un protocole non initié, la déclaration par le vétérinaire à l'administration vétérinaire reposait sur la capacité du vétérinaire à suspecter la rage.

Aucun effet indésirable létal associé à la PPE n'a été pris en compte dans nos modèles, car elles apparaissent comme très sûres (World Health Organization, 2018a). Les PPE ont été considérées comme 100 % efficaces car les échecs semblaient extrêmement rares en cas d'administration correcte (Wilde, 2007).

- Protocole de surveillance français actuel « 3V »

Tout d'abord, le protocole français actuel a été modélisé. Il repose sur trois visites vétérinaires à J0 (jour de la morsure), J7 et J14 et s'étale donc sur une période de 15 jours. Au cours de ces visites, le vétérinaire atteste de l'absence de signes évocateurs de rage. Les différentes voies envisageables aboutissant à un décès humain sont présentées dans la Figure 25.

- Absence de protocole de surveillance « M0 »

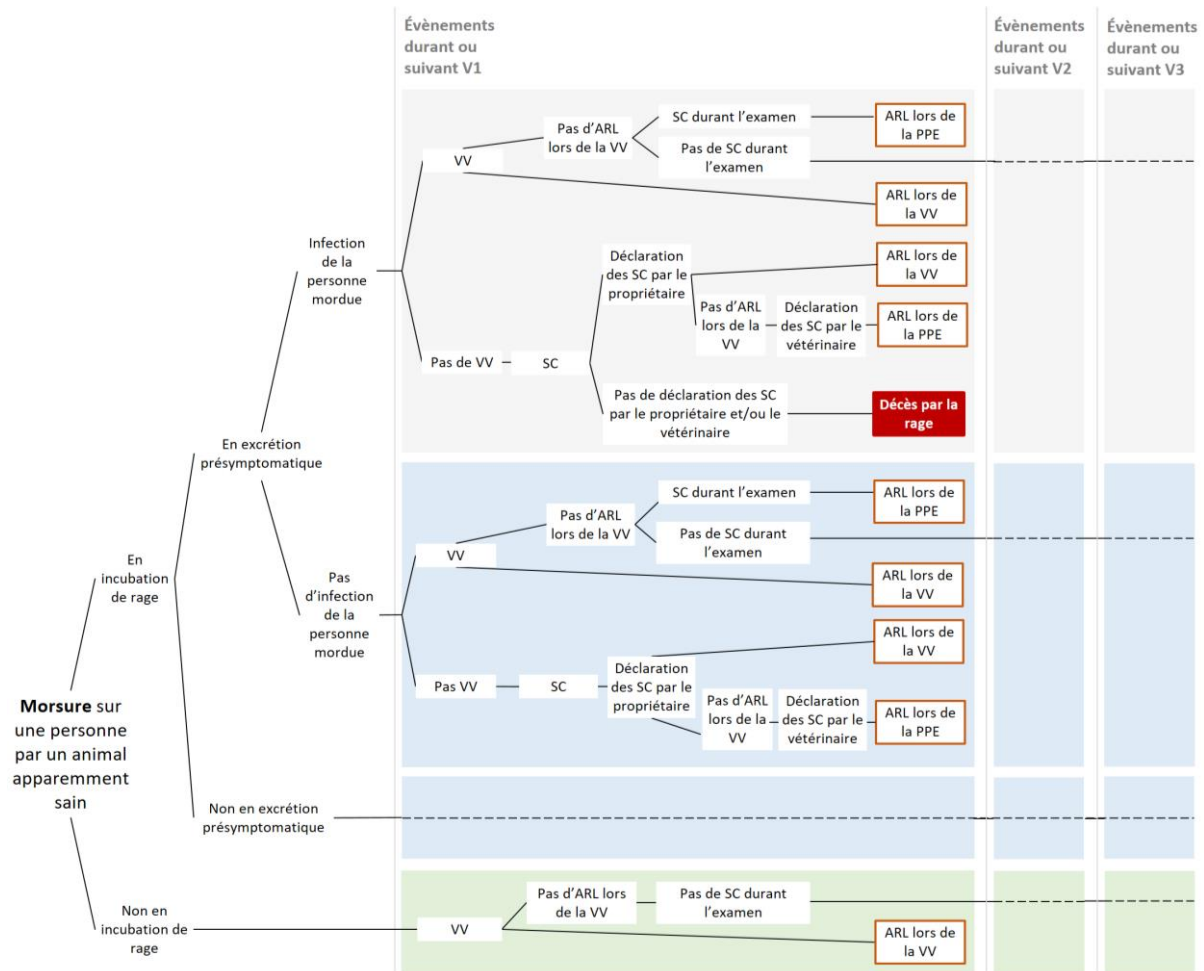
En l'absence de protocole dédié, une personne mordue se verrait administrer un PPE uniquement si l'animal mordeur déclare des signes cliniques évocateurs de rage et que ce dernier est présenté à un vétérinaire avec une déclaration de suspicion de rage à l'administration vétérinaire. Dans ce contexte, les successions possibles d'évènements aboutissant à un décès humain dans la fenêtre temporelle de 15 jours post-morsure ont été prises en compte, selon la même logique que précédemment. L'arbre de scénarios résultant est présenté en Annexe 13.

- Protocole de surveillance alternatif allégé « 1V10J »

Afin d'étudier l'impact d'un protocole allégé (avec moins de visites vétérinaires), un protocole avec une seule visite vétérinaire, le jour de la morsure (ou dans les 24h), suivie d'une période d'observation de l'animal au domicile du propriétaire pour une durée totale de 10 jours a été modélisé. Ce protocole suppose que la bonne observance de la période d'observation soit attestée à la fin de la période par un vétérinaire ou l'administration vétérinaire (par l'intermédiaire d'un appel téléphonique par exemple) et de façon à certifier l'absence de survenue de signes cliniques évocateurs de rage chez l'animal mordeur. Les différentes successions d'évènements aboutissant à un décès humain dans la fenêtre temporelle de 15 jours sont présentées en Annexe 13.

Figure 25. Arbre de scénarios représentant le protocole de surveillance français actuel (« 3V ») des chiens et des chats mordeurs apparemment sains

Seules les voies aboutissant un décès humain dans la fenêtre temporelle de 15 jours post-morsure ont été représentées. V1 (-2 et -3) : visites vétérinaires 1 (-2 et -3) à J0 (J7 et J15). ARL : accident de la route létal, SC : signes cliniques. PPE : prophylaxie post-exposition. VV : visite vétérinaire. Les lignes pointillées indiquent que les événements intervenant dans les cases de même couleur sont répétés (le paramétrage peut néanmoins être différent, voir infra).



- Protocoles fondés sur le risque « R_3V_1V10J », « R_3V_M0 », « R_1V10J_M0 »

Trois protocoles fondés sur le risque faisant une différence de gestion entre les animaux mordeurs à risque d'infection par le RABV et ceux non à risque ont été définis. Dans ce contexte, la population à risque correspondait : (i) aux chiens et aux chats qui avaient voyagé hors de l'Union Européenne (UE) au cours de l'année précédente ; (ii) à ceux qui avaient voyagé hors France et dans l'UE de façon illégale (non-observance, au moins partielle, de la réglementation relative aux mouvements de carnivores domestiques) au cours de l'année précédente ; (iii) à tous les chiens et chats importés depuis l'étranger au cours de l'année précédente. Ainsi, les protocoles « R_3V_1V10J », « R_3V_M0 », « R_1V10J_M0 » ont été définis, pour lesquels le premier terme de l'acronyme correspondait au protocole appliqué aux

animaux à risque et le second terme aux animaux non à risque (voir ci-dessus pour le détail des différents protocoles).

4.2.2.2. Paramétrage des modèles

Lorsque cela était possible, des distributions ont été utilisées pour modéliser les différents paramètres afin d'illustrer l'incertitude et/ou la variabilité associées à ces derniers.

- Probabilité qu'un chien ou un chat soit infecté par le RABV

L'incidence (nombre de nouveaux cas) annuelle de la rage en France a été modélisée par une distribution Gamma en faisant l'hypothèse que les cas surviennent selon un processus de Poisson et en se plaçant dans un contexte d'inférence bayésienne avec un *prior* non informatif (Vose, 2008). Pour obtenir la prévalence instantanée des animaux en incubation de rage, l'incidence annuelle a été multipliée par la durée d'incubation moyenne de la rage (en jours) divisées par le nombre de jours dans une année. Ainsi la prévalence instantanée PrI a été définie de la façon suivante :

$$PrI = \frac{\text{Gamma}\left(n_t; \frac{1}{t}\right) \times \frac{\overline{Inc}}{365,24}}{POP}$$

Où t correspondait à la période prise en compte (en années), à savoir 20 ans dans ce cas (2001-2020) et où n_t correspondait au nombre de cas de rage survenus au cours de cette période, à savoir 11 pour les cas importés chez le Chien, deux pour les cas autochtones chez le Chien, un pour les cas importés chez le Chat et zéro pour les cas autochtones chez le Chat (Bruyère-Masson *et al.*, 2001 ; Cliquet, 2002 ; Servas *et al.*, 2005 ; Ministère en charge de l'agriculture, 2008a ; French and Belgian multidisciplinary investigation teams, 2008 ; Mailles *et al.*, 2011 ; Johnson *et al.*, 2011 ; Anonyme, 2013 ; Hamelin *et al.*, 2016 ; Trouillet, 2020). POP correspondait à la taille de la population des chiens (chats, respectivement) à risque pour les cas importés chez le Chien (Chat, respectivement) soit $6\,950\,000 \times P_{cnAR}$ où P_{cnAR} était la proportion de chiens français à risque ($13\,500\,000 \times P_{ctAR}$ où P_{ctAR} était la proportion de chats français à risque, respectivement) ; ou bien la taille de la population des chiens (chats, respectivement) non à risque pour les cas autochtones chez les chiens (chats, respectivement) soit $6\,950\,000 \times (1 - P_{cnAR})$ ($13\,500\,000 \times (1 - P_{ctAR})$, respectivement) (FEDIAF, 2018). Les paramètres P_{cnAR} et P_{ctAR} sont définis par la suite.

- Probabilité pour un animal en incubation de rage d'être en période d'excrétion présymptomatique

La probabilité (P_{Exc}) qu'un animal infecté et en incubation de rage soit en excrétion présymptomatique correspondait au rapport de la durée d'excrétion présymptomatique (Exc) sur la durée d'incubation (Inc). Ainsi :

$$P_{Exc} = \frac{Exc}{Inc}$$

La distribution *Inc* de la durée d'incubation a été définie de la même manière que pour le modèle d'analyse du risque d'introduction du RABV (voir chapitre 3.2.3.5 de la partie 2). La distribution *Exc* de la durée d'excrétion presymptomatique a été définie en utilisant les données de durées d'excrétion obtenues dans le cadre d'infections expérimentales (Vaughn *et al.*, 1963 ; Vaughn *et al.*, 1965 ; Fekadu *et al.*, 1982) puis en ajustant une distribution lognormale par maximum de vraisemblance : $Exc = \text{Lognormale}(0,56 ; 0,68)$ (moyenne = 2,15 jours, écart-type = 1,56 jours).

Il est à noter que pour les cas de rage importés, une durée d'incubation (voire d'excrétion presymptomatique) tronquée a été prise en compte en sélectionnant aléatoirement un jour d'importation au sein de cette période. Cela permettait de tenir compte du fait que, pour ces animaux, seule une partie de la période incubation avait lieu sur le territoire français.

- Probabilité pour un animal infecté ayant mordu lors de la période d'incubation de la rage de présenter des signes cliniques un jour donné après la morsure

La probabilité de présenter des signes cliniques de rage, un jour donné après la morsure, dépendait du jour de la morsure au sein de la période d'incubation et de la durée de cette période d'incubation. Pour les animaux infectés, les arbres de scénarios faisant la distinction entre les animaux mordeurs en période d'excrétion presymptomatique et ceux hors de cette période d'excrétion presymptomatique. Ainsi, pour un chien ou un chat en période d'incubation et en période d'excrétion presymptomatique, cette probabilité de présenter des signes cliniques le $j^{\text{ème}}$ jour après la morsure correspondait à :

$$P_{Scexc,j} = P(RExc \geq j)$$

Pour un chien ou un chat en période d'incubation et hors excrétion presymptomatique, cette probabilité correspondait à :

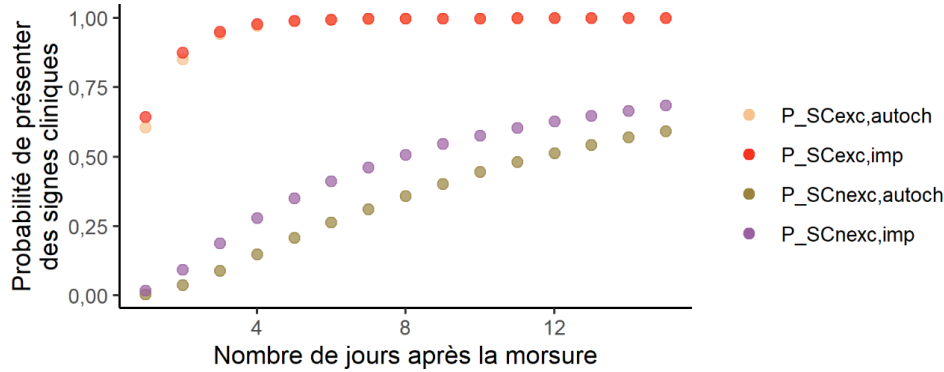
$$P_{Scnexc,j} = P(RInc \geq j)$$

RExc et *RInc* correspondaient aux distributions de la période d'excrétion presymptomatique restante et d'incubation restante, respectivement, après la morsure (définie par sélection aléatoire d'un jour de morsure au sein des distributions *Exc* et *Inc*).

Comme précédemment, pour les cas de rage importés, une durée d'incubation (voire d'excrétion presymptomatique) tronquée a été prise en compte. La Figure 26 présente les valeurs de ces probabilités selon le nombre de jours après morsure.

Figure 26. Probabilité pour un animal infecté ayant mordu lors de la période d’incubation de la rage de présenter des signes cliniques un jour donné après la morsure

« autoch » correspond aux cas de rage autochtones et « imp » aux cas de rage importés (période d’incubation, voire d’excrétion présymptomatique tronquées)



- Probabilité d’infection humaine par le RABV après une morsure par un animal excréteur

Les données issues de l’étude de Shim *et al.* (2009) ont été utilisées pour quantifier la probabilité d’infection humaine (appelée P_{MORS} par la suite) après morsure par un chien infectieux, selon le site anatomique. La probabilité qu’une morsure intervienne à un site anatomique particulier (appelée P_{SITE} par la suite) a été obtenue grâce aux données de Santé Publique France (Ricard et Thélot, 2011). Ces données, portant sur les chiens uniquement, ont aussi été utilisées pour les chats en l’absence d’autres sources de données.

Ces probabilités ont été définies sous la forme de distributions Beta en utilisant l’inférence bayésienne et en supposant un processus de Bernoulli (avec des *priors* non informatifs) (Vose, 2008) de la façon suivante : $Beta(s + 1 ; n - s + 1)$ où s correspond au nombre de « succès » (ex. : nombre de décès par la rage faisant suite à des morsures par des animaux infectieux dans ce cas) et n au nombre total d’évènements (ex. : nombre de morsures sur des humains par des animaux infectieux dans ce cas). Le détail des distributions utilisées pour le paramétrage de cette probabilité est présenté en Annexe 14. La probabilité d’infection P_{inf} suite à une morsure était alors :

$$P_{inf} = \sum_s P_{MORS,s} \times P_{SITE,s}$$

Où s correspondait au site anatomique considéré.

- Probabilité d’occurrence d’effet indésirable léthal associé au protocole de surveillance

Comme mentionné plus haut, les accidents de la route létaux intervenant lors des déplacements vers/depuis des cliniques vétérinaires ou des CAR correspondaient aux effets

indésirables létaux de la surveillance. En France, la probabilité de décès par kilomètre (P_{ARLkm}) était de 3×10^{-9} pour l'année 2019 (Ministère de la transition écologique, 2020 ; Observatoire national interministériel de la sécurité routière, 2020). La distance entre un domicile de propriétaire de chien ou de chat et une clinique vétérinaire a été déterminée en échantillonnant tout d'abord de façon aléatoire des adresses ($n = 455$) dans un fichier national (Ministère de l'économie, des finances et de la relance, 2020) puis en cherchant les distances par la route pour rejoindre les deux cliniques vétérinaires les plus proches en utilisant GoogleMapND. Ensuite, la distribution de cette distance a été établie en sélectionnant de façon aléatoire une des deux cliniques et la distance associée (de façon à modéliser le choix des propriétaires qui ne choisissent pas forcément la clinique la plus proche) puis en ajustant une distribution Gamma au jeu de données généré par maximum de vraisemblance. La distance a ensuite été multipliée par 2, de façon à représenter un aller-retour. Pour ce qui est de la distance à parcourir pour la l'administration d'une PPE complète dans un CAR, cette valeur était issue de l'étude de Ribadeau-Dumas *et al.* (2015) et modélisée par une distribution de PERT.

Ainsi, les probabilités de décès humain lors d'une visite vétérinaire (P_{ARLvv}) ou lors de l'administration d'une PPE (P_{ARLppe}) étaient :

$$P_{ARLvv} = \text{Gamma}(1,37 ; 0,18) \times 2 \times P_{ARLkm} \text{ et } P_{ARLppe} = \text{PERT}(0,6 ; 180 ; 800) \times P_{ARLkm}$$

- Probabilité pour un animal d'être à risque pour la rage

Telle que définie précédemment (voir description des protocoles fondés sur le risque, chapitre 4.2.2.1 de la partie 2), la probabilité pour qu'un animal soit à risque dépendait de la probabilité qu'un animal ait voyagé hors de l'UE au cours de l'année précédente ($P_{voy,nUE}$), la probabilité qu'un animal ait voyagé hors de l'UE de façon illégale au cours de l'année précédente ($P_{voy,illUE}$) et la probabilité qu'un animal ait été importé depuis l'étranger au cours de l'année précédente (P_{imp}). Les valeurs associées à ces différentes probabilités sont présentées dans l'Annexe 14.

La probabilité pour un chien et un chat, respectivement, d'être à risque, correspondait alors à :

$$P_{cnAR} = P_{voy,nUE,CN} + P_{voy,illUE,CN} + P_{imp,CN} \text{ et } P_{ctAR} = P_{voy,nUE,CT} + P_{voy,illUE,CT} + P_{imp,CT}$$

- Paramètres d'observance

Comme évoqué lors de la présentation des arbres de scénarios, une observance possiblement imparfaite a été modélisée pour différents éléments des protocoles. Les paramètres d'observance, ainsi que leur paramétrage, sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16. Paramètres d’observance des protocoles de surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains

Paramètre	Nom	Distribution	Sources de données
Probabilité d’initier un protocole de surveillance après une morsure	$P_{obsV1,CN}$ $P_{obsV1,CT}$	$P_{obsV1} = P_{obsV1prop} \times P_{obsV1vet}$ Où $P_{obsV1prop}$ est la probabilité qu’un propriétaire déclare la morsure à un vétérinaire et $P_{obsV1vet}$ la probabilité que le vétérinaire commence la surveillance. Pour les chiens : $P_{obsV1prop} = \text{Beta}(16,9 + 1 ; 48,2 + 1)$ et $P_{obsV1vet} = \text{PERT}(0,08 ; 0,70 ; 1)$ Pour les chats : $P_{obsV1prop} = \text{Beta}(31,3 + 1 ; 140 + 1)$ et $P_{obsV1vet} = \text{PERT}(0 ; 0,15 ; 1)$	Chapitre 2.3.5 de la partie 2 et distributions de PERT d’après Crozet <i>et al.</i> (2020c)
Probabilité pour un propriétaire de se présenter à la seconde/troisième visite vétérinaire (V2/V3) du protocole « 3V »	P_{obsV2} P_{obsV3}	$P_{obsV2} \times P_{obsV3} = \text{PERT}(0,8 ; 0,94 ; 0,99)$ et $P_{obsV3} = P_{obsV2} + \frac{2}{3}(1 - P_{obsV2})$	Distribution de PERT d’après Crozet <i>et al.</i> (2020c) et hypothèse d’une meilleure observance pour V3 (gain de 2/3 sur le défaut d’observance de V2)
Probabilité pour un propriétaire de déclarer des signes cliniques après la fin d’un protocole	P_{decla1}	$\text{PERT}(0,9 ; 1 ; 1)$	Hypothèse d’une bonne observance (propriétaire sensibilisé au risque rabique dans ce contexte)
Probabilité pour un propriétaire de déclarer des signes cliniques après abandon du protocole	P_{decla2}	$\text{PERT}(0,7 ; 0,8 ; 1)$	Hypothèse d’une bonne observance (propriétaire sensibilisé au risque rabique dans ce contexte)
Probabilité pour un propriétaire de déclarer des signes cliniques si aucun protocole n’a été initié	P_{decla3}	$\text{PERT}(0,6 ; 0,8 ; 1)$	Hypothèse d’une probabilité élevée car les propriétaires sont susceptibles de présenter leur animal à un vétérinaire en cas de signes neurologiques
Probabilité pour un vétérinaire de suspecter la rage et déclarer à l’administration vétérinaire sur la base de signes cliniques	P_{suspi}	$\text{PERT}(0,05 ; 0,25 ; 0,5)$	Hypothèse d’une probabilité relativement faible du fait de la non spécificité des signes cliniques de rage et du statut indemne de la France
Probabilité pour un propriétaire de déclarer des signes cliniques durant la période d’observation au domicile dans le protocole « 1V10J »	P_{obs10J}	$P_{obs10J} = P_{decla1} \times \text{coeff}_{obsDom}$ Avec $\text{coeff}_{obsDom} = \text{PERT}(0,8 ; 0,95 ; 1)$	Hypothèse d’une observance moindre en comparaison à P_{decla1} du fait d’un protocole moins strict donnant moins d’opportunités de présenter au propriétaire l’importance de la surveillance

- Nombre de morsures de chiens et de chats

Afin de calculer les nombres de décès humains intervenant dans le calcul de mortalités (et d’indicateurs de bénéfice-risque), les incidences des morsures de chiens et de chats dans la

population française étaient nécessaires. L'enquête portant sur les morsures de chiens et de chats (voir chapitre 2.3.5 de la partie 2) a permis d'obtenir le nombre annuel de morsures par personne. La moyenne μ_{mors} de cette quantité prenait une valeur de $1,04 \times 10^{-2}$ pour les chiens et de $4,30 \times 10^{-2}$ pour les chats. L'écart-type SD_{mors} prenait la valeur de $1,10 \times 10^{-1}$ pour les chiens et de $2,47 \times 10^{-1}$ pour les chats. Le nombre annuel de morsures à l'échelle de la France métropolitaine (N_{mors}) a été obtenu par application du théorème central limite (Vose, 2008) :

$$N_{mors} = \text{Normale}(\mu_{mors} \times POP_{Fr} ; \sqrt{POP_{Fr}} \times SD_{mors})$$

Où POP_{Fr} correspond au nombre d'habitants en France métropolitaine et prenant une valeur de 64 737 769 en 2018 (INSEE, 2018a).

4.2.2.3. Mortalité et indicateur de bénéfice-risque

- Nombres de décès humains dans le cadre des protocoles de surveillance

Pour chaque protocole, la probabilité d'occurrence d'une branche a été calculée en multipliant les probabilités des événements qui composaient cette branche. Ensuite, les probabilités de chaque type de décès (par la rage, ou du fait d'un accident de la route, ou les deux) ont été obtenues en sommant les probabilités des branches correspondant au type de décès considéré (voir l'Annexe 15 pour davantage de détails). Enfin, ces probabilités de décès après une morsure ont été multipliées par le nombre annuel de morsures (N_{mors}) afin d'obtenir des nombres annuels de décès humains dans le cadre de ces protocoles de surveillance.

- Indicateur de bénéfice-risque

Un indicateur de bénéfice-risque (rapport bénéfice-risque ou *RBR*) a ensuite été calculé. Il correspondait au rapport de la mortalité humaine évitée du fait de l'existence d'un protocole de surveillance (décès par la rage évité) sur la mortalité générée du fait du protocole de surveillance (accidents de la route lors du protocole). Ainsi :

$$RBR = \frac{\text{Décès par la rage dans M0} - \text{Décès par la rage de ME}}{\text{Décès par accidents de la route dans ME} - \text{Décès par accidents de la route dans M0}}$$

Où M0 correspondait à l'absence de protocole et ME au modèle évalué (voir plus haut pour la définition de M0 et des différents protocoles de surveillance, chapitre 4.2.2.1 de la partie 2). Si le RBR était supérieur à 1, le protocole pouvait alors être considéré comme bénéfique.

Des simulations, avec chacune 10 000 itérations, ont été réalisées pour obtenir des distributions pour les paramètres de sortie des modèles qu'étaient les nombres de décès humains et les *RBR*. À chaque itération, une valeur de chaque paramètre a été sélectionnée aléatoirement dans les distributions correspondantes précédemment définies (simulation de Monte Carlo). Les modèles et simulations ont été réalisés en langage R, en utilisant le logiciel RStudio et le package « *mc2d* » (Pouillot et Delignette-Muller, 2010 ; RStudio Team, 2015 ; R Core Team, 2019). La convergence des variables de sortie mentionnées a été vérifiée de façon graphique en utilisant la fonction « *converge* » du package « *mc2d* ». Les estimations des

paramètres des distributions par maximum de vraisemblance ont été effectuées à l'aide du package « *fitdistrplus* » (Pouillot et Delignette-Muller, 2010).

4.2.2.4. Analyses de sensibilité

Pour chaque modèle, des corrélations de Spearman ont été évaluées afin d'étudier l'impact du niveau d'incertitude des variables d'entrée du modèle sur l'incertitude de la variable de sortie d'intérêt des modèles (*RBR*). Ces analyses de sensibilité ont été effectuées à l'aide de la fonction « tornado » du package « *mc2d* » (Pouillot et Delignette-Muller, 2010).

Des analyses de sensibilité OAT (*One-at-a-time*) ont également été réalisées. Pour ce faire, des modifications de valeurs de paramètres d'entrée ont été étudiées (paramètre par paramètre), parfois hors des distributions initiales afin d'étudier l'impact de ces variations sur la valeur du paramètre de sortie d'intérêt des modèles (*RBR*). Cela a été réalisé pour l'incidence de la rage, afin d'illustrer l'impact de changements dans l'épidémiologie de la rage (ex. : situation d'autres pays) et aussi pour la distance domicile-clinique vétérinaire afin d'illustrer l'impact de modifications du maillage des cliniques vétérinaires. Ce type d'analyse de sensibilité a aussi été réalisé sur les paramètres d'observance pour illustrer l'impact de variations pouvant être associées à une baisse de vigilance des vétérinaires et/ou des propriétaires, ou au contraire à un renforcement de la vigilance, vis-à-vis du risque rabique. Il est à noter que beaucoup de ces paramètres reposaient sur des hypothèses et il apparaissait donc important d'étudier l'impact de changements de valeurs de ces derniers sur les résultats des modèles.

4.2.3. Résultats

4.2.3.1. Mortalité et rapports bénéfice-risque

Le nombre de décès humains et les rapports bénéfice-risque des différents protocoles de surveillance des animaux mordeurs apparemment sains sont présentés dans la Figure 27 pour les chiens et dans la Figure 28 pour les chats. Ces résultats montrent que les différents protocoles de surveillance pour les morsures de chiens contribuaient à réduire le nombre moyen de décès humains dus à la rage de $2,18 \times 10^{-1}$ décès/1 000 ans en l'absence de protocole (M0) à $1,80 \times 10^{-1}$ décès/1 000 ans pour les protocoles 3V, 1V10J, et R_3V_1V10J et à $1,85 \times 10^{-1}$ décès/1 000 ans pour les protocoles R_3V_M0 et R_1V10J_M0. Pour les morsures de chats, le nombre moyen de décès humains de rage diminuait de $3,81 \times 10^{-2}$ décès/1 000 ans en l'absence de protocole (M0) à $3,62 \times 10^{-2}$ décès/1 000 ans pour les protocoles 3V, 1V10J, R_3V_1V10J, R_3V_M0 et R_1V10J_M0.

Figure 27. Nombres de décès humains (a) et rapport bénéfice-risque (b) associé dans le cadre des protocoles de surveillance des chiens mordeurs apparemment sains

Les barres représentent les intervalles 2,5^{ème}-97,5^{ème} centiles.

M0 : absence de protocole de surveillance ; 3V : protocole de surveillance actuel avec trois visites vétérinaires sur une période de 15 jours ; 1V10J : protocole de surveillance alternatif allégé reposant sur une visite vétérinaire et une période de 10 jours d'observation au domicile des propriétaires ; R_3V_1V10J, R_3V_M0, R_1V10J_M0 : protocoles de surveillance alternatifs fondés sur le risque (le premier protocole de chaque nom est appliqué aux animaux à risque, le second est appliqué aux animaux non à risque).

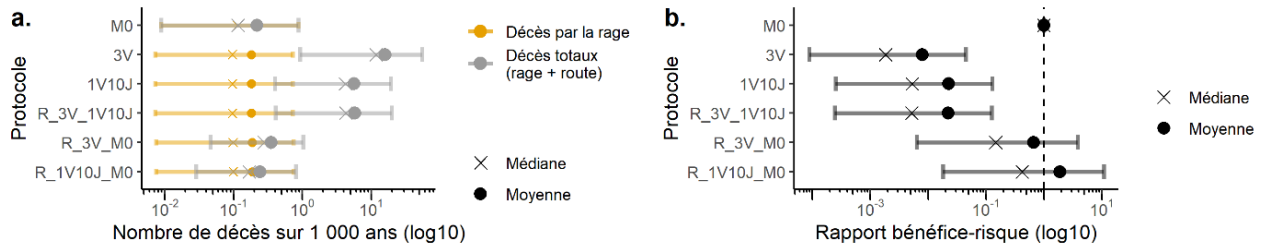
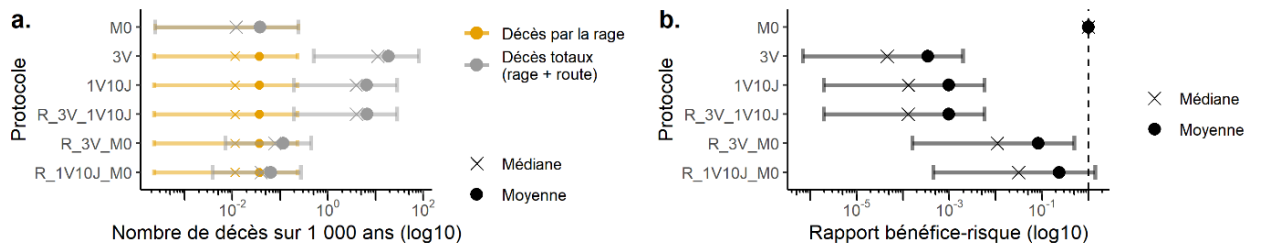


Figure 28. Nombres de décès humains (a) et rapport bénéfice-risque (b) dans le cadre des protocoles de surveillance des chats mordeurs apparemment sains.

Les barres représentent les intervalles 2,5^{ème}-97,5^{ème} centiles.

M0 : absence de protocole de surveillance ; 3V : protocole de surveillance actuel avec trois visites vétérinaires sur une période de 15 jours ; 1V10J : protocole de surveillance alternatif allégé reposant sur une visite vétérinaire et une période de 10 jours d'observation au domicile des propriétaires ; R_3V_1V10J, R_3V_M0, R_1V10J_M0 : protocoles de surveillance alternatifs fondés sur le risque (le premier protocole de chaque nom est appliqué aux animaux à risque, le second est appliqué aux animaux non à risque).



Néanmoins, le nombre moyen total de décès humains, qu'ils soient liés à la rage ou aux accidents de la route dans le cadre du protocole de surveillance, augmentait de $2,18 \times 10^{-1}$ décès/1 000 ans sans protocole (M0) à 15,90 ; 5,66 ; 5,78 ; $3,52 \times 10^{-1}$; et $2,43 \times 10^{-1}$ décès/1 000 ans pour les protocoles 3V, 1V10J, R_3V_1V10J, R_3V_M0, et R_1V10J_M0, respectivement, pour les morsures de chiens. Pour les morsures de chats, le nombre moyen total de décès humains augmentait de $3,81 \times 10^{-2}$ décès/1 000 ans (M0) à 18,65 ; 6,52 ; 6,58 ; $1,16 \times 10^{-1}$, et $6,40 \times 10^{-2}$ décès/1 000 ans pour les protocoles 3V, 1V10J, R_3V_1V10J, R_3V_M0, et R_1V10J_M0, respectivement.

Les valeurs des RBR des protocoles alternatifs étaient toutes plus élevées que celui du protocole actuel (3V). Les valeurs de RBR les plus élevées étaient obtenues pour les protocoles

de surveillance fondée sur le risque. Seuls les protocoles R_3V_M0 et R_1V10J_M0 pour les morsures de chiens et le protocole R_1V10J_M0 pour les morsures de chats incluait 1 dans leurs intervalles 2,5^{ème}-97,5^{ème} centiles (IC95%) indiquant qu'ils étaient potentiellement bénéfiques.

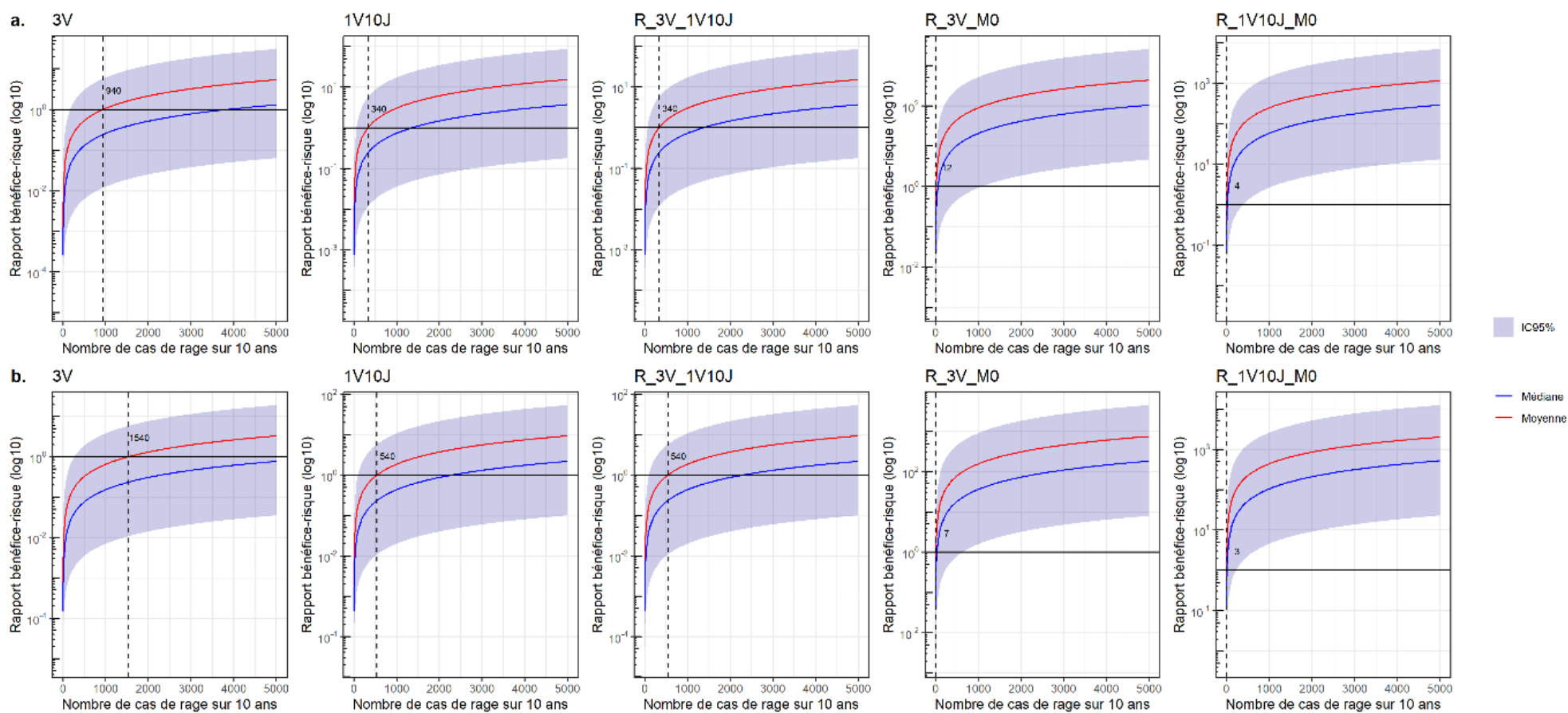
4.2.3.2. Analyses de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité fondées sur la corrélation de Spearman ont montré que, pour tous les modèles, la probabilité pour un animal incubant la rage d'être en période d'excrétion présymptomatique (P_{Exc}) et la probabilité de survenue d'un accident de la route létal lors d'un déplacement domicile-clinique vétérinaire (P_{ARLvv}) étaient les paramètres dont l'incertitude influençait le plus le niveau d'incertitude du RBR (paramètre de sortie d'intérêt). Pour les modèles portant sur les morsures de chats, l'incertitude sur les prévalences instantanées (PrI) influençait également de façon importante l'incertitude du RBR (voir l'Annexe 16 pour davantage de détails).

Les autres analyses de sensibilité (OAT) ont montré que la valeur moyenne du RBR devenait supérieure à 1 à partir de 940 cas de rage chez le Chien en 10 ans et 1 540 cas de rage chez le Chat en 10 ans (Figure 29). Le nombre de cas de rage nécessaire pour obtenir un protocole de surveillance bénéfique ($RBR > 1$) était plus faible pour tous les protocoles alternatifs. Une augmentation de la distance domicile-clinique vétérinaire diminuait le RBR pour tous les modèles et une diminution de cette distance permettait d'obtenir un $RBR > 1$ pour ceux qui ne l'étaient pas avec le paramétrage initial (Annexe 16). Les variations du niveau d'observance des propriétaires et des vétérinaires avaient des impacts mineurs sur le RBR (Annexe 16).

Figure 29. Analyses de sensibilité sur l'incidence de la rage pour les modèles des protocoles de surveillance des chiens (a) et des chats (b) mordeurs apparemment sains

Les lignes pointillées et les valeurs associées correspondent au nombre moyen de cas de rage sur 10 ans pour lequel le rapport bénéfice-risque devient supérieur à 1. IC95% : intervalle 2,5^{ème}-97,5^{ème} centiles. M0 : absence de protocole de surveillance ; 3V : protocole de surveillance actuel avec trois visites vétérinaires sur une période de 15 jours ; 1V10J : protocole de surveillance alternatif allégé reposant sur une visite vétérinaire et une période de 10 jours d'observation au domicile des propriétaires ; R_3V_1V10J, R_3V_M0, R_1V10J_M0 : protocoles de surveillance alternatifs fondés sur le risque (le premier protocole de chaque nom est appliqué aux animaux à risque, le second est appliqué aux animaux non à risque)



4.2.4. Discussion

Les aspects bénéfice-risque du dispositif de surveillance des animaux mordeurs apparemment sains tel qu'implémenté en France pour la prévention de la transmission zoonotique de la rage ont été étudiés en utilisant une approche par arbres de scénarios.

Ce travail a permis de fournir des informations importantes sur la gestion du risque rabique en France mais certaines limites doivent être mentionnées. L'approche par modélisation proposée est une simplification d'une réalité plus complexe, mais a permis d'intégrer de nombreux scénarios et paramètres d'entrée. En tant que bénéfice de la surveillance, seuls les décès par la rage évités ont été inclus. Cependant, des bénéfices indirects peuvent émerger d'un tel protocole de surveillance. Une surveillance des chiens et des chats mordeurs permet, en effet, de : (i) sensibiliser les propriétaires de chiens et chats au risque de morsure et contribue à l'identification des chiens dangereux puisqu'une évaluation comportementale est exigée pour tout chien mordeur en France (Ministère en charge de l'agriculture, 2008c) ; (ii) renforcer le lien entre les vétérinaires traitant les chiens et les chats et l'administration vétérinaire puisque qu'il s'agit, en France, d'une maladie réglementée ; (iii) donner des opportunités aux vétérinaires de communiquer auprès des propriétaires de chiens et de chats au sujet des infections zoonotiques transmises par morsures, ce qui inclut la rage.

Comme risque associé au dispositif de surveillance, les accidents de la route létaux ont été pris en compte. Ce type d'approche, dans le cadre de l'étude du risque rabique, n'a été précédemment mise en œuvre que par Ribadeau-Dumas *et al.* (2015). D'autres auteurs ont, quant à eux, utilisé le risque de décès par accident de la route comme élément de comparaison avec le risque rabique afin d'insister sur le niveau très faible de ce dernier en Europe de l'Ouest, sans pour autant l'incorporer dans une évaluation (Gunther *et al.*, 2008 ; Det Norske Veritas, 2011). Il est à noter que, dans cette étude, le risque de décès par la rage et le risque de décès par accident de la route étaient mis au même niveau alors qu'en pratique l'acceptabilité sociale des décès par la rage est probablement beaucoup plus faible. En effet, les risques, tels que celui de décès par accident de la route, émergeant d'une activité volontaire, et davantage contrôlables semblent plus acceptables (Slovic, 1987).

Ce travail n'a pas incorporé les griffures de chats et chiens puisqu'aucune donnée n'était disponible pour paramétrer un modèle incorporant ces événements. Il est probable que leur ajout aurait contribué à détériorer le RBR en générant des déplacements par la route encore plus nombreux pour des événements pour lesquels la probabilité de transmission du RABV est encore plus faible qu'une morsure (Babes, 1912). Le paramétrage du modèle reposait sur de nombreuses sources de données dont certaines pouvaient être anciennes et limitées en termes de quantité et qualité (ex. : paramètres sur l'histoire naturelle de la rage, tel que la durée d'excrétion présymptomatique) ou potentiellement biaisées. La présence de biais ne peut en effet pas être exclue pour les données issues de l'enquête, même si un processus de post-stratification a été mis en place pour en limiter l'impact (chapitre 2 de la partie 2). Pour les paramètres ayant servi à définir la probabilité d'accident de la route, l'hypothèse que tous les trajets vers des cliniques vétérinaire ou des CAR étaient réalisés par la route (voiture ou

transport en commun) a été posée, faute de sources de données permettant d'inclure davantage de détails. Cette hypothèse reste néanmoins raisonnable car seuls des trajets très courts sont susceptibles d'être réalisés à pied avec des chiens et des chats, et la voiture est très probablement privilégiée pour des raisons de praticité. De plus, une valeur moyenne par kilomètre a été utilisée pour la probabilité d'accident de la route bien que cette probabilité soit très certainement dépendante d'autres variables (état des routes, zone géographique...). Il est à noter que le modèle proposé n'était pas spatialisé. Cependant, la variabilité rencontrée en termes de distances entre un domicile de propriétaire et une clinique vétérinaire a été prise en compte par la définition d'une distribution (plutôt que d'utiliser une valeur fixe, moyenne par exemple).

Ce travail correspond à la première évaluation d'un dispositif de surveillance d'animaux mordeurs ou griffeurs et est profondément ancré dans une approche « une seule santé ». En effet, les modèles développés incorporaient des interventions vétérinaires (visites vétérinaires pour les animaux mordeurs) et médicales (administration de PPE aux personnes exposées au RABV) et ont mis en avant l'importance de la surveillance animale pour cibler de façon appropriée des interventions médicales spécifiques.

Les résultats issus de ce travail de modélisation ont permis de montrer que le protocole français actuel (« 3V ») de surveillance des chiens et des chats mordeurs était surprotecteur et même plus risqué que bénéfique, puisque plus de décès humains sont générés dans le cadre de la surveillance (par accidents de la route) qu'évités (par administration d'une PPE aux personnes exposées au RABV). Les analyses de sensibilité ont montré qu'il serait nécessaire d'observer une augmentation importante de l'incidence de la rage pour que ce protocole soit bénéfique (≈ 94 cas de rage annuel chez dans l'espèce canine et ≈ 154 dans l'espèce féline). Ces niveaux d'incidence ne peuvent être observés que dans des zones avec un réservoir de rage au sein de mammifères non volants (canin ou espèce sauvage mais avec un nombre important de transmissions aux carnivores domestiques). Cependant, il est important de noter que les nombres de décès humains (liés à la rage, ou par accident de la route) restaient extrêmement faibles (15,90 et 18,65 décès humains sur 1 000 ans pour le protocole « 3V » dans le cadre de morsures de chiens et de chats, respectivement).

Tous les protocoles alternatifs, avec un nombre de visites vétérinaires réduit, permettaient d'améliorer le *RBR* mais seuls ceux fondés sur le risque, en ne ciblant que les animaux à risque d'infection du fait de séjours récents à l'étranger et potentiellement en zone d'enzootie, permettaient d'obtenir un protocole potentiellement bénéfique (protocoles « R_3V_M0 » et « R_1V10J_M0 » pour les morsures de chiens ; protocole « R_1V10J_M0 » pour les morsures de chats). Il est intéressant de constater que le protocole « R_3V_M0 » tendait à être bénéfique, car il est actuellement largement appliqué par les vétérinaires bien qu'en non-conformité avec la réglementation en vigueur (Ministère en charge de l'agriculture, 1997). En effet, probablement en lien avec ce manque d'acceptabilité du dispositif (Crozet *et al.*, 2020c), les vétérinaires conduisent leurs propres analyses du risque avant de décider d'initier, ou non, une surveillance.

Au bilan, ces résultats mettent en avant la nécessité d'avoir recours, au moins, à une surveillance fondée sur le risque, telle qu'implémentée en Suisse (Office fédéral de la santé publique, 2004) ou au Royaume-Uni (Public Health England, 2020), voire d'arrêter toute surveillance des animaux mordeurs apparemment sains. Cependant, un arrêt total de ce type de surveillance ne semble pas approprié du fait des bénéfices indirects associés qui ont été mentionnés plus haut. Une alternative pourrait être de mettre en place une surveillance à distance uniquement (sans visite vétérinaire), telle que développée au Canada par exemple (Gouvernement du Québec, s. d.), même si les bénéfices indirects du protocole sont probablement moindres dans le cadre d'échanges téléphoniques.

Les résultats des analyses de sensibilité ont également montré qu'un renforcement de l'observance vis-à-vis du protocole, relativement faible actuellement, n'aurait qu'un impact tout à fait mineur sur le *RBR* des modèles évalués. Cette observation indique qu'il est effectivement nécessaire, en premier lieu, de réfléchir à une modification du protocole de surveillance avant de vouloir en optimiser l'observance.

Suivant une approche par modélisation par arbres de scénarios, il a été montré que le protocole de surveillance français actuel des chiens et de chats mordeurs apparemment sains pour la prévention de la rage humaine ne pouvait pas être considéré comme bénéfique. Cette observation est liée au très faible risque rabique en France, plus faible que la probabilité de décès par accident de la route. Dans les zones où la rage est enzootique, il est évident qu'une surveillance des animaux mordeurs présente un intérêt certain (comme illustré par les analyses de sensibilité) en réduisant le nombre de décès humains par la rage. Cependant, dans des zones de très faible risque rabique, cette surveillance devrait être fondée sur le risque en ciblant des animaux avec un historique de séjour en zone d'enzootie rabique. Ces résultats pourraient aider les décideurs en matière de santé animale et santé publique vétérinaire à mettre à jour la réglementation relative à la rage pour que cette dernière soit davantage adaptée au contexte épidémiologique actuel.

Il convient de noter que ce type de dispositif surveillance contribue à la formation des vétérinaires sur le risque rabique et au maintien d'une vigilance de la part de ces derniers (qui sont souvent en première ligne pour la détection des cas de rage survenant en France métropolitaine). Dans ce contexte, les vétérinaires participent également à l'information des propriétaires sur le risque rabique, élément essentiel à la prévention. De plus, selon une perspective une seule santé, cette vigilance et ce type de surveillance vétérinaire permettent d'envisager sereinement la baisse d'administration des PPE suite à des morsures de carnivores domestiques apparemment sains survenant en France métropolitaine.

TROISIÈME PARTIE :
Discussion générale

1. Approche par modélisation pour l'analyse du risque rabique en zone indemne : forces et limites

1.1. La modélisation en comparaison à une approche empirique

La modélisation correspond au développement de représentations simplifiées de systèmes biologiques complexes. Les travaux présentés dans cette thèse, reposant sur des arbres de scénarios, c'est-à-dire sur la description de processus évènementiels pour aboutir à la survenue d'un évènement spécifique (ex. : introduction du virus rabique (RABV) en France – voir chapitre 3 de la partie 2, ou décès humain de rage suite à une morsure – voir chapitre 4.2 de la partie 2) (Vose, 2008), ou sur des modèles de diffusion de maladies aussi nommés modèles mécanistiques de diffusion de maladie (ex. : modèle de diffusion du RABV au sein de populations de chiens – voir chapitre 4.1 de la partie 2) (Kirkeby *et al.*, 2021), correspondent donc à cette définition. L'intérêt de cette approche réside dans le fait que les modèles permettent de générer des informations qu'il serait par ailleurs difficile ou impossible d'obtenir (contraintes logistiques, financières, éthiques, expériences non représentatives d'un contexte non expérimental) (Kirkeby *et al.*, 2021). L'étude du risque rabique en zone indemne se situe précisément dans ce contexte dans lequel des données d'introduction du RABV et de transmissions naturelles ne peuvent directement être étudiées en France, car il s'agit d'évènements peu ou pas observables, du fait de leur très faible fréquence, et qu'il n'est pas envisageable d'un point de vue éthique de générer volontairement des infections. Ces méthodes permettent alors de mieux comprendre la nature d'un risque (pour les arbres de scénarios) ou les dynamiques de transmissions et de prédire le potentiel de diffusion de l'agent pathogène, ainsi que ses conséquences (pour les modèles mécanistiques de diffusion). Un autre aspect important est que les études observationnelles relatives à des infections dans des populations ne permettent pas d'effectuer des comparaisons de différents scénarios, notamment en matière de mesures de gestion. Au contraire, les études fondées sur des travaux de modélisation permettent, à partir d'un modèle de base, d'effectuer des modifications pour illustrer différents aspects de gestion de l'infection et donc d'effectuer des comparaisons pour des indicateurs d'intérêts (ex. : nombre d'infections, durée des évènements de diffusion, taux de reproduction) et ainsi combler des manques de connaissances et identifier certains éléments critiques ou d'importance (Singer *et al.*, 2011).

1.2. Gestion de l'incertitude, de la variabilité biologique et des phénomènes aléatoires

Les modèles développés dans cette thèse, qu'il s'agisse des arbres de scénarios ou des modèles de diffusion, permettaient d'inclure de l'incertitude (liée à un manque de connaissances) et/ou de la variabilité biologique, ainsi que des phénomènes aléatoires du fait d'une approche stochastique (par opposition à une approche déterministe). Les paramètres de sortie des arbres de scénarios et des modèles de diffusion présentaient ainsi un certain niveau d'incertitude illustrant l'impact de l'intégration de l'incertitude et/ou de la variabilité autour des paramètres d'entrée ainsi que des phénomènes aléatoires. Adopter une approche de modélisation stochastique semblait essentielle dans le contexte de l'étude du risque rabique en zone

indemne. En effet, un certain nombre de paramètres d'entrée du modèle présentait un niveau d'incertitude élevé (principalement lié à un manque de connaissances) ou reposaient sur des hypothèses du fait d'une absence totale de données (avec alors le choix de distributions particulièrement étendues pour éviter des hypothèses trop fortes), et il devait être possible de pouvoir évaluer l'impact de ce manque d'information sur les paramètres de sortie des modèles (qui correspondaient, dans le cadre de cette thèse, au risque d'introduction, au potentiel de diffusion de la rage au sein des populations de chiens français ou encore à la probabilité de décès humain suite à une morsure par un carnivore domestique apparemment sain). À ce titre, afin d'étudier de façon plus fine et de quantifier l'influence de chaque paramètre d'entrée (voire des interactions d'un paramètre d'entrée avec d'autres) sur l'incertitude des paramètres de sortie des modèles, des analyses de sensibilité ont été réalisées (fondées sur la corrélation de Spearman pour les arbres de scénarios (Pouillot et Delignette-Muller, 2010) et sur le calcul d'indices de Sobol pour le modèle de diffusion (Saltelli *et al.*, 1999)). Ces analyses ont ainsi permis d'identifier les paramètres clefs et il apparaissait que, dans les modèles développés, la variabilité biologique (ex. : durée d'un voyage à l'étranger pour le modèle d'analyse du risque d'introduction, probabilité d'excrétion présymptomatique pour le modèle d'évaluation du bénéfice-risque du suivi des chiens et des chats mordeurs apparemment sains, nombre de contacts journaliers entre chiens dans le modèle de diffusion) avait bien plus fréquemment un impact important en comparaison aux paramètres reposant sur des hypothèses ou avec un niveau d'incertitude élevé, lié à un manque de connaissances (ex. : hypothèses sur le niveau d'observance dans le modèle s'intéressant aux aspects bénéfice-risque de la surveillance des animaux mordeurs apparemment sains, observance des mesures réglementaires dans le cadre des mouvements de carnivores domestiques évaluée dans l'enquête). Ce type d'évaluation reste essentiel dans le cadre de travaux de modélisation, notamment pour évaluer le niveau de confiance qu'il est possible d'avoir dans les résultats produits par le modèle mais également pour orienter les futurs projets de recherche sur le terrain ou en laboratoire, pouvant être mis en place afin de générer davantage de données pour les paramètres les plus influents (Ezanno *et al.*, 2007 ; Restif *et al.*, 2012 ; Sauvé *et al.*, 2021).

Dans le cadre du développement de modèles pour l'étude du risque rabique, la confrontation à des paramètres d'entrée correspondant à des événements rares est fréquente (ex. : probabilité d'infection par le RABV d'animaux importés ou lors de voyages, probabilité pour un animal infecté d'obtenir un titre en anticorps antirabiques réglementairement valide...). Cependant les valeurs de ce type de paramètres est souvent difficilement quantifiables, aboutissant parfois à des niveaux d'incertitude élevés, notamment quand ils se fondent sur des données historiques parfois peu nombreuses (ex. : probabilité d'infection de carnivores domestiques par le RABV en zone enzootique de rage canine) (Vose, 2008). Une autre approche, telle que celle utilisée dans les arbres de scénarios développés dans cette thèse, consiste à découper le problème en plusieurs composantes avec des paramètres pour lesquels l'incertitude est plus facile à estimer (ex. : probabilité pour un animal infecté d'avoir un titre en anticorps antirabiques réglementairement valide découpé en probabilité d'infection, probabilité d'échec vaccinal et probabilité d'obtention d'un résultat faussement positif au test sérologique) (Vose, 2008).

1.3. Le choix des types de modèles

Un autre point critique lors d'une approche par modélisation est le choix du type de modèle. Les modèles par arbres de scénarios reposent tous sur une structure commune et sont ainsi relativement homogènes d'un point de vue de leur élaboration. Pour les modèles mécanistiques de diffusion, les approches sont beaucoup plus diverses (Kirkeby *et al.*, 2021) (modèles compartimentaux ou individus-centré, spatialisés ou non, en temps continu ou bien discret...) et le choix du type du modèle final doit être adapté à la question de recherche, donc au problème étudié et également à la quantité de données disponibles pour le paramétrage. Pour le modèle de diffusion de la rage en France, un modèle individu-centré fondé sur des réseaux de contacts (utilisant des méthodes d'analyse de réseaux sociaux (Martínez-López *et al.*, 2009)) a été choisi car la volonté était de modéliser la diffusion au sein de petites populations et de pouvoir incorporer une variabilité interindividuelle, notamment pour l'histoire naturelle de la maladie (ex. : variabilité biologique très importante de la durée d'incubation de la rage, et également de la fréquence des contacts entre chiens). De plus, ce type de modèle permettait de simuler des phénomènes aléatoires qui sont importants pour étudier la persistance ou l'extinction d'une infection au sein d'une population.

1.4. Vérification et validation des modèles

Une étape essentielle en modélisation est celle de vérification et validation du modèle (Kopec *et al.*, 2010 ; Sargent, 2013). La vérification est une étape au cours de laquelle la cohérence du modèle conceptuel, du paramétrage, du code informatique et des paramètres de sortie est évaluée, dans le contexte du problème étudié (Garner et Hamilton, 2011 ; Sargent, 2013). Lors de l'étude d'une maladie exotique, cette étape est essentielle puisque la validation du modèle est beaucoup plus difficile à mettre en œuvre et est donc plus sommaire (comme cela est détaillé par la suite). Dans le cadre de ce travail, pour tous les modèles établis, la vérification reposait sur (i) la validation par des pairs de la logique du modèle conceptuel et des résultats obtenus ; (ii) des approches rationnelles, réalisées par simulations de différents scénarios (avec des modifications de la structure des modèles et/ou de paramètres) puis la vérification du comportement des paramètres de sortie ; (iii) l'utilisation de la méthode des traceurs, pour le modèle de diffusion uniquement, consistant à suivre des unités du modèle (chiens en l'occurrence) et à vérifier la cohérence de leur comportement à chaque pas de temps (Kirkeby *et al.*, 2021). Un point d'attention de ce travail, et qui correspond à une étape de vérification des modèles, est de pouvoir porter un regard critique sur l'utilisation de données issues des enquêtes réalisées pour le paramétrage des modèles. En effet, dans la majorité des protocoles d'enquête, un processus de sélection des unités étudiées est réalisé et peut aboutir à un biais d'échantillonnage. L'échantillon est alors potentiellement non représentatif et les résultats obtenus, non exacts. Cette problématique était particulièrement prégnante dans le cadre de l'enquête sur les pratiques des propriétaires de chiens et de chats et sur les morsures (chapitre 2 de la partie 2), car la participation des propriétaires à ce questionnaire en ligne se faisait sur la base du volontariat. Pour pallier cette limite, une post-stratification (pondération) des observations obtenues a été réalisée afin que l'échantillon corresponde, pour un certain nombre de variables démographiques, à la population française. Cependant ce processus ne

reposait que sur quelques variables démographiques et ne saurait remplacer un échantillonnage probabiliste, d'où l'intérêt de poser un regard critique sur les valeurs utilisées par la suite dans les modèles et, si possible, les comparer à des données issues d'autres études.

La validation des modèles, qui vise à s'assurer que les prédictions obtenues sont valides, repose sur l'accès à des données empiriques puis à la comparaison des prédictions avec ces données réelles (Kopec *et al.*, 2010 ; Sargent, 2013 ; Kirkeby *et al.*, 2021). Dans le cadre de la modélisation de maladies en zone indemne (maladies exotiques), cette étape n'est pas envisageable du fait de l'absence de telles observations (ou de façon trop ponctuelle). Il s'agit ici d'une limite majeure de ce type d'approche car, au-delà de l'étape de vérification, aucun élément ne peut certifier que les modèles proposés représentent de façon adéquate le système modélisé. Pour pallier ces déficiences inhérentes à la modélisation des maladies exotiques, il peut être envisagé d'utiliser le modèle développé, après une éventuelle adaptation, pour correspondre à une zone enzootique de la maladie étudiée puis de comparer les résultats obtenus à des données issues de la même zone, ou à des données historiques (à une période où l'agent pathogène était présent dans la zone étudiée), et qui n'auraient pas été utilisées pour la calibration du modèle. La calibration correspond à l'estimation de certains paramètres d'entrée du modèle de façon à ce que les valeurs des paramètres de sorties soient cohérentes avec des données externes (Kopec *et al.*, 2010). Cette dernière approche, qui précède la validation (alors réalisée avec un autre jeu de données externes), a d'ailleurs été utilisée dans le cas de l'étude de la diffusion la rage au Japon (zone indemne) en ayant recours à des données historiques afin de fixer un paramètre de transmission du modèle (Kurosawa *et al.*, 2017 ; Kadowaki *et al.*, 2018). Un inconvénient majeur à ce type d'approches par validation ou calibration avec des données externes issues de zones d'enzootie ou historiques, et qui justifie le fait qu'elles n'ont pas été utilisées dans le cadre de cette thèse, réside à la fois dans la difficulté d'accès à ces données mais surtout dans le fait que rien ne garantit que les populations à l'origine des données aient les mêmes caractéristiques que celles au sein desquelles est modélisée la diffusion de l'agent pathogène. En effet, pour le RABV, dans les zones où la rage est enzootique au sein de l'espèce canine ; l'écologie du Chien est spécifique et est surtout dominée par des chiens ayant la possibilité de divaguer, ainsi très différente de celle des populations de chiens de France avec des individus qui évoluent quasi systématiquement sous la surveillance de leurs propriétaires. Ces profondes différences de caractéristiques de populations canines affectent de fait la structure des contacts entre individus et donc la diffusion d'agents pathogènes (Griss *et al.*, 2021 ; Warembourg *et al.*, 2021).

2. Le niveau du risque rabique associé aux carnivores domestiques en France métropolitaine

Un objectif principal de ce travail de thèse était d'évaluer le risque rabique associé aux carnivores domestiques en France. Selon une approche d'analyse de risque, deux grandes étapes ont été distinguées (OIE, 2019) : (i) l'étude de la probabilité d'émission du danger, en étudiant la probabilité d'introduction du RABV en France métropolitaine par l'intermédiaire

des mouvements de chiens et de chats, puis (ii) l'étude de la probabilité d'exposition des populations au danger, par l'étude du potentiel de diffusion du RABV au sein des populations françaises.

2.1. Probabilité d'émission du danger

L'étude de l'émission du danger, c'est-à-dire de la probabilité d'introduction du RABV en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques, a reposé sur des méthodes d'analyse du risque et de modélisation par arbres de scénarios. Les résultats obtenus faisaient état d'un risque élevé (Afssa, 2008), avec une probabilité annuelle d'importation d'au moins un animal infecté prenant une valeur médiane de 0,24. Il est important de rappeler que cette appréciation du risque n'incluait pas tous les mouvements de carnivores domestiques car une dichotomie entre mouvements non commerciaux et commerciaux a été effectuée, ces derniers n'ayant pas été étudiés dans ce travail. Bien qu'une augmentation de la probabilité d'introduction puisse être attendue en incluant ce type de mouvements, cette dernière serait probablement très faible compte tenu du fait qu'il s'agisse d'une filière professionnelle avec des animaux importés probablement moins exposés au RABV dans le pays d'origine (provenance essentiellement d'Europe de l'Est avec une rage selvatique uniquement) et gérés par des personnes plus au fait de la réglementation en vigueur. À ce titre, il est important de rappeler qu'aucune des introductions du RABV observées ces dernières années n'était liée à un mouvement commercial. Néanmoins, la vigilance doit rester de mise car des fraudes relatives à l'âge et à la vaccination antirabique (absence de vaccination malgré des documents officiels l'attestant) sont suspectées, indiquant que toutes les mesures de prévention ne sont pas mises en œuvre de façon convenable (Rota Nodari *et al.*, 2017 ; Anses, 2020). Il est en effet possible que ce type de filière commerciale impliquant des carnivores puisse exposer des pays importateurs, comme l'illustre le cas de rage importé en Irlande chez une zibeline (*Martes zibellina*) dans le cadre d'un mouvement commercial (fourrure) (Anonyme, 2020).

L'obtention d'une probabilité d'introduction élevée est très certainement plurifactorielle :

(i) Tout d'abord, la France est un pays dans lequel les carnivores domestiques sont très nombreux avec 6 950 000 chiens et 13 500 000 chats (FEDIAF, 2018) et associés à un grand nombre de mouvements (importations et voyages). Le nombre de mouvements est en effet un paramètre déterminant pour le niveau de risque d'introduction d'agents pathogènes, et une fréquence importante de ces activités conduit à une probabilité d'introduction élevée (voir formule de calcul de la probabilité d'introduction, chapitre 3.2.4.1 de la partie 2).

(ii) Du fait de sa géographie, la France possède de nombreux accès terrestres et il convient de signaler que ces voies (incluant les ferries), et notamment celles en lien avec l'Espagne, sont probablement associées à une probabilité d'introduction élevée du virus (en raison du nombre important de mouvements de carnivores domestiques, d'une fréquence probablement moindre des contrôles et d'une plus grande facilité de dissimulation des

animaux par les propriétaires) (Napp *et al.*, 2010). Cela semble par ailleurs être confirmé par le fait que les cas importés en France ont, pour la majorité, été introduits par ces voies terrestres (Tableau 4). Les pays insulaires, tels que le Royaume-Uni ou le Japon, présentent d'ailleurs, d'après les résultats d'analyse du risque (Goddard *et al.*, 2012 ; Kwan *et al.*, 2017), des niveaux de risque bien plus faibles malgré des mesures de prévention similaires à celles prévues au sein de l'Union Européenne (UE).

(iii) La France semble, en termes de mouvements de personnes (et donc de carnivores domestiques les accompagnants), avoir un lien particulier avec des zones d'enzootie rabique ayant un réservoir canin, et notamment l'Afrique du Nord (Commission européenne, 2019c). Cet élément favorise donc probablement les mouvements de carnivores domestique à risque. Cependant, les pays les pays d'Europe, plus proches de la France et associés à des flux de personnes (et donc d'animaux) importants, ne doivent pas être négligés puisque des importations d'animaux infectés depuis ces pays (provenant initialement de zones d'enzootie) peuvent survenir (ex. : Espagne, Belgique).

(iv) Le risque rabique semble perçu, surtout de la part des propriétaires de carnivores domestiques, comme étant relativement faible (du fait du statut indemne de la France) et conduit probablement à une observance faible des mesures réglementaires visant à la réduction du risque d'introduction du RABV (voir résultats de l'enquête, chapitre 2.3.2 de la partie 2).

(v) Enfin, il est probable que le manque de contrôles aux frontières, tel qu'objectivé dans l'enquête (chapitre 2.3.2 partie 2), contribue à cette probabilité d'introduction élevée. L'origine de ces déficiences relatives aux contrôles relève très certainement d'une combinaison d'un manque de moyens, d'une priorisation des activités sans rapports avec les mouvements de carnivores domestiques et d'un manque de formation des personnes en charge de les effectuer.

La contribution relative de ces différents éléments à la probabilité d'introduction reste difficile à définir précisément, mais l'étude de scénarios alternatifs au modèle d'analyse de risque de base et l'analyse de sensibilité ont permis de fournir des éléments de réponse. Au final, de nombreux aspects sont à prendre en compte afin de comprendre la nature de ce risque d'introduction et cela constitue une étape préliminaire essentielle à sa bonne gestion ultérieure.

2.2. Probabilité d'exposition au danger

L'exposition au danger, correspondant à l'exposition des populations animales et humaines françaises au RABV en cas d'introduction de ce dernier, a été étudiée selon deux modalités : par le modèle de diffusion du RABV au sein des populations de chiens français et par l'étude de la probabilité de décès humain suite à une morsure par un carnivore domestique apparemment sain. Ainsi, l'étude de cette exposition au RABV n'a été que partielle dans ce travail puisque le potentiel de diffusion n'a été étudié qu'au sein d'une seule espèce animale d'intérêt, laissant par exemple de côté les chats. La transmission zoonotique n'a quant à elle

été étudiée qu'à travers l'étude de la probabilité de décès lors d'une morsure par un chien ou un chat apparemment sain, ce qui ne représente donc pas l'ensemble des modalités d'exposition de l'Homme, en omettant notamment les expositions par des animaux présentant des signes cliniques.

Pour la diffusion du RABV au sein des populations de chiens français en cas d'introduction du virus, il a été montré que la fréquence des transmissions secondaires était relativement faible, notamment dans le scénario incluant les mesures de gestions proches de celles actuellement présentes en France (limitation des contacts entre chiens lors d'un cas de rage avéré avec la mise en place d'un zonage ; enquête épidémiologique et gestion des animaux exposés à un animal reconnu enragé ; couverture vaccinale antirabique de base de la population canine d'environ 75 %). En effet, dans ce contexte, moins de 10 % des introductions du RABV aboutissaient à au moins un événement de transmission secondaire, et à une absence d'introduction ayant au moins 10 événements de transmissions secondaires. En l'absence de mesure de gestion, le potentiel de diffusion était plus important (proportion plus élevée d'introductions avec des événements de transmission secondaire) mais restait tout de même limité, montrant que l'infection par le RABV ne pourrait pas devenir enzootique au sein des populations de chiens français dans le contexte actuel. Ceci est probablement lié à la structure des populations de chiens aboutissant à un nombre limité de contacts entre individus, qui évoluent pour la quasi-totalité sous surveillance directe des propriétaires et souvent tenus en laisse, comme cela a été objectivé par l'intermédiaire de l'enquête réalisée auprès des propriétaires de chiens et de chats (chapitre 2.3.3 de la partie 2) ou également par d'autres études à l'étranger dans des pays où la gestion des chiens est plus proche de ce qui est observé en France (Kwan *et al.*, 2019). Ces contacts inter-individus sont en effet nécessaires à la transmission d'agents pathogènes tels que le RABV et une fréquence peu importante de ces derniers aboutit de fait à un potentiel de diffusion d'agents pathogènes limité. Il est intéressant de noter que même en zone d'enzootie rabique (avec un réservoir canin), l'infection ne semble pas non plus pouvoir persister localement sans intervention de facteurs humains (réintroductions périodiques du RABV à la faveur de transports par l'Homme de chiens infectés à moyennes et longues distances) (Bourhy *et al.*, 2016 ; Laager *et al.*, 2018a ; Colombi *et al.*, 2020 ; Gold *et al.*, 2021), indiquant que les mécanismes de diffusion et de persistance pourraient présenter certaines similitudes dans ces deux types de zones (enzootiques de rage canine et non enzootiques).

Les résultats issus du modèle tendent à être confirmés par les 11 cas observés d'importations de chiens infectés depuis 2001 qui ont été suivis d'un seul événement de diffusion en 2008 (Bruyère-Masson *et al.*, 2001 ; Cliquet, 2002 ; Servas *et al.*, 2005 ; Ministère en charge de l'agriculture, 2008 ; French and Belgian multidisciplinary investigation teams, 2008 ; Mailles *et al.*, 2011 ; Johnson *et al.*, 2011 ; Trouillet, 2020). Cette situation est très différente de celle des zones où la rage est enzootique au sein de l'espèce canine, principalement dans les pays à faible et moyen revenus (Warembourg *et al.*, 2021), voire dans certaines zones indemnes de rage telle que des régions rurales d'Australie (Sparkes *et al.*, 2014 ; Hudson *et al.*, 2019b). Dans ces zones, les populations canines sont gérées de façon très différente de la France puisque la possibilité de divagation concerne la très grande majorité des chiens, même si la

plupart ont des propriétaires (Warembourg *et al.*, 2021). Cette gestion différente de la circulation des chiens (conditionnant la fréquence des contacts) a probablement avant tout une origine socio-culturelle mais aussi économique, comme déjà suggéré par Warembourg *et al.* (2021). Le potentiel de diffusion d'agents pathogènes à transmission directe est donc probablement plus important en cas d'introduction dans des populations de chiens en situation de divagation en comparaison à des populations de chiens évoluant sous la supervision de leurs propriétaires, du fait de contacts plus nombreux. Cela tend à être confirmé par le fait que la modélisation d'introductions du RABV en Australie (Dürr et Ward, 2015 ; Sparkes *et al.*, 2016 ; Brookes *et al.*, 2019) aboutissait à des épizooties de plus grandes tailles en comparaison au Japon (Kadowaki *et al.*, 2018) et à la France (d'après les résultats obtenus dans ces travaux), même si la rage ne semblait pas en mesure non plus de s'établir sur le long terme dans ces populations (voir le chapitre 1.3.2 de la partie 1 qui présente l'importance des phénomènes de réintroductions périodiques de nouvelles souches de RABV pour expliquer la persistance locale du virus en zone d'enzootie). Il est également important de prendre en compte le fait que, lorsqu'un chien évolue sous la supervision de propriétaires, ces derniers sont probablement plus enclins à identifier un problème de santé et à consulter un vétérinaire, réduisant davantage la possibilité de contacts dans un contexte sanitaire détérioré (comme cela a été d'ailleurs paramétré dans le modèle de diffusion développé dans cette thèse).

Les travaux réalisés sur la diffusion du RABV en France ont porté exclusivement sur l'espèce canine. Une possibilité de diffusion au sein de l'espèce féline ne doit toutefois pas être exclue, car il a été observé au moins une introduction de RABV associée à une importation de chat en 2013 (Anonyme, 2013). Cet événement avait donné lieu à l'exposition (et donc à la gestion) d'un grand nombre d'animaux et d'humains potentiellement exposés (70 animaux et 20 humains exposés), principalement du fait que cet animal était en situation de divagation lors de la période d'excrétion supposée du virus. La possibilité de divagation pour les chats est d'ailleurs très fréquente en France (ce qui dénote avec la gestion des chiens discutée plus haut), comme illustré dans l'enquête réalisée auprès des propriétaires de chiens et de chats (chapitre 2.3.3 de la partie 2), et est probablement associée à la possibilité de contacts intra-spécifiques (Lloyd *et al.*, 2013 ; Bruce *et al.*, 2019), même si la fréquence de ces contacts semble dépendante de nombreux paramètres (ex. : densité de chats dans la zone, paysage...), conduisant à une diversité importante de situations. De plus, en France, les chats sont fréquemment en contact avec les chiens, notamment au sein des foyers possédant les deux espèces (chapitre 2.3.3 de la partie 2). Il n'est donc pas impossible qu'une introduction d'un chien infecté par le RABV mène à une infection secondaire de chat, qui pourrait ensuite participer à sa diffusion. Cela illustre l'importance de l'enquête épidémiologique et le fait de cibler d'autres espèces que celle initialement incriminée dans l'introduction du RABV.

La faune sauvage non volante pourrait également être concernée en cas d'introduction du RABV par un carnivore domestique. Cela nécessiterait une interface, via des contacts directs notamment, entre faune domestique et faune sauvage. En Australie cette problématique a été étudiée du fait de contacts fréquents entre faune sauvage (dingos, *Canis lupus dingo*, considérée comme une sous espèce du Chien) et chiens domestiques en situation

de divagation (Gabriele-Rivet *et al.*, 2021a). Les travaux de modélisation ont d'ailleurs montré une possibilité de diffusion du RABV en cas d'introduction au sein de ces populations sauvages (Gabriele-Rivet *et al.*, 2021b). En France, la question se pose notamment pour le renard roux (*Vulpes vulpes*), réservoir historique du RABV avant l'élimination de la rage grâce aux campagnes de vaccination antirabique par voie orale, mais il y a actuellement un manque de données sur l'interface entre cette espèce et la faune domestique (chiens et chats) ; nécessaire à la survenue de contacts et donc à la réintroduction du RABV au sein de ces populations sauvages. Il est tout de même important de rappeler que les populations de renards roux, depuis l'élimination de la rage vulpine sont de taille plus importante et avec une proximité de plus en plus importante des villes (Artois *et al.*, 1997 ; Gloor *et al.*, 2001 ; Ruetten et Stahl, 2003). Ces éléments sont donc en faveur d'un potentiel de diffusion au sein de ces populations sauvages pouvant éventuellement jouer le rôle de réservoir en cas d'introduction RABV.

2.3. Risque global

Le risque rabique global associé aux carnivores domestiques est déterminé en combinant la probabilité d'introduction, la probabilité d'exposition (ou de diffusion au sein des populations locales) et les conséquences de la survenue de tels événements.

Il a été montré que la probabilité d'introduction du RABV en France par l'intermédiaire des carnivores domestiques pouvait être considérée comme élevée, alors que le potentiel de transmissions secondaires (probabilité d'exposition) sur le territoire français, pour ce qui est des populations canines, semblait quant à lui très faible voire minime. Ainsi, en combinant de façon qualitative ces deux probabilités, la probabilité de survenue du danger peut être déterminée et serait ici estimée comme étant minime à très faible (Afssa, 2008). Ce niveau de probabilité de survenue correspond à la situation actuelle et inclut les mesures de gestion du risque en place, ainsi que leur niveau d'observance. Cette appréciation du risque n'est valable que pour l'espèce canine, seule espèce pour laquelle l'émission et l'exposition ont été évaluées. La probabilité de survenue du danger serait probablement plus faible pour les chats et pour l'Homme puisque, dans la majorité des cas, l'espèce centrale est le Chien qui expose ces deux autres espèces secondairement. Cependant des études dédiées devraient être menées afin de quantifier, en première intention, l'exposition de ces espèces au danger (voir ci-dessous les perspectives évoquées). Pour l'exposition humaine, quelques éléments sont tout de même fournis à travers l'analyse bénéfice-risque de la surveillance des animaux mordeurs, mais celle-ci n'a porté que sur l'exposition au RABV par des animaux mordeurs apparemment sains.

Il convient ensuite de se poser la question des conséquences associées à la survenue du danger (Afssa, 2008 ; OIE, 2019). Il faut alors faire la distinction entre conséquences en santé animale et conséquences en santé publique. Les conséquences en santé animale sont appréhendées à l'échelle de la population (Afssa, 2008). Du fait de conséquences sanitaires faibles à l'échelle du groupe (les animaux vivant principalement en petits effectifs au sein des foyers), d'une diffusibilité faible au sein de la population et de conséquences économiques à l'échelle du pays relativement modérées (associées à la faible diffusibilité), les conséquences en santé animale peuvent être considérées comme nulles à très faibles. En santé humaine

l'approche est individuelle (Afssa, 2008). Du fait de conséquences très élevées (maladie létale une fois les symptômes apparus) mais d'une diffusibilité dans la population humaine quasi absente et d'un cout sanitaire global très limité, les conséquences globales peuvent être qualifiées de très faibles à faibles.

Un fois ces éléments apportés et combinés, il s'agit de déterminer si le niveau de risque est acceptable. Cette détermination est subjective car elle fait intervenir différents niveaux d'acceptabilité (sociétale, économique, culturel, historique...) et incombe en général au décisionnaire pour le domaine concerné (santé animale et santé publique dans ce cas). Les éléments quantitatifs et qualitatifs présentés ci-dessous pourraient conduire au fait que le risque soit considéré comme non acceptable et qu'il soit donc nécessaire de le réduire. L'intérêt des mesures de gestion en place et les leviers pour réduire davantage le niveau de risque actuel sont discutés par la suite.

3. La gestion du risque rabique associé aux carnivores domestiques en France métropolitaine

3.1. Prévention de l'introduction

Face à un risque jugé comme non acceptable, des mesures de gestion doivent être envisagées. Certaines mesures visant à réduire le risque rabique associé aux carnivores domestiques sont actuellement en place en France et permettent de réduire la probabilité d'introduction mais aussi d'exposition au danger. Le bilan sur les mesures de gestion, qui comprend leur évaluation dans le cadre de ce travail de thèse et leur intérêt en matière de réduction du risque, est présenté dans le Tableau 17.

La majorité des mesures de gestion réglementaires (et certaines non réglementaires) du risque rabique associé aux carnivores domestiques en France métropolitaine a été évaluée dans le cadre de ce travail de thèse. Leur impact en matière de réduction de la probabilité de survenue du danger est très hétérogène (Tableau 17). Pour ce qui est de la prévention de l'introduction du RABV en France métropolitaine, l'ensemble des mesures ont pu être évaluées et il en ressort un intérêt particulier de la vaccination antirabique des carnivores domestiques dans le cadre des mouvements internationaux. Il apparait donc essentiel de la maintenir, voire d'en renforcer l'observance, afin de maintenir à un niveau faible voire de réduire encore la probabilité d'introduction.

Tableau 17. Bilan sur les mesures de gestion du risque rabique associé aux carnivores domestiques et leur évaluation dans le cadre de la thèse

Mesure de gestion	Principaux résultats obtenus dans la thèse	Évaluation dans la thèse	Référence réglementaire
<i>Prévention de l'introduction</i>			
Vaccination antirabique pour tous les mouvements internationaux	Intérêt important : si suppression, augmentation d'un facteur ≈ 10 de la probabilité d'introduction	Chapitre 3 de la partie 2	Commission européenne, 2013a ; Commission européenne, 2013b ; Commission européenne, 2014 ; Ministère en charge de l'agriculture, 2014
Vaccination antirabique pour les mouvements au sein de l'Union Européenne uniquement	Intérêt négligeable (pour la situation épidémiologique actuelle au sein de l'Union Européenne)		
Titrage sérologique pour les mouvements internationaux à risque	Intérêt modéré à faible : si suppression, augmentation d'un facteur ≈ 2 de la probabilité d'introduction		
Période d'attente avant les importations à risque	Intérêt négligeable		
Contrôles aux frontières par les services d'État	Intérêt modéré : si suppression, augmentation d'un facteur ≈ 5 de la probabilité d'introduction		
<i>Prévention de la diffusion au sein des populations animales</i>			
Mise sous surveillance des carnivores domestiques importés illégalement	SO	Non évalué	Ministère en charge de l'agriculture, 2009
Mesures de zonage (zone de restriction) autour d'un cas détecté avec réduction des contacts entre animaux	Intérêt modéré : aucun impact sur la proportion d'introductions menant à des événements de transmission secondaire, mais réduction de la proportion d'introductions menant à une diffusion importante (≥ 10 transmissions)	Chapitre 4.1 de la partie 2 (uniquement pour les chiens)	Ministère en charge de l'agriculture, 2010 ; Ministère en charge de l'agriculture, 2011a ; Ministère en charge de l'agriculture, 2011b ; Ministère en charge de l'agriculture, 2011c ; Ministère en charge de l'agriculture, 2011d
Gestion des animaux contaminés	Intérêt important : réduction de la proportion d'introductions menant à des événements de transmission secondaire et réduction de la proportion d'introductions menant à une diffusion importante (≥ 10 transmissions)	Chapitre 4.1 de la partie 2 (uniquement pour les chiens) : évalué de façon conjointe et simplifiée (si un cas est identifié, abattage de ses contacts non vaccinés)	
Gestion des animaux suspects puis reconnus infectés			
Gestion des animaux éventuellement contaminés	SO		
Mesure de gestion des animaux errants en zone de restriction (euthanasie des animaux non réclamés après huit jours en fourrière)			

Suite du Tableau 17

Couverture vaccinale antirabique au sein des populations animales	Intérêt important : réduction de la proportion d'introductions menant à des événements de transmission secondaire et réduction de la proportion d'introductions menant à une diffusion importante (≥ 10 transmissions)	Chapitre 4.1 de la partie 2 (uniquement pour les chiens)	Non imposé par la réglementation
<i>Prévention de la transmission zoonotique*</i>			
Enquête épidémiologique dans le cadre de la détection d'un cas de rage animale	SO	Non évalué	SO
Mise sous surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains	Impact négatif : la surveillance génère plus de décès qu'elle n'en évite	Chapitre 4.2 de la partie 2	Ministère en charge de l'agriculture, 1997

Le code couleur utilisé dans la colonne « Principaux résultats » traduit une interprétation qualitative de ces derniers. En vert figurent les mesures ayant un impact de réduction du risque (plus le vert est intense, plus cet impact est important). En bleu figurent les mesures avec un impact négligeable ou nul. En rouge figurent les mesures avec un impact négatif (contraire à l'objectif visé).

SO : sans objet.

*Toutes les mesures de prévention de la diffusion du virus rabique au sein des populations animales permettent également de prévenir indirectement la transmission à l'Homme.

Le titrage des anticorps neutralisants antirabiques (pour attester de l'efficacité de la vaccination) avait quant à lui un intérêt plus limité, mais il semblait tout de même important de veiller à son application notamment, comme cela est déjà le cas, pour les pays avec un niveau de risque élevé (à savoir les pays enzootiques de rage canine) car il contribuait à réduire le risque d'un facteur non négligeable (si suppression du test sérologique, augmentation d'un facteur ≈ 2 de la probabilité d'introduction). Son observance semblait tout de même limitée, probablement du fait d'une méconnaissance de la réglementation en vigueur des propriétaires d'animaux de compagnie mais aussi du fait des contraintes que son application représente (délais, coût...). L'application de la période d'attente de trois mois avant importation d'un carnivore domestique en France depuis l'étranger (pour les pays nécessitant un titrage) pourrait quant à elle être supprimée du fait d'une contribution à la réduction du risque négligeable. En effet, cette mesure est probablement très contraignante pour les propriétaires et pourrait les inciter à ne pas respecter la réglementation (y compris des mesures avec un intérêt important, telles que la vaccination). Pour la prévention de ce risque d'introduction, les contrôles aux frontières apparaissent comme importants, mais il conviendrait de renforcer au moins leur efficacité, c'est-à-dire la capacité du personnel en charge des contrôles à identifier et intercepter les animaux en situation d'illégalité. Dans un contexte où les ressources humaines sont limitées, il pourrait être intéressant de cibler les postes frontières les plus à risque en premier ; par exemple ceux en lien avec le Maghreb, zone identifiée comme contribuant fortement à la probabilité d'introduction du RABV en France métropolitaine.

3.2. Prévention de la diffusion au sein des populations animales

Les mesures visant à limiter la diffusion du RABV au sein des populations de chiens en France métropolitaine ont été évaluées pour la plupart mais quelques éléments restent manquants, tel que l'étude de l'intérêt d'une mise sous surveillance de six mois en cas d'identification d'une importation illégale. En effet, cette mesure peut sembler d'une importance capitale pour limiter les transmissions secondaires en cas de déclaration de signes cliniques évocateurs de rage chez un animal importé illégalement. De même, la gestion spécifique des animaux errants dans les zones à proximité d'un cas rage importé n'a pas été étudiée. L'impact de cette mesure sur la réduction du risque est néanmoins probablement limité, car peu d'animaux entrent en fourrière chaque année suite à une situation d'errance (40 230 chiens et 5 219 chats pour l'année 2020 (I-CAD, 2021)), comparativement à la taille de la population française des carnivores domestiques, ce qui est probablement lié au fait que la majorité des animaux évoluent sous une surveillance rapprochée de leurs propriétaires (directe ou indirecte).

Les autres mesures, intervenant dans le cadre du zonage autour d'un cas détecté et surtout dans le cadre de l'enquête épidémiologique, présentent un intérêt important pour la réduction de la diffusion du RABV en France. La gestion des animaux infectés et contaminés apparaissait néanmoins la plus importante, comme cela a été montré dans le cadre de la modélisation de la diffusion du RABV au sein des populations de chiens. De plus, il est probable que les mesures prises dans le contexte de cette enquête épidémiologique bénéficient d'une meilleure acceptabilité que les mesures prises dans le cadre du zonage, qui visent tous les animaux de la zone en imposant une réduction des contacts entre animaux voire un

confinement (pour les chats). Elles pourraient donc se révéler particulièrement contraignantes compte tenu des habitudes des propriétaires de chiens et de chats objectivées par l'intermédiaire de l'enquête réalisée auprès des propriétaires de chiens et de chats. Il est intéressant de noter que la vaccination antirabique préventive, responsable d'une couverture vaccinale d'environ 75 % chez le Chien actuellement en France, contribue également à limiter la diffusion du RABV en cas d'introduction. Cette dernière n'est cependant pas obligatoire et le niveau obtenu est probablement lié au fait qu'une proportion importante de chiens voyagent à l'étranger (au moins en Europe) ainsi qu'aux pratiques des vétérinaires en matière de vaccination (qui peuvent encourager des vaccinations non obligatoires). Ainsi, il n'apparaît pas pertinent, actuellement, de renforcer cette mesure de prévention (par un levier réglementaire par exemple). Ces éléments doivent tout de même être relativisés puisque, même en l'absence de mesures de gestion, le potentiel de diffusion du RABV en France semblait relativement limité dans la grande majorité des cas d'introductions. Une absence totale de mesure de gestion pouvait néanmoins aboutir à de rares événements de diffusion importante qui ne doivent pas être négligés car, en cas de survenue, ils pourraient contribuer à exposer un grand nombre d'animaux et d'humains, représentant une menace certaine pour la santé publique et nécessitant donc une gestion de crise. Ce type d'événements exceptionnels pourrait être lié au profil de propriétaires identifié d'après les données de l'enquête qui, en lien avec les habitudes de gestion de leurs chiens, avait un potentiel d'introduction puis de diffusion élevé d'agents pathogènes à transmission directe. Ce profil ne représentait néanmoins qu'une fraction très limitée de tous les propriétaires de chiens français.

Du fait de l'absence d'étude du potentiel de diffusion du RABV au sein des populations de chats français, les mesures de gestion n'ont pas pu être évaluées pour cette espèce. Il est probable que les mesures associées au zonage autour du cas (avec notamment l'interdiction de divagation des chats) revêtent une importance bien plus grande pour l'espèce féline. En effet, une proportion élevée de chats ont un accès libre, sans surveillance, à l'extérieur, contrairement aux chiens. Cette possibilité de divagation compromet également l'efficacité de l'enquête épidémiologique du fait d'une difficulté bien plus importante à identifier les contacts potentiels ayant eu lieu au cours de la période à risque.

3.3. Prévention de la transmission zoonotique

Le suivi des chiens et chats mordeurs apparemment sains est un dispositif de surveillance visant à prévenir la transmission présymptomatique du RABV à l'Homme et est réglementairement imposé pour toute morsure ou griffure sur le territoire français. Cependant, du fait du contexte épidémiologique favorable et par l'intermédiaire d'une analyse bénéfice-risque, il a été montré que cette mesure de gestion se révélait être non pertinente pour la gestion du risque rabique (chapitre 4.2 de la partie 2). Cet élément vient renforcer l'idée de la nécessité d'une gestion fondée sur le risque dans un pays comme la France et de rationaliser l'application de mesures contraignantes, pouvant exposer les personnes concernées à d'autres dangers (ex. : accidents de la route). Ces résultats pourraient ainsi inviter les décideurs en santé animale à réviser la réglementation pour que celle-ci soit davantage en accord avec la situation actuelle de la rage en France, qui a fortement évolué ces dernières

décennies. De plus, l'observance de ce dispositif de surveillance (à la fois de la part des propriétaires et des vétérinaires), qui est actuellement mauvaise, pourrait être améliorée par la rationalisation de ces mesures (en les fondant sur le risque par exemple) et ainsi en favoriser une meilleure acceptabilité et application sur le terrain.

Si des modifications du dispositif de surveillance des animaux mordeurs apparemment sains sont envisagées, il sera essentiel de faire évoluer les recommandations pour la prise en charge des personnes mordues dans les centres antirabiques (CAR). En effet, actuellement et selon une approche « une seule santé », les indications pour l'administration d'une prophylaxie post-exposition (PPE) se fondent sur la surveillance vétérinaire (Haut Conseil de la Santé Publique, 2020). Les résultats obtenus dans le cadre de ce travail tendent néanmoins à montrer que l'administration de PPE dans les CAR pour des morsures survenant en France (au moins pour des animaux sans facteur de risque particulier) pourrait être arrêtée en parallèle de l'arrêt (ou restriction) de la surveillance vétérinaire. Cependant, d'autres travaux seraient nécessaires pour définir la conduite à tenir exacte (ex. : quels facteurs de risque portant sur l'animal mordeur devraient être considérés ?), mais également afin d'étudier l'impact d'un tel allègement sur la perception du risque rabique et donc sur la vigilance du personnel médical à plus long terme.

L'importance de l'enquête épidémiologique lors de la détection d'un cas de rage animale pour la prévention de la transmission à l'Homme n'a pas été étudiée dans ce travail de thèse. En effet, les populations humaines n'ont pas été incluses à ce stade dans le modèle de diffusion du RABV, rendant donc impossible l'évaluation des mesures de gestion associées. Pour autant, il est probable que ces enquêtes épidémiologiques soient essentielles car elles permettent d'identifier les personnes ayant été en contact avec un animal reconnu enragé et ainsi de les faire bénéficier d'une PPE. C'est probablement du fait de l'existence de ces enquêtes et de la coordination entre services vétérinaires et services de santé publique que les infections humaines ont pu être prévenues jusqu'à présent, puisqu'aucun décès suite à l'importation d'un carnivore domestique infecté n'a été recensé en France métropolitaine, malgré un nombre de personnes exposées parfois important (ex. : en 2004, 187 PPE ont été administrées suite à l'importation d'un chien infecté (Servas *et al.*, 2005)). La communication qui fait suite à ces cas, dans le cadre des enquêtes épidémiologiques et lorsqu'elle est relayée de façon plus large (par les médias grand public), peut avoir des effets indirects telle qu'une augmentation de l'administration de PPE à moyen terme (durant plusieurs mois) avec un impact sur les ressources et dépenses de santé publique en lien avec la rage (Lardon *et al.*, 2010).

4. Perspectives

4.1. Compléter l'évaluation du risque rabique et des mesures de gestion associées

4.1.1. *Risque d'introduction du virus rabique en France métropolitaine*

Les travaux développés ont permis d'apporter de nombreux éléments sur le risque rabique en France et sur la façon de la gérer. Cependant, l'appréciation de ce risque et l'évaluation des mesures de gestion associées pourraient être complétées et développées selon différentes modalités.

Pour le risque d'introduction, une appréciation du risque prenant en compte un grand nombre de voies d'introduction (chiens et chats, voyages et importations, provenances du monde entier...) a été réalisée mais n'a pas inclus les mouvements commerciaux. Ainsi, selon des méthodes similaires, le risque associé aux mouvements commerciaux de carnivores domestiques pourrait être étudié. Bien que la structure des arbres de scénarios utilisés pourrait être similaire, puisqu'une réglementation très proche s'applique aux mouvements commerciaux de carnivores domestiques, le paramétrage serait différent (ex. : observance des mesures réglementaires probablement meilleure dans le cadre de filières professionnelles, ou justement présence de filières frauduleuses, comme suspecté en provenance de pays d'Europe de l'Est par exemple (Anses, 2020)). D'autres espèces pourraient contribuer au risque d'introduction du RABV (ex. : mésocarnivores importés à des fins commerciales tels que les animaux élevés pour leur fourrure, ou animaux de la faune sauvage captive comme évoqué dans le chapitre 2.1 de la partie 3). Cependant, peu de données sont disponibles concernant la probabilité d'infection par le RABV de ces différentes espèces. De plus, les flux d'animaux autres que carnivores domestiques susceptibles d'introduire la rage sont probablement beaucoup faibles. L'étude de ces modalités pourrait donc être réalisée mais devrait également être rationalisée en termes de difficulté de recueil des données et de pertinence à mener de tels travaux.

Une autre modalité d'introduction du RABV en France métropolitaine peut correspondre aux voyages à l'étranger de personnes, revenants alors infectées (et en incubation) de leurs séjours. Il s'agit très probablement de la modalité d'exposition de l'Homme la plus importante au regard des cas humains survenus en France ces dernières décennies, avec 12 cas depuis 1990, principalement au retour de voyages en Asie ou Afrique (Carrara *et al.*, 2013 ; Centre National de Référence de la Rage - Institut Pasteur, 2018a ; Centre National de Référence de la Rage - Institut Pasteur, 2018b). Un modèle d'analyse du risque d'infection humaine au retour de séjours à l'étranger pourrait ainsi être développé afin d'apprécier la probabilité de survenue du danger, mais surtout d'explorer les modalités de persistance de ce risque ainsi que les mesures de réduction du risque envisageables.

4.1.2. *Diffusion du virus rabique en France métropolitaine*

L'étude de la diffusion du RABV en cas d'introduction sur le territoire de France a été limitée dans ces travaux à l'espèce canine, par le développement d'un modèle mécanistique fondé sur

des réseaux de contacts simulés de chiens. Le fait de travailler avec des réseaux simulés constituait une limite, car il est possible que ces derniers ne représentent pas de façon adéquate les réseaux de contacts observés sur le terrain. Ainsi, l'exploration de réseaux de contacts de chiens français pourrait permettre d'alimenter des modèles similaires à celui développé dans cette étude et représenterait probablement mieux la situation observée en France métropolitaine. Les réseaux de contacts de chiens domestiques ont déjà été étudiés sur le terrain dans plusieurs zones du monde (Westgarth *et al.*, 2009 ; Brookes *et al.*, 2018 ; Laager *et al.*, 2018 ; Wilson-Aggarwal *et al.*, 2019 ; Warembourg *et al.*, 2021 ; Kittisiam *et al.*, 2021), notamment pour alimenter des modèles de diffusion d'agents pathogènes. Cependant, l'exploration de ces réseaux a essentiellement été réalisée dans des zones où les chiens sont en situation de divagation, principalement par la pose de colliers équipés d'un système GPS, à une exception près dans laquelle le réseau de contacts a été reconstitué sur la base d'observations par un opérateur (Kittisiam *et al.*, 2021). En France, la pose de colliers équipés d'un système de localisation par satellite (GPS) aurait un intérêt plus limité car les chiens évoluent quasi exclusivement sous la surveillance directe de leurs propriétaires et ces derniers peuvent donc renseigner les activités et contacts de leurs chiens. Cette approche, par questionnaires, a été notamment utilisée au Royaume-Uni et a permis de reconstituer des réseaux de contacts entre chiens sur la base des lieux fréquentés au même moment (réseau d'affiliation) (Westgarth *et al.*, 2009). Cette étude, réalisée dans un pays avec un profil similaire à la France, a permis de mettre en évidence une connectivité potentiellement élevée entre les foyers possédant des chiens, plus élevée que celle simulée dans le modèle de diffusion de la rage proposé dans cette thèse. Ceci est à mettre en lien, en premier lieu, avec le fait que, dans l'étude de Westgarth *et al.* (2009), il s'agissait de contacts « possibles » par fréquentation de mêmes lieux dans l'espace public au même moment, alors que les réseaux simulés dans ce travail se fondaient sur des contacts « avérés » (rapportés comme ayant eu réellement lieu dans l'enquête).

L'étude de la diffusion au sein des populations de chats pourrait être rendue possible par le développement d'un modèle similaire. Toutefois, pour ce faire, des données sur les contacts entre chats sont nécessaires. Du fait d'une proportion importante de chats en France pouvant divaguer, il serait nécessaire d'avoir recours à d'autres méthodes que celles utilisées pour les chiens. Les enquêtes par voie de questionnaires ne sont ainsi, par exemple, pas envisageables et des techniques reposant sur des outils GPS ou des senseurs de contacts (Barrat *et al.*, 2014) pourraient alors se révéler utiles. En effet, à ce jour aucune donnée sur les réseaux de contacts entre chats en France n'est disponible. Il est intéressant de constater que le potentiel de diffusion du RABV au sein des populations félines n'a jamais été étudié. Cela tient probablement au fait que l'essentiel des travaux de modélisation ont porté sur des zones d'enzootie rabique dans lesquelles les chats revêtent une importance moindre (pas de rôle de réservoir connu et exposition moindre des humains par l'intermédiaire des morsures dans ces zones). De même, aucune zone indemne ne s'est intéressée au cas des chats, probablement car la majorité des travaux concernent l'Australie avec des populations de chiens ayant la possibilité de divaguer (probablement ciblées en premier lieu pour l'étude du risque rabique du fait d'une probabilité de diffusion accrue en leur sein). En France, du fait de la possibilité des chats à évoluer sans restriction, associée à une taille de population importante et en

constante augmentation, il semble important de s'intéresser à cette espèce, au même titre que les chiens, car le potentiel de diffusion dans les populations de chats reste largement méconnu.

Enfin, si le développement de tels modèles est rendu possible dans le futur, il serait possible d'inclure les chiens et les chats dans un même modèle afin d'étudier le potentiel de transmission d'une espèce à l'autre (dans le cas où des données sur les contacts entre chats et chiens seraient disponibles). Il serait également possible d'y intégrer l'Homme si, de nouveaux, des données concernant les contacts entre hommes et carnivores domestiques étaient disponibles.

4.1.3. Risque rabique associé aux chiroptères en France métropolitaine

L'étude du risque rabique dans cette thèse n'a porté que sur le RABV associé aux carnivores domestiques, pour laquelle la France métropolitaine est indemne (absence de réservoir établi). Cependant d'autres lyssavirus, et notamment l'EBLV-1, sont présents au sein de populations de chiroptères, qui semblent pouvoir entretenir cet agent pathogène (Picard-Meyer *et al.*, 2014 ; Robardet *et al.*, 2017). Ces chiroptères peuvent exposer d'autres espèces, dont l'Homme (Parize *et al.*, 2020), à des lyssavirus pouvant être responsables d'infections au même titre que le RABV. Des cas d'infections de chats par le virus ELBV-1 ont notamment été décrits en France métropolitaine (Dacheux *et al.*, 2009 ; Jeanney, 2020). Pour ce qui est de l'Homme, d'après des avis d'experts, le risque associé aux ELBV en France peut être considéré comme faible à modéré voire négligeable en cas de prise en charge adaptée avec administration d'une PPE (Afssa, 2003). En Europe, les événements de transmission de ces lyssavirus hébergés par les chiroptères apparaissent en effet exceptionnels avec seuls cinq cas humains recensés depuis 1977 (trois associés au virus EBLV-1, dont un supposé, et deux associés au virus EBLV-2) (Racey *et al.*, 2013 ; Regnault *et al.*, 2021). Cependant, le dernier cas, survenu en France en 2019, rappelle que les infections humaines selon cette modalité restent possibles (y compris pour les particuliers) et met en lumière les difficultés diagnostiques associées à ces agents pathogènes du fait de la non-spécificité des symptômes et du recueil parfois difficile de l'anamnèse (Regnault *et al.*, 2021). Des travaux d'analyse du risque, menés aux Pays-Bas (pays indemne de rage des mammifères non volants mais avec des chiroptères hébergeant des lyssavirus), ont estimé l'incidence entre un cas humain tous les 700 ans et un cas humain tous les ans (Takumi *et al.*, 2009). Cette borne supérieure illustre donc un risque potentiellement élevé. Néanmoins, la largeur de l'intervalle, en lien avec l'incertitude et/ou la variabilité sur les paramètres d'entrée du modèle, indique également un potentiel manque de données relatives à cette thématique. Il pourrait être intéressant, compte tenu du décès récent rapporté, de caractériser ce risque en France en poursuivant notamment l'étude des dynamiques d'infections au sein des populations de chiroptères mais aussi de l'exposition humaine à ces espèces hébergeant des lyssavirus.

4.2. Étude de la perception et de l'acceptabilité du risque rabique et des mesures de gestion associées

Dans le cadre de ces travaux sur le risque rabique, il est apparu que la perception de ce risque et l'acceptabilité de ce dernier ainsi que des mesures visant à le gérer, étaient des aspects critiques conditionnant à la fois le niveau de risque mais aussi la possibilité d'une bonne application des mesures de gestion. Ces notions de perception et d'acceptabilité peuvent concerner les acteurs intervenant dans la gestion de la rage (les vétérinaires en premier lieu, mais aussi personnel médical) et les propriétaires de carnivores domestiques également responsables de la mise en œuvre de certaines mesures.

Des travaux préliminaires ont permis d'appréhender les raisons motivant l'application (ou la non-observance) de la réglementation relative à la rage par les vétérinaires français (Crozet *et al.*, 2020c). Il apparaissait que la perception du niveau de risque rabique (très souvent considéré comme extrêmement faible pour le cas de la France) était un facteur important expliquant la non application de la réglementation en vigueur, notamment concernant la gestion des importations illégales de carnivores domestiques ou le suivi des animaux mordeurs apparemment sains. Bien que la réglementation doive en théorie être respectée, il apparaît tout de même essentiel que cette perception du risque soit la plus juste possible pour des professions impliquées directement dans sa gestion, afin d'éviter des prises de décisions en incohérence avec le niveau de risque réel et pouvant conduire à une menace pour la santé publique. De même, des mesures de gestion perçues négativement du fait des contraintes qu'elles génèrent conduisent à une mauvaise acceptabilité et donc à une mauvaise observance. Ainsi, des travaux sur la perception du risque rabique et sur l'acceptabilité des mesures de gestion pourraient être développés auprès des personnes impliquées dans la gestion de la rage en France afin d'optimiser la lutte en identifiant des leviers d'action.

Pour les propriétaires d'animaux de compagnie en France, peu de données sont disponibles sur leur perception du risque zoonotique et notamment du risque rabique associé aux carnivores domestiques. Les données de l'enquête réalisée auprès des propriétaires de chiens et de chats (chapitre 2.3.2 de la partie 2) illustraient toutefois des problèmes d'observance de la réglementation relative à la rage lors des mouvements de carnivores domestiques, y compris pour des destinations à risque, indiquant probablement une perception inadaptée du risque rabique (perception d'un risque faible du fait de l'absence de rage chez les mammifères non volants en France, ou simple méconnaissance du danger et du risque associé). Des travaux menés dans d'autres pays avec un index de développement humain élevé (et donc similaire à la France) montraient effectivement un faible niveau de connaissance des propriétaires d'animaux de compagnie sur les zoonoses et un manque d'information leur étant communiqué sur ces sujets (Stull *et al.*, 2012 ; do Vale *et al.*, 2021).

Dans un contexte où la possession d'animaux de compagnie, notamment de chiens et de chats, ne cesse d'augmenter et où ils sont parfois considérés comme des membres de la famille à part entière (Archer, 1997 ; Prato Previde et Valsecchi, 2014 ; Overgaauw *et al.*, 2020), l'acceptabilité de mesures de gestion du risque rabique qui restent contraignantes ne fait

probablement que décroître. Parmi les mesures de gestion actuelles, la période d'attente de trois mois avant importation et les mises sous surveillance en cas d'importation illégale ou de contact avec un animal reconnu infecté (si l'animal a pu bénéficier d'un rappel vaccinal), menant à de fortes contraintes sur les mouvements et contacts des animaux visés, sont probablement peu acceptables pour les propriétaires ce qui peut conduire à une observance relativement faible. Concernant la gestion des animaux contaminés vaccinés, des études expérimentales pourraient être développées pour connaître l'efficacité de la revaccination (voire de la primo vaccination pour les animaux qui ne l'étaient pas au préalable) pour la prévention des infections rabiques, qui s'apparente alors à une PPE pour les carnivores domestiques. En effet, du fait de cette place privilégiée de l'animal de compagnie en France, l'euthanasie des animaux considérés comme contaminés bénéficie d'une acceptabilité probablement très faible surtout dans le cadre d'évènements de grande ampleur, tel que celui survenu en 2004 (Servas *et al.*, 2005).

Conclusion

Les travaux développés ont permis d'apprécier la probabilité d'introduction du RABV par l'intermédiaire des mouvements de carnivores domestiques non commerciaux en France métropolitaine, zone considérée comme officiellement indemne de rage des mammifères non volants depuis 2001, par utilisation de méthodes d'analyse de risque quantitative reposant sur une modélisation stochastique par arbres de scénarios. Le potentiel de diffusion de la rage au sein des populations de chiens de France métropolitaine a aussi été étudié par l'intermédiaire d'une modélisation mécanistique fondée sur des réseaux de contacts de chiens domestiques. Les résultats obtenus ont permis de montrer que la probabilité d'introduction du RABV par ces modalités était élevée (probabilité annuelle médiane d'observer au moins une introduction de 0,24). Le potentiel de diffusion de la rage au sein des populations de chiens français semblait quant à lui limité, avec une proportion importante d'introductions (> 90 %) du RABV n'aboutissant à aucun événement de transmission secondaire.

Ces travaux de modélisation autour du risque rabique ont également permis d'évaluer les mesures de gestion de ce risque. Ils ont permis de faire ressortir l'importance de certaines mesures telles que, par exemple, la vaccination pour la prévention de l'introduction du RABV dans le cadre des mouvements transfrontaliers de chiens et chats ou encore la réalisation d'enquêtes épidémiologiques pour prendre en charge des chiens contaminés afin de prévenir la diffusion du virus sur le territoire français. Cependant, d'autres mesures pouvaient n'avoir qu'un intérêt négligeable, telle que la période d'attente avant importation pour la prévention de l'introduction du RABV, voire être plus risquées que bénéfiques, comme cela a été montré pour la surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains.

Les résultats obtenus ont apporté de nombreuses informations sur le risque rabique associé aux carnivores domestiques en France métropolitaine, sur sa gestion et ont également ouvert certaines perspectives. En effet, la diffusion du RABV au sein des populations félines pourrait être étudiée, compte tenu de leur importance en France, ainsi que la transmission à l'Homme au travers de nouveaux travaux de modélisation. La perception du risque rabique ainsi que l'acceptabilité des mesures de gestion pourraient également être investiguées, compte tenu de leur importance pour une bonne application des mesures de gestion visant à réduire le risque associé à cette zoonose majeure. L'approche développée dans ce travail, ainsi que les méthodes utilisées, pourraient être appliquées à d'autres agents pathogènes d'importance pour la santé animale voire la santé publique vétérinaire. La quantification de risques et l'évaluation des modalités de gestion permettent en effet de fournir aux décideurs une base scientifique solide pour la prise de décision, dans le but d'optimiser la lutte.

Références

- AFSSA (2003) Évaluation des risques liés à la rage des chiroptères en France
- AFSSA (2008) Une méthode qualitative d'estimation du risque en santé animale
- ALVES M.C.G.P., MATOS M.R. de, REICHMANN M. de L., DOMINGUEZ M.H. (2005) Estimation of the dog and cat population in the State of São Paulo. *Revista de Saúde Pública* 39(6), 891-897
- ANDERSON R.M., JACKSON H.C., MAY R.M., SMITH A.M. (1981) Population dynamics of fox rabies in Europe. *Nature* 289(5800), 765-771
- ANDERSON M.E.C., STULL J.W., WEESE J.S. (2019) Impact of Dog Transport on High-Risk Infectious Diseases. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 49(4), 615-627
- ANIMAL HEALTH AUSTRALIA (2021) Response strategy: Lyssaviruses (version 5.0). Australian Veterinary Emergency Plan (AUSVETPLAN), edition 5. Canberra ACT
- ANONYME (2013) Rabies confirmed in an imported kitten in France. *Vet. Rec.* 173(18), 435
- ANOTHASINTAWEE T., JULIENNE GENUINO A., THAVORNCHAROENSAP M., *et al.* (2019) Cost-effectiveness modelling studies of all preventive measures against rabies: A systematic review. *Vaccine* 37 Suppl 1, A146-A153
- ANSES (2020) Interprétation de tests antirabiques chez des chiots provenant de l'Union européenne - Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective.
- ARCHER J. (1997) Why do people love their pets? *Evolution and Human Behavior* 18(4), 237-259
- ARTOIS M., AUBERT M., BLANCOU J., PÉRICARD J.-M. (1984) Rage expérimentale du chat. Sensibilité - Symptômes - Écrétion du virus. *Rev Méd Vet* 135(5), 281-287
- ARTOIS M., LANGLAIS M., SUPPO C. (1997) Simulation of rabies control within an increasing fox population. *Ecological Modelling* 97(1), 23-34
- AUBERT M.F., MASSON E., ARTOIS M., BARRAT J. (1994) Oral wildlife rabies vaccination field trials in Europe, with recent emphasis on France. *Curr Top Microbiol Immunol* 187, 219-243
- AUBERT M.F., CLIQUET F., SMAK J.A., *et al.* (2004) Rabies in France, the Netherlands, Belgium, Luxembourg and Switzerland. In *Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*. Paris, World Organization for Animal, pp 129-145
- AVMA (2018) U.S. pet ownership statistics. [<https://www.avma.org/resources-tools/reports-statistics/us-pet-ownership-statistics>] (consulté le 15/12/2019).
- AVS - SINGAPORE GOVERNMENT AGENCY (2020) Rabies. [<https://www.nparks.gov.sg/avs/animals/animal-health-and-veterinarians/animal-diseases-and-antimicrobial-resistance/rabies>] (consulté le 06/07/2021).
- BABES V. (1912) Traité de la rage. Paris, Librairie J.-B. Baillière et fils
- BARRAT A., CATTUTO C., TOZZI A.E., VANHEMS P., VOIRIN N. (2014) Measuring contact patterns with wearable sensors: methods, data characteristics and applications to data-driven simulations of infectious diseases. *Clin Microbiol Infect* 20(1), 10-16

- BEYER H.L., HAMPSON K., LEMBO T., *et al.* (2011) Metapopulation dynamics of rabies and the efficacy of vaccination. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 278(1715), 2182-2190
- BLANCOU J. (2004) Rabies in Europe and the mediterranean basin: from antiquity to the 19th century. In *Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*. Paris, World Organization for Animal, pp 15-24
- BLAND J.M., ALTMAN D.G. (1995) Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 310(6973), 170
- BOLKER B. (2019) *bbmle: Tools for General Maximum Likelihood Estimation*
- BOURHY H., DACHEUX L., STRADY C., MAILLES A. (2005) Rabies in Europe in 2005. *Euro Surveill* 10(11), 213-216
- BOURHY H., REYNES J.-M., DUNHAM E.J., *et al.* (2008) The origin and phylogeography of dog rabies virus. *J Gen Virol* 89(Pt 11), 2673-2681
- BOURHY H., NAKOUNÉ E., HALL M., *et al.* (2016) Revealing the Micro-scale Signature of Endemic Zoonotic Disease Transmission in an African Urban Setting. *PLoS Pathog* 12(4), e1005525
- BRADBURY L., CORLETTE S. (2006) Dog health program in Numbulwar, a remote aboriginal community in east Arnhem Land. *Aust. Vet. J.* 84(9), 317-320
- BRANSCUM A.J., GARDNER I.A., JOHNSON W.O. (2005) Estimation of diagnostic-test sensitivity and specificity through Bayesian modeling. *Prev. Vet. Med.* 68(2-4), 145-163
- BRAYE D. (2007) Avis n° 58 (2007-2008) de M. Dominique BRAYE, fait au nom de la commission des affaires économiques, déposé le 24 octobre 2007. pp 60
- BROOKES V.J., KEPONGE-YOMBO A., THOMSON D., WARD M.P. (2017) Risk assessment of the entry of canine-rabies into Papua New Guinea via sea and land routes. *Prev. Vet. Med.* 145, 49-66
- BROOKES V.J., VANDERWAAL K., WARD M.P. (2018) The social networks of free-roaming domestic dogs in island communities in the Torres Strait, Australia. *Preventive Veterinary Medicine*
- BROOKES V.J., DÜRR S., WARD M.P. (2019) Rabies-induced behavioural changes are key to rabies persistence in dog populations: Investigation using a network-based model. *PLoS Negl Trop Dis* 13(9), e0007739
- BRUCE S.J., ZITO S., GATES M.C., *et al.* (2019) Predation and Risk Behaviors of Free-Roaming Owned Cats in Auckland, New Zealand via the Use of Animal-Borne Cameras. *Front Vet Sci* 6
- BRUYÈRE-MASSON V., BARRAT J., CLIQUET F., *et al.* (2001) A Puppy Illegally Imported from Morocco Brings Rabies to France. *Rabies Bull Eur* 25(3), 12-13
- BULA-RUDAS F.J., OLCOTT J.L. (2018) Human and Animal Bites. *Pediatr Rev* 39(10), 490-500
- CALVELAGE S., TAMMIRANTA N., NOKIREKI T., *et al.* (2021) Genetic and Antigenetic Characterization of the Novel Kotalahti Bat Lyssavirus (KBLV). *Viruses* 13(1), 69
- CANADIAN FOOD INSPECTION AGENCY (s. d.) Rabies in Canada. [<https://www.inspection.gc.ca/animals/terrestrial-animals/diseases/reportable/rabies/rabies-in-canada/eng/>] (consulté le 12/12/2019).
- CARRARA P., PAROLA P., BROUQUI P., GAUTRET P. (2013) Imported Human Rabies Cases Worldwide, 1990–2012. *PLoS Negl Trop Dis* 7(5)
- CARVELLI A., IACOPONI F., SCARAMOZZINO P. (2016) A Cross-Sectional Survey to Estimate the Cat Population and Ownership Profiles in a Semirural Area of Central Italy. *Biomed Res Int* 2016, 3796872

- CARVELLI A., SCARAMOZZINO P., IACOPONI F., CONDOLEO R., DELLA MARTA U. (2020) Size, demography, ownership profiles, and identification rate of the owned dog population in central Italy. *PLoS One* 15(10), e0240551
- CDC (s. d.) Rabies Surveillance in the United States. [<https://www.cdc.gov/rabies/resources/publications/index.html>] (consulté le 12/12/2019).
- CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DE LA RAGE - INSTITUT PASTEUR (2018a) Rapport annuel d'activité
- CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DE LA RAGE - INSTITUT PASTEUR (2018b) Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France
- CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DE LA RAGE - INSTITUT PASTEUR (2020) Rapport annuel d'activité
- CHARLTON K.M., CASEY G.A. (1979) Experimental rabies in skunks: immunofluorescence light and electron microscopic studies. *Lab Invest* 41(1), 36-44
- CHEN T., MIAO F.M., LIU Y., *et al.* (2018) Possible Transmission of Irkut Virus from Dogs to Humans. *Biomed Environ Sci* 31(2), 146-148
- CHOMEL B.B., TROTIGNON J. (1992) Epidemiologic surveys of dog and cat bites in the Lyon area, France. *Eur. J. Epidemiol.* 8(4), 619-624
- CHRISTIAN H.E., WESTGARTH C., BAUMAN A., *et al.* (2013) Dog ownership and physical activity: a review of the evidence. *J Phys Act Health* 10(5), 750-759
- CLEAVELAND S., KAARE M., TIRINGA P., MLENGEYA T., BARRAT J. (2003) A dog rabies vaccination campaign in rural Africa: impact on the incidence of dog rabies and human dog-bite injuries. *Vaccine* 21(17), 1965-1973
- CLEAVELAND S., HAMPSON K. (2017) Rabies elimination research: juxtaposing optimism, pragmatism and realism. *Proc Biol Sci* 284(1869)
- CLEMEN R.T., WINKLER R.L. (1999) Combining Probability Distributions From Experts in Risk Analysis. *Risk Anal* 19(2), 187-203
- CLIQUET F., AUBERT M., SAGNÉ L. (1998) Development of a fluorescent antibody virus neutralisation test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralising antibody. *J. Immunol. Methods* 212(1), 79-87
- CLIQUET F. (2002) Rabies in Individual Countries - France. *Rabies Bull Eur* 26(3), 5
- CLIQUET F., VERDIER Y., SAGNÉ L., *et al.* (2003) Neutralising antibody titration in 25,000 sera of dogs and cats vaccinated against rabies in France, in the framework of the new regulations that offer an alternative to quarantine. *Rev. - Off. Int. Epizoot.* 22(3), 857-866
- CLIQUET F., COMBES B., BARRAT J. (2006) Means used for terrestrial rabies elimination in France and policy for rabies surveillance in case of re-emergence. *Dev Biol (Basel)* 125, 119-126
- CLIQUET F., PICARD-MEYER E., ROBARDET E. (2014) Rabies in Europe: what are the risks? *Expert Rev Anti Infect Ther* 12(8), 905-908
- CLIQUET F., AUBERT M. (2004) Elimination of terrestrial rabies in Western European countries. *Dev Biol (Basel)* 119, 185-204
- CLIQUET F., WASNIEWSKI M. (2018) Maintenance of rabies-free areas. *Rev. - Off. Int. Epizoot.* 37(2), 691-702
- COETZER A., SCOTT T.P., NOOR K., GWENHURE L.F., NEL L.H. (2019) A Novel Integrated and Labile eHealth System for Monitoring Dog Rabies Vaccination Campaigns. *Vaccines (Basel)* 7(3)

- COLEMAN P.G., DYE C. (1996) Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine* 14(3), 185-186
- COLOMBI D., POLETTO C., NAKOUNÉ E., BOURHY H., COLIZZA V. (2020) Long-range movements coupled with heterogeneous incubation period sustain dog rabies at the national scale in Africa. *PLoS Negl Trop Dis* 14(5), e0008317
- COMMISSION EUROPÉENNE (2004) Règlement (CE) n° 882/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 relatif aux contrôles officiels effectués pour s'assurer de la conformité avec la législation sur les aliments pour animaux et les denrées alimentaires et avec les dispositions relatives à la santé animale et au bien-être des animaux, *OJ L*
- COMMISSION EUROPÉENNE (2013a) Règlement (UE) n° 576/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 relatif aux mouvements non commerciaux d'animaux de compagnie et abrogeant le règlement (CE) n° 998/2003 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), *OJ L*
- COMMISSION EUROPÉENNE (2013b) Règlement d'exécution (UE) n° 577/2013 de la Commission du 28 juin 2013 concernant les modèles de documents d'identification relatifs aux mouvements non commerciaux de chiens, de chats et de furets, l'établissement de listes de territoires et de pays tiers ainsi que les exigences en matière de format, de présentation et de langues applicables aux déclarations attestant la conformité à certaines conditions prévues par le règlement (UE) n° 576/2013 du Parlement européen et du Conseil Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE, *OJ L*
- COMMISSION EUROPÉENNE (2014) Règlement d'exécution (UE) n° 1219/2014 de la Commission du 13 novembre 2014 modifiant l'annexe II du règlement d'exécution (UE) n° 577/2013 en ce qui concerne la liste des territoires et pays tiers (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), *OJ L*
- COMMISSION EUROPÉENNE (2019a) Règlement délégué (UE) 2020/689 de la Commission du 17 décembre 2019 complétant le règlement (UE) 2016/429 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les règles applicables à la surveillance, aux programmes d'éradication et au statut «indemne» de certaines maladies répertoriées et émergentes (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), *OJ L*
- COMMISSION EUROPÉENNE (2019b) Règlement (UE) 2016/429 du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2016 relatif aux maladies animales transmissibles et modifiant et abrogeant certains actes dans le domaine de la santé animale («législation sur la santé animale») (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), *OJ L*
- COMMISSION EUROPÉENNE (2019c) Database - Tourism. In *Eurostat*. [<https://ec.europa.eu/eurostat/web/tourism/data/database>] (consulté le 24/04/2020).
- COMMISSION EUROPÉENNE (s. d.) BTSF: Animal Health and welfare. In *BTSF Academy*. [<https://btsfacademy.eu/training/course/index.php?categoryid=7>] (consulté le 11/02/2021).
- CORRIERI L., ADDA M., MIKLÓSI Á., KUBINYI E. (2018) Companion and free-ranging Bali dogs: Environmental links with personality traits in an endemic dog population of South East Asia. *PLoS ONE* 13(6), e0197354
- CROZET G., RIVIÈRE J., DUFOUR B., ROBARDET E., CLIQUET F. (2020a) Bilan des cas de rage importés en France : comment y faire face ? *Le Point Vétérinaire* n°410, 37-45
- CROZET G., RIVIÈRE J., BOURHY H., et al. (2020b) Rage en France : quel est le risque actuel et comment le prévenir ? *Le Point Vétérinaire* n°410, 30-3624-29
- CROZET G., LACAZE C., ROBARDET E., et al. (2020c) Attitudes et pratiques face au risque rabique dans l'hexagone. *Le Point Vétérinaire* n°410, 24-29
- CROZET G., LACOSTE M.-L., RIVIÈRE J., et al. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases. *Transbound Emerg Dis* 69(3), 1256-1273

- CSARDI G., NEPUSZ T. (2006) The igraph software package for complex network research. *InterJournal Complex Systems*, 1695
- CUTT H., GILES-CORTI B., KNUIMAN M., TIMPERIO A., BULL F. (2008) Understanding dog owners' increased levels of physical activity: results from RESIDE. *Am J Public Health* 98(1), 66-69
- DACHEUX L., LARROUS F., MAILLES A., *et al.* (2009) European Bat Lyssavirus Transmission among Cats, Europe. *Emerg Infect Dis* 15(2), 280-284
- DEPARTMENT OF LIVESTOCK. MINISTRY OF AGRICULTURE AND FORESTS. ROYAL GOVERNMENT OF BHUTAN (2007) Rabies Prevention and Control Project for Bhutan. In *National Center for Animal Health*. [https://www.ncah.gov.bt/Downloads/File_102.pdf] (consulté le 13/12/2019).
- DET NORSKE VERITAS (2011) Interpretation of Rabies Risk Assessment: Final Report. Report for Defra (UK). [<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.394.8967&rep=rep1&type=pdf>] (consulté le 02/03/2021).
- DIAS R.A., GARCIA R. de C., SILVA D.F. da, *et al.* (2004) [Estimate of the owned canine and feline populations in urban area in Brazil]. *Rev Saude Publica* 38(4), 565-570
- DING N.-Z., XU D.-S., SUN Y.-Y., HE H.-B., HE C.-Q. (2017) A permanent host shift of rabies virus from Chiroptera to Carnivora associated with recombination. *Sci Rep* 7(1), 289
- DO VALE B., LOPES A.P., FONTES M. da C., *et al.* (2021) A Cross-Sectional Study of Knowledge on Ownership, Zoonoses and Practices among Pet Owners in Northern Portugal. *Animals (Basel)* 11(12), 3543
- DÜRR S., NAÏSSENGAR S., MINDEKEM R., *et al.* (2008) Rabies Diagnosis for Developing Countries. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2(3), e206
- DÜRR S., WARD M.P. (2015) Development of a Novel Rabies Simulation Model for Application in a Non-endemic Environment. *PLoS Negl Trop Dis* 9(6)
- EDDELBUETTEL D., FRANCOIS R. (2011) Rcpp: Seamless R and C++ Integration. *Journal of Statistical Software* 40, 1-18
- EFSA (2007) Opinion of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) on a request from the Commission regarding an assessment of the risk of rabies introduction into the UK, Ireland, Sweden, Malta, as a consequence of abandoning the serological test measuring protective antibodies to rabies. *EFSA Journal* 5(2), 436
- ELLIS J.L., THOMASON J., KEBREAB E., ZUBAIR K., FRANCE J. (2009) Cranial dimensions and forces of biting in the domestic dog. *J Anat* 214(3), 362-373
- ELLIS R., ELLIS C. (2014) Dog and cat bites. *Am Fam Physician* 90(4), 239-243
- ENG T.R., FISHBEIN D.B., TALAMANTE H.E., *et al.* (1993) Urban epizootic of rabies in Mexico: epidemiology and impact of animal bite injuries. *Bull. World Health Organ.* 71(5), 615-624
- EZANNO P., FOURICHON C., VIET A.-F., SEEGER H. (2007) Sensitivity analysis to identify key-parameters in modelling the spread of bovine viral diarrhoea virus in a dairy herd. *Prev Vet Med* 80(1), 49-64
- FACCO (2018) Les chiffres de la possession animale en France. [<https://www.facco.fr/les-chiffres/>]
- FARNWORTH M.J., CAMPBELL J., ADAMS N.J. (2010) Public awareness in New Zealand of animal welfare legislation relating to cats. *N Z Vet J* 58(4), 213-217

- FEDIAF (2018) European Statistics. [<http://www.fediaf.org/who-we-are/european-statistics.html>] (consulté le 15/12/2019).
- FEKADU M., SHADDOCK J.H., BAER G.M. (1982) Excretion of rabies virus in the saliva of dogs. *J. Infect. Dis.* 145(5), 715-719
- FINE P.E. (1993) Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 15(2), 265-302
- FISHBEIN D.B., FRONTINI M.G., DOBBINS J.G., *et al.* (1992) Prevention of canine rabies in rural Mexico: an epidemiologic study of vaccination campaigns. *Am J Trop Med Hyg* 47(3), 317-327
- FLORES-IBARRA M., ESTRELLA-VALENZUELA G. (2004) Canine ecology and socioeconomic factors associated with dogs unvaccinated against rabies in a Mexican city across the US-Mexico border. *Prev. Vet. Med.* 62(2), 79-87
- FOOKS A.R., BANYARD A.C., HORTON D.L., *et al.* (2014) Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet* 384(9951), 1389-1399
- FOOKS A.R., CLIQUET F., FINKE S., *et al.* (2017) Rabies. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17091
- FOOKS A.R., JACKSON A.C. (Éd.) (2020) Rabies: Scientific Basis of the Disease and Its Management, 4th edition. ed. Waltham, Academic Press
- FREIWALD A., LITSTER A., WENG H.-Y. (2014) Survey to investigate pet ownership and attitudes to pet care in metropolitan Chicago dog and/or cat owners. *Prev. Vet. Med.* 115(3-4), 198-204
- FRENCH AND BELGIAN MULTIDISCIPLINARY INVESTIGATION TEAMS (2008) Identification of a rabid dog illegally introduced from the Republic of the Gambia to Belgium and France. *Euro Surveill* 13(18), 18856
- FREULING C.M., HAMPSON K., SELHORST T., *et al.* (2013) The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368(1623), 20120142
- FUENTES B., PANUNZIO A., LARREAL Y., *et al.* (2008) [Presence of urban rabies in Zulia State, Venezuela. Years 1996-2006]. *Invest Clin* 49(4), 487-498
- FUSARO A., MONNE I., SALOMONI A., *et al.* (2013) The introduction of fox rabies into Italy (2008-2011) was due to two viral genetic groups with distinct phylogeographic patterns. *Infect Genet Evol* 17, 202-209
- GABRIELE-RIVET V., BROOKES V.J., STEPHENS D., ARSENAULT J., WARD M.P. (2021) Hybridisation between dingoes and domestic dogs in proximity to Indigenous communities in northern Australia. *Aust Vet J*
- GABRIELE-RIVET V., WARD M.P., ARSENAULT J., LONDON D., BROOKES V.J. (2021) Could a rabies incursion spread in the northern Australian dingo population? Development of a spatial stochastic simulation model. *PLoS Negl Trop Dis* 15(2), e0009124
- GARNER M.G., HAMILTON S.A. (2011) Principles of epidemiological modelling. *Rev Sci Tech* 30(2), 407-416
- GIANNAKOPOULOS A., VALIAKOS G., PAPASPYROPOULOS K., *et al.* (2016) Rabies outbreak in Greece during 2012-2014: use of Geographical Information System for analysis, risk assessment and control. *Epidemiol. Infect.* 144(14), 3068-3079
- GILL G.S., SINGH B.B., DHAND N.K., *et al.* (2019) Estimation of the incidence of animal rabies in Punjab, India. *PLoS ONE* 14(9), e0222198
- GLOOR S., BONTADINA F., HEGGLIN D., DEPLAZES P., BREITENMOSER U. (2001) The rise of urban fox population in Switzerland. *Mammalian Biology - Zeitschrift für Säugetierkunde* 66, 155-164

- GODDARD A.D., DONALDSON N.M., HORTON D.L., *et al.* (2012) A quantitative release assessment for the noncommercial movement of companion animals: risk of rabies reintroduction to the United Kingdom. *Risk Anal.* 32(10), 1769-1783
- GOLD S., DONNELLY C.A., WOODROFFE R., NOUVELLET P. (2021) Modelling the influence of naturally acquired immunity from subclinical infection on outbreak dynamics and persistence of rabies in domestic dogs. *PLoS Negl Trop Dis* 15(7), e0009581
- GOLDWASSER R.A., KISSLING R.E. (1958) Fluorescent antibody staining of street and fixed rabies virus antigens. *Proc Soc Exp Biol Med* 98(2), 219-223
- GOVERNEMENT DU QUÉBEC (s. d.) Avis : période d'observation de 10 jours des animaux mordeurs.
- GREAT BRITAIN. MINISTRY OF AGRICULTURE FISHERIES AND FOOD (1971) Report of the Committee of Inquiry on Rabies : final report. HMSO
- GRISS S., RIEMER S., WAREMBOURG C., *et al.* (2021) If they could choose: How would dogs spend their days? Activity patterns in four populations of domestic dogs. *Applied Animal Behaviour Science* , 105449
- GROBLER C.S., COERTSE J., MARKOTTER W. (2021) Complete Genome Sequence of Matlo Bat Lyssavirus. *Microbiol Resour Announc* 10(20), e00241-21
- GUNTHER A., BURCHARD G.-D., SCHOENFELD C. (2008) Rabies vaccination and traffic accidents. *Travel Med Infect Dis* 6(5), 326-327
- HAMELIN E., DESFONDS M., GAY P., CLIQUET F., BOURHY H. (2016) Cas de rage chez un chiot importé illégalement en France, en mai 2015. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation* n°73, 2
- HAMPSON K., DUSHOFF J., BINGHAM J., *et al.* (2007) Synchronous cycles of domestic dog rabies in sub-Saharan Africa and the impact of control efforts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(18), 7717-7722
- HAMPSON K., DUSHOFF J., CLEVELAND S., *et al.* (2009) Transmission Dynamics and Prospects for the Elimination of Canine Rabies. *PLOS Biology* 7(3), e1000053
- HAMPSON K., COUDEVILLE L., LEMBO T., *et al.* (2015) Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis* 9(4), e0003709
- HAMPSON K., ABELA-RIDDER B., BRUNKER K., *et al.* (2016) Surveillance to Establish Elimination of Transmission and Freedom from Dog-mediated Rabies. *bioRxiv* , 096883
- HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE (2013) Avis relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage (voyageurs, professionnels, chiroptérologues)
- HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE (2020) Avis relatif au traitement post-exposition de la rage
- HAVE P., ALBAN L., BERNDTSSON L.T., *et al.* (2008) Risk of rabies introduction by non-commercial movement of pets. *Dev Biol (Basel)* 131, 177-185
- HAYDON D.T., CLEVELAND S., TAYLOR L.H., LAURENSEN M.K. (2002) Identifying reservoirs of infection: a conceptual and practical challenge. *Emerg Infect Dis* 8(12), 1468-1473
- HAYMAN D.T.S., FOOKS A.R., MARSTON D.A., GARCIA-R J.C. (2016) The Global Phylogeography of Lyssaviruses - Challenging the « Out of Africa » Hypothesis. *PLoS Negl Trop Dis* 10(12), e0005266
- HEMACHUDHA T., UGOLINI G., WACHARAPLUESADEE S., *et al.* (2013) Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 12(5), 498-513

- HIDANO A., HAYAMA Y., TSUTSUI T. (2012) Prevalence of immunity presumed using rabies vaccination history and household factors associated with vaccination status among domestic dogs in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 65(5), 396-402
- HORVITZ D.G., THOMPSON D.J. (1952) A Generalization of Sampling Without Replacement from a Finite Universe. *Journal of the American Statistical Association* 47(260), 663-685
- HUDSON E.G., BROOKES V.J., WARD M.P. (2017) Assessing the Risk of a Canine Rabies Incursion in Northern Australia. *Front Vet Sci* 4, 141
- HUDSON E.G., BROOKES V.J., DÜRR S., WARD M.P. (2019a) Modelling targeted rabies vaccination strategies for a domestic dog population with heterogeneous roaming patterns. *PLoS Negl Trop Dis* 13(7), e0007582
- HUDSON E.G., BROOKES V.J., WARD M.P., DÜRR S. (2019b) Using roaming behaviours of dogs to estimate contact rates: the predicted effect on rabies spread. *Epidemiol. Infect.* 147, e135
- HUSSON F., LE S., PAGÈS J. (2017) Exploratory Multivariate Analysis by Example Using R. CRC Press
- IBARRA L., MORALES M.A., ACUÑA P. (2003) Aspectos demográficos de la población de perros y gatos en la ciudad de Santiago, Chile. *Avances en Ciencias Veterinarias* 18(1-2), 13-20
- I-CAD (2021) Chiens et chats en France. Animaux déclarés « entrés en fourrière » en 2020. [<https://www.i-cad.fr/uploads/21.05.Barometre.Declarations.Entrees.Fourriere.pdf>] (consulté le 15/01/2022).
- ICSA (2019) Latest Canadian Pet Population Figures Released. [<https://www.cahi-icsa.ca/press-releases/latest-canadian-pet-population-figures-released>] (consulté le 15/12/2019).
- INSEE (2016) Couples - Familles - Ménages en 2016. [<https://www.insee.fr/fr/statistiques/4177001?sommaire=4177032&geo=METRO-1>] (consulté le 13/04/2020).
- INSEE (2018a) Pyramide des âges 2018. [<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381472>] (consulté le 13/04/2020).
- INSEE (2018b) Activité, emploi et chômage en 2018. [<https://www.insee.fr/fr/statistiques/4191029#consulter>] (consulté le 13/04/2020).
- INSEE (2019) La grille communale de densité. [<https://www.insee.fr/fr/information/2114627>] (consulté le 13/04/2020).
- INSEE (2021) Dossier complet – France métropolitaine. [<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=METRO-1>] (consulté le 25/06/2021).
- INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE ANTWERP (2020) Prophylaxie post-exposition contre la rage
- INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (2021) Genus: Lyssavirus - Rhabdoviridae. [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/w/rhabdoviridae/795/genus-lyssavirus] (consulté le 28/06/2021).
- IOOSS B., DA VEIGA S., JANON A., PUJOL G. (2021) sensitivity: Global Sensitivity Analysis of Model Outputs
- JEANNEY M. (2020) Un cas de rage en Côte-d'Or chez un chat contaminé par une chauve-souris. *La Dépêche Vétérinaire* n°1530, 10
- JEMBERU W.T., MOLLA W., ALMAW G., ALEMU S. (2013) Incidence of rabies in humans and domestic animals and people's awareness in North Gondar Zone, Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis* 7(5), e2216
- JEON S., CLEATON J., MELTZER M.I., *et al.* (2019) Determining the post-elimination level of vaccination needed to prevent re-establishment of dog rabies. *PLoS Negl Trop Dis* 13(12), e0007869

- JOHNSON N., PHILLPOTTS R., FOOKS A.R. (2006) Airborne transmission of lyssaviruses. *J Med Microbiol* 55(Pt 6), 785-790
- JOHNSON N., CUNNINGHAM A.F., FOOKS A.R. (2010) The immune response to rabies virus infection and vaccination. *Vaccine* 28(23), 3896-3901
- JOHNSON N., FREULING C., HORTON D., MÜLLER T., FOOKS A.R. (2011) Imported Rabies, European Union and Switzerland, 2001–2010. *Emerging Infectious Diseases* 17(4)
- JOHNSTON L., SZCZEPANSKI J., MCDONAGH P. (2017) Demographics, lifestyle and veterinary care of cats in Australia and New Zealand. *J. Feline Med. Surg.* 19(12), 1199-1205
- JONES R.D., KELLY L., FOOKS A.R., WOOLDRIDGE M. (2005) Quantitative risk assessment of rabies entering Great Britain from North America via cats and dogs. *Risk Anal.* 25(3), 533-542
- JOSSE J., CHAVENT M., LIQUET B., HUSSON F. (2012) Handling Missing Values with Regularized Iterative Multiple Correspondence Analysis. *J Classif* 29(1), 91-116
- JULIEN D.A., SARGEANT J.M., FILEJSKI C., HARPER S.L. (2020) Ouch! A cross-sectional study investigating self-reported human exposure to dog bites in rural and urban households in southern Ontario, Canada. *Zoonoses Public Health* 67(5), 554-565
- KADOWAKI H., HAMPSON K., TOJINBARA K., YAMADA A., MAKITA K. (2018) The risk of rabies spread in Japan: a mathematical modelling assessment. *Epidemiol. Infect.* 146(10), 1245-1252
- KAMAKAWA H., KOIWAI M., SATOMURA S., ETO M., SUGIURA K. (2009) Quantitative assessment of the risk of rabies entering Japan through the importation of dogs and cats from the USA. *Epidemiol. Infect.* 137(8), 1149-1154
- KATO T., HAGA T., SUGIURA K. (2020) Quantitative risk assessment of the introduction of rabies into Japan through animals accidentally placed in international freight containers. *Prev Vet Med* 185, 105179
- KAYALI U., MINDEKEM R., YÉMADJI N., *et al.* (2003) Incidence of canine rabies in N'Djaména, Chad. *Prev. Vet. Med.* 61(3), 227-233
- KIM C.-H., LEE C.-G., YOON H.-C., *et al.* (2006) Rabies, an emerging disease in Korea. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 53(3), 111-115
- KIRKEBY C., BROOKES V.J., WARD M.P., DÜRR S., HALASA T. (2021) A Practical Introduction to Mechanistic Modeling of Disease Transmission in Veterinary Science. *Front. Vet. Sci.* 7
- KITALA P.M., MCDERMOTT J.J., KYULE M.N., CATHUMA J.M. (1993) Features of dog ecology relevant to rabies spread in Machakos District, Kenya. *Onderstepoort J. Vet. Res.* n°60, 445-449
- KITALA P.M., MCDERMOTT J.J., KYULE M.N., GATHUMA J.M. (2000) Community-based active surveillance for rabies in Machakos District, Kenya. *Prev. Vet. Med.* 44(1-2), 73-85
- KITTISIAM T., PHIMPRAPHAI W., KASEMSUWAN S., THAKUR K.K. (2021) Analyses of Contact Networks of Community Dogs on a University Campus in Nakhon Pathom, Thailand. *Vet Sci* 8(12), 299
- KOPEC J.A., FINÈS P., MANUEL D.G., *et al.* (2010) Validation of population-based disease simulation models: a review of concepts and methods. *BMC Public Health* 10, 710
- KRUSCHKE J.K. (2015) *Doing Bayesian Data Analysis: A Tutorial with R, JAGS, and Stan.* Academic Press
- KUROSAWA A., TOJINBARA K., KADOWAKI H., *et al.* (2017) The rise and fall of rabies in Japan: A quantitative history of rabies epidemics in Osaka Prefecture, 1914-1933. *PLoS Negl Trop Dis* 11(3), e0005435

- KWAN N.C.L., OGAWA H., YAMADA A., SUGIURA K. (2016) Quantitative risk assessment of the introduction of rabies into Japan through the illegal landing of dogs from Russian fishing boats in the ports of Hokkaido, Japan. *Prev. Vet. Med.* 128, 112-123
- KWAN N.C.L., SUGIURA K., HOSOI Y., YAMADA A., SNARY E.L. (2017) Quantitative risk assessment of the introduction of rabies into Japan through the importation of dogs and cats worldwide. *Epidemiol. Infect.* 145(6), 1168-1182
- KWAN N.C.L., YAMADA A., SUGIURA K. (2018) Benefit-cost analysis of the policy of mandatory annual rabies vaccination of domestic dogs in rabies-free Japan. *PLoS One* 13(12), e0206717
- KWAN N.C.L., INOUE M., YAMADA A., SUGIURA K. (2019) Evaluating the contact rate between companion dogs during dog walking and the practices towards potential cases of rabies among dog owners in Japan. *Zoonoses Public Health* 66(4), 393-400
- LAAGER M., MBILO C., MADAYE E.A., *et al.* (2018a) The importance of dog population contact network structures in rabies transmission. *PLoS Negl Trop Dis* 12(8), e0006680
- LAAGER M., MBILO C., MADAYE E.A., *et al.* (2018b) The importance of dog population contact network structures in rabies transmission. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 12(8), e0006680
- LAAGER M., LÉCHENNE M., NAISSENGAR K., *et al.* (2019) A metapopulation model of dog rabies transmission in N'Djamena, Chad. *Journal of Theoretical Biology* 462, 408-417
- LACKAY S.N., KUANG Y., FU Z.F. (2008) Rabies in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38(4), 851-861, ix
- LAFON M. (2011) Evasive strategies in rabies virus infection. *Adv Virus Res* 79, 33-53
- LAKESTANI N.N. (2007) A Study of Dog Bites and their Prevention
- LARDON Z., WATIER L., BRUNET A., *et al.* (2010) Imported episodic rabies increases patient demand for and physician delivery of antirabies prophylaxis. *PLoS Negl Trop Dis* 4(6), e723
- LAVAN R.P., KING A.I.M., SUTTON D.J., TUNCELI K. (2017) Rationale and support for a One Health program for canine vaccination as the most cost-effective means of controlling zoonotic rabies in endemic settings. *Vaccine* 35(13), 1668-1674
- LAYAN M., DELLICOUR S., BAELE G., CAUCHEMEZ S., BOURHY H. (2021) Mathematical modelling and phylodynamics for the study of dog rabies dynamics and control: A scoping review. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 15(5), e0009449
- LÉCHENNE M., OUSSIGUERE A., NAISSENGAR K., *et al.* (2016) Operational performance and analysis of two rabies vaccination campaigns in N'Djamena, Chad. *Vaccine* 34(4), 571-577
- LEGUERRIER P., PILON P.A., DESHAIES D., ALLARD R. (1996) Pre-exposure rabies prophylaxis for the international traveller: a decision analysis. *Vaccine* 14(2), 167-176
- LEMBO T., HAMPSON K., HAYDON D.T., *et al.* (2008) Exploring reservoir dynamics: a case study of rabies in the Serengeti ecosystem. *J Appl Ecol* 45(4), 1246-1257
- LENTZ T.L., BURRAGE T.G., SMITH A.L., CRICK J., TIGNOR G.H. (1982) Is the acetylcholine receptor a rabies virus receptor? *Science* 215(4529), 182-184
- LEOPARDI S., BARNESCHI E., MANNA G., *et al.* (2021) Spillover of West Caucasian Bat Lyssavirus (WCBV) in a Domestic Cat and Westward Expansion in the Palearctic Region. *Viruses* 13(10), 2064

- LIAO Y., HUANG P.-H., CHEN Y.-L., HSUEH M.-C., CHANG S.-H. (2018) Dog ownership, dog walking, and leisure-time walking among Taiwanese metropolitan and nonmetropolitan older adults. *BMC Geriatr* 18
- LOJKIĆ I., ŠIMIĆ I., BEDEKOVIĆ T., KREŠIĆ N. (2021) Current Status of Rabies and Its Eradication in Eastern and Southeastern Europe. *Pathogens* 10(6), 742
- LOYD K. a. T., HERNANDEZ S.M., ABERNATHY K.J., SHOCK B.C., MARSHALL G.J. (2013) Risk behaviours exhibited by free-roaming cats in a suburban US town. *Vet. Rec.* 173(12), 295
- LUMLEY T. (2011) *Complex Surveys: A Guide to Analysis Using R*. John Wiley & Sons
- LUSHASI K.S., CLEAVELAND S., CHANGALUCHA J.J., *et al.* (2017) Progress towards rabies elimination from Pemba Island, Southern Tanzania. *Online J Public Health Inform* 9(1)
- LUSHASI K., HAYES S., FERGUSON E.A., *et al.* (2021) Reservoir dynamics of rabies in south-east Tanzania and the roles of cross-species transmission and domestic dog vaccination. *J Appl Ecol* 58(11), 2673-2685
- MA X., MONROE B.P., CLEATON J.M., *et al.* (2018) Rabies surveillance in the United States during 2017. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 253(12), 1555-1568
- MAILLES A., BOISSELEAU D., DACHEUX L., *et al.* (2011) Rabid dog illegally imported to France from Morocco, August 2011. *Euro Surveill* 16(33), 19946
- MANSFIELD K.L., BURR P.D., SNODGRASS D.R., SAYERS R., FOOKS A.R. (2004) Factors affecting the serological response of dogs and cats to rabies vaccination. *Vet. Rec.* 154(14), 423-426
- MARTÍNEZ-LÓPEZ B., PEREZ A.M., SÁNCHEZ-VIZCAÍNO J.M. (2009) Social network analysis. Review of general concepts and use in preventive veterinary medicine. *Transbound Emerg Dis* 56(4), 109-120
- MCQUISTON J.H., WILSON T., HARRIS S., *et al.* (2008) Importation of dogs into the United States: risks from rabies and other zoonotic diseases. *Zoonoses Public Health* 55(8-10), 421-426
- MINDEKEM R., KAYALI U., YEMADJI N., NDOUTAMIA A.G., ZINSSTAG J. (2005) [Impact of canine demography on rabies transmission in N'djamena, Chad]. *Med Trop (Mars)* 65(1), 53-58
- MINDEKEM R., LECHENNE M.S., NAISENGAR K.S., *et al.* (2017) Cost Description and Comparative Cost Efficiency of Post-Exposure Prophylaxis and Canine Mass Vaccination against Rabies in N'Djamena, Chad. *Front Vet Sci* 4, 38
- MINISTÈRE DE LA TRANSITION ÉCOLOGIQUE (2020) Bilan annuel des transports en 2019. In *Données et études statistiques pour le changement climatique, l'énergie, l'environnement, le logement, et les transports*. [<https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/bilan-annuel-des-transports-en-2019-0>] (consulté le 15/07/2020).
- MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DE LA RELANCE (2020) Fichier FANTOIR des voies et lieux-dits. In *data.gouv.fr*. [<https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/fichier-fantoir-des-voies-et-lieux-dits/>] (consulté le 15/07/2020).
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (1997) Arrêté du 21 avril 1997 relatif à la mise sous surveillance des animaux mordeurs ou griffeurs visés à l'article 232-1 du code rural, *AGR9700817A*
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2001) Arrêté du 30 avril 2001 abrogeant la liste des départements déclarés atteints par la rage, *AGR0100784A*
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2008a) Note de service DGAL/SDSPA/N2008-8104: Rage canine : situation au 30 avril 2008 et rappel des recommandations aux vétérinaires

- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2008b) Arrêté du 10 octobre 2008 relatif aux conditions et modalités de la vaccination antirabique des animaux domestiques
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2008c) LOI n° 2008-582 du 20 juin 2008 renforçant les mesures de prévention et de protection des personnes contre les chiens dangereux, 2008-582
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2009) Lettre à diffusion limitée n°01389 portant sur les mesures relatives aux échanges et importations non conformes de carnivores domestiques de mouvements commerciaux et non commerciaux
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2010) Article L223-9 - Code rural et de la pêche maritime - Légifrance. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021666332/] (consulté le 12/07/2021).
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2011a) Article R223-25 - Code rural et de la pêche maritime - Légifrance. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024046705/] (consulté le 12/07/2021).
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2011b) Article R223-32 - Code rural et de la pêche maritime - Légifrance. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024047107/] (consulté le 12/07/2021).
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2011c) Arrêté du 9 août 2011 relatif à des mesures de lutte particulières contre la rage applicables dans la zone de circulation d'un chien ou d'un chat reconnu enragé
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2011d) Arrêté du 9 août 2011 relatif à la conservation d'animaux contaminés de rage
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2014) Arrêté du 9 décembre 2014 relatif aux conditions de police sanitaire régissant les échanges commerciaux et non commerciaux au sein de l'Union européenne ainsi que les importations et mouvements non commerciaux en provenance d'un pays tiers de certains carnivores - Légifrance
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2019) Article L236-4 - Code rural et de la pêche maritime - Légifrance. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000030679689/2015-06-06] (consulté le 12/07/2021).
- MINISTÈRE EN CHARGE DE L'AGRICULTURE (2020) Cas de rage détecté en France chez un chiot ramené du Maroc. [<https://agriculture.gouv.fr/cas-de-rage-detecte-en-france-chez-un-chiot-ramene-du-maroc>]
- MINYOO A.B., STEINMETZ M., CZUPRYNA A., *et al.* (2015) Incentives Increase Participation in Mass Dog Rabies Vaccination Clinics and Methods of Coverage Estimation Are Assessed to Be Accurate. *PLoS Negl Trop Dis* 9(12), e0004221
- MITMOONPITAK C., TEPSUMETHANON V., WILDE H. (1998) Rabies in Thailand. *Epidemiol. Infect.* 120(2), 165-169
- MOORE S.M. (2019) Rabies: Current Preventive Strategies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 49(4), 629-641
- MOORE S.M. (2021) Challenges of Rabies Serology: Defining Context of Interpretation. *Viruses* 13(8), 1516
- MULATTI P., BONFANTI L., PATREGNANI T., *et al.* (2013) 2008–2011 sylvatic rabies epidemic in Italy: challenges and experiences. *Pathogens and Global Health* 107(7), 346
- NAPP S., CASAS M., MOSET S., PARAMIO J.L., CASAL J. (2010) Quantitative risk assessment model of canine rabies introduction: application to the risk to the European Union from Morocco. *Epidemiol. Infect.* 138(11), 1569-1580
- NEL L.H. (2013) Discrepancies in data reporting for rabies, Africa. *Emerging Infect. Dis.* 19(4), 529-533

- OBSERVATOIRE NATIONAL INTERMINISTÉRIEL DE LA SÉCURITÉ ROUTIÈRE (2020) Bilan 2019 de la sécurité routière. In *Observatoire national interministériel de la sécurité routière*. [<https://www.onisr.securite-routiere.gouv.fr/etat-de-l-insecurite-routiere/bilans-annuels-de-la-securite-routiere/bilan-2019-de-la-securite-routiere>] (consulté le 15/07/2020).
- OFFICE FÉDÉRAL DE LA SANTÉ PUBLIQUE (2004) Prophylaxie pré- et post-expositionnelle de la rage chez l'homme
- OIE (2018a) Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals.
- OIE (2018b) Chapter 3.1.17. - Rabies (infection with rabies virus and other Lyssavirus). In *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals Terrestrial Manual, 8th edition*. pp 578-612
- OIE (2019) Terrestrial Animal Health Code.
- OIE (s. d.a) Self-declared Disease Status. In *OIE - World Organisation for Animal Health*. [<https://www.oie.int/en/what-we-offer/self-declared-disease-status/>] (consulté le 28/02/2022a).
- OIE (s. d.b) World Animal Health Information Database (WAHID). [https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php] (consulté le 12/12/2019b).
- OKA K., SHIBATA A. (2012) Prevalence and correlates of dog walking among Japanese dog owners. *J Phys Act Health* 9(6), 786-793
- OVERGAAUW P.A.M., VINKE C.M., HAGEN M.A.E. van, LIPMAN L.J.A. (2020) A One Health Perspective on the Human-Companion Animal Relationship with Emphasis on Zoonotic Aspects. *Int J Environ Res Public Health* 17(11)
- PALACIO J., LEÓN-ARTOZQUI M., PASTOR-VILLALBA E., CARRERA-MARTÍN F., GARCÍA-BELENQUER S. (2007) Incidence of and risk factors for cat bites: a first step in prevention and treatment of feline aggression. *J Feline Med Surg* 9(3), 188-195
- PANAFTOSA - PAHO/WHO (s. d.) Regional Information System for Epidemiological Surveillance of Rabies (SIRVERA). [<http://sirvera.panaftosa.org.br/>] (consulté le 15/01/2020).
- PARIZE P., TRAVECEDO ROBLEDO I.C., CERVANTES-GONZALEZ M., et al. (2020) Circumstances of Human-Bat interactions and risk of lyssavirus transmission in metropolitan France. *Zoonoses Public Health* 67(7), 774-784
- PASTEUR L. (1822-1895) A. du texte (1922) Oeuvres de Pasteur. Tome 6 / réunies par Pasteur Vallery-Radot,...
- PASTORET P.-P., BROCHIER B., BLANCOU J., et al. (1992) Development and deliberate release of a vaccinia-rabies recombinant virus for the oral vaccination of foxes against rabies. In *Recombinant Poxviruses*. CRC Press, pp 163-206
- PICARD-MEYER E., ROBARDET E., ARTHUR L., et al. (2014) Bat rabies in France: a 24-year retrospective epidemiological study. *PLoS ONE* 9(6), e98622
- PIRTLE E.C., BERAN G.W. (1991) Virus survival in the environment. *Rev Sci Tech* 10(3), 733-748
- POLAK K. (2019) Dog Transport and Infectious Disease Risk: An International Perspective. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 49(4), 599-613
- POUILLOT R., DELIGNETTE-MULLER M.L. (2010) Evaluating variability and uncertainty separately in microbial quantitative risk assessment using two R packages. *Int. J. Food Microbiol.* 142(3), 330-340
- PRATO PREVIDE E., VALSECCHI P. (2014) Chapter 6 - The Immaterial Cord: The Dog-Human Attachment Bond. In *The Social Dog*. San Diego, Academic Press, pp 165-189

- PUBLIC HEALTH ENGLAND (2020) PHE guidelines on managing rabies post-exposure cases (August 2020)
- PUBLIC HEALTH ENGLAND (2021) Rabies risks in terrestrial animals by country. In GOV.UK. [<https://www.gov.uk/government/publications/rabies-risks-by-country/rabies-risks-in-terrestrial-animals-by-country>] (consulté le 11/07/2021).
- PULLAR E.M., MCINTOSH K.S. (1954) The Relation of Australia to the World Rabies Problem. *Australian Veterinary Journal* 30(11), 326-336
- PUTRA A.A.G., HAMPSON K., GIRARDI J., *et al.* (2013) Response to a rabies epidemic, Bali, Indonesia, 2008-2011. *Emerging Infect. Dis.* 19(4), 648-651
- QUEIROZ L.H., CARVALHO C. de, BUSO D.S., FERRARI C.I. de L., PEDRO W.A. (2009) Perfil epidemiológico da raiva na região Noroeste do Estado de São Paulo no período de 1993 a 2007. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42(1), 9-14
- R CORE TEAM (2019) R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing
- RABIES-BULLETIN-EUROPE (s. d.) Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabies Surveillance and Research. [<https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/queries>] (consulté le 12/12/2019).
- RACEY P.A., HUTSON A.M., LINA P.H.C. (2013) Bat Rabies, Public Health and European Bat Conservation. *Zoonoses and Public Health* 60(1), 58-68
- Rage chez une zibeline en Irlande : la DGAL lance un appel aux vétérinaires en France. (2020) . *La Dépêche Vétérinaire* n°1515
- RAMNIAL V., KOSMIDER R., AYLAN O., *et al.* (2010) Quantitative risk assessment to compare the risk of rabies entering the UK from Turkey via quarantine, the Pet Travel Scheme and the EU Pet Movement Policy. *Epidemiol. Infect.* 138(8), 1114-1125
- REECE J.F., CHAWLA S.K. (2006) Control of rabies in Jaipur, India, by the sterilisation and vaccination of neighbourhood dogs. *Vet Rec* 159(12), 379-383
- REGNAULT B., EVRARD B., PLU I., *et al.* (2021) First case of lethal encephalitis in Western Europe due to European bat lyssavirus type 1. *Clin Infect Dis*
- RESTIF O., HAYMAN D.T.S., PULLIAM J.R.C., *et al.* (2012) Model-guided fieldwork: practical guidelines for multidisciplinary research on wildlife ecological and epidemiological dynamics. *Ecol Lett* 15(10), 1083-1094
- RIBADEAU-DUMAS F., N'DIAYE D.S., PAIREAU J., *et al.* (2015) Cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis in the context of very low rabies risk: A decision-tree model based on the experience of France. *Vaccine* 33(20), 2367-2378
- RIBADEAU-DUMAS F., CLIQUET F., GAUTRET P., *et al.* (2016) Travel-Associated Rabies in Pets and Residual Rabies Risk, Western Europe. *Emerg Infect Dis* 22(7), 1268-1271
- RICARD C., THÉLOT B. (2011) Facteurs de gravité des morsures de chien aux urgences. Enquête multicentrique, France, mai 2009-juin 2010 Institut de Veille Sanitaire
- ROBARDET E., BOREL C., MOINET M., *et al.* (2017) Longitudinal survey of two serotine bat (*Eptesicus serotinus*) maternity colonies exposed to EBLV-1 (European Bat Lyssavirus type 1): Assessment of survival and serological status variations using capture-recapture models. *PLoS Negl Trop Dis* 11(11), e0006048
- ROBARDET E., BOSNJAK D., ENGLUND L., *et al.* (2019) Zero Endemic Cases of Wildlife Rabies (Classical Rabies Virus, RABV) in the European Union by 2020: An Achievable Goal. *Trop Med Infect Dis* 4(4)

- ROTA NODARI E., ALONSO S., MANCIN M., *et al.* (2017) Rabies Vaccination: Higher Failure Rates in Imported Dogs than in those Vaccinated in Italy. *Zoonoses Public Health* 64(2), 146-155
- ROUSSEL C., DRAKE J., ARIZA J.M. (2019) French national survey of dog and cat owners on the deworming behaviour and lifestyle of pets associated with the risk of endoparasites. *Parasit Vectors* 12(1), 480
- RSTUDIO TEAM (2015) RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston, MA, RStudio, Inc.
- RUETTE S., STAHL J.-P. (2003) Comparaison entre les comptages nocturnes de renards réalisés en dix ans d'intervalles dans neuf régions françaises. *Faune Sauvage* 258, 47-49
- RUPPRECHT C., KUZMIN I., MESLIN F. (2017) Lyssaviruses and rabies: current conundrums, concerns, contradictions and controversies. *F1000Res* 6, 184
- SALTELLI A., TARANTOLA S., CHAN K.P.-S. (1999) A Quantitative Model-Independent Method for Global Sensitivity Analysis of Model Output. *Technometrics* 41(1), 39-56
- SAMBO M., JOHNSON P.C.D., HOTOPP K., *et al.* (2017) Comparing Methods of Assessing Dog Rabies Vaccination Coverage in Rural and Urban Communities in Tanzania. *Front Vet Sci* 4
- SARGENT R.G. (2013) Verification and validation of simulation models. *Journal of Simulation* 7(1), 12-24
- SAUVÉ C.C., REES E.E., GILBERT A.T., *et al.* (2021) Modeling Mongoose Rabies in the Caribbean: A Model-Guided Fieldwork Approach to Identify Research Priorities. *Viruses* 13(2)
- SERGEANT E.S.G. (2020) Epitools Epidemiological Calculators. In *Ausvet*. [<https://epitools.ausvet.com.au/>] (consulté le 16/09/2019).
- SERVAS V., MAILLES A., NEAU D., *et al.* (2005) An imported case of canine rabies in Aquitaine: Investigation and management of the contacts at risk, August 2004-March 2005. *Euro Surveill.* 10(11), 9-10
- SHARMA B., DHAND N.K., TIMSINA N., WARD M.P. (2010) Reemergence of Rabies in Chhukha District, Bhutan, 2008. *Emerg Infect Dis* 16(12), 1925-1930
- SHIM E., HAMPSON K., CLEVELAND S., GALVANI A.P. (2009) Evaluating the cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis: a case study in Tanzania. *Vaccine* 27(51), 7167-7172
- SHWIFF S., HAMPSON K., ANDERSON A. (2013) Potential economic benefits of eliminating canine rabies. *Antiviral Res* 98(2), 352-356
- SINGER A., SALMAN M., THULKE H.-H. (2011) Reviewing model application to support animal health decision making. *Prev Vet Med* 99(1), 60-67
- SLATER M.R. (2001) The role of veterinary epidemiology in the study of free-roaming dogs and cats. *Prev. Vet. Med.* 48(4), 273-286
- SLATER M.R., DI NARDO A., PEDICONI O., *et al.* (2008a) Free-roaming dogs and cats in central Italy: Public perceptions of the problem. *Preventive Veterinary Medicine* 84(1), 27-47
- SLATER M.R., DI NARDO A., PEDICONI O., *et al.* (2008b) Cat and dog ownership and management patterns in central Italy. *Prev. Vet. Med.* 85(3-4), 267-294
- SLOVIC P. (1987) Perception of risk. *Science* 236(4799), 280-285
- SMITH T.G., FOOKS A.R., MOORE S.M., *et al.* (2021) Negligible risk of rabies importation in dogs thirty days after demonstration of adequate serum antibody titer. *Vaccine*

- SPARKES J., KÖRTNER G., BALLARD G., FLEMING P.J.S., BROWN W.Y. (2014) Effects of sex and reproductive state on interactions between free-roaming domestic dogs. *PLoS ONE* 9(12), e116053
- SPARKES J., FLEMING P.J.S., BALLARD G., *et al.* (2015) Canine rabies in Australia: a review of preparedness and research needs. *Zoonoses Public Health* 62(4), 237-253
- SPARKES J., MCLEOD S., BALLARD G., *et al.* (2016) Rabies disease dynamics in naïve dog populations in Australia. *Prev. Vet. Med.* 131, 127-136
- SRINIVASAN A., BURTON E.C., KUEHNERT M.J., *et al.* (2005) Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 352(11), 1103-1111
- STAHL J.-P., GAUTRET P., RIBADEAU-DUMAS F., *et al.* (2014) Update on human rabies in a dog- and fox-rabies-free country. *Médecine et Maladies Infectieuses* 44(7), 292-301
- STREICKER D.G., WINTERNITZ J.C., SATTERFIELD D.A., *et al.* (2016) Host-pathogen evolutionary signatures reveal dynamics and future invasions of vampire bat rabies. *PNAS* 113(39), 10926-10931
- STULL J.W., PEREGRINE A.S., SARGEANT J.M., WEESE J.S. (2012) Household knowledge, attitudes and practices related to pet contact and associated zoonoses in Ontario, Canada. *BMC Public Health* 12, 553
- STULL J.W., ANDERSON M.E.C., WEESE J.S. (2019) The Dynamic Nature of Canine and Feline Infectious Disease Risks in the Twenty-first Century. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Small Animal Infectious Disease* 49(4), 587-598
- SUZUKI K., GONZÁLEZ E.T., ASCARRUNZ G., *et al.* (2008) Antibody response to an anti-rabies vaccine in a dog population under field conditions in Bolivia. *Zoonoses Public Health* 55(8-10), 414-420
- SYKES J.E., GREENE C.E. (2013) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4th Edition. Elsevier Health Sciences
- TAKAHASHI-OMOE H., OMOE K., OKABE N. (2008) Regulatory systems for prevention and control of rabies, Japan. *Emerging Infect. Dis.* 14(9), 1368-1374
- TAKUMI K., LINA P.H.C., VAN DER POEL W.H.M., KRAMPS J.A., VAN DER GIESSEN J.W.B. (2009) Public health risk analysis of European bat lyssavirus infection in The Netherlands. *Epidemiol. Infect.* 137(6), 803-809
- TALBI C., LEMEY P., SUCHARD M.A., *et al.* (2010) Phylodynamics and human-mediated dispersal of a zoonotic virus. *PLoS Pathog* 6(10), e1001166
- TAN S.M.L., STELLATO A.C., NIEL L. (2020) Uncontrolled Outdoor Access for Cats: An Assessment of Risks and Benefits. *Animals (Basel)* 10(2)
- TENZIN T., DHAND N.K., DORJEE J., WARD M.P. (2011) Re-emergence of rabies in dogs and other domestic animals in eastern Bhutan, 2005-2007. *Epidemiol. Infect.* 139(2), 220-225
- TENZIN, DHAND N.K., WARD M.P. (2011) Patterns of rabies occurrence in Bhutan between 1996 and 2009. *Zoonoses Public Health* 58(7), 463-471
- THE WORLD BANK (s. d.) Population, total | Data. [<https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?end=2019&start=1960>] (consulté le 15/12/2019).
- THÉODORIDÈS J. (1986) *Histoire de la rage*. Cave Canem, Fondation Singer Polignac Masson. ed. Paris
- THIPTARA A., ATWILL E.R., KONGKAEW W., CHOMEL B.B. (2011) Epidemiologic Trends of Rabies in Domestic Animals in Southern Thailand, 1994–2008. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 85(1), 138-145

- THOULOUBE M.I., LAFAGE M., SCHACHNER M., *et al.* (1998) The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus. *J Virol* 72(9), 7181-7190
- TIAN H., FENG Y., VRANCKEN B., *et al.* (2018) Transmission dynamics of re-emerging rabies in domestic dogs of rural China. *PLoS Pathog* 14(12), e1007392
- TOJINBARA K., SUGIURA K., YAMADA A., *et al.* (2016) Estimating the probability distribution of the incubation period for rabies using data from the 1948-1954 rabies epidemic in Tokyo. *Prev. Vet. Med.* 123, 102-105
- TOMA B., ANDRAL L. (1977) Epidemiology of fox rabies. *Adv Virus Res* 21, 1-36
- TOUKHSATI S.R., PHILLIPS C.J.C., PODBERSCEK A.L., COLEMAN G.J. (2015) Companion Animals in Thailand: Human Factors that Predict Sterilization of Cats and Dogs. *Society & Animals* 23(6), 569-593
- TOWNSEND S.E., LEMBO T., CLEVELAND S., *et al.* (2013a) Surveillance guidelines for disease elimination: A case study of canine rabies. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, Special issue: One Health* 36(3), 249-261
- TOWNSEND S.E., SUMANTRA I.P., PUDJIATMOKO, *et al.* (2013b) Designing Programs for Eliminating Canine Rabies from Islands: Bali, Indonesia as a Case Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 7(8), e2372
- TROUILLET S. (2020) Chien enragé : quelle est la situation en Charente-Maritime ? *Sem Vét* n°1843, 20
- TROUPIN C., DACHEUX L., TANGUY M., *et al.* (2016) Large-Scale Phylogenomic Analysis Reveals the Complex Evolutionary History of Rabies Virus in Multiple Carnivore Hosts. *PLoS Pathog* 12(12), e1006041
- TUFFEREAU C., BÉNÉJEAN J., BLONDEL D., KIEFFER B., FLAMAND A. (1998) Low-affinity nerve-growth factor receptor (P75NTR) can serve as a receptor for rabies virus. *EMBO J* 17(24), 7250-7259
- VALLIANT R. (1993) Poststratification and Conditional Variance Estimation. *Journal of the American Statistical Association* 88(421), 89-96
- VAN GELDER M.M.H., BRETVELD R.W., ROELEVELD N. (2010) Web-based Questionnaires: The Future in Epidemiology? *Am J Epidemiol* 172(11), 1292-1298
- VAUGHN J.B., GERHARDT P., PATERSON J.C. (1963) Excretion of street rabies virus in saliva of cats. *JAMA* 184, 705-708
- VAUGHN J.B., GERHARDT P., NEWELL K.W. (1965) Excretion of street rabies virus in the saliva of dogs. *JAMA* 193, 363-368
- VEGA S., LORENZO-REBENAQUE L., MARIN C., DOMINGO R., FARIÑAS F. (2020) Tackling the Threat of Rabies Reintroduction in Europe. *Front Vet Sci* 7, 613712
- VELASCO-VILLA A., REEDER S.A., ORCIARI L.A., *et al.* (2008) Enzootic Rabies Elimination from Dogs and Reemergence in Wild Terrestrial Carnivores, United States. *Emerg Infect Dis* 14(12), 1849-1854
- VELASCO-VILLA A., MAULDIN M.R., SHI M., *et al.* (2017) The history of rabies in the Western Hemisphere. *Antiviral Res* 146, 221-232
- VOSE D. (2008) Risk Analysis: A Quantitative Guide. John Wiley & Sons
- WACHARAPLUESADEE S., HEMACHUDHA T. (2010) Ante- and post-mortem diagnosis of rabies using nucleic acid-amplification tests. *Expert Rev Mol Diagn* 10(2), 207-218
- WALLACE R.M., GILBERT A., SLATE D., *et al.* (2014) Right place, wrong species: a 20-year review of rabies virus cross species transmission among terrestrial mammals in the United States. *PLoS One* 9(10), e107539

- WANDELER A.I. (1988) Control of Wildlife Rabies: Europe. In *Rabies, Developments in Veterinary Virology*. Boston, MA, Springer US, pp 365-380
- WANDELER A.I., CAPT S., KAPPELER A., HAUSER R. (1988) Oral Immunization of Wildlife against Rabies: Concept and First Field Experiments. *Reviews of Infectious Diseases* 10, S649-S653
- WANG J., WANG Z., LIU R., *et al.* (2018) Metabotropic glutamate receptor subtype 2 is a cellular receptor for rabies virus. *PLoS Pathog* 14(7), e1007189
- WARD M.P. (2014) Rabies in the Dutch East Indies a century ago - a spatio-temporal case study in disease emergence. *Prev Vet Med* 114(1), 11-20
- WARD M.P., BROOKES V.J. (2021) Rabies in Our Neighbourhood: Preparedness for an Emerging Infectious Disease. *Pathogens* 10(3), 375
- WAREMBOURG C., FOURNIÉ G., ABAKAR M.F., *et al.* (2021) Predictors of free-roaming domestic dogs' contact network centrality and their relevance for rabies control. *Sci Rep* 11(1), 12898
- WASNIEWSKI M., LAURENTIE M., RIZZO F., *et al.* (2019) Proficiency test for rabies serology: A design complying with international standards for a reliable assessment of participating laboratories. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 13(12), e0007824
- WATTS D.J., STROGATZ S.H. (1998) Collective dynamics of « small-world » networks. *Nature* 393(6684), 440-442
- WENG H.-Y., WU P.-I., YANG P.-C., TSAI Y.-L., CHANG C.-C. (2010) A quantitative risk assessment model to evaluate effective border control measures for rabies prevention. *Vet. Res.* 41(1), 11
- WESTGARTH C., GASKELL R.M., PINCHBECK G.L., *et al.* (2009) Walking the dog: exploration of the contact networks between dogs in a community. *Epidemiol. Infect.* 137(8), 1169-1178
- WESTGARTH C., BROOKE M., CHRISTLEY R.M. (2018) How many people have been bitten by dogs? A cross-sectional survey of prevalence, incidence and factors associated with dog bites in a UK community. *J Epidemiol Community Health* 72(4), 331-336
- WILDE H. (2007) Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine* 25(44), 7605-7609
- WILSON-AGGARWAL J.K., OZELLA L., TIZZONI M., *et al.* (2019) High-resolution contact networks of free-ranging domestic dogs *Canis familiaris* and implications for transmission of infection. *PLoS Negl Trop Dis* 13(7), e0007565
- WINDIYANINGSIH C., WILDE H., MESLIN F.X., SUROSO T., WIDARSO H.S. (2004) The rabies epidemic on Flores Island, Indonesia (1998-2003). *J Med Assoc Thai* 87(11), 1389-1393
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (1988) Report of WHO Consultation on Dog Ecology Studies Related to Rabies Control, Geneva, 22-25 February 1988 World Health Organization
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2018a) WHO Expert Consultation on Rabies: third report, *WHO technical report series*. Geneva, Switzerland, World Health Organization
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, RUPPRECHT C.E., FOOKS A.R., ABELA-RIDDER B. (2018) Laboratory techniques in rabies, volume 1. World Health Organization
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2018b) Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018 - Recommendations. *Vaccine* 36(37), 5500-5503

- WORLD HEALTH ORGANIZATION RABIES MODELLING CONSORTIUM (2019) The potential effect of improved provision of rabies post-exposure prophylaxis in Gavi-eligible countries: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 19(1), 102-111
- WU G., SELDEN D., FOOKS A.R., BANYARD A. (2017) Inactivation of rabies virus. *J Virol Methods* 243, 109-112
- YAKOBSON B., TAYLOR N., DVERES N., *et al.* (2017) Impact of Rabies Vaccination History on Attainment of an Adequate Antibody Titre Among Dogs Tested for International Travel Certification, Israel - 2010-2014. *Zoonoses Public Health* 64(4), 281-289
- YAMADA A., MAKITA K., KADOWAKI H., *et al.* (2019) A Comparative Review of Prevention of Rabies Incursion between Japan and Other Rabies-Free Countries or Regions. *Jpn. J. Infect. Dis.* 72(4), 203-210
- YANG D.-K., KIM H.-H., LEE K.-K., *et al.* (2017) Mass vaccination has led to the elimination of rabies since 2014 in South Korea. *Clin Exp Vaccine Res* 6(2), 111-119
- ZINSSTAG J., DÜRR S., PENNY M.A., *et al.* (2009) Transmission dynamics and economics of rabies control in dogs and humans in an African city. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106(35), 14996-15001
- ZINSSTAG J., LECHENNE M., LAAGER M., *et al.* (2017) Vaccination of dogs in an African city interrupts rabies transmission and reduces human exposure. *Sci Transl Med* 9(421), eaaf6984

Annexe 1. Articles scientifiques publiés dans le cadre de la thèse

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du manuscrit du fait de
l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du manuscrit du fait de
l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 1 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2022) Management practices of dog and cat owners in France (pet traveling, animal contact rates and medical monitoring): Impacts on the introduction and the spread of directly transmitted infectious pet diseases, *Transbound Emerg Dis.* 69:1256-1273

doi : 10.1111/tbed.14088

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 2 :

Crozet G, Lacoste ML, Rivière J, Robardet E, Cliquet F, Dufour B. (2021) Exposition des personnes aux morsures de chiens et chats en France métropolitaine, *Épidémiol. et santé anim.* 77, 5-16

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 3 :

Crozet G, Rivière J, Canini L, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2020) Evaluation of the worldwide occurrence of rabies in dogs and cats using a simple and homogenous framework for quantitative risk assessments of rabies reintroduction in disease-free areas through pet movements. *Vet Sci.* 18;7(4):207

doi : 10.3390/vetsci7040207

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 4 :

Crozet G, Rivière J, Rapenne E, Cliquet F, Robardet E, Dufour B. (2022) Quantitative risk assessment of rabies being introduced into mainland France through worldwide non-commercial dog and cat movements, *Risk Anal.* 1-21

doi : 10.1111/risa.13976

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit-risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Article 5 :

Crozet G, Charmet T, Cliquet F, Robardet E, Dufour B, Rivière J. (2021) Benefit–risk assessment of the french surveillance protocol of apparently healthy biting dogs and cats for human rabies prevention, *Vet Sci.* 8(7):132

doi : 10.3390/vetsci8070132

Article de ne figurant pas dans cette version du fait de l'absence de droits sur ce contenu.

Annexe 2. Questionnaire portant sur les pratiques des propriétaires français de chiens et chats ainsi que sur l'exposition des personnes aux morsures

Que vous soyez propriétaire ou non, aidez-nous à mieux connaître vos relations avec les chiens et les chats !

L'École Nationale Vétérinaire d'Alfort, pour un projet de recherche, souhaiterait vous solliciter que vous soyez propriétaire de chiens ou chats, ou non ! Nous avons besoin de vous afin de mieux cerner les relations entre personnes et chiens et chats et, si vous êtes propriétaire, nous aimerions connaître certaines de vos habitudes avec vos animaux ! Ce court questionnaire, totalement anonyme, ne prendra que 10 minutes (maximum) de votre temps et nous sera d'une aide précieuse. En répondant vous acceptez que vos données (anonymes) soient utilisées dans le cadre d'un travail de recherche.

Merci d'avance pour votre participation !

NB : Ne répondre qu'une seule fois par foyer à ce questionnaire - Répondre uniquement si vous résidez en France.

Concernant vos habitudes avec vos chats...

- Êtes-vous propriétaire d'au moins un chat ? Oui / Non

- De combien de chat(s) êtes-vous propriétaire ?

Pour la suite du questionnaire, merci de répondre pour votre chat que vous possédez depuis le plus longtemps si vous en avez plusieurs.

- Depuis combien de temps (en années) avez-vous votre chat (répondre pour celui que vous possédez depuis le plus longtemps si vous en avez plusieurs) ? *Renseignez "1" si vous êtes propriétaire depuis moins d'un an.*

- À quelle fréquence (environ) emmenez-vous votre chat chez le vétérinaire (tous motifs confondus) ? Plus de 2 fois par an / 2 fois par an / 1 fois par an / 1 fois tous les 2 ans / Moins d'une fois tous les 2 ans

- Avez-vous voyagé hors de France métropolitaine, avec votre chat depuis 2015 ? *Plusieurs réponses possibles.* Non / Oui, dans l'Union Européenne (ou Suisse, ou Norvège, ou Islande) / Oui, dans un/des pays hors de l'Union Européenne

Liste des pays de l'Union Européenne : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lituanie, Lettonie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède.

- Combien de fois avez-vous voyagé dans l'Union Européenne (ou Suisse, ou Norvège, ou Islande) avec votre chat depuis 2015 ?

- En moyenne, combien de temps (en jours) restez-vous dans le pays de destination avec votre chat lors d'un séjour dans l'Union européenne ?

- Lors de votre ou vos séjour(s) dans l'Union européenne : *Plusieurs réponses possibles*. Votre chat a été en contact avec d'autres chats ou chiens du pays de destination / Votre chat a pu vagabonder librement sans surveillance / Votre chat n'a eu aucun contact avec d'autres chats ou chiens du pays de destination et n'a pas pu vagabonder
- Lors de votre dernier voyage dans l'Union européenne, votre chat a-t-il fait l'objet d'un contrôle par les services douaniers lors du passage de frontière ? Oui / Non
- Lors du contrôle de votre chat par les services douaniers (au moment du passage d'une frontière au sein de l'Union européenne) : *Plusieurs réponses possibles*. Son identification (puce ou tatouage) a été vérifiée / Son passeport avec la vaccination contre la rage ont été vérifiés / Aucune des propositions précédentes / Ne sais pas
- Combien de fois avez-vous voyagé hors Union Européenne avec votre chat depuis 2015 ?
- Où avez-vous voyagé avec votre chat hors Union Européenne depuis 2015 ? *Plusieurs réponses possibles. [Liste de pays disponible en menu déroulant]*.
- En moyenne, combien de temps (en jours) restez-vous dans le pays de destination avec votre chat lors d'un séjour hors Union européenne ?
- Lors de votre ou vos séjour(s) hors de l'Union européenne : *Plusieurs réponses possibles*. Votre chat a été en contact avec d'autres chats ou chiens du pays de destination / Votre chat a pu vagabonder librement sans surveillance / Votre chat n'a eu aucun contact avec d'autres chats ou chiens du pays de destination et n'a pas pu vagabonder
- Lors de votre dernier voyage hors de l'Union européenne, votre chat a-t-il fait l'objet d'un contrôle par les services douaniers lors du passage de frontière ? Oui / Non
- Lors du contrôle de votre chat par les services douaniers (au moment d'un voyage hors Union européenne) : *Plusieurs réponses possibles*. Son identification (puce ou tatouage) a été vérifiée / Son passeport avec la vaccination contre la rage ont été vérifiés / La réalisation éventuelle d'une prise de sang pour attester de l'efficacité de la vaccination contre la rage (titrage sérologique) a été vérifiée / Aucune des propositions précédentes / Ne sais pas
- Votre chat (même s'il n'a pas voyagé) est-il identifié ? Oui par puce électronique / Oui par tatouage / Non / Ne sais pas
- Votre chat (même s'il n'a pas voyagé) a-t-il un passeport européen ? Oui / Non / Ne sais pas
Attention, un passeport n'est pas un carnet de santé classique (voir photo ci-après).
- Votre chat (même s'il n'a pas voyagé) est-il vacciné contre la rage tous les 1 à 3 ans ? Oui / Non / Ne sais pas
Attention, la vaccination rage n'est pas systématiquement réalisée en même temps que les autres vaccins. Si elle est réalisée, l'étiquette est en général apposée dans le passeport (page dédiée : voir photo ci-après).

- Suite à sa vaccination antirabique, est-ce que votre chat a déjà subi une prise de sang pour attester de l'efficacité de cette vaccination (titrage des anticorps antirabiques) ? Oui / Non / Ne sais pas

- Le mode de vie de votre chat : Il n'a pas accès à l'extérieur sans surveillance (intérieur strict ou sorties en laisse) / Il a accès à l'extérieur mais sans contact possible avec d'autres chats ou chiens extérieurs au foyer / Il a accès à l'extérieur de manière contrôlée (c'est vous qui lui ouvrez la porte ou une fenêtre) / Il a accès à l'extérieur à tout moment (sorties non contrôlées. Ex. : châtière) / Il vit uniquement à l'extérieur

- Combien de temps par jour (en heures), en moyenne, votre chat a-t-il accès à l'extérieur ?

- Votre chat est-il en contact avec les autres chiens ou chats de votre foyer ? Oui / Non

Répondez "Non" si vous ne possédez qu'un chat.

- Votre chat a-t-il été mordu par un chien ou un chat au cours des 5 dernières années ? (morsures auxquelles vous avez assisté, ou traces de morsures). Oui / Non / Ne sais pas

- En complément :

- Combien de morsures par un chat au cours de ces 5 dernières années ?
- Combien de morsures par un chien au cours de ces 5 dernières années ?

Indiquez 0 si votre animal n'a pas été mordu par un chien ou un chat.

Concernant vos habitudes avec vos chiens...

- Êtes-vous propriétaire d'au moins un chien ? Oui / Non

- De combien de chiens(s) êtes-vous propriétaire ?

Pour la suite du questionnaire, merci de répondre pour votre chien que vous possédez depuis le plus longtemps si vous en avez plusieurs.

- Depuis combien de temps (en années) avez-vous votre chien (répondre pour celui que vous possédez depuis le plus longtemps si vous en avez plusieurs) ? Renseignez "1" si vous êtes propriétaire depuis moins d'un an.

- À quelle fréquence (environ) emmenez-vous votre chien chez le vétérinaire (tous motifs confondus) ? Plus de 2 fois par an / 2 fois par an / 1 fois par an / 1 fois tous les 2 ans / Moins d'une fois tous les 2 ans

- Avez-vous voyagé hors de France métropolitaine, avec votre chien depuis 2015 ? *Plusieurs réponses possibles.* Non / Oui, dans l'Union Européenne (ou Suisse, ou Norvège, ou Islande) / Oui, dans un/des pays hors de l'Union Européenne

Liste des pays de l'Union Européenne : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lituanie, Lettonie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède.

- Combien de fois avez-vous voyagé dans l'Union Européenne (ou Suisse, ou Norvège, ou Islande) avec votre chien depuis 2015 ?
- En moyenne, combien de temps (en jours) restez-vous dans le pays de destination avec votre chien lors d'un séjour dans l'Union européenne ?
- Lors de votre ou vos séjour(s) dans l'Union européenne : *Plusieurs réponses possibles*. Votre chien a été en contact avec d'autres chiens ou chats du pays de destination / Votre chien a pu vagabonder librement sans surveillance / Votre chien n'a eu aucun contact avec d'autres chiens ou chats du pays de destination et n'a pas pu vagabonder
- Lors de votre dernier voyage dans l'Union européenne, votre chien a-t-il fait l'objet d'un contrôle par les services douaniers lors du passage de frontière ? Oui / Non
- Lors du contrôle de votre chien par les services douaniers (au moment du passage d'une frontière au sein de l'Union européenne) : *Plusieurs réponses possibles*. Son identification (puce ou tatouage) a été vérifiée / Son passeport avec la vaccination contre la rage ont été vérifiés / Aucune des propositions précédentes / Ne sais pas
- Combien de fois avez-vous voyagé hors Union Européenne avec votre chien depuis 2015 ?
- Où avez-vous voyagé avec votre chien hors de l'Union Européenne depuis 2015 ? *Plusieurs réponses possibles. [Liste de pays disponible en menu déroulant]*.
- En moyenne, combien de temps (en jours) restez-vous dans le pays de destination avec votre chien lors d'un séjour hors Union européenne ?
- Lors de votre ou vos séjour(s) hors de l'Union européenne : *Plusieurs réponses possibles*. Votre chien a été en contact avec d'autres chiens ou chats du pays de destination / Votre chien a pu vagabonder librement sans surveillance / Votre chien n'a eu aucun contact avec d'autres chiens ou chats du pays de destination et n'a pas pu vagabonder
- Lors de votre dernier voyage hors de l'Union européenne, votre chien a-t-il fait l'objet d'un contrôle par les services douaniers lors du passage de frontière ? Oui / Non
- Lors du contrôle de votre chien par les services douaniers (au moment d'un voyage hors Union européenne) : *Plusieurs réponses possibles*. Son identification (puce ou tatouage) a été vérifiée / Son passeport avec la vaccination contre la rage ont été vérifiés / La réalisation éventuelle d'une prise de sang pour attester de l'efficacité de la vaccination contre la rage (titrage sérologique) a été vérifiée / Aucune des propositions précédentes / Ne sais pas
- Votre chien (même s'il n'a pas voyagé) est-il identifié ? Oui par puce électronique / Oui par tatouage / Non / Ne sais pas
- Votre chien (même s'il n'a pas voyagé) a-t-il un passeport européen ? Oui / Non / Ne sais pas
Attention, un passeport n'est pas un carnet de santé classique (voir photo ci-après).
- Votre chien (même s'il n'a pas voyagé) est-il vacciné contre la rage tous les 1 à 3 ans ? Oui / Non / Ne sais pas

Attention, la vaccination rage n'est pas systématiquement réalisée en même temps que les autres vaccins. Si elle est réalisée, l'étiquette est en général apposée dans le passeport (page dédiée : voir photo ci-après).

- Suite à sa vaccination antirabique, est-ce que votre chien a déjà subi une prise de sang pour attester de l'efficacité de cette vaccination (titrage des anticorps antirabiques) ? Oui / Non / Ne sais pas

- Le mode de vie de votre chien : *Plusieurs réponses possibles.* Il est toujours gardé à l'intérieur de votre domicile / Il vit à l'intérieur de votre domicile et a accès à un jardin / Il vit uniquement en extérieur / Il est régulièrement promené en laisse ou en liberté sous surveillance hors de votre domicile ou propriété / Il peut vagabonder sans surveillance à partir de votre domicile (propriété non ou mal clôturée, fugues fréquentes...) / Autre

- Quelle est la fréquence des promenades (en laisse ou en liberté sous surveillance) ? 1 fois par jour / 2 fois par jour / 3 fois par jour / 4 fois ou plus par jour / 5 à 6 fois par semaine / 3 à 4 fois par semaine / 1 à 2 fois par semaine / Moins d'1 à 2 fois par semaine

- Quelle est la durée moyenne d'une promenade avec votre chien ? (en minutes).

- Est-ce que votre chien a des contacts avec d'autres chiens ou chats (ex. : se reniflent, jouent...) ? *Plusieurs réponses possibles.* Oui, avec d'autres chiens et/ou chats du foyer / Oui, avec des chiens extérieurs au foyer plusieurs fois par jour lors de ses sorties / Oui, avec des chats extérieurs au foyer plusieurs fois par jour lors de ses sorties / Oui, occasionnellement (moins d'une fois par jour) avec des chiens extérieurs au foyer lors de ses sorties / Oui, occasionnellement (moins d'une fois par jour) avec des chats extérieurs au foyer lors de ses sorties / Jamais avec des chiens extérieurs au foyer (ou de façon très exceptionnelle, ex. : quelques fois par an) / Jamais avec des chats extérieurs au foyer (ou de façon très exceptionnelle, ex. : quelques fois par an)

- En complément :

- Combien de contacts en moyenne avec des chiens extérieurs à votre foyer par jour ?

- En complément :

- Combien de contacts en moyenne avec des chats extérieurs à votre foyer par jour ?

- En complément :

- Combien de contacts en moyenne avec des chiens extérieurs à votre foyer sur une période de 15 jours ?

- En complément :

- Combien de contacts en moyenne avec des chats extérieurs à votre foyer sur un période de 15 jours ?

- Votre chien a-t-il été mordu par un chien ou un chat au cours des 5 dernières années ? Oui / Non / Ne sais pas

- En complément :

- Combien de morsures par un chat au cours de ces 5 dernières années ?

- Combien de morsures par un chien au cours de ces 5 dernières années ?
Indiquez 0 si votre animal n'a pas été mordu par un chat ou un chien.

Morsures par des chiens ou des chats

- Avez-vous été mordu jusqu'au sang par un chat ou un chien (que vous en soyez le propriétaire, ou non) depuis 2015 ? Plusieurs réponses possibles. Non / Oui, par au moins un chat / Oui, par au moins un chien / Au moins une morsure a nécessité une visite médicale
- Combien de fois avez-vous été mordu par un chat depuis 2015 ? *Que vous en soyez le propriétaire, ou non.*
- Combien de fois avez-vous été mordu par un chien depuis 2015 ? *Que vous en soyez le propriétaire, ou non.*
- Suite à la morsure, est ce que au moins un des animaux qui vous a mordu est allé chez le vétérinaire ? Oui / Non / Ne sais pas
- Est-ce que vous connaissiez cet animal ? *Plusieurs réponses possibles en cas de morsures multiples.* Non / Oui, j'en étais le propriétaire / Oui, mais je n'en étais pas le propriétaire

Pour mieux vous connaître...

- Vous êtes ? Un homme / Une femme
- En plus de vous, combien y a-t-il de personnes dans votre foyer ? *Indiquez "0" si vous vivez seul(e).*
- Quelle est votre catégorie socio professionnelle ? Agriculteur exploitant / Employé / Cadres supérieur et profession libérale / Ouvrier / Artisan, commerçant, chef d'entreprise / Étudiant / Retraité / Sans activité professionnelle (autre que études et retraite)
- Est-ce que votre activité professionnelle (ou études) suppose des contacts fréquents avec des chiens ou des chats (vétérinaire, assistant(e) vétérinaire, travail en refuge, pension, fourrière...) ? Oui / Non
- Quel est votre code postal ? (ex. : 94700).
- Quel âge avez-vous ?

Annexe 3. Répartition de la population française selon différentes strates utilisées dans le processus de post-stratification de l'enquête

- *Structure de la population française utilisée pour la post-stratification pour les analyses portant sur les propriétaires de chiens et de chats et leurs pratiques*

Tableau A3.1. Structure de la population française (foyers) selon la composition du foyer et la catégorie socioprofessionnelle (INSEE, 2016 ; INSEE, 2018b)

Nombre de personnes dans le foyer	Catégorie socioprofessionnelle	Proportion de foyers français (%)
1	Catégorie socioprofessionnelle inférieure	8,56
1	Catégorie socioprofessionnelle supérieure	8,33
1	Sans activité (incluant les étudiant(e)s)	4,03
1	Retraité(e)	14,79
2	Catégorie socioprofessionnelle inférieure	9,60
2	Catégorie socioprofessionnelle supérieure	9,06
2	Sans activité (incluant les étudiant(e)s)	1,10
2	Retraité(e)	12,87
>3	Catégorie socioprofessionnelle inférieure	14,60
>3	Catégorie socioprofessionnelle supérieure	14,35
>3	Sans activité (incluant les étudiant(e)s)	1,05
>3	Retraité(e)	1,51
1 à >3	Professions en lien avec le milieu vétérinaire	0,16

- *Structure de la population française utilisée pour la post-stratification pour les analyses portant sur les morsures de chiens et de chats*

Pour la partie traitant des morsures de chiens et chats, un processus de *raking* été effectué (Lumley, 2011) du fait de l'utilisation de trois variables différentes (âge-catégorie socioprofessionnelle, genre, possession de chiens ou chats) pour le processus de post-stratification et pour lesquelles uniquement les proportions marginales à l'échelle de la population étaient disponibles. La strate des personnes travaillant dans le milieu vétérinaire n'a pas été considérée dans le processus de *raking* mais l'a été pour la post-stratification (en tant que strate spécifique), du fait d'une exposition particulière aux morsures de carnivores domestiques.

Tableau A3.2. Structure de la population française pour l'âge et la catégorie socioprofessionnelle (INSEE, 2018a)

Âge (années)	Catégorie socioprofessionnelle	Proportion dans la population française (%)
15-29	Catégorie socioprofessionnelle inférieure	8,05
15-29	Catégorie socioprofessionnelle supérieure	1,43
15-29	Étudiant(e)	7,98
15-29	Sans activité	3,75
30-39	Catégorie socioprofessionnelle inférieure	9,09
30-39	Catégorie socioprofessionnelle supérieure	3,15
30-39	Sans activité (incluant étudiant(e)s et retraité(e)s)	3,00
40-49	Catégorie socioprofessionnelle inférieure	9,81
40-49	Catégorie socioprofessionnelle supérieure	3,60
40-49	Sans activité (incluant étudiant(e)s et retraité(e)s)	2,71
50-59	Catégorie socioprofessionnelle inférieure	9,20
50-59	Catégorie socioprofessionnelle supérieure	3,27
50-59	Sans activité (incluant étudiant(e)s et retraité(e)s)	3,85
≥60	Catégorie socioprofessionnelle inférieure	1,85
≥60	Catégorie socioprofessionnelle supérieure	1,16
≥60	Sans activité (incluant étudiant(e)s et retraité(e)s)	27,94

Tableau A3.3. Structure de la population française selon le genre (INSEE, 2018b)

Genre	Proportion dans la population française (%)
Masculin	47,70
Féminin	52,30

Tableau A3.4. Structure de la population française selon la possession de chiens et de chats (FACCO, 2018)

Possession d'un animal de compagnie	Proportion dans la population française (%)
Possession d'au moins un chien et/ou un chat	42,20
Absence de possession de chien ou chat	57,80

Annexe 4. Construction des scores d' « introduction », de « diffusion » et de « médicalisation » dans le cadre de l'enquête auprès des propriétaires français de chiens et de chats

Score (espèce considérée)	Variable	Codage	Poids
Score d' « introduction » <i>Pour les chiens et les chats</i>	Durée annuelle passée à l'étranger dans l'UE	Variable continue : Aucun voyage=0 / ≥1 voyage(s) : 1 ^{er} quartile=0,25 ; 2 ^{ème} quartile=0,5 ; 3 ^{ème} quartile=0,75 ; 4 ^{ème} quartile=1	1/7
	Durée annuelle passée à l'étranger hors de l'UE	Variable continue : Aucun voyage=0 / ≥1 voyage(s) : 1 ^{er} quartile=0,25 ; 2 ^{ème} quartile=0,5 ; 3 ^{ème} quartile=0,75 ; 4 ^{ème} quartile=1	2/7
	Possibilité de contacts avec des carnivores domestiques à l'étranger dans l'UE	Variable dichotomique : Oui=1 / Non=0	1/7
	Possibilité de contacts avec des carnivores domestiques à l'étranger hors de l'UE	Variable dichotomique : Oui=1 / Non=0	2/7
	Voyages illégaux (non-observance de la vaccination antirabique et du test sérologique, si applicable)	Variable dichotomique : Oui=1 / Non=0	1/7
Score de « diffusion » <i>Pour les chiens</i>	Nombre de contacts avec des chiens extérieurs au foyer (contacts intra-spécifiques)	Variable continue : Aucun contact=0 / ≥1 contact(s) : 1 ^{er} quartile=0,25 ; 2 ^{ème} quartile=0,5 ; 3 ^{ème} quartile=0,75 ; 4 ^{ème} quartile=1	1/4,5
	Nombre de contacts avec des chats extérieurs au foyer (contacts inter-spécifiques)	Variable continue : Aucun contact=0 / ≥1 contact(s) : 1 ^{er} quartile=0,25 ; 2 ^{ème} quartile=0,5 ; 3 ^{ème} quartile=0,75 ; 4 ^{ème} quartile=1	1/4,5
	Possibilité de contacts avec des carnivores domestiques dans le foyer (si >1)	Variable dichotomique : Oui=1 / Non=0	0,5/4,5
	Possibilité d'errance sans surveillance	Variable dichotomique : Oui=1 / Non=0	2/4,5
Score de « diffusion » <i>Pour les chats</i>	Possibilité de contacts avec des carnivores domestiques dans le foyer (si >1)	Variable dichotomique : Oui=1 / Non=0	0,5/1,5
	Durée moyenne journalière passée à l'extérieur (sans surveillance)	Variable continue Pas d'accès sans surveillance à l'extérieur=0 / Accès sans surveillance à l'extérieur : 1 ^{er} quartile=0,25 ; 2 ^{ème} quartile=0,5 ; 3 ^{ème} quartile=0,75 ; 4 ^{ème} quartile=1	1/1,5
Score de « médicalisation » <i>Pour les chiens et les chats</i>	Identification	Variable dichotomique : Oui=1 / Non=0	1/3
	Fréquence des visites vétérinaires	Variable ordinale <1 fois par an=0 / 1 fois tous les deux dans=0,5 / 1 fois par ou plus=1	1/3
	Vaccination antirabique (avec des rappels réguliers)	Variable dichotomique : Oui=1 / Non=0	1/3

UE : Union Européenne

Annexe 5. Caractéristiques des répondants à l'enquête inclus dans l'échantillon avant le processus de post-stratification

Variable		Proportion (%) dans l'échantillon	Proportion (%) dans la population française (INSEE, 2018b ; INSEE, 2018a)
Âge	15-29 ans	41,0 %	21,2 %
	30-39 ans	18,6 %	15,2 %
	40-49 ans	17,9 %	16,2 %
	50-59 ans	16,3 %	16,3 %
	> 59 ans	6,2 %	30,6 %
Genre	Féminin	89,4 %	52,3 %
	Masculin	10,6 %	47,7 %
Nombre de personnes dans le foyer	1	20,1 %	20,3 %
	2	32,5 %	38,2 %
	> 2	47,4 %	41,6 %
Catégorie socioprofessionnelle (CSP)	CSP inférieure	34,0 %	38,0 %
	CSP supérieure	22,5 %	12,6 %
	Étudiant(e)	21,4 %	8,0 %
	Retraité(e)	4,1 %	27,9 %
	Sans activité	5,3 %	13,3 %
	Profession vétérinaire	12,7 %	0,2 %
Densité humaine de la commune d'habitation	Densité élevée	49,8 %	ND
	Densité intermédiaire	30,3 %	ND
	Peu ou très peu dense	19,9 %	ND
Possession d'au moins un chien ou un chat		90,8 %	42,2 %

ND : donnée non disponible dans les statistiques nationales

Annexe 6. Résultats de la classification hiérarchique des propriétaires de chiens et de chats

Tableau A6.1. Résultats de la classification hiérarchique des propriétaires de chiens

		Valeur du v-test				
		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5
<i>Variables actives</i>						
Visites vétérinaires	<1/an	-5,6	-6,5	-7,1	2,1	19,1
	1-2/an	-5,2	3,6	5,2		-7,9
	>2/an	7,5		-2,6		-6,6
Identification	Oui	3,1	3,1	3,6		-10,4
	Non ou ne sait pas	-3,1	-3,1	-3,6		10,4
Vaccination antirabique	Oui	2,6	3,3			-9,4
	Non ou ne sait pas	-2,6	-3,3			9,4
Nombre de chiens possédés	1	14,7	2,4	-14,0		-2,1
	>1	-14,7	-2,4	14,0		2,1
Possession de chats	Oui	-4,5		3,8		2,4
	Non	4,5		-3,8		-2,4
Temps de possession (années)	0-2	32,4	-17,3	-16,2		-3,3
	3-6	-15,7	34,4	-15,9		-2,1
	>6	-18,0	-20,9	29,1		4,8
Voyages à l'étranger dans l'UE	Oui	-3,3		3,4		-3,7
	Non	3,3		-3,2		3,3
Voyages à l'étranger hors de l'UE	Oui	-2,5	-2,4	-2,9	9,1	
	Non	2,1	2,0	3,3	-8,7	
Promenades de chiens	Oui	5,2	7,8	-9,2	-2,8	-2,3
	Non	-5,2	-7,8	9,2	2,8	2,3
Possibilité d'errance	Oui	-4,2	-4,1	-4,8	15,4	
	Non	4,2	4,1	4,8	-15,4	
<i>Variables illustratives</i>						
Catégorie socioprofessionnelle (CSP)	CSP inférieure				-2,0	
	CSP supérieure					-2,2
	Retraité(e)					
	Sans emploi					
	Profession en lien avec le milieu vétérinaire					
Nombre de personnes dans le foyer	1			-2,6		
	2	2,7	2,9	-4,3		
	≥3	-3,5	-4,0	5,9		2,7
Age du répondant (années)	18-29	4,4		-5,7		
	30-39					
	40-49			2,17	-2,0	
	50-59	-3,6				
	≥60			2,3		

Genre du répondant	Féminin			
	Masculin			
Densité de la zone de résidence	Élevée	3,2		
	Intermédiaire			
	Faible ou très faible	-4,2	2,8	3,0

Classification hiérarchique réalisée sur les cinq premières dimensions de l'analyse en composantes multiples expliquant 52,2 % de la variance.

Seuls les résultats des tests pour les catégories de variables qui sont significativement ($p < 0,05$) surreprésentées ou sous-représentées sont présentées. Une valeur de v -test négative indique une sous-représentation de la catégorie dans le groupe et une valeur positive une surreprésentation (figurant en gras).

Tableau A6.2. Résultats de la classification hiérarchique des propriétaires de chats

		Valeur du v -test		
		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
<i>Variables actives</i>				
Visites vétérinaires	<1/an	30,4	-29,5	
	1-2/an	-22,3	21,1	
	>2/an	-6,7	6,3	
Identification	Oui	-23,3	21,9	2,9
	Non ou ne sait pas	23,3	-21,9	-2,9
Vaccination antirabique	Oui	-16,4	11,1	8,5
	Non ou ne sait pas	16,4	-11,1	-8,5
Nombre de chats possédés	1	-2,0	2,3	
	>1	2,1	-2,3	
Possession de chiens	Oui	4,0	-3,5	
	Non	-4,0	3,5	
Temps de possession (années)	0-2	-9,0	9,7	-2,4
	3-6	-2,9	2,0	
	>6	9,5	-9,2	
Voyages à l'étranger dans l'UE	Oui	-5,7	-10,4	19,6
	Non	5,8	9,5	-19,1
Voyages à l'étranger hors de l'UE	Oui	-2,00	-4,0	7,4
	Non	2,4	2,8	-6,7
Accès à l'extérieur sans surveillance	Oui	3,3	-2,3	-2,2
	Non	-3,3	2,3	2,2
<i>Variables illustratives</i>				
Catégorie socioprofessionnelle (CSP)	CSP inférieure	2,5	-2,1	
	CSP supérieure	-2,3	2,5	
	Retraité(e)			
	Sans emploi			
	Profession en lien avec le milieu vétérinaire	-2,0		2,0
Nombre de personnes dans le foyer	1			
	2	-2,9	2,0	
	≥3	4,3	-3,3	-2,1

Age du répondant (années)	18-29			
	30-39			
	40-49			
	50-59			
	≥60			
Genre du répondant	Féminin			
	Masculin			
Densité de la zone de résidence	Élevée	-4,2	3,2	2,2
	Intermédiaire	2,0		
	Faible ou très faible	2,9		-2,1

Classification hiérarchique réalisée sur les cinq premières dimensions de l'analyse en composantes multiples expliquant 56,9 % de la variance.

Seuls les résultats des tests pour les catégories de variables qui sont significativement ($p < 0,05$) surreprésentées ou sous-représentées sont présentés. Une valeur de v -test négative indique une sous-représentation de la catégorie dans le groupe et une valeur positive une surreprésentation (figurant en gras).

Annexe 7. Arbres de scénarios représentant les voies d'introduction du virus rabique en France par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de chiens et chats depuis des pays de l'Union Européenne et des pays tiers à l'Union Européenne listés ne nécessitant pas de test sérologique

Figure A7.1. Arbre de scénarios pour les importations

Les numéros en vert correspondent aux voies en situation d'observance avec la réglementation et les numéros en rouge à celles en situation de non-observance. Voir le chapitre 3.2.3 de la partie 2 pour le paramétrage.

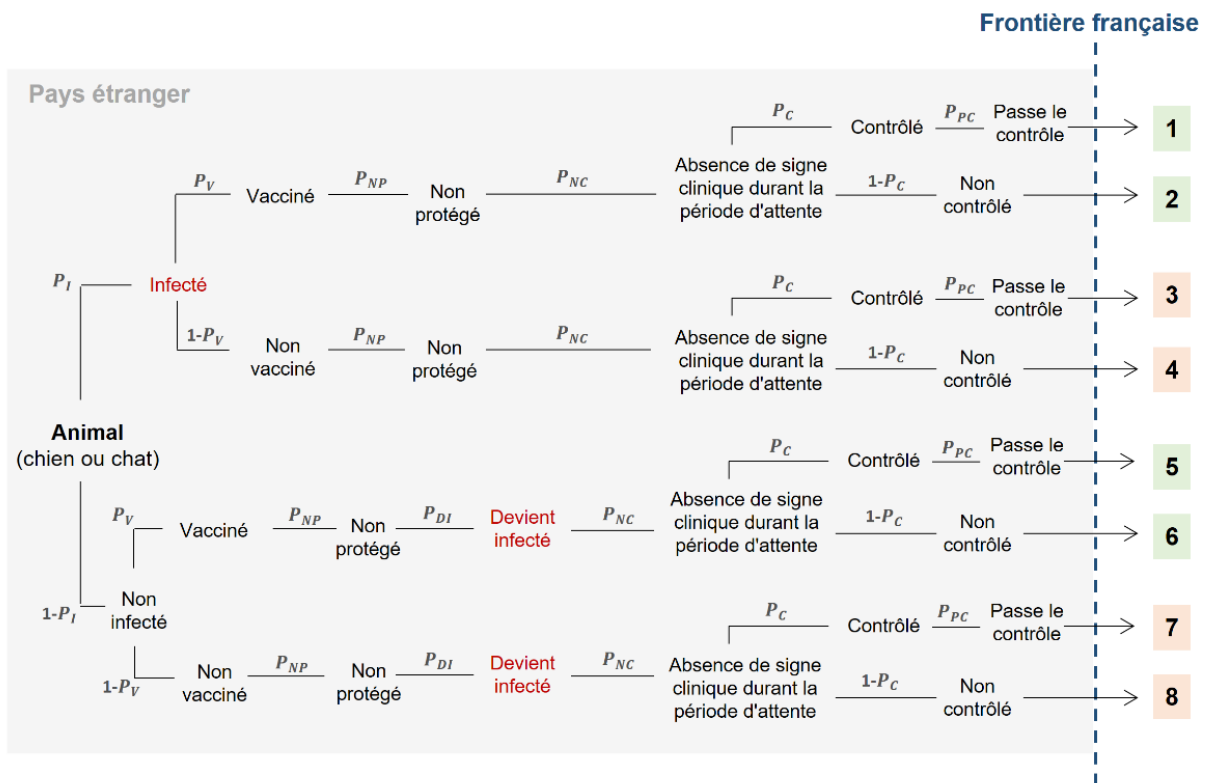
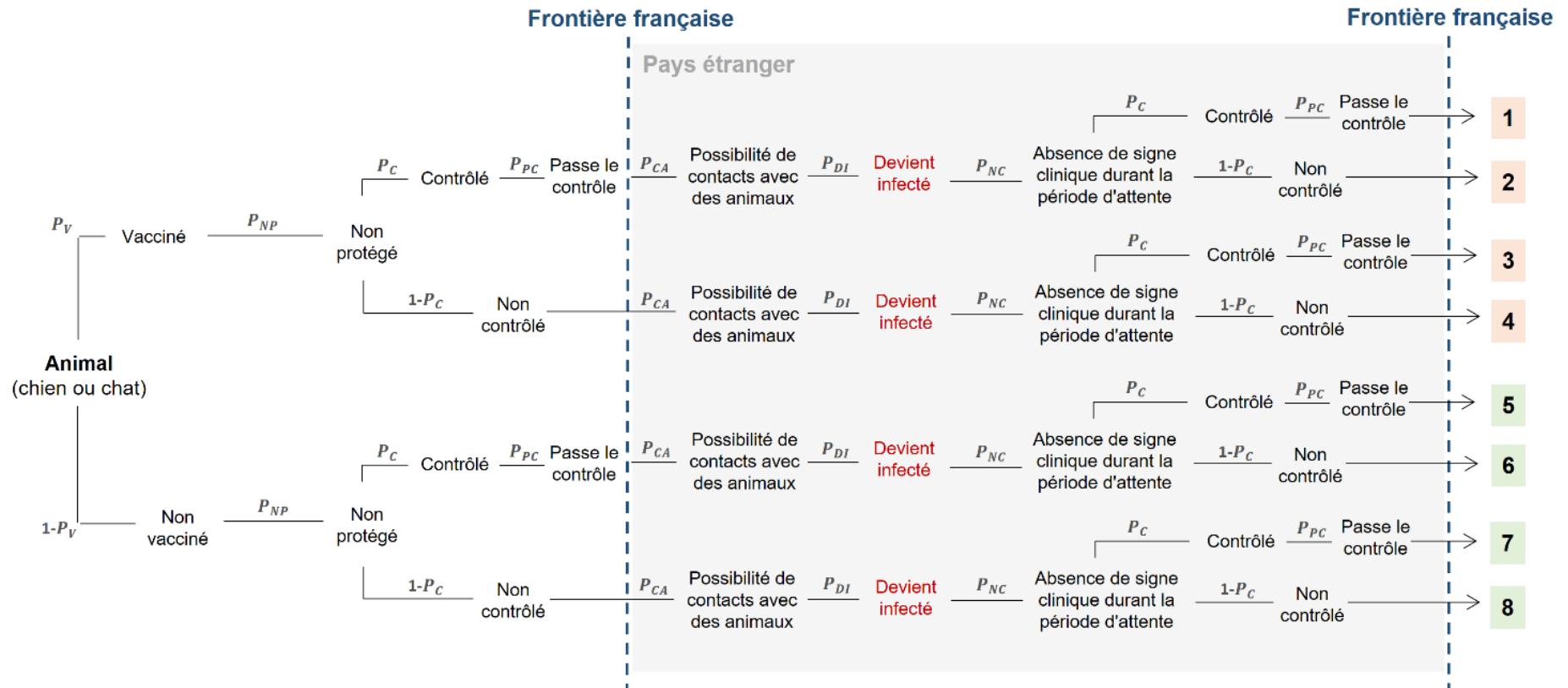


Figure A7.2. Arbre de scénarios pour les voyages

Les numéros en vert correspondent aux voies en situation d'observance avec la réglementation et les numéros en rouge à celles en situation de non-observance. Voir le chapitre 3.2.3 de la partie 2 pour le paramétrage.

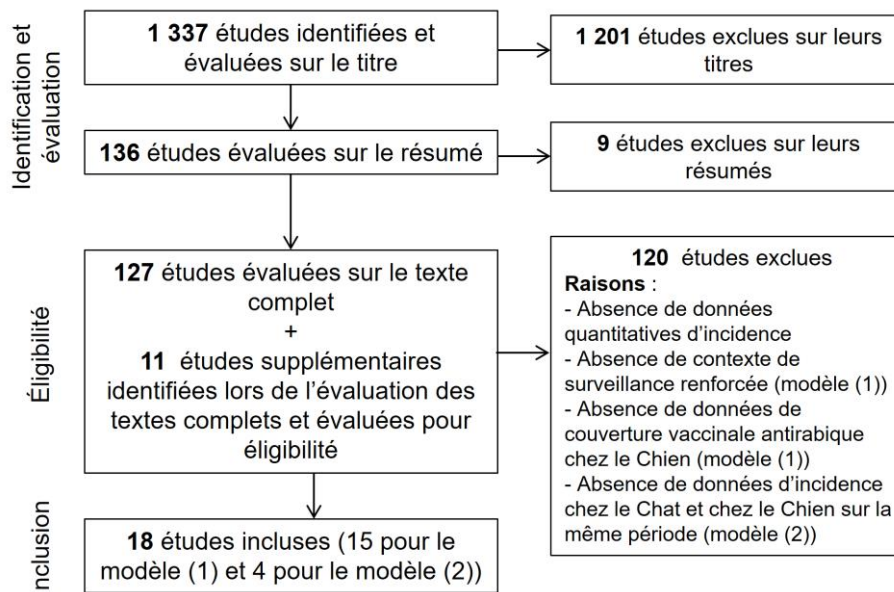


Annexe 8. Revue de la littérature permettant d'établir une relation entre la couverture vaccinale antirabique chez le Chien et l'incidence de la rage chez le Chien puis l'incidence de la rage chez le Chien et l'incidence de la rage chez le Chat

Afin d'ajuster deux modèles, le premier établissant une relation entre la couverture vaccinale antirabique chez le Chien et l'incidence de la rage chez le Chien (modèle (1)) et le second entre l'incidence de la rage chez le Chien et l'incidence de la rage chez le Chat (modèle (2)), une revue systématique de la littérature a été effectuée. Les articles correspondant aux mots clés « rabies » dans le titre ou le résumé ET « dog(s) » OU « canine » dans le titre ou le résumé ET « incidence » OU « prevalence » dans le titre, résumé ou corps du texte ont été recherchés dans la base de données PubMed. Seuls les articles publiés avant novembre 2019 ont été étudiés. Le processus de sélection des études est décrit dans la Figure A8.1

Figure A8.1. Processus de sélection des articles ou rapports

Modèle (1) : modèle établissant une relation entre la couverture vaccinale antirabique chez le Chien et l'incidence de la rage chez le Chien. Modèle (2) : modèle établissant une relation entre l'incidence de la rage chez le Chien et l'incidence de la rage chez le Chat.



Les données quantitatives utilisées issues de la recherche dans la littérature pour ajuster les deux modèles mentionnés sont présentées dans le Tableau A8.1 pour le modèle (1) (en plus des données déjà utilisées et fournies par Hampson *et al.* (2015) correspondant à 48 observations) et dans le Tableau A8.2 pour le modèle (2).

Tableau A8.1. Données issues de la recherche de la littérature utilisées pour ajuster le modèle établissant une relation entre la couverture vaccinale antirabique chez le Chien et l'incidence de la rage chez le Chien (modèle (1)) en plus des données fournies par Hampson *et al.* (2015)

Ville / Zone	Pays	Continent	Année	Incidence annuelle de la rage chez le Chien	Couverture vaccinale antirabique chez le Chien	Référence
Gondar	Éthiopie	Afrique	2009	$4,12 \times 10^{-3}$	0,2	Jemberu <i>et al.</i> , 2013
Mongar	Bhoutan	Asie	2005	$1,23 \times 10^{-2}$	0,13	Department of Livestock. Ministry of Agriculture and Forests. Royal Government of Bhutan, 2007 [†] ; Tenzin <i>et al.</i> , 2011
Tashiyangtse	Bhoutan	Asie	2005	$1,44 \times 10^{-2}$	0,13	Department of Livestock. Ministry of Agriculture and Forests. Royal Government of Bhutan, 2007 [†] ; Tenzin <i>et al.</i> , 2011
Trashigang	Bhoutan	Asie	2005	$5,75 \times 10^{-3}$	0,13	Department of Livestock. Ministry of Agriculture and Forests. Royal Government of Bhutan, 2007 [†] ; Tenzin <i>et al.</i> , 2011
Serengeti	Tanzanie	Afrique	1997	$3,71 \times 10^{-3}$	0,091	Cleaveland <i>et al.</i> , 2003
Serengeti	Tanzanie	Afrique	1999	$4,95 \times 10^{-4}$	0,0639	Cleaveland <i>et al.</i> , 2003
Musoma	Tanzanie	Afrique	1997	$1,89 \times 10^{-2}$	0,085	Cleaveland <i>et al.</i> , 2003
Musoma	Tanzanie	Afrique	1999	$9,02 \times 10^{-3}$	0,085	Cleaveland <i>et al.</i> , 2003
Punjab	Inde	Asie	2016	$3,05 \times 10^{-4}$	0,16	Gill <i>et al.</i> , 2019
N'Djamena	Tchad	Afrique	2001	$1,40 \times 10^{-3}$	0,19	Kayali <i>et al.</i> , 2003
Machakos	Kenya	Afrique	1992	$8,60 \times 10^{-3}$	0,33	Kitala <i>et al.</i> , 1993 ; Kitala <i>et al.</i> , 2000 [†]
Chukha	Bhoutan	Asie	2008	$2,00 \times 10^{-2}$	0,13	Department of Livestock. Ministry of Agriculture and Forests. Royal Government of Bhutan, 2007 [†] ; Sharma <i>et al.</i> , 2010
Serengeti	Tanzanie	Afrique	2011	$3,84 \times 10^{-3}$	0,375	Hampson <i>et al.</i> , 2016 ; Sambo <i>et al.</i> , 2017 [†]
Pemba	Tanzanie	Afrique	2011	$1,03 \times 10^{-2}$	0,168	Lushasi <i>et al.</i> , 2017
Pemba	Tanzanie	Afrique	2016	$4,88 \times 10^{-4}$	0,682	Lushasi <i>et al.</i> , 2017
N'Djamena	Tchad	Afrique	2012	$7,00 \times 10^{-4}$	0,19	Kayali <i>et al.</i> , 2003 [†] ; Léchenne <i>et al.</i> , 2016
N'Djamena	Tchad	Afrique	2014	$7,30 \times 10^{-5}$	0,7	Kayali <i>et al.</i> , 2003 [†] ; Léchenne <i>et al.</i> , 2016
Unguja	Tanzanie	Afrique	2018	$6,15 \times 10^{-4}$	0,5	Coetzer <i>et al.</i> , 2019
N'Djamena	Tchad	Afrique	2016	$2,00 \times 10^{-3}$	0,67	Laager <i>et al.</i> , 2018

N'Djamena	Tchad	Afrique	2006	$1,71 \times 10^{-3}$	0,19	Mindekem <i>et al.</i> , 2005 [†] ; Dürr <i>et al.</i> , 2008
Ile de Bali	Bali	Asie	2008	$6,75 \times 10^{-4}$	0,4	Putra <i>et al.</i> , 2013 ; Corrieri <i>et al.</i> , 2018 [‡]
Ile de Bali	Bali	Asie	2010	$1,94 \times 10^{-4}$	0,7	Putra <i>et al.</i> , 2013 ; Corrieri <i>et al.</i> , 2018 [‡]
Ile de Bali	Bali	Asie	2011	$1,16 \times 10^{-4}$	0,7	Putra <i>et al.</i> , 2013 ; Corrieri <i>et al.</i> , 2018 [‡]
Hermosillo	Mexique	Amérique latine	1988	$4,15 \times 10^{-3}$	0,64	Eng <i>et al.</i> , 1993
Hermosillo	Mexique	Amérique latine	1988	$3,11 \times 10^{-3}$	0,56	Eng <i>et al.</i> , 1993
Hermosillo	Mexique	Amérique latine	1988	$2,65 \times 10^{-3}$	0,81	Eng <i>et al.</i> , 1993
Hermosillo	Mexique	Amérique latine	1988	$2,49 \times 10^{-3}$	0,51	Eng <i>et al.</i> , 1993
Hermosillo	Mexique	Amérique latine	1988	$1,73 \times 10^{-3}$	0,37	Eng <i>et al.</i> , 1993
Hermosillo	Mexique	Amérique latine	1988	$1,48 \times 10^{-3}$	0,66	Eng <i>et al.</i> , 1993
Hermosillo	Mexico	Amérique latine	1988	$1,16 \times 10^{-3}$	0,64	Eng <i>et al.</i> , 1993

Une incidence annuelle correspond ici à un nombre de nouveaux cas de rage survenus au cours d'une année divisé par la taille de la population correspondante.

†: Référence fournissant le niveau de couverture vaccinale.

‡: Référence fournissant la taille de la population de chiens de la zone étudiée (hypothèse de décroissance linéaire de la taille de population entre 2008 et 2019).

Tableau A8.2. Données issues de la recherche de la littérature utilisées pour ajuster le modèle établissant une relation entre l'incidence de la rage chez le Chien et l'incidence de la rage chez le Chat (modèle (2))

Zone	Pays	Continent	Année	Incidence annuelle de la rage chez le Chat	Incidence annuelle de la rage chez le Chien	Référence
Zone de Bangkok	Thaïlande	Asie	1987	$3,17 \times 10^{-5}$	$2,85 \times 10^{-4}$	Mitmoonpitak <i>et al.</i> , 1998 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Zone de Bangkok	Thaïlande	Asie	1988	$2,68 \times 10^{-5}$	$2,56 \times 10^{-4}$	Mitmoonpitak <i>et al.</i> , 1998 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Zone de Bangkok	Thaïlande	Asie	1989	$1,80 \times 10^{-5}$	$1,73 \times 10^{-4}$	Mitmoonpitak <i>et al.</i> , 1998 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Zone de Bangkok	Thaïlande	Asie	1990	$1,67 \times 10^{-5}$	$1,39 \times 10^{-4}$	Mitmoonpitak <i>et al.</i> , 1998 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Zone de Bangkok	Thaïlande	Asie	1991	$1,21 \times 10^{-5}$	$1,18 \times 10^{-4}$	Mitmoonpitak <i>et al.</i> , 1998 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]

Zone de Bangkok	Thaïlande	Asie	1992	$9,85 \times 10^{-6}$	$1,06 \times 10^{-4}$	Mitmoonpitak <i>et al.</i> , 1998 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Zone de Bangkok	Thaïlande	Asie	1993	$8,99 \times 10^{-6}$	$8,27 \times 10^{-5}$	Mitmoonpitak <i>et al.</i> , 1998 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Zone de Bangkok	Thaïlande	Asie	1994	$5,86 \times 10^{-6}$	$6,52 \times 10^{-5}$	Mitmoonpitak <i>et al.</i> , 1998 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Zone de Bangkok	Thaïlande	Asie	1995	$5,80 \times 10^{-6}$	$5,77 \times 10^{-5}$	Mitmoonpitak <i>et al.</i> , 1998 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Zone de Bangkok	Thaïlande	Asie	1996	$6,98 \times 10^{-6}$	$3,68 \times 10^{-5}$	Mitmoonpitak <i>et al.</i> , 1998 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Tashiyangtse	Bhoutan	Asie	2005	$1,73 \times 10^{-3}$	$1,44 \times 10^{-2}$	Tenzin <i>et al.</i> , 2011
Tashiyangtse	Bhoutan	Asie	2006	$3,20 \times 10^{-4}$	$8,42 \times 10^{-3}$	Tenzin <i>et al.</i> , 2011
État de São Paulo	Brésil	Amérique latine	1993	$1,64 \times 10^{-6}$	$3,80 \times 10^{-6}$	Alves <i>et al.</i> , 2005 [†] ; Queiroz <i>et al.</i> , 2009
État de São Paulo	Brésil	Amérique latine	1994	$4,10 \times 10^{-6}$	$2,96 \times 10^{-5}$	Alves <i>et al.</i> , 2005 [†] ; Queiroz <i>et al.</i> , 2009
État de São Paulo	Brésil	Amérique latine	1995	$7,38 \times 10^{-6}$	$2,00 \times 10^{-5}$	Alves <i>et al.</i> , 2005 [†] ; Queiroz <i>et al.</i> , 2009
État de São Paulo	Brésil	Amérique latine	1996	$4,10 \times 10^{-6}$	$1,46 \times 10^{-5}$	Alves <i>et al.</i> , 2005 [†] ; Queiroz <i>et al.</i> , 2009
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	1994	$3,08 \times 10^{-5}$	$1,08 \times 10^{-4}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	1995	$1,74 \times 10^{-5}$	$6,62 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	1996	$1,24 \times 10^{-5}$	$5,24 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	1997	$8,94 \times 10^{-6}$	$4,23 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	1998	$8,44 \times 10^{-6}$	$3,77 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	1999	$8,94 \times 10^{-6}$	$4,57 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	2000	$1,49 \times 10^{-5}$	$3,58 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	2001	$1,19 \times 10^{-5}$	$3,01 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	2002	$1,04 \times 10^{-5}$	$2,32 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	2003	$6,46 \times 10^{-6}$	$2,19 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]

Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	2004	$9,44 \times 10^{-6}$	$1,73 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	2005	$8,94 \times 10^{-6}$	$1,94 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	2006	$6,46 \times 10^{-6}$	$1,66 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	2007	$3,97 \times 10^{-6}$	$1,20 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]
Thaïlande du Sud	Thaïlande	Asie	2008	$4,97 \times 10^{-6}$	$1,05 \times 10^{-5}$	Thiptara <i>et al.</i> , 2011 ; Toukhsati <i>et al.</i> , 2015 [†]

Une incidence annuelle correspond ici à un nombre de nouveaux cas de rage survenus au cours d'une année divisé par la taille de la population correspondante.

†: Référence fournissant le niveau de couverture vaccinale.

Annexe 9. Informations supplémentaires sur le paramétrage du modèle d'analyse quantitative du risque d'introduction du virus rabique en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques

- Incidence annuelle de la rage dans les zones non enzootiques de rage canine

Les données de nombres de cas de rage chez le Chien et chez le Chat, les ratios humain/animal nécessaires pour le paramétrage de l'incidence annuelle de la rage dans les zones non enzootiques de rage canine sont présentées dans le Tableau A9.1. Pour les tailles de populations humaines, les données 2018 de la World Bank (The World Bank, s. d.) ont été utilisées.

Tableau A9.1 Données et distributions utilisées pour le paramétrage de l'incidence annuelle de la rage dans les zones non enzootiques de rage canine selon les différents groupes de pays

Groupe de pays	Nature du risque rabique résiduel (RABV uniquement)	Espèce	Nombre de cas de rage sur la période 2013-2018	Ratio humain/animal	Références
Amérique du Nord	Faune sauvage et importations	Chien	439	Uniforme(4,26 ; 4,52)	AVMA, 2018 [†] ; ICSA, 2019 [†] ; Canadian Food Inspection Agency, s. d. [†] ; CDC, s. d. [†]
		Chat	1 552	Uniforme(4,46 ; 5,6)	
Asie indemne de rage	Importations	Chien	0	ND	OIE, s. d.b [†]
		Chat	0	ND	
Océanie indemne de rage	Importations	Chien	0	ND	OIE, s. d.b [†]
		Chat	0	ND	
Europe indemne de rage	Importations (et faune sauvage dans certaines zones limitées uniquement)	Chien	23	PERT(4,86 ; 8,18 ; 16,2)	Carvelli <i>et al.</i> , 2016 [†] ; FEDIAF, 2018 [†] ; Carvelli <i>et al.</i> , 2020 [†] ; Rabies- Bulletin-Europe, s. d. [†]
		Chat	8	PERT(4,31 ; 7,47 ; 17,87)	
Europe de l'Est	Faune sauvage et importations	Chien	5 346	Uniforme(8,26 ; 9,49)	FEDIAF, 2018 [†] ; Rabies-Bulletin- Europe, s. d. [†]
		Chat	5 215	Uniforme(6,42 ; 8,87)	
Amérique latine non-enzootique de rage canine	Faune sauvage et importations	Chien	63	PERT(3,40 ; 4,64 ; 6,40)	Fishbein <i>et al.</i> , 1992 [†] ; Ibarra <i>et al.</i> , 2003 [†] ; Dias <i>et al.</i> , 2004 [†] ; Flores- Ibarra et Estrella- Valenzuela, 2004 [†] ; Suzuki <i>et al.</i> , 2008 [†] ; PANAFTOSA - PAHO/WHO, s. d. [†]
		Chat	11	PERT(14,7 ; 20,56 ; 30,57) [§]	
	Importations	Chien	0	ND	OIE, s. d.b [†]

Iles africaines indemnes de rage	Chat	0	ND
----------------------------------	------	---	----

ND : non déterminé. Pour les groupes de pays avec aucun cas de rage sur la période étudiée, les tailles de populations n'ont pas été évaluées (le paramètre d'incidence prend alors la valeur de 0). † : référence utilisée pour fournir le nombre de cas de rage. ‡ : référence utilisée pour fournir le ratio humain/animal. § : pour le groupe de pays "Amérique latine non-enzootique de rage canine" des données du Brésil ont également été utilisées pour définir le ratio humain/animal du fait du faible nombre de données disponibles.

- Probabilité pour les chiens et les chats voyageant d'avoir des contacts avec d'autres carnivores domestiques à l'étranger (P_{CA})

Tableau A9.2. Données (post-stratifiées) issues de l'enquête pour le paramétrage des distributions Beta de la probabilité pour les chiens et les chats voyageant d'avoir des contacts avec d'autres carnivores domestiques à l'étranger

Destination du voyage	Espèce	Nombre d'animaux ayant des contacts parmi les animaux voyageant (s)	Nombre d'animaux voyageant (n)	Moyenne et IC90% des distributions Beta ¹ associées
Pays de l'UE	Chien	148,97	266,20	0,56 [0,51 ; 0,61]
	Chat	8,16	37,36	0,23 [0,13 ; 0,35]
Pays hors de l'UE	Chien	4,41	6,83	0,61 [0,35 ; 0,85]
	Chat	5,50	8,93	0,59 [0,35 ; 0,81]

¹ : Beta(s+1 ; n-s+1). UE : Union Européenne. IC90% : intervalle 5^{ème}-95^{ème} centiles.

- Paramètres d'observance vis-à-vis de la vaccination antirabique (P_V) et du test sérologique (P_T)

Ces deux paramètres sont issus de l'enquête (chapitre 2 de la partie 2) et seules les observations correspondant à des mouvements d'animaux non contrôlés aux frontières ont été prises en compte. En effet, l'utilisation des mouvements d'animaux contrôlés pourrait aboutir à des paramètres biaisés car certains mouvements en situation de non-observance avec les exigences réglementaires pouvaient être interceptés, et donc non évalués dans le cadre de l'enquête qui fournit des données uniquement sur des voyages ayant eu lieu. Cela conduisait à une hypothèse d'indépendance entre le statut vaccinal et le statut vis-à-vis du test sérologique du fait d'avoir été contrôlé à la frontière. Le Tableau A9.3 présente les données utilisées pour le paramétrage des distributions Beta.

Tableau A9.3. Données (post-stratifiées) issues de l'enquête pour le paramétrage des distributions Beta pour la probabilité pour un animal d'être vacciné ou d'avoir subi un test sérologique dans le cadre de mouvements internationaux

Paramètre	Nombre de mouvements d'animaux en situation d'observance des exigences réglementaires (s)	Nombre de mouvements d'animaux (n)	Moyenne et IC90% des distributions Beta ¹ associées
Probabilité de vaccination pour les mouvements de chiens dans l'UE	236,05	245,24	0,96 [0,94 ; 0,98]
Probabilité de vaccination pour les mouvements de chats dans l'UE	26,65	31,18	0,83 [0,72 ; 0,93]
Probabilité de vaccination pour les mouvements de chiens hors de l'UE	1,53	1,53	0,72 [0,30 ; 0,98]
Probabilité de vaccination pour les mouvements de chats hors de l'UE	4,22	4,22	0,84 [0,57 ; 0,99]
Probabilité de test sérologique pour les mouvements de chiens	1,21	1,52	0,63 [0,22 ; 0,95]
Probabilité de test sérologique pour les mouvements de chats	2,03	2,03	0,75 [0,37 ; 0,98]

¹: $Beta(s+1 ; n-s+1)$. UE : Union Européenne. IC90% : intervalle 5^{ème}-95^{ème} centiles.

- Évaluation des sensibilités et spécificités des tests sérologiques pour déterminer la probabilité pour un test sérologique de fournir un résultat positif (P_{TP})

Dans le but d'obtenir des distributions pour les sensibilités et les spécificités du FAVNT et du RFFIT, un modèle bayésien en classes latentes a été défini en utilisant les données brutes de Cliquet *et al.* (1998) qui incluaient les résultats de ces deux tests appliqués sur des sérums d'un groupe d'animaux vaccinés contre la rage et d'un groupe d'animaux non vaccinés. La construction d'un tel modèle appliqué à deux populations (vaccinée et non vaccinée dans ce cas), en faisant l'hypothèse d'une dépendance conditionnelle des deux tests, est présentée en détails par Branscum *et al.* (2005). Des *priors* non informatifs Beta(1 ; 1) ont été utilisés pour les sensibilités, les spécificités et pour les covariances des sensibilités et des spécificités des deux tests. Pour la « prévalence », c'est-à-dire la proportion d'animaux avec un titre en anticorps $\geq 0,5$ UI/mL, un *prior* vague Beta(1 ; 60) (valeurs proches de 0) a été utilisé pour le groupe des animaux non vaccinés et un *prior* vague Beta(1 687 ; 1,3) (valeurs couvrant l'intervalle 0-1 avec une moyenne de 0,56) pour le groupe des animaux vaccinés. Une fois le modèle ainsi défini, quatre chaînes de Markov (méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov) ont été générées avec 500 itérations d'ajustements, 500 itérations de chauffe de la chaîne (*burn-in*) et un *thinning* de 10 pas. Au final, 20 000 itérations (après le *thinning*) ont été

sauvegardées. Le mélange des chaînes a été examiné de façon graphique et la convergence a aussi été évaluée par la statistique de Gelman-Rubin. L'autocorrélation a été évaluée pour s'assurer d'une taille d'échantillon effective d'au moins 5 000 itérations.

- *Performances de la vaccination antirabique (P_P)*

La probabilité pour un animal vacciné de présenter un titre en anticorps $\geq 0,5$ UI/mL (comme cela est requis pour les voyages internationaux), considérée ici comme la « performance » de la vaccination antirabique, a été définie à l'aide d'un modèle bayésien hiérarchique développé comme présenté par Kruschke (2015). Puisque le résultat d'un test sérologique (servant à attester des performances de la vaccination) est dichotomique dans ce cas ($\geq 0,5$ UI/mL ou $< 0,5$ UI/mL), ce dernier a été supposé comment suivant une loi de Bernoulli. Les données pour la vaccination des chiens (Cliquet *et al.*, 2003 ; Mansfield *et al.*, 2004 ; Yakobson *et al.*, 2017) et des chats (Cliquet *et al.*, 2003 ; Mansfield *et al.*, 2004) ont été codées en 1 pour un résultat positif (animaux vaccinés avec un titre $\geq 0,5$ UI/mL) ou 0 pour un résultat négatif (animaux vaccinés avec un titre $< 0,5$ UI/mL). Ces données ont aussi été corrigées pour tenir compte des sensibilité et spécificité imparfaites des tests utilisés (FAVNT et/ou RFFIT) en utilisant les valeurs moyennes de leurs sensibilités et spécificités respectives. Le paramètre θ_l de la loi de Bernoulli pour le résultat de la vaccination pouvait être différent pour chaque laboratoire (l) (ou étude puisque chaque étude présentait les données d'un laboratoire) réalisant les tests. Ce paramètre θ_l a été défini comme suivant une loi Beta($a ; b$), avec $a = \omega(\kappa - 2) + 1$ et $b = (1 - \omega)(\kappa - 2) + 1$. Dans ce contexte, ω était le mode de θ_l et $\kappa = a + b$ (paramètre de "concentration" car plus la valeur de κ était élevée, plus la distribution de θ_l était étroite). Les paramètres ω et κ ont aussi été estimés dans ce modèle et le paramètre d'intérêt, intégré par la suite dans le modèle d'analyse de risque, était ω et correspondait à la probabilité « typique » pour la vaccination antirabique de mener à un titre en anticorps $\geq 0,5$ UI/mL. Un *prior* vague (Gamma(1,105125 ; 0,1051249) correspondant à un mode de 1 et à un écart-type de 10) pour $\kappa - 2$, et un *prior* non-informatif Beta(1 ; 1) pour ω ont été utilisés. Une fois le modèle ainsi défini, quatre chaînes de Markov (méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov) ont été générées avec 500 itérations d'ajustements, 500 itérations de chauffe de la chaîne (*burn-in*) et un *thinning* de 10 pas. Au final, 20 000 itérations (après le *thinning*) ont été sauvegardées. Le mélange des chaînes a été examiné de façon graphique et la convergence a aussi été évaluée par la statistique de Gelman-Rubin. L'autocorrélation a été évaluée pour s'assurer d'une taille d'échantillon effective d'au moins 5 000 itérations.

- *Probabilité de survenue d'un contrôle à la frontière (P_C)*

Ce paramètre du modèle est issu de l'enquête (voir chapitre 2 de la partie 2) dont les données ont servi à définir des distributions Beta. Seules les observations correspondant à des mouvements d'animaux en situation d'observance vis-à-vis de la réglementation ont été prises en compte. En effet, l'utilisation des mouvements d'animaux en situation de non-observance

de la réglementation pourrait aboutir à des paramètres biaisés car certains de ces mouvements illégaux peuvent être interceptés, et donc non-évalués dans le cadre de l'enquête qui fournissait des données uniquement sur des voyages ayant eu lieu. Cela conduisant à l'hypothèse que, pour un animal, le fait d'être en situation de non-observance de la réglementation était un évènement indépendant du fait d'être contrôlé à la frontière. Le Tableau A9.4 présente les données utilisées pour le paramétrage des distributions Beta.

Tableau A9.4. Données (post-stratifiées) issues de l'enquête pour le paramétrage des distributions Beta pour la probabilité pour un animal d'être contrôlé à la frontière lors d'un mouvement international

Origine de l'importation / destination du voyage	Espèce	Nombre d'animaux contrôlés lors de leurs mouvements internationaux (s)	Nombre de mouvements d'animaux (n)	Moyenne et IC90% des distributions Beta ¹ associées
Union Européenne	Chien	23,01	249,19	0,09 [0,07 ; 0,13]
	Chat	6,18	32,67	0,21 [0,11 ; 0,33]
Hors Union Européenne	Chien	4,09	5,31	0,70 [0,41 ; 0,92]
	Chat	4,70	8,92	0,52 [0,28 ; 0,76]

¹: $Beta(s+1 ; n-s+1)$. IC90% : intervalle 5^{ème}-95^{ème} centiles.

- Nombre annuel de chiens et chats importés (*Nimp*)

Cette quantité se fonde sur le nombre annuel de puces d'identification des animaux étrangères enregistrées en France par I-CAD. Cependant, il était essentiel de tenir compte du fait que les animaux importés (illégalement) sans être identifiés ne pouvaient pas être comptabilisés par ce moyen. Il était donc nécessaire de définir un facteur d'inflation *FI* pour cette quantité initiale (nombre de puces étrangères nouvellement enregistrées). Pour définir *FI*, la connaissance de deux quantités était nécessaire : (1) la proportion d'animaux importés en situation de non-observance avec au moins un élément des exigences réglementaires imposées pour les mouvements internationaux (P_{nobs}) et (2) la proportion d'animaux non identifiés parmi ces animaux en situation de non-observance de la réglementation lors de mouvements internationaux (P_{nobsID}). La proportion d'animaux en situation de non-observance (au regard de la vaccination antirabique et/ou du test sérologique, si applicable) est présentée dans le Tableau A9.3. La proportion d'animaux non-identifiés parmi les animaux en situation de non-observance de la réglementation a été obtenue en utilisant les données suivantes : sur la période 2014-2015, parmi les 1 353 animaux en situation de non-observance de la réglementation lors de mouvements internationaux au sein de l'Union Européenne, 352 n'étaient pas identifiés et parmi les 445 animaux en situation de non-observance de la réglementation lors de mouvements internationaux hors de l'Union Européenne, 154 n'étaient pas identifiés (Ministère en charge de l'agriculture, données non-publiées). Ces données ont ensuite été utilisées pour définir des distributions Beta (contexte d'inférence bayésienne supposant un processus de Bernoulli avec des *priors* non informatifs). L'ensemble des distributions utilisées pour définir *FI* sont présentées dans le Tableau A9.5.

Tableau A9.5. Distributions pour la définition du facteur d'inflation *FI* pour le nombre d'animaux importés

Origine de l'importation	Espèce	Proportion d'animaux en situation de non-observance de la réglementation parmi les animaux importés ou voyageant (P_{nobs})	Proportion d'animaux non-identifiés parmi les animaux en situation de non-observance de la réglementation lors d'importations (P_{nobsID})
Union Européenne	Chien	$1 - P_V = 1 - \text{Beta}(236,05 + 1 ; 245,24 - 236,05 + 1)$	$\text{Beta}(352 + 1 ; 1\ 353 - 352 + 1)$
	Chat	$1 - P_V = 1 - \text{Beta}(26,65 + 1 ; 31,18 - 26,65 + 1)$	
Hors Union Européenne	Chien	$\text{Beta}(0 + 1 ; 4,22 + 1)$	$\text{Beta}(154 + 1 ; 445 - 154 + 1)$
	Chat	$\text{Beta}(0,31 + 1 ; 1,53 - 0,31 + 1)$	

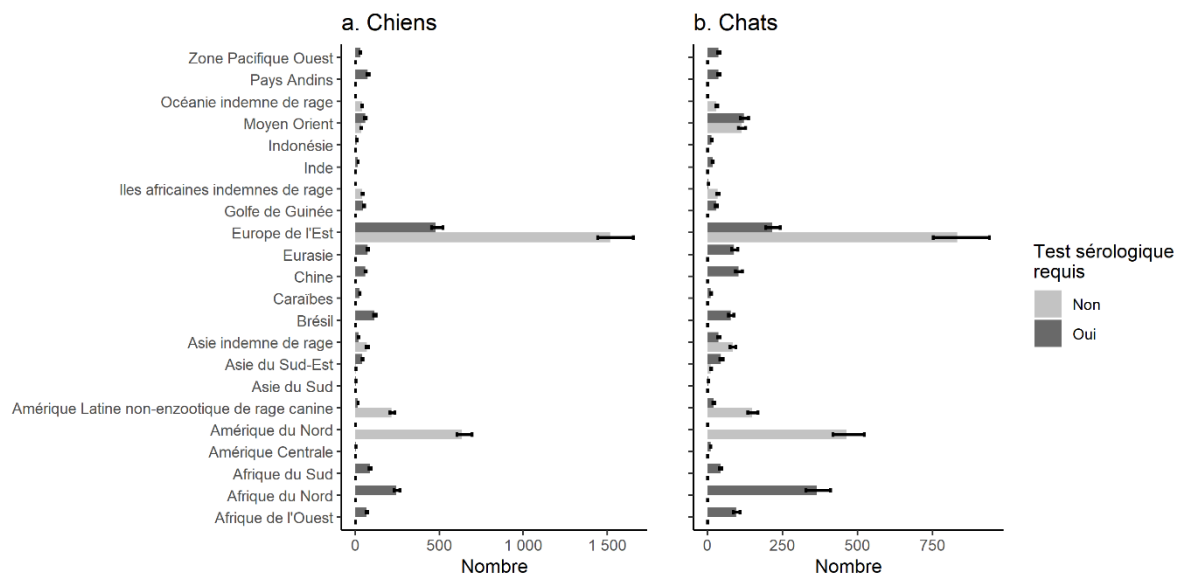
Par la suite quatre facteurs d'inflation *FI* selon l'espèce et l'origine de l'importation considérées ont été définis à l'aide de la formule suivante :

$$FI = 1 + (P_{nobs} \times P_{nobsID})$$

Ainsi, après application de ce facteur d'inflation *FI*, le nombre d'importations depuis l'Union Européenne en 2019 était de 14 334 [14 256 ; 14 438]_{IC90%} pour les chiens et de 4 715 [4 606 ; 4 852]_{IC90%} pour les chats. Les nombres d'importations pour les groupes de pays autres que l'UE sont présentés dans la Figure A9.1.

Figure A9.1. Nombres d'importations de carnivores domestiques pour l'année 2019 depuis des pays hors de l'Union Européenne

Les barres représentent les valeurs moyennes et les barres d'erreur les intervalles 5^{ème}-95^{ème} centiles.



- Nombre annuel de voyages de chiens et chats (N_{voy})

Valeur des paramètres pour application du théorème central limite :

Le calcul du nombre annuel de voyages internationaux de chiens et de chats (N_{voy}) était fondé sur des données d'enquêtes (voir chapitre 2 de la partie 2) qui ont permis l'obtention de la moyenne μ_{voy} et l'écart-type σ_{voy} du nombre de voyages de chiens et de chats par foyer possédant au moins un chien et/ou au moins un chat. Les valeurs de ces paramètres sont présentées dans le Tableau A9.6.

Tableau A9.6. Moyennes et écart-types des nombres annuels de voyages de carnivores domestiques par foyer possédant au moins un carnivore domestique

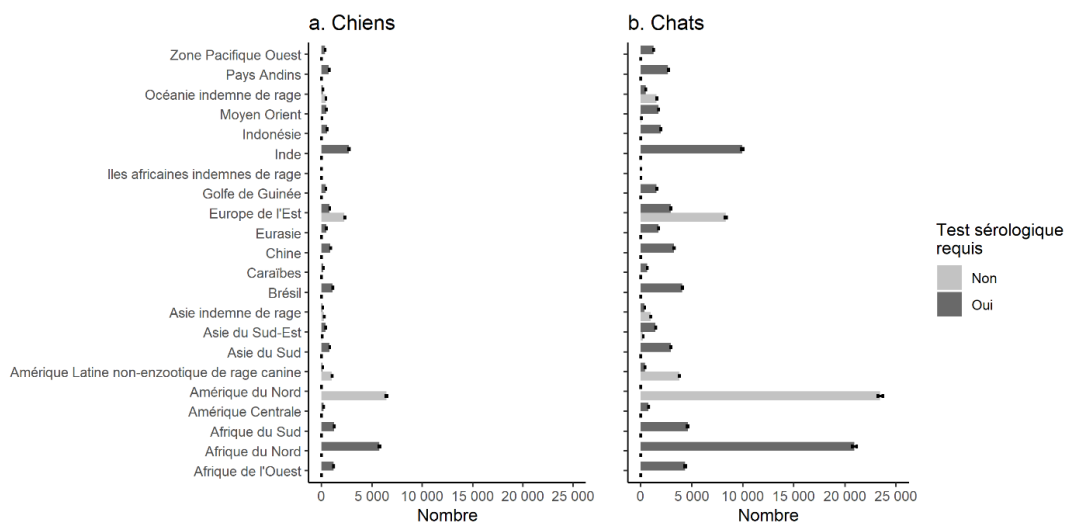
Destination du voyage	Espèce	Moyenne du nombre annuel de voyages par foyer possédant au moins un carnivore domestique de l'espèce considérée (écart-type)
Union Européenne	Chien	$4,77 \times 10^{-1}$ (2,39)
	Chat	$4,01 \times 10^{-2}$ (0,53)
Hors Union Européenne	Chien	$4,97 \times 10^{-3}$ ($7,56 \times 10^{-2}$)
	Chat	$1,21 \times 10^{-2}$ (0,22)

Valeurs des nombres annuels de voyages de carnivores domestiques :

L'application de la démarche détaillée dans le chapitre 3.2.3.7 de la partie 2 a permis d'obtenir des nombres de voyages de carnivores domestiques (ainsi que l'incertitude associée). Le nombre annuel de voyages hors France au sein de l'Union Européenne était de 2 810 722 [2 801 144 ; 2 820 288]_{IC90%} pour les chiens et de 353 918 [351 289 ; 356 527]_{IC90%} pour les chats. Pour les destinations hors de l'Union Européenne, les valeurs sont présentées dans la Figure A9.2.

Figure A9.2. Nombres annuels de voyages de carnivores domestiques vers des pays hors de l'Union Européenne

Les barres représentent les valeurs moyennes et les barres d'erreur les intervalles 5^{ème}-95^{ème} centiles.



Annexe 10. Informations supplémentaires sur le calcul du risque dans le cadre du modèle d'analyse quantitative du risque d'introduction du virus rabique en France métropolitaine par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques

- Probabilités associées à chaque voie pour les importations de carnivores domestiques nécessitant la réalisation d'un test sérologique après la vaccination antirabique

e : Chien ou Chat. g : groupe de pays (parmi les 23 définis)

$$\begin{aligned} RimpTS, 1, e, g &= P_{I,e,g} \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{T,e,g} \times (P_{NP} \times P_{TP,nProtéc} + (1 - P_{NP}) \times P_{TP,Protéc}) \times P_{NC} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\ RimpTS, 2, e, g &= P_{I,e,g} \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{T,e,g} \times (P_{NP} \times P_{TP,nProtéc} + (1 - P_{NP}) \times P_{TP,Protéc}) \times P_{NC} \times (1 - P_{C,e,g}) \\ RimpTS, 3, e, g &= P_{I,e,g} \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times (1 - P_{T,e,g}) \times P_{NC} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\ RimpTS, 4, e, g &= P_{I,e,g} \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times (1 - P_{T,e,g}) \times P_{NC} \times (1 - P_{C,e,g}) \\ RimpTS, 5, e, g &= P_{I,e,g} \times (1 - P_{V,e,g}) \times P_{NC} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\ RimpTS, 6, e, g &= P_{I,e,g} \times (1 - P_{V,e,g}) \times P_{NC} \times (1 - P_{C,e,g}) \\ RimpTS, 7, e, g &= (1 - P_{I,e,g}) \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{T,e,g} \times P_{TP,nProtéc} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\ RimpTS, 8, e, g &= (1 - P_{I,e,g}) \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{T,e,g} \times P_{TP,nProtéc} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC} \times (1 - P_{C,e,g}) \\ RimpTS, 9, e, g &= (1 - P_{I,e,g}) \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times (1 - P_{T,e,g}) \times P_{DI,e,g} \times P_{NC} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\ RimpTS, 10, e, g &= (1 - P_{I,e,g}) \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times (1 - P_{T,e,g}) \times P_{DI,e,g} \times P_{NC} \times (1 - P_{C,e,g}) \\ RimpTS, 11, e, g &= (1 - P_{I,e,g}) \times (1 - P_{V,e,g}) \times P_{DI,e,g} \times P_{NC} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\ RimpTS, 12, e, g &= (1 - P_{I,e,g}) \times (1 - P_{V,e,g}) \times P_{DI,e,g} \times P_{NC} \times (1 - P_{C,e,g}) \end{aligned}$$

- Probabilités associées à chaque voie pour les importations de carnivores domestiques ne nécessitant pas la réalisation d'un test sérologique après la vaccination antirabique

e : Chien ou Chat. g : groupe de pays (parmi les 23 définis)

$$\begin{aligned} RimpnTS, 1, e, g &= P_{I,e,g} \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{NC} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\ RimpnTS, 2, e, g &= P_{I,e,g} \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{NC} \times (1 - P_{C,e,g}) \\ RimpnTS, 3, e, g &= P_{I,e,g} \times (1 - P_{V,e,g}) \times P_{NC} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\ RimpnTS, 4, e, g &= P_{I,e,g} \times (1 - P_{V,e,g}) \times P_{NC} \times (1 - P_{C,e,g}) \\ RimpnTS, 5, e, g &= (1 - P_{I,e,g}) \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\ RimpnTS, 6, e, g &= (1 - P_{I,e,g}) \times P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC} \times (1 - P_{C,e,g}) \\ RimpnTS, 7, e, g &= (1 - P_{I,e,g}) \times (1 - P_{V,e,g}) \times P_{DI,e,g} \times P_{NC} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\ RimpnTS, 8, e, g &= (1 - P_{I,e,g}) \times (1 - P_{V,e,g}) \times P_{DI,e,g} \times P_{NC} \times (1 - P_{C,e,g}) \end{aligned}$$

- Probabilités associées à chaque voie pour les voyages de carnivores domestiques nécessitant la réalisation d'un test sérologique après la vaccination antirabique

e : Chien ou Chat. g : groupe de pays (parmi les 23 définis)

$$\begin{aligned}
 RvoyTS, 1, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{T,e,g} \times P_{TP,nProtoc} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\
 RvoyTS, 2, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{T,e,g} \times P_{TP,nProtoc} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times (1 - P_{C,e,g}) \\
 RvoyTS, 3, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{T,e,g} \times P_{TP,nProtoc} \times (1 - P_{C,e,g}) \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\
 RvoyTS, 4, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{T,e,g} \times P_{TP,nProtoc} \times (1 - P_{C,e,g}) \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times (1 - P_{C,e,g}) \\
 RvoyTS, 5, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times (1 - P_{T,e,g}) \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\
 RvoyTS, 6, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times (1 - P_{T,e,g}) \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times (1 - P_{C,e,g}) \\
 RvoyTS, 7, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times (1 - P_{T,e,g}) \times (1 - P_{C,e,g}) \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\
 RvoyTS, 8, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times (1 - P_{T,e,g}) \times (1 - P_{C,e,g}) \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times (1 - P_{C,e,g}) \\
 RvoyTS, 9, e, g &= (1 - P_{V,e,g}) \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\
 RvoyTS, 10, e, g &= (1 - P_{V,e,g}) \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times (1 - P_{C,e,g}) \\
 RvoyTS, 11, e, g &= (1 - P_{V,e,g}) \times (1 - P_{C,e,g}) \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\
 RvoyTS, 12, e, g &= (1 - P_{V,e,g}) \times (1 - P_{C,e,g}) \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times (1 - P_{C,e,g})
 \end{aligned}$$

- Probabilités associées à chaque voie pour les voyages de carnivores domestiques ne nécessitant pas la réalisation d'un test sérologique après la vaccination antirabique

e : Chien ou Chat. g : groupe de pays (parmi les 23 définis)

$$\begin{aligned}
 RvoynTS, 1, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\
 RvoynTS, 2, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times (1 - P_{C,e,g}) \\
 RvoynTS, 3, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times (1 - P_{C,e,g}) \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\
 RvoynTS, 4, e, g &= P_{V,e,g} \times P_{NP,s} \times (1 - P_{C,e,g}) \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times (1 - P_{C,e,g}) \\
 RvoynTS, 5, e, g &= (1 - P_{V,e,g}) \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\
 RvoynTS, 6, e, g &= (1 - P_{V,e,g}) \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times (1 - P_{C,e,g}) \\
 RvoynTS, 7, e, g &= (1 - P_{V,e,g}) \times (1 - P_{C,e,g}) \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times P_{C,e,g} \times P_{PC} \\
 RvoynTS, 8, e, g &= (1 - P_{V,e,g}) \times (1 - P_{C,e,g}) \times P_{CA,e,g} \times P_{DI,e,g} \times P_{NC,c} \times (1 - P_{C,e,g})
 \end{aligned}$$

Annexe 11. Distributions de valeurs des paramètres étudiés dans l'analyse de sensibilité du modèle de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français

Paramètre	Définition	Distribution utilisée pour l'analyse de sensibilité	Remarque
N	Nombre de foyers possédant au moins un chien dans le réseau	Uniforme(50 ; 100)	Afin d'évaluer l'influence de la taille de la population (nombre de foyers fixe dans le modèle de base)
C_f	Nombre de chiens par foyer	Lognormale(0,39 ; 0,49) (tronquée : maximum = 5)	Paramétrage pour les zones de densité humaine faible ou très faible associé à la variance la plus élevée
P_c	Proportion de foyers possédant des chiens ayant des contacts avec des chiens extérieurs	Uniforme(0,45 ; 0,80)	Minimum et maximum (toutes densités de zone confondues)
D	Degré : nombre de chiens différents en contact avec le chien considéré sur une journée, pour les foyers ayant des contacts extérieurs uniquement	Lognormale(0,19 ; 1,27) (tronquée : maximum = 10)	Paramétrage pour les zones de densité humaine élevée associé à la variance la plus élevée
ρ	Probabilité de recablage dans l'algorithme de génération de réseau de Watts-Strogatz	Uniforme(0 ; 1)	SO
$\lambda + \gamma$	Durée d'incubation hors période d'excrétion présymptomatique	Lognormale(3,21 ; 0,89) (tronquée : maximum = 365)	SO
γ	Durée d'excrétion présymptomatique	Lognormale(0,55 ; 0,68)	SO
δ	Durée d'évolution clinique	Gamma(3,56 ; 0,81) (tronquée : maximum = 19)	Paramètres fixés de façon à maximiser la variance du paramètre
P_{mors}	Probabilité journalière de morsure entre chiens	Gamma(0,11 ; 0,24) / (365 × 5)	SO
aFP_{mors}	Facteur d'augmentation de la probabilité de morsure afin d'obtenir la probabilité journalière de survenue d'un évènement contaminant	Uniforme(1 ; 500)	SO
$P_{conta_{pc,int}}$	Probabilité journalière de survenue d'un évènement contaminant intra-foyer lors de la phase d'excrétion préclinique	Uniforme(0,01 ; 0,3)	SO
$dFP_{conta_{c,ext}}$	Facteur de diminution de la probabilité journalière de contamination extra-foyer en phase d'excrétion préclinique afin d'obtenir la probabilité journalière de contamination extra-foyer en phase clinique	Uniforme(0 ; 1)	Même étendue de valeurs que le paramétrage initial du modèle
$aFP_{conta_{c,int}}$	Facteur d'augmentation de la probabilité journalière de contamination intra-foyer en phase d'excrétion préclinique afin d'obtenir la probabilité journalière de	Uniforme(1 ; 3)	Même étendue de valeurs que le paramétrage initial du modèle

contamination intra-foyer en phase clinique			
<i>Pinf</i>	Probabilité d'infection lors de survenue d'un évènement contaminant	Uniforme(0,4 ; 0,52)	SO
<i>seed</i>	Valeur de la <i>seed</i> de l'algorithme générateur de nombres pseudo aléatoire	Uniforme(1 ; 1 000)	Pour évaluer l'influence des phénomènes aléatoires (stochasticité)

Les distributions indiquées en gras correspondent à un paramétrage différent du modèle de base alors que les autres paramètres (police normale) sont issus du paramétrage initial du modèle.

SO : sans objet.

Annexe 12. Résultats complémentaires sur les évènements simulés de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français

Figure A12.1. Convergence du modèle de diffusion du virus rabique sein de populations de chiens français

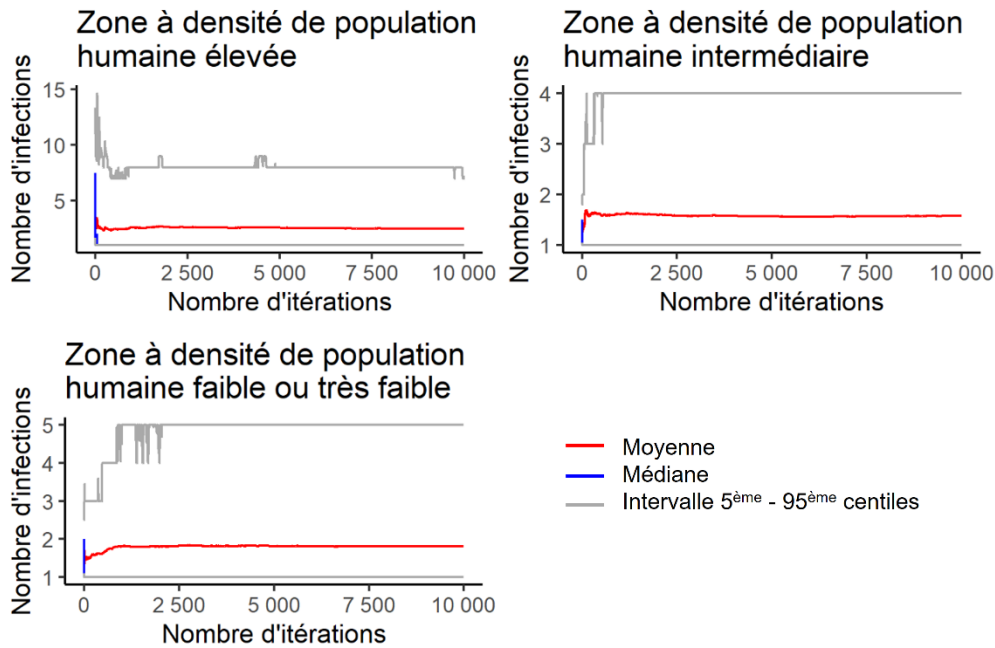


Figure A12.2. Moyennes des longueurs des chemins les plus courts des réseaux simulés dans le cadre du modèle de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français selon la valeur de la probabilité de recablage (ρ) dans l'algorithme de Watts-Strogatz modifié

Simulation de 1 000 réseaux pour chaque type de densité de population humaine de la zone

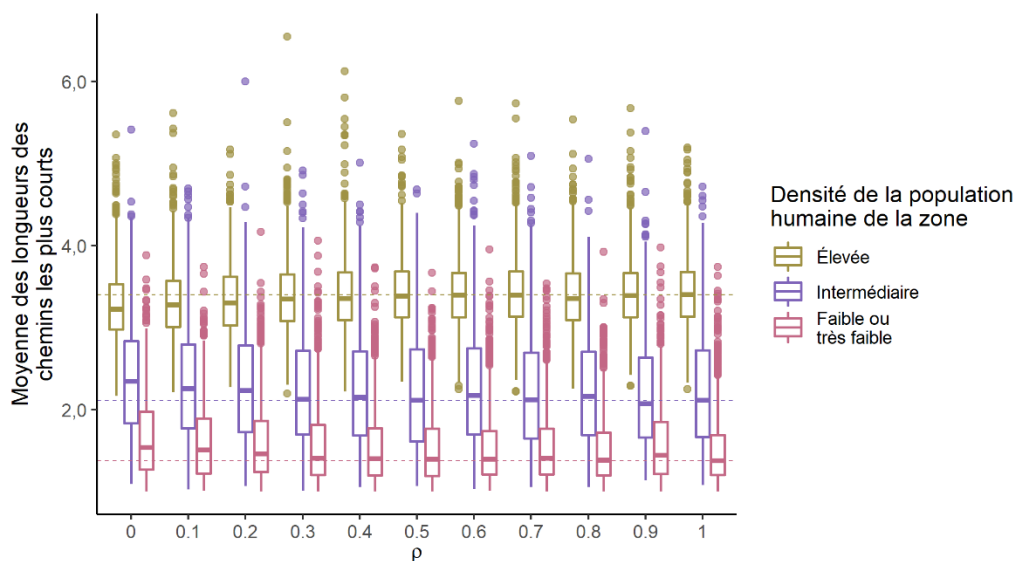


Tableau A12.1. Caractéristiques des réseaux simulés dans le cadre du modèle de diffusion du virus rabique au sein de populations de chiens français

Indicateur (moyenne [IC90%])	Densité de population humaine de la zone		
	Élevée	Intermédiaire	Faible ou très faible
Degré moyen	3,68 [2,76 ; 4,91]	2,15 [1,75 ; 2,64]	2,39 [1,94 ; 2,93]
Nombre de composantes	29,55 [24 ; 36]	51,81 [44 ; 58]	63,13 [57 ; 68]
Coefficient de <i>clustering</i>	0,34 [0,23 ; 0,46]	0,63 [0,39 ; 0,84]	0,81 [0,57 ; 0,96]
Moyenne des longueurs des chemins les plus courts	3,38 [2,70 ; 4,20]	2,26 [1,30 ; 3,55]	1,57 [1,07 ; 2,58]
Centralisation de degré	0,18 [0,08 ; 0,36]	0,07 [0,03 ; 0,13]	0,05 [0,02 ; 0,10]
Densité	$2,56 \times 10^{-2}$ [$1,96 \times 10^{-2}$; $3,38 \times 10^{-2}$]	$1,49 \times 10^{-2}$ [$1,28 \times 10^{-2}$; $1,79 \times 10^{-2}$]	$1,42 \times 10^{-2}$ [$1,22 \times 10^{-2}$; $1,68 \times 10^{-2}$]

Simulation de 10 000 réseaux pour chaque profil de densité de population humaine de la zone. IC90% : intervalle 5^{ème}-95^{ème} centiles.

- Degré moyen = $\frac{L}{N}$ où L est le nombre de liens du réseau et N et le nombre de nœuds du réseau.

- Nombre de composantes : nombre de « sous-groupes » de nœuds interconnectés et indépendants (sans liens) avec d'autres nœuds du réseau.

- Coefficient de clustering = $\frac{3 \times N_{\text{triangles}}}{\sum_{i=1}^N \binom{d_i}{2}}$ où N_{triangle} est le nombre de triangles (cliques de trois nœuds) dans le réseau, N est le nombre de nœuds du réseau et d_i le degré du nœud i.

- Moyenne des longueurs des chemins les plus courts = $\frac{1}{N \times (N-1)} \times \sum_{i \neq j} d(n_i, n_j)$ où N est le nombre de nœuds du réseau et $d(n_i, n_j)$ est la longueur du chemin le plus court entre les nœuds i et j

- Centralisation de degré = $\frac{\sum_{i=1}^N (deg(n^*) - deg(n_i))}{N^2 - 3N + 2}$ où $deg(n^*)$ est la valeur maximal de degré pour un nœud dans le réseau étudié, $deg(n_i)$ est la valeur de degré du nœud i et N le nombre de nœuds dans le réseau.

- Densité = $\frac{2L}{N \times (N-1)}$ où L est le nombre de liens du réseau et N et le nombre de nœuds du réseau.

Tableau A12.2. Résultats complémentaires relatifs à la diffusion du virus rabique

Mesure(s) de gestion	Densité de population humaine de la zone	Nombre d'infections [IC90%]	Durée (jours) [IC90%]	Pourcentage d'introductions avec ≥ 1 transmission(s)	Pourcentage d'introductions avec ≥ 10 transmissions	Pourcentage de transmissions extra-foyers [IC90%]	Pourcentage de transmissions présymptomatiques [IC90%]
Aucune	Élevée	2,5 [1 ; 7]	73 [11 ; 233]	39,2 %	3,7 %	34,4 % [0 ; 100]	39,9 % [0 ; 100]
	Intermédiaire	1,6 [1 ; 4]	59 [10 ; 168]	33,4 %	0,2%	18,4 % [0 ; 100]	38,4 % [0 ; 100]
	Faible ou très faible	1,8 [1 ; 5]	66 [11 ; 185]	41,9 %	0,2%	10,9 % [0 ; 75]	35,3 % [0 ; 100]
Vacc. 25 %	Élevée	1,9 [1 ; 5]	63 [10 ; 199]	30,8 %	2,1 %	35,3 % [0 ; 100]	41,9 % [0 ; 100]
	Intermédiaire	1,4 [1 ; 3]	54 [10 ; 155]	26,8 %	0,0 %	19,2 % [0 ; 100]	37,4 % [0 ; 100]
	Faible ou très faible	1,6 [1 ; 4]	60 [10 ; 168]	33,1 %	0,1 %	10,9 % [0 ; 100]	33,8 % [0 ; 100]
Vacc. 50 %	Élevée	1,5 [1 ; 4]	55 [10 ; 165]	22,8 %	0,7 %	34,0 % [0 ; 100]	40,2 % [0 ; 100]
	Intermédiaire	1,3 [1 ; 3]	51 [10 ; 145]	18,8 %	0,0 %	18,1 % [0 ; 100]	38,6 % [0 ; 100]
	Faible ou très faible	1,4 [1 ; 3]	55 [10 ; 157]	24,4 %	0,1 %	11,4 % [0 ; 100]	35,9 % [0 ; 100]
Vacc. 75 %	Élevée	1,3 [1 ; 3]	50 [9 ; 142]	15,7 %	0,2 %	35,3 % [0 ; 100]	40,9 % [0 ; 100]
	Intermédiaire	1,2 [1 ; 2]	47 [10 ; 134]	11,8 %	0,0 %	19,6 % [0 ; 100]	36,6 % [0 ; 100]
	Faible ou très faible	1,2 [1 ; 3]	49 [10 ; 141]	14,7 %	0,0 %	10,3 % [0 ; 100]	34,6 % [0 ; 100]
RC	Élevée	1,8 [1 ; 4]	62 [11 ; 181]	36,1%	0,7 %	27,4 % [0 ; 100]	42,7 % [0 ; 100]
	Intermédiaire	1,5 [1 ; 3]	57 [10 ; 162]	32,9 %	0,0 %	13,5 % [0 ; 100]	38,2 % [0 ; 100]
	Faible ou très faible	1,7 [1 ; 4]	64 [11 ; 176]	42,1 %	0,1 %	7,7 % [0 ; 54]	36,8 % [0 ; 100]
GC	Élevée	1,5 [1 ; 3]	45 [8 ; 129]	24,8 %	0,4 %	38,7 % [0 ; 100]	70,1 % [0 ; 100]
	Intermédiaire	1,2 [1 ; 2]	43 [8 ; 122]	19,7 %	0,0 %	23,4 % [0 ; 100]	67,1 % [0 ; 100]
	Faible ou très faible	1,4 [1 ; 3]	44 [8 ; 123]	25,9 %	0,0 %	14,0 % [0 ; 100]	65,1 % [0 ; 100]
RC + GC	Élevée	1,4 [1 ; 3]	45 [7 ; 128]	23,9 %	0,2 %	36,7 % [0 ; 100]	70,0 % [0 ; 100]
	Intermédiaire	1,3 [1 ; 2]	43 [7 ; 125]	21,0 %	0,0 %	22,8 % [0 ; 100]	66,2 % [0 ; 100]
	Faible ou très faible	1,4 [1 ; 3]	44 [7 ; 124]	25,8 %	0,0 %	12,0 % [0 ; 100]	63,3 % [0 ; 100]
RC + GC + Vacc. 75 %	Élevée	1,1 [1 ; 2]	41 [7 ; 115]	9,4 %	0,0 %	39,8 % [0 ; 100]	69,4 % [0 ; 100]
	Intermédiaire	1,1 [1 ; 2]	41 [7 ; 115]	7,3 %	0,0 %	24,7 % [0 ; 100]	64,7 % [0 ; 100]
	Faible ou très faible	1,1 [1 ; 2]	41 [7 ; 116]	9,4 %	0,0 %	13,2 % [0 ; 100]	63,4 % [0 ; 100]

Vacc. : vaccination préventive de la population de chiens ; RC : réduction des contacts entre chiens (dans le cadre de la mise en place d'une zone de restriction) ; GC : gestion des animaux contaminés (euthanasie des chiens non vaccinés contaminés) ; IC90% : intervalle 5^{ème} – 95^{ème} centiles.

Annexe 13. Arbres de scénarios des protocoles « M0 » et « 1V1J » de surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains.

Figure A13.1. Arbre de scénarios représentant l'absence de protocole de surveillance (« M0 ») des chiens et des chats mordeurs apparemment sains

Seules les voies aboutissant à un décès humain dans la fenêtre temporelle de 15 jours post-morsure ont été représentées. ARL : accident de la route létal, SC : signes cliniques. PPE : prophylaxie post-exposition. VV : visite vétérinaire. Les lignes pointillées indiquent que les évènements intervenant dans les cases de même couleur sont répétés (le paramétrage peut néanmoins être différent, voir le paramétrage du modèle).

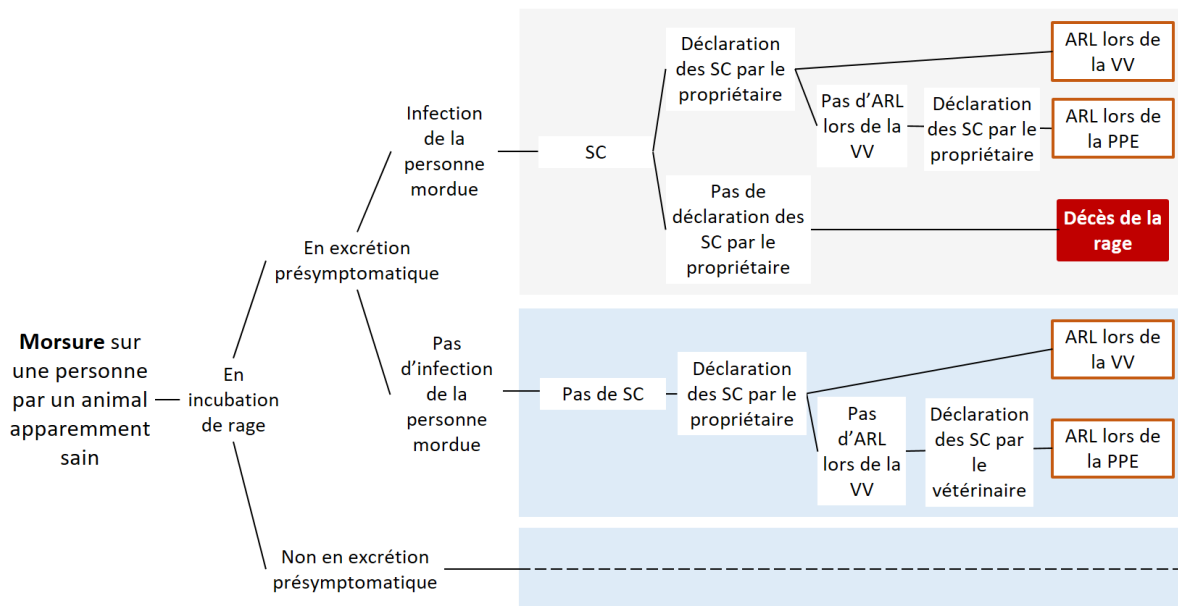
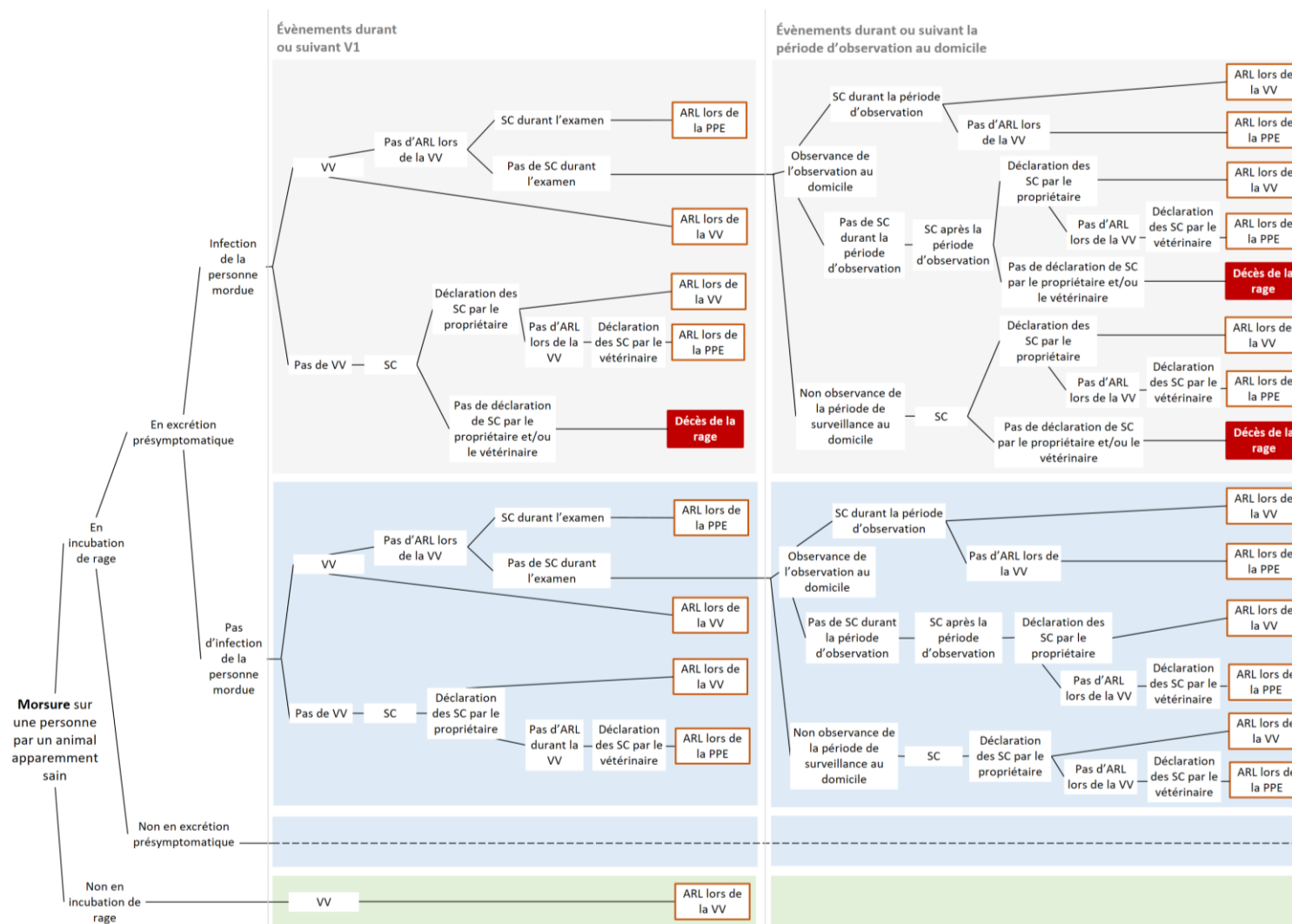


Figure A13.2. Arbre de scénarios représentant le protocole alternatif allégé (« 1V10J ») des chiens et des chats mordeurs apparemment sains

Seules les voies aboutissant à un décès humain dans la fenêtre temporelle de 15 jours post-morsure ont été représentées. V1 : visite vétérinaire le jour de la morsure. ARL : accident de la route létal, SC : signes cliniques. PPE : prophylaxie post-exposition. VV : visite vétérinaire. Les lignes pointillées indiquent que les événements intervenant dans les cases de même couleur sont répétés (le paramétrage peut néanmoins être différent, voir le paramétrage du modèle).



Annexe 14. Informations supplémentaires sur le paramétrage des arbres de scénarios pour les analyses bénéfice-risque de la surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains

- Probabilité d'infection humaine par le RABV après une morsure par un animal excréteur (P_{inf})

Tableau A14.1. Distributions pour les probabilités d'infection suivant une morsure par un animal infectieux à un site anatomique donné et probabilités qu'une morsure intervienne à un site anatomique donné

Site anatomique	Probabilité d'infection suite à une morsure par un animal infectieux (P_{MORS}) (Shim <i>et al.</i> , 2009)	Probabilité que la morsure intervienne à un site anatomique donnée (P_{SITE}) (Ricard et Thélot, 2011)
Bras	$P_{MORS,bras} = \text{Beta}(8 + 1 ; 36 - 8 + 1)$	$P_{SITE,bras} = \text{Beta}(242 + 1 ; 485 - 242 + 1)$
Jambe	$P_{MORS,jambe} = \text{Beta}(6 + 1 ; 51 - 6 + 1)$	$P_{SITE,jambe} = \text{Beta}(97 + 1 ; 485 - 97 + 1)$
Tête	$P_{MORS,tete} = \text{Beta}(6 + 1 ; 11 - 6 + 1)$	$P_{SITE,tete} = \text{Beta}(116 + 1 ; 485 - 116 + 1)$
Tronc	$P_{MORS,tronc} = \text{Beta}(1 + 1 ; 11 - 1 + 1)$	$P_{SITE,tronc} = \text{Beta}(29 + 1 ; 485 - 29 + 1)$

- Probabilité pour un chien ou un chat d'être à risque pour la rage (P_{cnAR} et P_{ctAR})

Tableau A14.2. Distributions pour la définition de la probabilité pour un chien ou un chat d'être à risque pour la rage

Paramètre	Espèce	Nom	Distribution	Source de données
Probabilité pour un animal d'avoir voyagé hors de l'UE au cours de l'année précédente	Chien	$P_{voy,nUE,CN}$	$\text{Beta}(5,3 + 1 ; 1\,947,4 + 1)$	Crozet <i>et al.</i> , 2022
	Chat	$P_{voy,nUE,CT}$	$\text{Beta}(6,3 + 1 ; 2\,944,6 + 1)$	Crozet <i>et al.</i> , 2022
Probabilité pour un animal d'avoir voyagé illégalement dans l'UE au cours de l'année précédente	Chien	$P_{voy,iUUE,CN}$	$\text{Beta}(6,2 + 1 ; 1\,936,6 + 1)$	Crozet <i>et al.</i> , 2022
	Chat	$P_{voy,iUUE,CT}$	$\text{Beta}(3,2 + 1 ; 2\,947,4 + 1)$	Crozet <i>et al.</i> , 2022
Probabilité pour un animal d'avoir été importé au cours de l'année précédente	Chien	$P_{imp,CN}$	$\text{Beta}(25\,818 + 1 ; 6\,950\,000 - 25\,818 + 1)$	I-CAD et FEDIAF, 2018
	Chat	$P_{imp,CT}$	$\text{Beta}(5\,706 + 1 ; 13\,500\,000 - 5\,706 + 1)$	I-CAD et FEDIAF, 2018

UE : Union Européenne

Annexe 15. Calcul des probabilités associées avec les arbres de scénarios pour les analyses bénéfice-risque de la surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains

- Modèle « M0 » (absence de protocole de surveillance)

Probabilités associées avec les branches (n=7) du modèle par arbre de scénarios

$$\begin{aligned}
 M0_1 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{SCexc,15} \times ((1 - P_{decla3}) + P_{decla3} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{suspi})) \\
 M0_2 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{SCexc,15} \times P_{decla3} \times P_{ARLvv} \\
 M0_3 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{SCexc,15} \times P_{decla3} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{suspi} \times P_{ARLtpc} \\
 M0_4 &= PrI \times P_{Exc} \times (1 - P_{inf}) \times P_{SCexc,15} \times P_{decla3} \times P_{ARLvv} \\
 M0_5 &= PrI \times P_{Exc} \times (1 - P_{inf}) \times P_{SCexc,15} \times P_{decla3} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{suspi} \times P_{ARLtpc} \\
 M0_6 &= PrI \times (1 - P_{Exc}) \times P_{inf} \times P_{SCexc,15} \times P_{decla3} \times P_{ARLvv} \\
 M0_7 &= PrI \times (1 - P_{Exc}) \times P_{inf} \times P_{SCexc,15} \times P_{decla3} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{suspi} \times P_{ARLtpc}
 \end{aligned}$$

Probabilités de décès humains

$$\begin{aligned}
 P_{M0Rage} &= M0_1 && \text{(Probabilité de décès par la rage)} \\
 P_{M0ARL} &= \sum_{i \in \{2:7\}} M0_i && \text{(Probabilité de décès par accident de la route)}
 \end{aligned}$$

- Modèle « 3V » (protocole de surveillance actuel avec trois visites vétérinaires sur une période de 15 jours)

Probabilités associées avec les branches (n=42) du modèle par arbre de scénarios

$$\begin{aligned}
 M3V_1 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obsV2} \times (1 - P_{ARLvv}) \\
 &\quad \times (1 - P_{SCexc,7}) \times P_{obsV3} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{SCexc,15} \times P_{ARLtpc} \\
 M3V_2 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obsV2} \times (1 - P_{ARLvv}) \\
 &\quad \times (1 - P_{SCexc,7}) \times P_{obsV3} \times P_{ARLvv} \\
 M3V_3 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obsV2} \times (1 - P_{ARLvv}) \\
 &\quad \times (1 - P_{SCexc,7}) \times (1 - P_{obsV3}) \times P_{SCexc,15} \times P_{decla2} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{ARLtpc} \\
 M3V_4 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obsV2} \times (1 - P_{ARLvv}) \\
 &\quad \times (1 - P_{SCexc,7}) \times (1 - P_{obsV3}) \times P_{SCexc,15} \times P_{decla2} \times P_{ARLvv} \\
 M3V_5 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obsV2} \times (1 - P_{ARLvv}) \\
 &\quad \times (1 - P_{SCexc,7}) \times (1 - P_{obsV3}) \times P_{SCexc,15} \times (1 - P_{decla2}) \\
 M3V_6 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obsV2} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{SCexc,7} \\
 &\quad \times P_{ARLtpc} \\
 M3V_7 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obsV2} \times P_{ARLvv} \\
 M3V_8 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times (1 - P_{obsV2}) \times P_{SCexc,15} \times P_{decla2} \\
 &\quad \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{ARLtpc} \\
 M3V_9 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times (1 - P_{obsV2}) \times P_{SCexc,15} \times P_{decla2} \\
 &\quad \times P_{ARLvv} \\
 M3V_{10} &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times (1 - P_{obsV2}) \\
 &\quad \times P_{SCexc,15} \times (1 - P_{decla2}) \\
 M3V_{11} &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{SCexc,1} \times P_{ARLtpc} \\
 M3V_{12} &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times P_{ARLvv} \\
 M3V_{13} &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times ((1 - P_{obsV1prop}) + P_{obsV1prop} \times (1 - P_{obsV1vet}))
 \end{aligned}$$

$$P_{M3VLT A} = \sum_{i \in \{1:42\} \setminus \{5,10,15\}} M3V_i \quad (\text{Probabilité de décès par accident de la route})$$

- Modèle « 1V10J » (protocole de surveillance alternatif allégé reposant sur une visite vétérinaire et une période de 10 jours d'observation au domicile des propriétaires)

Probabilités associées avec les branches (n=31) du modèle par arbre de scénarios

$$\begin{aligned}
M1V10J_1 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{SCexc,1} \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_2 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obs10J} \times P_{SCexc,10} \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_3 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obs10J} \times (1 - P_{SCexc,10}) \\
&\quad \times P_{SCexc,15} \times P_{decla1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_4 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obs10J} \times (1 - P_{SCexc,10}) \\
&\quad \times P_{SCexc,15} \times P_{decla1} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_5 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obs10J} \times (1 - P_{SCexc,10}) \\
&\quad \times P_{SCexc,15} \times (1 - P_{decla1}) \\
M1V10J_6 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times (1 - P_{obs10J}) \times P_{SCexc,15} \\
&\quad \times P_{decla2} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_7 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times (1 - P_{obs10J}) \times P_{SCexc,15} \\
&\quad \times P_{decla2} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_8 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times (1 - P_{obs10J}) \times P_{SCexc,15} \\
&\quad \times (1 - P_{decla2}) \\
M1V10J_9 &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times P_{obsV1} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_{10} &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times ((1 - P_{obsV1prop}) + P_{obsV1prop} \times (1 - P_{obsV1vet})) \\
&\quad \times P_{SCexc,15} \times P_{decla3} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{suspi} \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_{11} &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times ((1 - P_{obsV1prop}) + P_{obsV1prop} \times (1 - P_{obsV1vet})) \\
&\quad \times P_{SCexc,15} \times P_{decla3} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_{12} &= PrI \times P_{Exc} \times P_{inf} \times ((1 - P_{obsV1prop}) + P_{obsV1prop} \times (1 - P_{obsV1vet})) \\
&\quad \times P_{SCexc,15} \times ((1 - P_{decla3}) + P_{decla3} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{suspi})) \\
M1V10J_{13} &= PrI \times P_{Exc} \times (1 - P_{inf}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{SCexc,1} \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_{14} &= PrI \times P_{Exc} \times (1 - P_{inf}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obs10J} \times P_{SCexc,10} \\
&\quad \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_{15} &= PrI \times P_{Exc} \times (1 - P_{inf}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obs10J} \times (1 - P_{SCexc,10}) \\
&\quad \times P_{SCexc,15} \times P_{decla1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_{16} &= PrI \times P_{Exc} \times (1 - P_{inf}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times P_{obs10J} \times (1 - P_{SCexc,10}) \\
&\quad \times P_{SCexc,15} \times P_{decla1} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_{17} &= PrI \times P_{Exc} \times (1 - P_{inf}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times (1 - P_{obs10J}) \times P_{SCexc,15} \\
&\quad \times P_{decla2} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_{18} &= PrI \times P_{Exc} \times (1 - P_{inf}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCexc,1}) \times (1 - P_{obs10J}) \times P_{SCexc,15} \\
&\quad \times P_{decla2} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_{19} &= PrI \times P_{Exc} \times (1 - P_{inf}) \times P_{obsV1} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_{20} &= PrI \times P_{Exc} \times (1 - P_{inf}) \times ((1 - P_{obsV1prop}) + P_{obsV1prop} \times (1 - P_{obsV1vet})) \\
&\quad \times P_{SCexc,15} \times P_{decla3} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{suspi} \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_{21} &= PrI \times P_{Exc} \times (1 - P_{inf}) \times ((1 - P_{obsV1prop}) + P_{obsV1prop} \times (1 - P_{obsV1vet})) \\
&\quad \times P_{SCexc,15} \times P_{decla3} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_{22} &= PrI \times (1 - P_{Exc}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{SCnexc,1} \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_{23} &= PrI \times (1 - P_{Exc}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCnexc,1}) \times P_{obs10J} \times P_{SCnexc,10} \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_{24} &= PrI \times (1 - P_{Exc}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCnexc,1}) \times P_{obs10J} \times (1 - P_{SCnexc,10}) \\
&\quad \times P_{SCnexc,15} \times P_{decla1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_{25} &= PrI \times (1 - P_{Exc}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCnexc,1}) \times P_{obs10J} \times (1 - P_{SCnexc,10}) \\
&\quad \times P_{SCnexc,15} \times P_{decla1} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_{26} &= PrI \times (1 - P_{Exc}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCnexc,1}) \times (1 - P_{obs10J}) \times P_{SCnexc,15} \\
&\quad \times P_{decla2} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{ARLtpc}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
M1V10J_{27} &= PrI \times (1 - P_{Exc}) \times P_{obsV1} \times (1 - P_{ARLvv}) \times (1 - P_{SCnexc,1}) \times (1 - P_{obs10J}) \times P_{SCnexc,15} \\
&\quad \times P_{decla2} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_{28} &= PrI \times (1 - P_{Exc}) \times P_{obsV1} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_{29} &= PrI \times (1 - P_{Exc}) \times ((1 - P_{obsV1prop}) + P_{obsV1prop} \times (1 - P_{obsV1vet})) \\
&\quad \times P_{SCnexc,15} \times P_{decla3} \times (1 - P_{ARLvv}) \times P_{suspi} \times P_{ARLtpc} \\
M1V10J_{30} &= PrI \times (1 - P_{Exc}) \times ((1 - P_{obsV1prop}) + P_{obsV1prop} \times (1 - P_{obsV1vet})) \\
&\quad \times P_{SCnexc,15} \times P_{decla3} \times P_{ARLvv} \\
M1V10J_{31} &= (1 - PrI) \times P_{obsV1} \times P_{ARLvv}
\end{aligned}$$

Probabilités de décès humains

$$\begin{aligned}
P_{M1V10Jrabies} &= M1V10J_5 + M1V10J_8 + M1V10J_{12} && \text{(Probabilité de décès par la rage)} \\
P_{M1V10JLTA} &= \sum_{i \in \{1,31\} \setminus \{5,8,12\}} M1V10J_i && \text{(Probabilité de décès par accident de voiture)}
\end{aligned}$$

Annexe 16. Résultats des analyses de sensibilité pour les modèles d'évaluation du bénéfice-risque des protocoles de surveillance des chiens et des chats mordeurs apparemment sains

Figure 16.1. Corrélations de Spearman entre l'incertitude des paramètres d'entrée et l'incertitude du rapport bénéfice-risque pour les modèles des protocoles de surveillance (a) des chiens mordeurs apparemment sains et (b) des chats mordeurs apparemment sains

Voir le texte principal (chapitre 4.2.2 de la partie 2) pour la signification des acronymes des protocoles de surveillance (titre de chaque graphique) et des noms des paramètres d'entrée du modèle (axes des ordonnées).

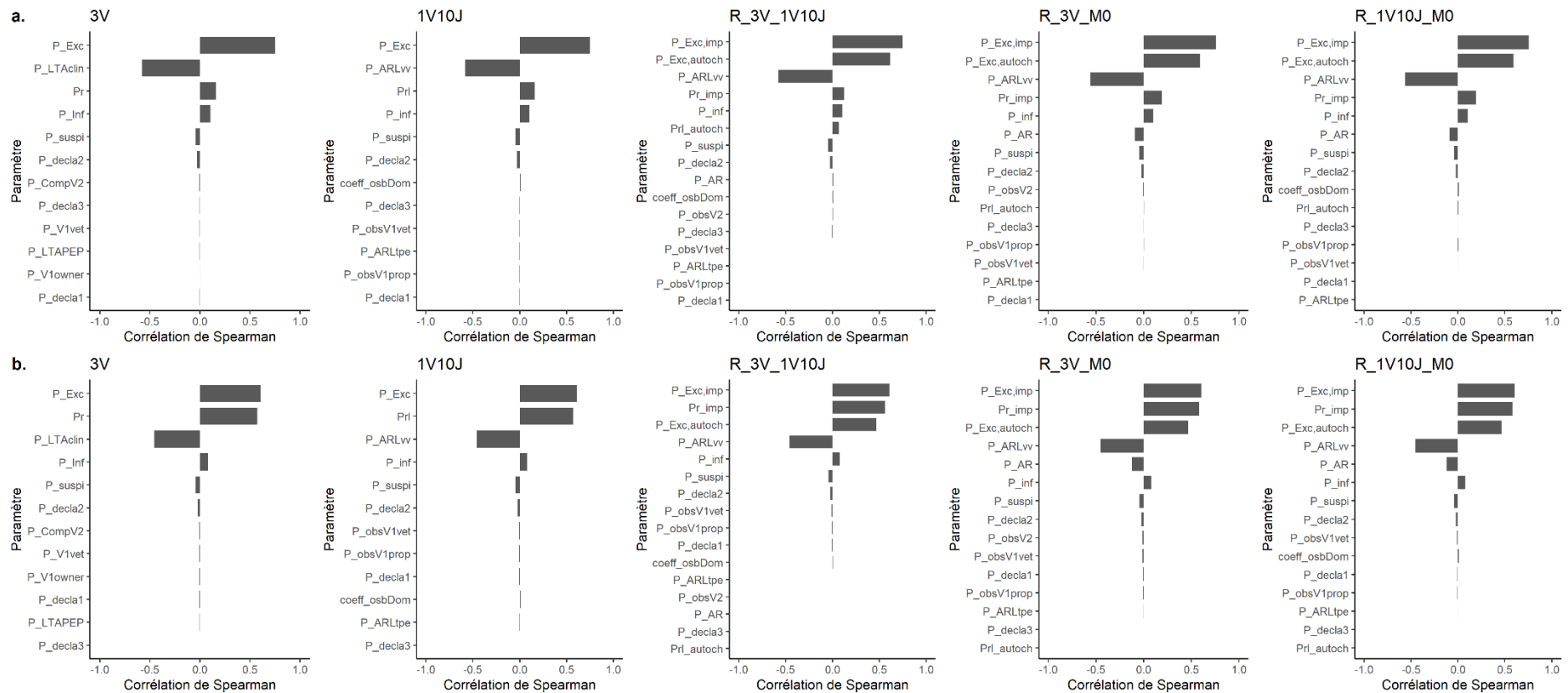


Figure A16.2. Analyses de sensibilité sur la distance domicile-clinique vétérinaire pour les protocoles de surveillance des chiens mordeurs apparemment sains

La distance prise en compte correspond à un aller entre le domicile de propriétaires de chiens et une clinique vétérinaire. IC95% : intervalle 2,5^{ème}-97,5^{ème} centiles.

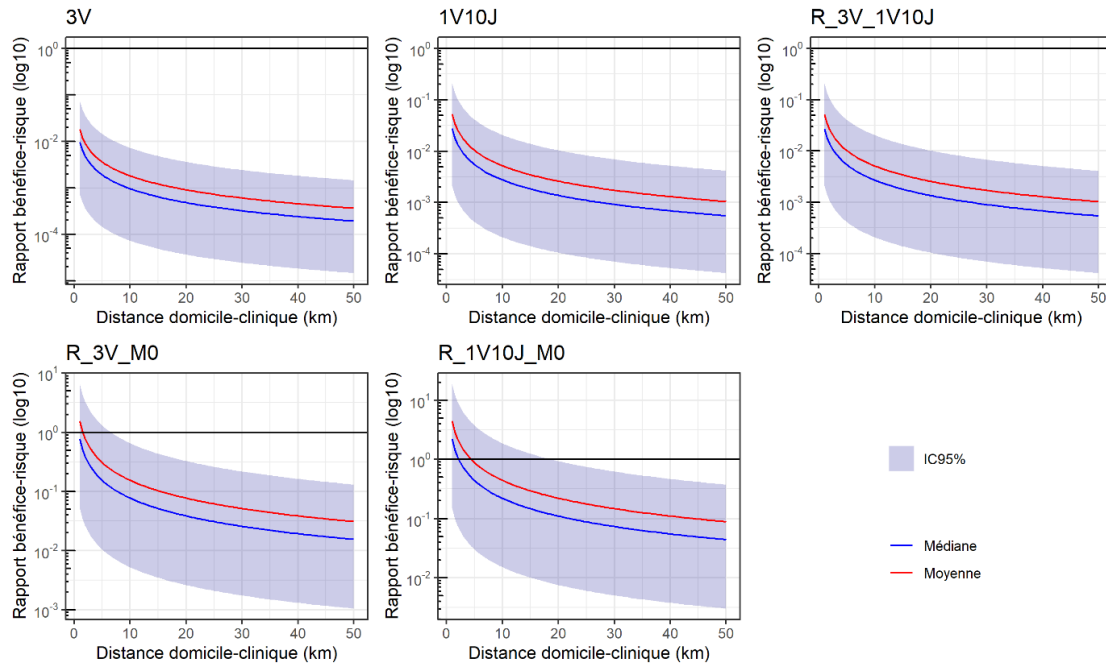


Figure A16.3. Analyses de sensibilité sur la distance domicile-clinique vétérinaire pour les protocoles de surveillance des chats mordeurs apparemment sains

La distance prise en compte correspond à un aller entre le domicile de propriétaires de chats et une clinique vétérinaire. IC95% : intervalle 2,5^{ème}-97,5^{ème} centiles.

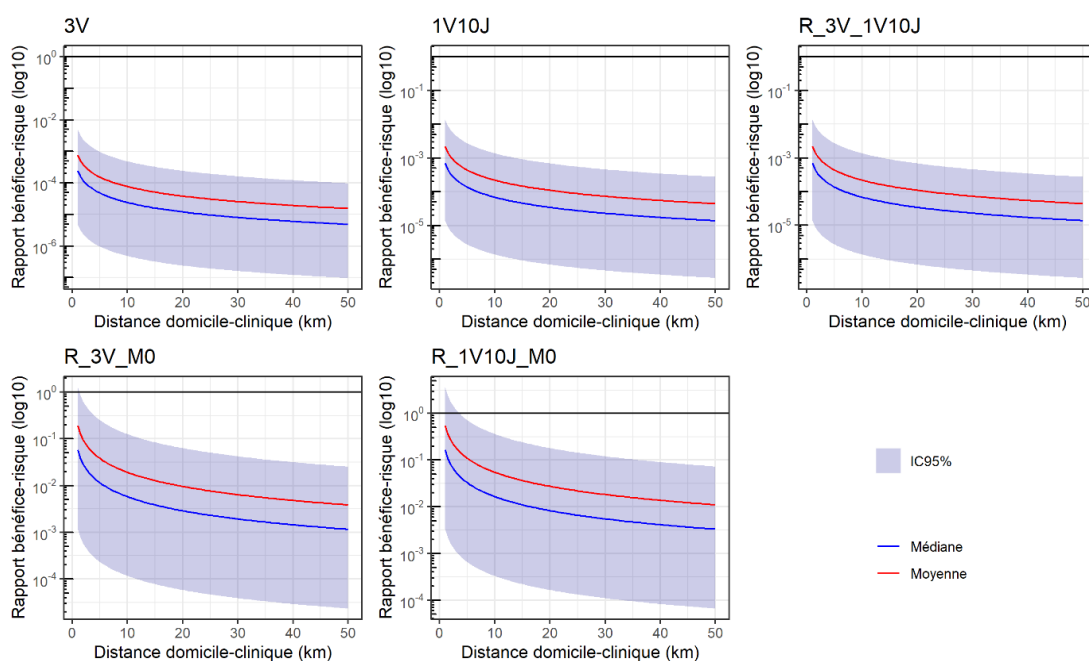
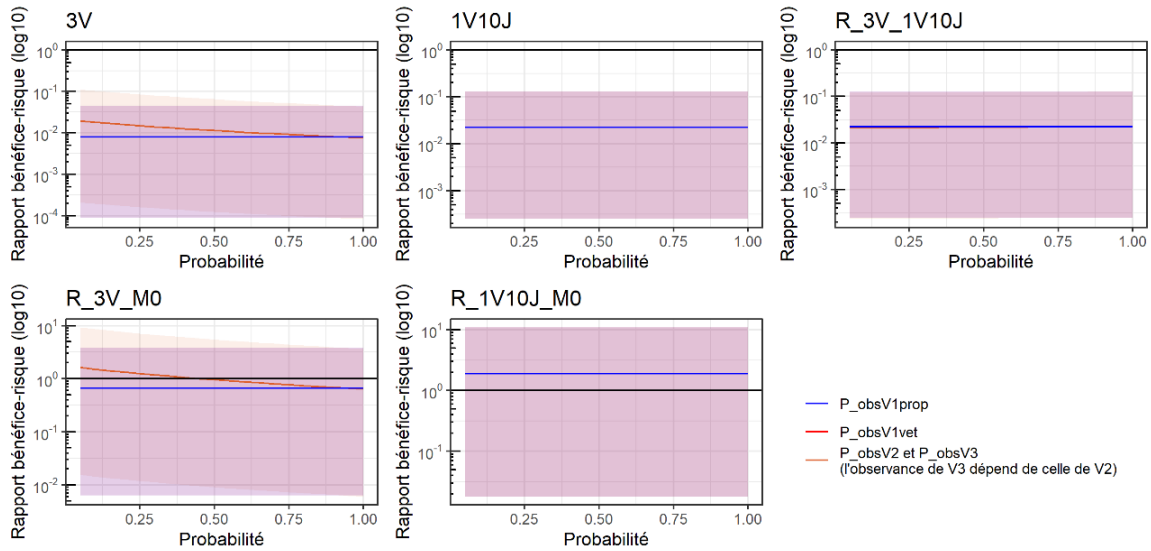


Figure A16.3. Analyses de sensibilité sur les paramètres d’observance des modèles des protocoles de surveillance des chiens mordeurs apparemment sains

(a) Paramètres d’observance des visites vétérinaires et (b) paramètres de déclaration des signes cliniques évocateurs de rage. Les lignes représentent les moyennes des rapports bénéfice-risque et les surfaces colorées les intervalles 2,5^{ème}-97,5^{ème} centiles.

a.



b.

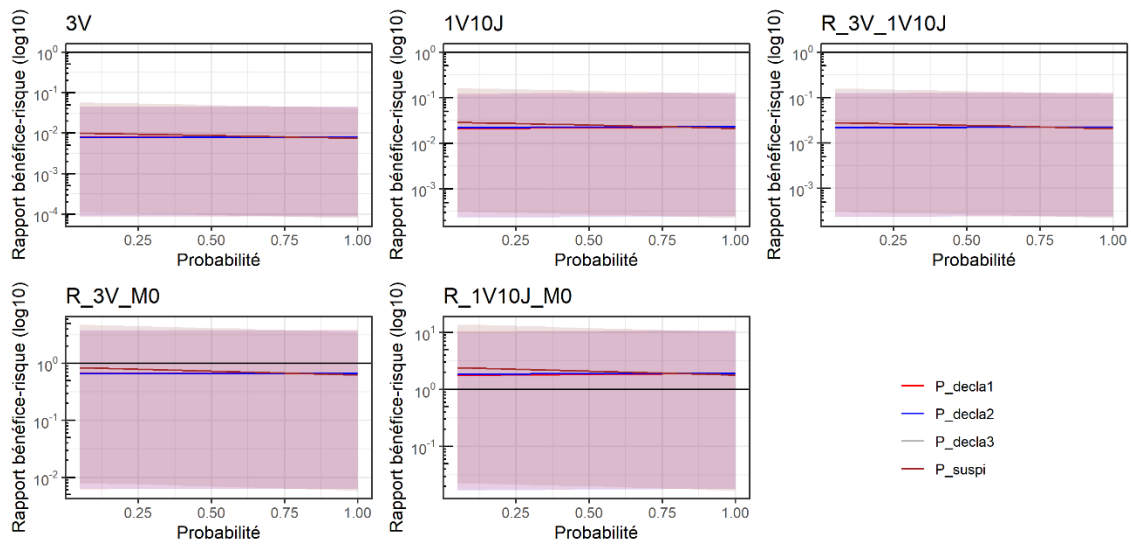
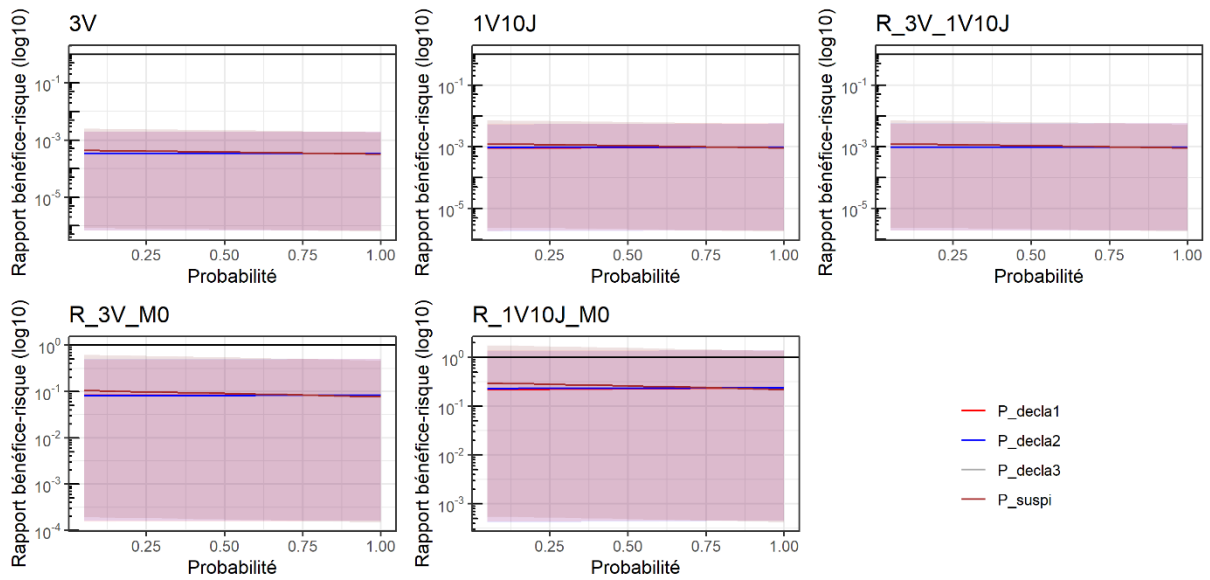


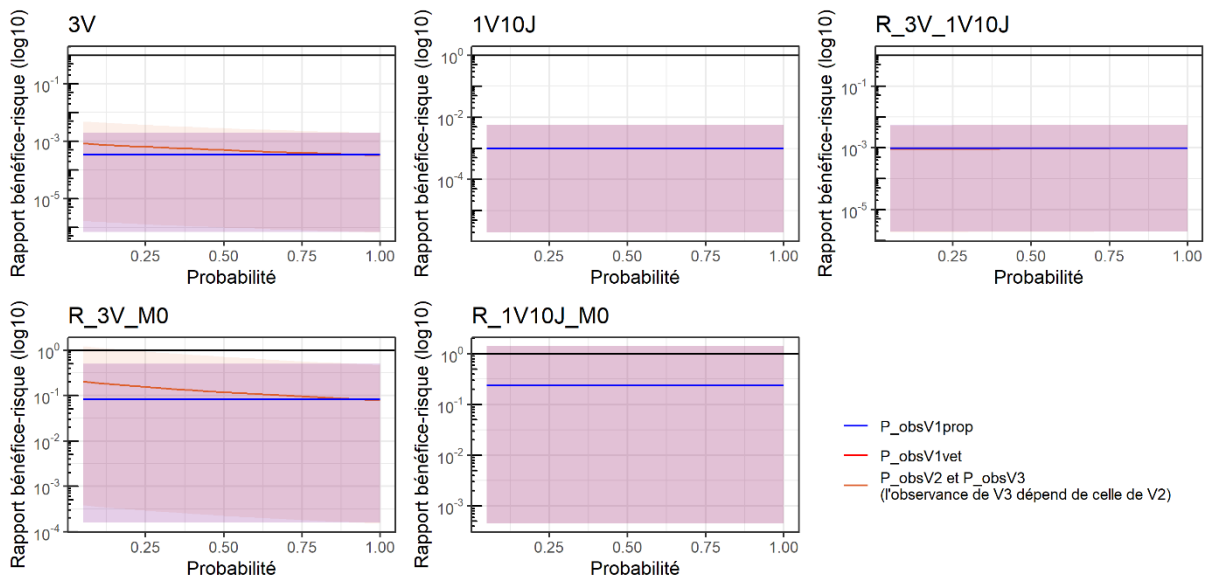
Figure A16.4. Analyses de sensibilité sur les paramètres d’observance des modèles des protocoles de surveillance des chats mordeurs apparemment sains

(a) Paramètres d’observance des visites vétérinaires et (b) paramètres de déclaration des signes cliniques évocateurs de rage. Les lignes représentent les moyennes des rapports bénéfice-risque et les surfaces colorées les intervalles 2,5^{ème}-97,5^{ème} centiles.

a.



b.



Le risque rabique associé aux chiens et aux chats en France métropolitaine : analyse quantitative et modalités de gestion

Mot clefs : rage ; carnivores domestiques ; analyse de risque ; diffusion ; modélisation ; France.

La France métropolitaine est indemne de rage des mammifères non volants mais le risque rabique persiste, notamment en lien avec les carnivores domestiques. Ces derniers peuvent, à la faveur de mouvements transfrontaliers, introduire le virus sur le territoire français et ainsi contribuer à exposer les populations animales et humaines locales voire à initier une diffusion du virus sur le territoire. Ce travail visait à quantifier le risque rabique associé aux carnivores domestiques en France métropolitaine et à évaluer les mesures de gestion associées. Pour ce faire, la probabilité d'introduction du virus rabique en France métropolitaine a été étudiée au travers de travaux de modélisation stochastique par arbres de scénarios. Ensuite, le potentiel de diffusion du virus a été quantifié par le développement d'un modèle mécanistique reposant sur des réseaux de contacts entre chiens. Le dispositif de surveillance des chiens et des chats mordeurs sains a également été étudié selon une approche bénéfice-risque. Les résultats ont montré que la probabilité d'introduction du virus rabique par l'intermédiaire des mouvements non commerciaux de carnivores domestiques était plutôt élevée avec une probabilité médiane d'au moins une introduction annuelle du virus de 0,24. Pour ce qui est du potentiel de diffusion, les résultats ont indiqué qu'avec les mesures de gestion actuelles

ce dernier était très limité, avec seulement un peu moins de 10 % des introductions aboutissant à au moins un événement de transmission secondaire au sein des populations de chiens. L'intérêt des mesures de gestion du risque rabique a également pu être étudié, révélant, à titre d'exemple, l'importance de la vaccination antirabique des carnivores domestiques dans le cadre des mouvements transfrontaliers pour prévenir l'introduction du virus, alors que la période d'attente avant importation d'un carnivore domestique avait un intérêt négligeable. Pour la prévention de la diffusion du virus rabique sur le territoire, la gestion des chiens contaminés, identifiés dans le cadre d'une enquête épidémiologique, se révélait importante. De même, la couverture vaccinale antirabique préexistante contribuait à réduire ce potentiel de diffusion. Dans le cadre de l'étude spécifique du dispositif de surveillance des animaux mordeurs sains qui vise à prévenir les transmissions zoonotiques, il a été montré que ce dernier n'était pas bénéfique dans le contexte français actuel. Ces résultats permettent de mieux appréhender le risque rabique actuel en France métropolitaine et de formuler des recommandations sur sa gestion. Ces éléments peuvent donc directement informer les décideurs en santé animale ou en santé publique afin d'actualiser la lutte contre cette zoonose majeure.

Rabies risk associated with dogs and cats in mainland France: quantitative analysis and management

Key words: rabies; domestic carnivores; risk analysis; spread; modelling; France.

Metropolitan France is free of rabies in non-flying mammals, but the risk of rabies persists, particularly in connection with domestic carnivores. The latter can, through transboundary movements, introduce the virus into France and contribute to the exposure of local animal and human populations, and even initiate the spread of the virus in the country. The aim of this work was to quantify the rabies risk associated with domestic carnivores in metropolitan France and to evaluate the associated management measures. To do so, the probability of introduction of the rabies virus in metropolitan France was studied through stochastic modeling using scenario trees. Then, the potential of virus spread was quantified through the development of a mechanistic model based on contact networks between dogs. The surveillance system of healthy biting dogs and cats was also studied following a benefit-risk approach. The results showed that the probability of rabies virus introduction through non-commercial movements of domestic carnivores was rather high with a median probability of at least one annual virus introduction of 0.24. The results indicated that the potential for spread of the virus under current management measures

was very limited with only slightly less than 10% of introductions resulting in at least one secondary transmission event within dog populations. The value of rabies risk management measures has also been studied, revealing, for example, the importance of rabies vaccination of domestic carnivores to prevent virus introduction in the context of transboundary movements, whereas the waiting period before the importation of a domestic carnivore had a negligible effect. For the prevention of the spread of virus, the management of contaminated dogs, identified through an epidemiological investigation, was important. Also, the pre-existing rabies vaccination coverage contributed to reduce this potential of spread. In the evaluation of the surveillance system of apparently healthy biting animals, which aims to prevent rabies zoonotic transmissions, it was shown that the latter was not beneficial in the current French context. These results allow us to better understand the current rabies risk in metropolitan France and to formulate recommendations on its management. These elements can therefore directly inform decision makers in animal health or public health in order to update the control measures of this major zoonosis.