

Surveillance et Epidémiologie des EST des petits ruminants

Analyse et propositions à partir des données 2002–2006

Ce rapport est le fruit des discussions du Groupe de travail Epidémiologie des ESST au cours de ses réunions des 6 mars et 11 avril 2007, en réponse aux questions concernant la situation vis-à-vis des EST chez les petits ruminants en France. Il analyse le programme de surveillance active mis en place depuis 2002, fournit une estimation de la prévalence de l'ESB dans les populations de petits ruminants, et fait un certain nombre de propositions pour la poursuite de la surveillance des EST dans ces espèces.

1. Analyse du programme de surveillance active¹

Entre 2002 et 2006, les taux de sondage ont été définis annuellement par le Ministère de l'agriculture, en prenant en compte les taux minimums requis par le règlement européen n°999/2001 modifié. Ces taux de sondage ont connu d'importantes variations en fonction des espèces, des années et des canaux de surveillance.

Au total, autour de 665 000 ovins et 370 000 caprins ont été testés au cours de la période, dont respectivement 74% et 45% en 2006.

1.1. Qualité de mise en œuvre du programme

Le programme de surveillance active, même pendant les phases d'exhaustivité décidées chez les caprins en 2005 à l'équarrissage et chez les ovins en 2006 à l'équarrissage puis à l'abattoir, n'a pas permis d'atteindre des taux de sondage uniformes au plan géographique. Au delà des problèmes structurels ne permettant pas d'atteindre les objectifs dans certaines régions, il est probable que dans certaines zones où la tremblante est par ailleurs connue pour exister de façon enzootique, des biais de sélection, éventuellement dus à un échappement volontaire ou non de la part des éleveurs se soient maintenus, voire se soient accentués au cours du temps.

Les conséquences de ce constat sont :

- une estimation moins précise de la prévalence des EST dans les zones moins sondées, et en conséquence une estimation potentiellement biaisée de la prévalence au plan national ;
- une sous-estimation de la prévalence si les éleveurs ont la capacité d'orienter l'échappement sur les animaux malades. Cependant, cela pourrait ne concerner qu'un nombre limité d'animaux, car la positivité de l'obex apparaît être précoce par rapport à l'apparition des signes cliniques en tremblante classique et les signes cliniques semblent être d'apparition tardive en tremblante atypique, les dits signes cliniques étant par ailleurs peu pathognomoniques ;

¹ Voir le rapport *Analyse statistique des données de surveillance active des EST chez les petits ruminants en France continentale – Complément aux rapports d'analyse annuels pour la période 2002-2006*, Géraldine Cazeau, Alexandre Fediaevsky, Didier Calavas - AFSSA Lyon, 6 avril 2007.

- de plus, en ce qui concerne la tremblante atypique, l'hétérogénéité géographique des taux de sondage est accentuée par la répartition géographique inégale de l'utilisation des tests rapides capables de la détecter, introduisant un biais supplémentaire dans l'estimation de la prévalence ;
- une réduction de la capacité du programme à détecter les cheptels atteints, a priori déjà faible étant donné la faible prévalence intra-troupeau et le taux de sondage peu important par troupeau².

Par ailleurs, la gestion des données du programme connaît un certain nombre de défauts et d'imprécisions³. Sans remettre en cause les résultats globaux, ces limites introduisent un bruit dans les données produites.

1.2. Capacité du programme à dépister des élevages atteints

La proportion d'élevages dont un animal au moins a été prélevé est très difficile à estimer. Elle varie en fonction de la référence prise pour le nombre d'élevages, plusieurs sources étant disponibles et aucune n'étant parfaitement fiable. Globalement, on peut estimer qu'avant 2006 moins d'un quart des élevages avaient eu au moins un animal testé et qu'au cours de la période 2002–2006, plus de la moitié (sans doute près de trois quarts) des élevages de petits ruminants ont eu au moins un animal testé.

En l'absence de données disponibles au plan national sur les effectifs des élevages sondés, il n'est pas possible de se prononcer sur la capacité de détecter un foyer en fonction du nombre brut d'animaux testés. Sans être quantifiée, on peut poser que la probabilité de détecter un élevage atteint est supérieure pour les élevages dans lesquels plusieurs animaux ont été testés. D'ailleurs, pour les foyers détectés par la surveillance active, la distribution du nombre d'animaux testés avant la mise en évidence du premier cas est décalée *vers la droite* par rapport aux élevages dans lesquels aucun animal n'a été mis en évidence. Ce décalage est plus marqué pour les cas de tremblante atypique que pour les cas de tremblante classique.

Sans informations précises sur l'effectif d'animaux par élevage, il est difficile d'exploiter ces données pour estimer la puissance du programme à détecter les foyers de tremblante. Les données issues du recensement des petits ruminants pourront éventuellement servir de base à un travail de modélisation.

1.3. Evolution de la structure génétique du cheptel testé

Le programme de surveillance active a été l'occasion de génotyper près de 3 400 animaux, sélectionnés de façon aléatoire au cours de la période 2002–2006. Au vu de ce sondage, aucune évolution significative de fréquence allélique n'a été observée au cours de cette période, ni au cours des années ni en fonction des canaux de surveillance. Cependant, la taille de l'échantillon ne permet pas d'atteindre la puissance permettant de mettre en évidence une petite fluctuation au cours de la période. Par ailleurs, une évolution récente de la structure génétique ne s'observerait que parmi la fraction la plus jeune de la population, qui n'est pas testée.

Cette observation contraste avec l'évolution de la structure génétique chez les élevages sélectionneurs, globalement favorable et significative, et traduit la faible diffusion de

² Ce dernier point, qui ne constituait pas un objectif explicite du programme de surveillance, a néanmoins contribué à la détection de foyers et à leur assainissement subséquent.

³ Se reporter aux analyses des programmes de surveillance produits depuis 2002.

l'augmentation de la résistance génétique dans la population générale. Cette constatation ne remet pas en cause l'intérêt d'une augmentation de la résistance à la tremblante dans la population ovine, du moins vis-à-vis de la tremblante classique, mais souligne qu'il s'agit d'un travail de longue haleine. Cela souligne également la nécessité de pouvoir quantifier précisément des évolutions de la structure génétique au moyen d'un dispositif adapté.

Une analyse grossière semble indiquer que les fréquences relatives des allèles ARR et VRQ en fonction des départements ne joueraient pas un rôle majeur sur le niveau de la prévalence de tremblante classique dans ces départements. Si cette observation était confirmée par des analyses plus fines (si celles-ci sont réalisables), cela soulignerait l'importance que joue la maîtrise des autres facteurs de risque pour le contrôle de la maladie.

1.4. Prévalences brutes des EST chez les petits ruminants

La prévalence de la tremblante classique chez les ovins est inférieure à l'abattoir par rapport à l'équarrissage. Au cours de la période 2002–2006, elle a été en moyenne de $1,8 \cdot 10^{-4}$ à l'abattoir et de $11,3 \cdot 10^{-4}$ à l'équarrissage. De plus on observe une diminution significative de la prévalence entre 2002 et 2006 dans les deux canaux de surveillance. Au vu des données génétiques disponibles, il ne semble pas possible d'attribuer cette diminution de prévalence à une évolution favorable de la structure génétique du cheptel ovin. Cette diminution pourrait donc davantage être mise au crédit de l'effet du contrôle de la maladie dans les cheptels atteints détectés, et en particulier de la limitation de sa diffusion vers d'autres cheptels.

La prévalence de la tremblante classique chez les caprins n'a pas connu d'évolution significative au cours de la période 2002–2006, ni en fonction des programmes, ni des années. Au cours de cette période, elle a été en moyenne de $0,12 \cdot 10^{-4}$ à l'abattoir et de $2,1 \cdot 10^{-4}$ à l'équarrissage.

La prévalence de la tremblante atypique n'a pas connu d'évolution significative au cours de la période 2002–2006, que ce soit pour les ovins ou les caprins, ni en fonction des programmes, ni des années. Programmes équarrissage et abattoir confondus, la prévalence moyenne a été de $6,5 \cdot 10^{-4}$ [$5,7 \cdot 10^{-4}$; $7,4 \cdot 10^{-4}$], chez les ovins, et de 10^{-4} [$4,6 \cdot 10^{-5}$; $1,8 \cdot 10^{-4}$] chez les caprins.

Les variations du taux de sondage et de l'usage des différents tests au cours du temps n'ont pas influencé l'estimation de la prévalence de la tremblante atypique, ce qui pourrait indiquer que les éventuels biais de sélection associés à ces deux paramètres n'ont pas joué de manière significative.

2. Estimation de la prévalence de l'infection par l'agent de l'ESB chez les petits ruminants⁴

On a cherché à estimer la prévalence de l'infection par l'agent de l'ESB chez les petits ruminants, grâce aux résultats de la surveillance active à l'abattoir et à l'équarrissage au cours de la période 2002–2006. Pour cela, on a utilisé le modèle proposé dans un rapport de l'EFSA⁵,

⁴ Voir le rapport *Estimation de la prévalence de l'infection par l'agent de l'ESB chez les petits ruminants*, Benoit Durand, Christian Ducrot et Didier Calavas, 19 mars 2007.

⁵ The EFSA Journal (2007) 442, 1-44, Opinion on the quantitative risk assessment on the residual BSE risk in sheep meat and meat products.

en partant du nombre de tests diagnostiques positifs observés parmi les tests pratiqués⁶ et du nombre de cas d'ESB identifiés parmi ces résultats positifs soumis à un test discriminant (une chèvre identifiée non distinguable de l'ESB en 2002 à l'abattoir, quatre ovins suspects en cours d'analyse, détectés à l'équarrissage en 2005 et 2006). On a également fait varier la sensibilité globale du système de détection des EST, c'est à dire la proportion d'animaux infectés que les tests diagnostiques dépistent.

Le calcul effectué a pour résultat une distribution de probabilité de la prévalence de l'ESB dans la population soumise au test diagnostique, caractérisée par trois indicateurs : la valeur la plus probable de la prévalence (le mode de la distribution), une valeur moyenne de prévalence (la moyenne de la distribution) et la borne de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la prévalence (le 95^{ème} percentile de la distribution).

La valeur la plus probable de la prévalence de l'ESB est de 0 par million d'animaux pour les ovins, quel que soit le canal de surveillance, ainsi que pour les caprins à l'équarrissage. A l'abattoir pour les caprins, l'existence d'un cas d'ESB chez une chèvre abattue en 2002 conduit à une valeur de prévalence la plus probable de 4 cas par million d'animaux abattus pour une sensibilité de 100%, ou de 8 cas par million pour une sensibilité de 50% (i.e. un animal infecté sur deux est dépisté).

Si l'on considère que les tests ne détectent que 50% des animaux infectés, ce qui représente une estimation consensuelle de la capacité du programme dans sa configuration actuelle (tests utilisés, zone cérébrale testée, etc.), la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la prévalence de l'ESB serait de 16 et 20 cas par million d'animaux testés respectivement pour les ovins à l'abattoir et à l'équarrissage, et de 30 et 34 cas par million d'animaux testés respectivement pour les caprins à l'abattoir et à l'équarrissage. Ces estimations passeraient de 20 à 61 cas par million d'animaux testés chez les ovins à l'équarrissage si les quatre cas suspects d'ESB étaient confirmés.

De façon prospective, on a simulé comment évoluerait l'estimation de la prévalence de l'ESB en fonction d'un nombre de tests réalisés au cours du temps, et dans le cas où aucun cas d'ESB ne serait détecté à l'avenir. En partant de l'estimation de prévalence de l'ESB chez les petits ruminants en 2006⁷, on constate que la réalisation annuelle de 10 000 tests ne font diminuer que très progressivement la borne supérieure de l'IC de la prévalence. Il faut un nombre plus important de tests (50 000 au moins par an) pour que la borne supérieure de l'IC passe en dessous de 5 cas par million, après tout de même une dizaine d'années de tests ou plus. Après 20 ans simulés, cette borne supérieure de l'IC reste au dessus de 1 cas par million, et ce quel que soit le niveau de sensibilité du test diagnostique (50% ou 100%) : même si ce test a une sensibilité parfaite et que 100 000 tests sont pratiqués chaque année et sont tous négatifs, on ne peut garantir avec un niveau de confiance de 95% que la prévalence de l'ESB est inférieure à 1 cas par million.

3. Réflexions sur l'évolution du programme de surveillance

La réflexion ci-dessous est conduite dans l'objectif d'une connaissance de la prévalence des différentes formes d'EST dans la population générale des petits ruminants et de son évolution.

⁶ Seuls ont été pris en compte les cas index, les cas secondaires détectés dans les foyers ne faisant pas l'objet d'un test discriminant. Notons cependant que la prise en compte de tests discriminants sur les cas secondaires ne serait pas triviale au plan méthodologique, en particulier parce que la probabilité d'occurrence de ces cas secondaires n'est pas la même que celle attribuable aux cas index.

⁷ Et pour les ovins à l'équarrissage de l'hypothèse que les 4 cas suspects actuels seraient infirmés.

Il n'est pas discuté d'une évolution du programme qui aurait pour nouvel objectif de détecter les troupeaux infectés ou de garantir la Santé publique.

3.1. ESB chez les petits ruminants

En premier lieu, les simulations réalisées pour estimer comment évoluerait la précision de l'estimation de la prévalence de l'ESB chez les petits ruminants en fonction du nombre de tests réalisés annuellement, indiquent que dans la configuration actuelle du programme⁸, le niveau de confiance n'augmenterait que très lentement au cours du temps, même avec un nombre très important de tests.

Par exemple, la réalisation annuelle de 10 000 tests chez les caprins ne permettrait de diviser par deux l'estimation de la borne supérieure de l'IC de la prévalence qu'au bout de 20 ans, que ce soit à l'abattoir ou à l'équarrissage.

En ce qui concerne les ovins, la réalisation annuelle de 10 000 tests n'entraînerait qu'une diminution de 25% de cet estimateur après 20 ans de tests. Il faudrait 50 000 tests annuels pour que cet estimateur soit divisé par deux en 10 à 15 ans selon le programme de surveillance.

3.2. Tremblante classique

Chez les ovins, la prévalence de la tremblante classique baisse significativement depuis 2002, quel que soit le programme. On peut calculer le nombre de tests qu'il faudrait effectuer en 2007 pour être capable de mettre en évidence une poursuite de la baisse de cette prévalence. Ce nombre de tests est calculé pour différentes baisses de prévalence attendues dans chaque programme en prenant comme référence les prévalences estimées pour 2006 ($8 \cdot 10^{-5}$ à l'abattoir et $7 \cdot 10^{-4}$ à l'équarrissage), cf. tableau ci dessous⁹.

Tableau 1. Nombre de tests à réaliser en 2007 pour pouvoir mettre en évidence une diminution de la prévalence de la tremblante classique, par rapport à la valeur estimée en 2006 chez les ovins à l'abattoir et à l'équarrissage (risque alpha = 0.05 et bêta = 0.1). En 2006, les nombres de tests à l'abattoir et à l'équarrissage étaient respectivement de 263 000 et 228 000.

Diminution de la prévalence/2006	Prévalence attendue abattoir 2007	Nb de tests	Prévalence attendue équarrissage 2007	Nb de tests
20%	6,4E-05	2 696 120	5,6E-04	494 000
50%	4E-05	578 000	3,5E-04	42 775
1 log	8E-06	103 208	7E-05	9 062
2 logs	8E-07	75 000	7E-06	6 464
	0	70 000	0	6 172

D'après ces estimations, le nombre de tests à réaliser pour mettre en évidence une baisse de 20% de la prévalence à l'abattoir dépasse le nombre d'animaux abattus en âge d'être testés. En testant 100 000 animaux on pourrait mettre en évidence une division par 10 (i.e. une diminution de un log) de la prévalence de tremblante classique. Par ailleurs, si le niveau de

⁸ Types d'animaux testés, tests utilisés, zone de prélèvement, etc.

⁹ D'après Ury, H.K. and J.L. Fleiss, On approximate sample sizes for comparing two independent proportions with the use of Yates' correction. Biometrics, 1980. 36(2): p. 347-51.

tremblante classique tendait vers 0, on devrait tester au moins 70 000 animaux au cours d'une année pour montrer que l'on est à un niveau significativement inférieur du niveau actuel.

Une diminution de 20% de la prévalence de tremblante classique ne pourrait donc pas être mise en évidence ni à l'abattoir, ni à l'équarrissage. En revanche une diminution de 50% de la prévalence de tremblante classique pourrait être mise en évidence à l'équarrissage uniquement compte tenu de ce que la prévalence initiale y est plus élevée qu'à l'abattoir. Pour cela le nombre de tests requis est de 43 000.

En ce qui concerne les caprins, la prévalence au cours de la période 2002–2006 a été en moyenne de $0,12 \cdot 10^{-4}$ à l'abattoir et de $2,1 \cdot 10^{-4}$ à l'équarrissage, sans évolution significative en fonction des programmes, ni des années.

Si on se fixe comme objectif de pouvoir détecter un doublement de cette prévalence, le nombre de tests à réaliser au cours d'une année serait de 1 918 572 à l'abattoir, ce qui est impossible, et de 109 998 à l'équarrissage. Un nombre de tests inférieur ne pourrait donner des informations que pour une augmentation plus importante de la prévalence, hypothèse qui peut difficilement être posée à partir des observations faites.

Etant donnée l'absence de variation de la prévalence observée au cours de la période de cinq ans passée, l'intérêt de la mise en œuvre d'un programme annuel, dans un tel objectif d'évaluation de la tendance de la prévalence est discutable.

3.3. Tremblante atypique

La prévalence de la tremblante atypique apparaît stable entre les différents programmes et entre les années, en moyenne $6,5 \cdot 10^{-4}$ chez les ovins et 10^{-4} chez les caprins sur la période 2002–2006.

Dans ce contexte, l'objectif d'un programme de surveillance de la prévalence de la tremblante atypique pourrait être d'être en mesure de détecter une évolution de cette prévalence.

Tableau 2. Nombre de tests à réaliser en 2007 pour pouvoir mettre en évidence une évolution de la prévalence de la tremblante atypique, par rapport à la valeur estimée pour 2002–2006 chez les ovins et chez les caprins à l'abattoir et à l'équarrissage (risque alpha = 0.05 et bêta = 0.1). Le nombre de tests réalisés en 2006 correspond aux tests Biorad et Idexx¹⁰.

	Evolution de la prévalence/2006	Prévalence attendue abattoir 2007	Nb de tests	Prévalence attendue équarrissage 2007	Nb de tests
Ovins	Doublement	$1,2.10^{-3}$	18 570	$1,2.10^{-3}$	20 650
	Division par 2	3.10^{-4}	53 089	3.10^{-4}	63 460
Caprins	Doublement	2.10^{-4}	230 197	2.10^{-4}	230 197
	Division par 2	5.10^{-5}	462 887	5.10^{-5}	462 887

Chez les ovins il est possible de mettre en évidence un doublement de la prévalence à l'abattoir avec 20 650 animaux testés et une division par deux de cette prévalence avec 63 000 tests. Chez les caprins les effectifs à tester pour mettre en évidence des évolutions aussi importantes ne sont pas réalisables.

Etant donnée l'absence de variation de la prévalence observée au cours de la période de cinq ans passée, l'intérêt de la mise en œuvre d'un programme annuel, dans un tel objectif d'évaluation de la tendance de la prévalence est discutable.

De manière générale dans un objectif d'estimation de la tendance de la prévalence au cours du temps, quel que soit le type de tremblante (classique ou atypique) et l'espèce (ovins caprins), concentrer les efforts sur le programme équarrissage apparaît souhaitable étant données les prévalences plus élevées par rapport au programme abattoir. Un tel choix supposerait cependant soit le maintien d'un programme en abattoir, même limité, soit un renforcement adapté de la surveillance ante mortem en abattoir (par exemple avec test des animaux en mauvais état général). Néanmoins, comme évoqué précédemment, un tel dispositif en pourra mettre en évidence que des variations importantes de la prévalence de ces maladies au cours du temps.

¹⁰

	Tests en 2006	Abattoir	Equarrissage
Caprins	Biorad / Idexx	18 461	30 725
	Tous	113 032	52 658
Ovins	Biorad / Idexx	197 335	111 315
	Tous	264 810	228 650