

Maisons-Alfort, le 24 avril 2009

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
sur l'application du protocole caprin en cas de détection d'un cas de
tremblante classique**

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Rappel de la saisine :

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 2 juillet 2008 par la Direction générale de l'alimentation d'une demande d'avis sur l'actualisation du protocole caprin en cas de détection d'un cas de tremblante classique.

Contexte

Les mesures de police sanitaire en cas de tremblante caprine sont fixées par l'arrêté du 27 janvier 2003¹. La police sanitaire caprine prévoit notamment qu'en cas de détection d'un cas de tremblante, l'intégralité du troupeau soit abattue et éliminée. La modification du 17 août 2005² a introduit la possibilité de mise en œuvre d'un protocole dérogatoire (article 8 bis) qui prévoit que dans le cadre de ce protocole, les exploitations concernées fassent l'objet d'une surveillance pendant une période de 3 ans, avec les restrictions suivantes :

- euthanasie des animaux de réforme ;
- pour tous les animaux morts ou euthanasiés, la PrPres est recherchée sur un échantillon d'obex ou d'amygdale ;
- mise à la consommation des chevreaux de moins de 45 jours (sous condition de retrait systématique des viscères thoraciques et abdominaux, et retrait supplémentaire de la tête pour les chevreaux de plus d'un mois) ;
- aucune sortie de l'exploitation vers l'abattoir (hormis les chevreaux), ni vers une autre exploitation ;
- lors de l'entrée dans le protocole, et 6 mois avant l'échéance de la surveillance, réalisation de biopsies d'amygdales pour les animaux de plus de 12 mois afin de rechercher la présence de PrPres.

La découverte d'un cas supplémentaire entraîne la sortie immédiate du protocole et l'abattage de l'ensemble des animaux.

La consommation du lait de ces exploitations était autorisée jusqu'à la parution de l'arrêté du 7 novembre 2008³.

Ce protocole mis en place voici plusieurs années ne fait pas de distinction entre tremblante atypique et tremblante classique. Compte tenu de certaines caractéristiques désormais connues des tremblantes classique et atypique, ce protocole ne sera dorénavant applicable qu'en cas de tremblante classique (évolution des mesures de police sanitaire relatives à la tremblante atypique envisagée dans le cadre du projet de modification de l'arrêté du 27 janvier 2003⁴).

¹ Arrêté du 27 janvier 2003 fixant les mesures de police sanitaire relatives à la tremblante caprine.

² Arrêté du 17 août 2005 modifiant l'arrêté du 27 janvier 2003.

³ Arrêté du 7 novembre 2008 modifiant l'arrêté du 27 janvier 2003. Cet arrêté interdit la mise à la consommation du lait des exploitations dans lesquelles un cas de tremblante classique a été détecté.

⁴ Avis de l'Afssa concernant deux projets d'arrêtés fixant les mesures de police sanitaire relatives aux encéphalopathies spongiformes transmissibles caprines et ovines en date du 21 avril 2008.

Il est demandé à l'Afssa d'actualiser l'évaluation du risque présenté par la mise en œuvre de ce protocole lors de la détection d'un cas de tremblante classique dans un troupeau caprin. De plus, l'avis de l'Afssa du 8 octobre 2008⁵ concernant l'infectiosité du lait de petits ruminants et les mesures de gestion définies³ consécutivement à cet avis ont conduit la DGAI à compléter sa saisine (courrier du 18 novembre 2008). Elle souhaite notamment que l'Afssa examine plus particulièrement la possibilité de mise à la consommation du lait issu de cheptels caprins soumis au protocole dérogatoire, ainsi que des modalités d'application d'un protocole similaire pour les cheptels ovins, permettant la poursuite de la mise à la consommation du lait issu de ces cheptels.

Méthode d'expertise

Cette saisine a été traitée en expertise collective par le Comité d'experts spécialisé sur les ESST, assisté de son groupe de travail épidémiologie des ESST animales. Le Comité rend l'avis suivant à l'issue des discussions des réunions du 6 novembre, 9 décembre 2008, 15 janvier et 26 février 2009.

Le Comité a notamment examiné :

- Les données disponibles quant aux performances des tests sur biopsies d'amygdales utilisés dans le protocole dérogatoire, complétées par une analyse du groupe de travail épidémiologie des ESST animales.
- Les résultats de l'application du protocole dérogatoire depuis son introduction.

Enfin, le Comité a considéré les conséquences sur le protocole dérogatoire de la présence d'infectiosité dans le lait de petit ruminants (dont les caprins) en incubation de tremblante classique (avis du 8 octobre 2008).

Argumentaire

Conséquences de la distinction « tremblante classique/tremblante atypique » sur le protocole.

Le protocole dérogatoire actuellement en vigueur ne prévoit pas de distinction selon le type de tremblante (classique vs atypique).

Le Comité s'est déjà prononcé sur la pertinence d'adapter les mesures de police sanitaire selon le type de tremblante détecté^{6,7}. Le protocole dérogatoire reste toujours pertinent comme alternative à un abattage total des caprins du troupeau en cas de tremblante classique. En effet, en cas de tremblante atypique, l'Afssa est favorable à la possibilité de ne plus pratiquer l'abattage total des caprins du troupeau et de limiter la police sanitaire à une surveillance pendant trois ans des animaux de plus de 18 mois quittant l'exploitation par l'utilisation de tests rapides pratiqués sur obex⁷. Ce précédent avis conduit de facto à limiter le champ d'application du protocole dérogatoire à la seule tremblante classique chez les caprins.

⁵ Avis de l'Afssa relatif aux possibles conséquences, en termes de santé animale et de santé publique, des nouvelles données scientifiques disponibles concernant la transmission intra-spécifique de l'agent de la tremblante classique par le lait en date du 8 octobre 2008.

⁶ Avis de l'Afssa relatif à l'évolution des mesures de police sanitaire dans les cheptels ovins et caprins où un cas de tremblante classique ou atypique a été détecté en date du 15 janvier 2007.

⁷ Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments concernant deux projets d'arrêtés fixant les mesures de police sanitaire relatives aux encéphalopathies spongiformes transmissibles caprines et ovines en date du 21 avril 2008.

Performances des outils mis en œuvre dans le cadre du protocole dérogatoire pour la détection des cas d'EST caprines et leurs implications.

Une étude comparative menée conjointement par l'Afssa de Niort et l'INRA s'est intéressée aux performances relatives de la détection de la tremblante classique chez les caprins par :

- Test rapide sur obex (technique aujourd'hui appliquée dans le cadre du programme de surveillance active) ;
- Détection (Immunohistochimie (IHC) et test rapide) de la PrPres sur amygdales (collectées à l'équarrissage pour les animaux de réforme ou par biopsie pour les animaux vivants).

Ces travaux ont été menés dans 7 troupeaux caprins atteints, soit 1567 animaux dont 136 positifs.

Pour chaque animal, le statut vis à vis de la tremblante (positif / négatif) a été établi par une recherche conjointe de PrPres (ELISA et IHC) sur l'amygdale, l'obex et les tissus lymphoïdes drainant les sites d'entrée de l'agent infectieux (plaques de Peyer iléales – nœud lymphatique mésentérique).

Globalement, la sensibilité relative du test sur obex est inférieure à 50% alors que la sensibilité relative de la biopsie sur amygdale est supérieure à 85% (voir rapport du Groupe de travail épidémiologie joint en annexe).

Plus précisément, les données de sensibilité relative des tests⁸ en fonction de l'âge des animaux sont présentées dans le tableau ci-dessous (cf. rapport du GT épidémiologie en annexe).

Age des animaux	1 à 2 ans	2 à 3 ans	Plus de 3 ans
Test sur amygdale	86,3%	85,7%	93,2%
Test sur obex	0%	24,5%	43,6%

L'analyse de ces données, effectuée par le Groupe de travail épidémiologie, aboutit à la conclusion suivante :

« *En tenant compte de la sensibilité différente des tests pratiqués sur obex et amygdales, et de la structure d'âge des animaux adressés à l'abattoir, il ressort des calculs de prévalence réalisés les éléments suivants :*

- A l'abattoir, le taux corrigé⁹ de prévalence de la tremblante classique est de l'ordre de 3×10^{-5} (3 pour 100 000) chez les caprins (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% : 10^{-4}) et de $1,5 \times 10^{-4}$ (15 pour 100 000) chez les ovins (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% : $3,6 \times 10^{-4}$).

- Dans un troupeau caprin dans lequel, hormis le cas index, aucun animal n'a été détecté positif suite à la réalisation de tests sur amygdales sur l'ensemble des animaux de plus d'un an, la borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la prévalence réelle est 15×10^{-4} (150 pour 100 000) si le troupeau compte 1 000 chèvres testées. Dans un troupeau plus petit, cette valeur est bien entendu supérieure, en raison du plus petit nombre d'animaux qu'il est possible de tester. Quelle que soit la taille du troupeau, la probabilité qu'il y ait plus de 2 cas infectés non détectés est inférieure à 2% ; elle est de moins de 0,3 % qu'il y ait plus de 3 cas infectés non détectés. »

Ainsi, dans les troupeaux soumis au protocole dérogatoire, dans lesquels aucun nouveau cas n'a été identifié, la probabilité d'avoir des animaux infectés (ignorés en raison de la sensibilité imparfaite des tests sur amygdale) est très faible.

⁸ La sensibilité des tests est calculée en considérant que tous les animaux pour lesquels au moins un des tissus cibles a donné un résultat positif avec au moins un des deux tests (IHC, tests rapides) sont infectés.

⁹ Taux qui tient compte de la sensibilité imparfaite des tests.

En conséquence, le Comité estime que la mise en œuvre de tests sur biopsies d'amygdales à l'entrée dans le protocole dérogatoire permet d'apporter une garantie satisfaisante pour les animaux du troupeau, dont le statut peut être assimilé à celui d'animaux tout venant.

Retour d'expérience sur les troupeaux ayant mis en œuvre le protocole dérogatoire

A ce jour, le protocole caprin a été mis en œuvre dans 9 exploitations :

- Pour 4 exploitations, le protocole a été mené à son terme et les mesures de surveillance ont été levées (1 troupeau atteint de tremblante classique - 3 troupeaux atteints de tremblante atypique);
- Pour une exploitation (tremblante classique), les biopsies d'amygdales ont révélé la présence d'animaux en incubation de la maladie et le troupeau a été abattu ;
- Pour 4 troupeaux (3 atteints de tremblante classique et un de tremblante atypique) le protocole est en cours (la première série de biopsies a été effectuée et toutes les biopsies étaient négatives).

Dans les limites des données actuellement disponibles le dispositif s'est donc avéré efficace : aucun des troupeaux ayant à ce jour dépassé la première étape du protocole (ensemble des animaux de plus des douze moins négatifs sur biopsies d'amygdales) ne s'est révélé positif par la suite (tests sur animaux sortis du troupeau).

Conséquences de l'avis sur l'infectiosité du lait de petits ruminants sur le protocole dérogatoire.

Compte tenu de l'évolution récente des connaissances relatives à la présence dans le lait et le colostrum d'infectiosité chez les petits ruminants en incubation de tremblante classique, le Comité rappelle sa recommandation de suspendre la collecte et la mise à la consommation du lait et produits dérivés dans les troupeaux caprins atteints de tremblante classique. Le Comité considère donc que cette mesure devrait être maintenue jusqu'à :

- abattage total des troupeaux pour les exploitations ayant choisi cette voie d'assainissement ;
- ou résultat négatif de la première série de biopsies d'amygdales réalisée dans le cadre du programme dérogatoire pour les troupeaux dont les propriétaires auraient fait ce choix.

En cas de découverte d'un nouveau cas durant la phase de surveillance, le Comité recommande que la collecte et l'utilisation du lait du troupeau soient immédiatement suspendues dans l'attente de l'abattage total du troupeau.

Pertinence d'appliquer un protocole similaire pour les ovins

La police sanitaire actuellement appliquée chez les ovins est essentiellement fondée sur la sensibilité génétique des animaux vis-à-vis de la tremblante classique : les ovins de génotypes sensibles et leurs produits sont actuellement détruits quel que soit le résultat du test pratiqué. L'utilisation de la biopsie d'amygdale dans les troupeaux ovins atteints par la tremblante classique comme garantie d'une consommation sans risque additionnel d'un produit ovin constituerait donc un changement important de paradigme pour la police sanitaire ovine.

En outre, les connaissances en matières d'épidémiologie et de pathogénie de la tremblante classique chez les ovins permettent d'affirmer que la probabilité de ne trouver aucun cas secondaire dans un troupeau d'ovins atteint de tremblante classique est extrêmement faible, voire nulle. Si le protocole dérogatoire pour les ovins était en tout point identique à celui des caprins (qui implique actuellement un abattage total des animaux du troupeau dès qu'un seul cas secondaire de tremblante est identifié), il conduirait systématiquement à l'abattage total du troupeau d'ovin. Un protocole dérogatoire ovin configuré de la sorte ne présenterait aucun intérêt.

Conclusions

Le Comité, en accord avec son précédent avis⁴, considère qu'il n'est pas nécessaire de soumettre les troupeaux caprins dans lesquels un cas de tremblante atypique a été identifié aux mesures spécifiques de surveillance liées au protocole dérogatoire.

Le Comité considère, par ailleurs, que, en l'état actuel des données disponibles, la poursuite de l'application dans les troupeaux caprins atteints de tremblante classique du protocole dérogatoire fondé sur des tests réalisés sur biopsies d'amygdales, n'engendre pas de sur-risque d'exposition aux agents des EST pour les consommateurs ou les autres animaux d'élevage.

Enfin pour ce qui concerne la mise en place d'un possible « protocole dérogatoire » applicable aux troupeaux ovins atteints de tremblante classique, le Comité considère que cette question ne pourra être examinée que lorsque les objectifs, les modalités de mise en œuvre de cette démarche, ainsi que son articulation avec les mesures de police sanitaire françaises ou communautaires (remplacement, dérogation, modification des mesures en vigueur) auront été précisées par les autorités de tutelles.

Tels sont les éléments que l'Afssa est en mesure de fournir actuellement.

Mots clés : ESST, police sanitaire, caprins, protocole dérogatoire, petits ruminants.

**La Directrice Générale
Pascale BRIAND**

Annexe

Rapport du groupe de travail épidémiologie des ESST animales

Estimation de la prévalence de la tremblante classique dans les troupeaux caprins soumis à la détection de PrPres dans l'amygdale par biopsie.

Dans le cadre de l'expertise sur le dossier saisine 2008-SA-0200, le Groupe de travail épidémiologie des ESST animales a été sollicité par le CES ESST afin qu'il puisse :

- 1 – Estimer la prévalence de la tremblante classique dans un troupeau de caprins soumis à un protocole de tests sur amygdales.
- 2 – Comparer cette prévalence à celle de la population générale (caprins et ovins) testée à l'abattoir.

I. Méthodes

I – 1. Estimation des performances des tests sur amygdale

Ce travail s'appuie sur l'estimation de la sensibilité vis-à-vis de la tremblante caprine classique des tests sur amygdale et des tests rapides sur obex (Biorad Sheep and Goat et Prionics Check Western Blot) réalisés par les LVD (laboratoires vétérinaires départementaux) (Corbière *et al.* 2008).

Les estimateurs¹ de la sensibilité ont été calculés en prenant comme dénominateur l'ensemble des animaux positifs détectés par ELISA ou IHC à partir de l'obex, du nœud lymphatique iléal, de l'amygdale et de l'iléon dans quatre élevages caprins fortement infectés. Dans cette étude, la spécificité des tests a été considérée comme parfaite, de sorte qu'un animal était considéré comme infecté dès lors qu'un de ses tissus était positif par ELISA ou IHC. La très bonne concordance entre les méthodes ELISA et IHC montrée dans cette étude (19 analyses discordantes sur 9 655 analyses appariées) suggère que cette hypothèse est valide. Les estimateurs de la sensibilité de l'ELISA et de l'IHC sur les quatre tissus investigués sont très proches en considérant l'IHC comme « Gold standard ».

Par ailleurs, en comparant les résultats obtenus à l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse et ceux obtenus dans les LVD, la sensibilité des deux tests rapides utilisés par les LVD n'est pas apparue différente vis-à-vis du diagnostic de la tremblante classique dans cette étude.

Enfin, la sensibilité de la combinaison des analyses réalisées sur les quatre tissus investigués a été considérée comme parfaite, de sorte qu'ont été désignés comme non infectés par l'agent de la tremblante classique les caprins pour lesquels l'ensemble des résultats était négatif ($n = 2 475$).

Les résultats de sensibilité, calculés sur l'ensemble des cas infectés détectables (cas cliniques et précliniques) sont rapportés dans le tableau I.

¹ Paramètre permettant d'estimer la sensibilité du test considéré.

Tableau 1 : sensibilité des tests sur amygdale et des tests rapides sur obex (réalisés par les LVD) pour le diagnostic de la tremblante caprine classique (cas cliniques et précliniques).

	cas détectés / cas positifs*	Se (%)	95% CI
Test sur amygdale	144/159	90,6 [85,0 – 94,7]	
Test rapide sur obex	78/165	47,3 [39,5 – 55,2]	

* les cas positifs sont définis par la positivité par IHC ou ELISA sur un ou plusieurs des quatre tissus suivants : obex, amygdale, nœud lymphatique mésentérique, iléon

Chez les animaux en phase préclinique de la maladie, la sensibilité du test sur amygdale et du test rapide sur obex réalisé par les LVD a été évaluée par tranche d'âge. La sensibilité du test rapide sur obex est apparue très dépendante de l'âge des animaux testés ($p<0,001$), tandis que la sensibilité du test sur amygdale était comparable quelle que soit la tranche d'âge ($p=0,17$) (tableau 2). Les valeurs diffèrent du tableau 1 en raison : (i) du nombre plus faible d'animaux sur lesquels sont calculés ces estimateurs (intervalles de confiance plus larges) et (ii) de la non prise en compte des animaux en phase clinique de la maladie.

Tableau 2 : sensibilité du test sur amygdale et du test rapide sur obex réalisé par les LVD vis-à-vis de l'infection par la tremblante classique chez les caprins, en fonction de l'âge des animaux testés.

	Age (années)						p*	
	[1 – 2[[2 – 3[>=3			
	Se	95 % CI	Se	95 % CI	Se	95 % CI		
Test rapide sur obex**	0,00 ^a	[0,00 – 10,51]	24,49 ^b	[13,34 – 38,87]	43,64 ^c	[30,30 – 57,68]	<0,001	
Test sur amygdale***	86,36 ^a	[65,09 – 97,09]	85,71 ^a	[71,46 – 94,57]	93,22 ^a	[83,54 – 98,12]	0,17	

* test de tendance exact de Cochran-Armitage

**: 121 cas positifs (17 < 2 ans, 49 [2 -3[, 55 ≥ 3 ans)

***: 123 cas positifs (22 < 2 ans, 42 [2 -3[, 59 ≥ 3 ans)

a, b, c : les estimateurs ne partageant pas les même lettres en indice sont significativement différents pour une ligne donnée ($p<0,05$)

I – 2. Estimation de la prévalence de la tremblante classique dans un troupeau de caprins soumis à un protocole de tests sur amygdales

Les estimateurs de sensibilité ainsi calculés ont été utilisés dans le présent travail pour évaluer :

- la prévalence réelle et le nombre d'animaux réellement infectés dans un troupeau de caprins où l'ensemble des animaux de plus d'un an est soumis à la biopsie d'amygdale, lorsque la prévalence observée est nulle (aucun résultat positif), en tenant compte de la sensibilité imparfaite du test ;
- la prévalence réelle et le nombre d'animaux réellement infectés dans un troupeau de caprins où l'ensemble des animaux de plus d'un an est soumis au test rapide sur obex, lorsque la prévalence observée est nulle (aucun résultat positif), en tenant compte de la sensibilité imparfaite du test ;
- la prévalence réelle et le nombre d'animaux réellement infectés dans la population testée à l'abattoir (caprins et ovins) dans le cadre de la surveillance active de 2007 (Cazeau, G et Calavas, D, 2008), en tenant compte de la sensibilité imparfaite des tests rapides chez les animaux en phase préclinique et de la structure d'âge de la population testée.

Pour cela, deux méthodes ont été utilisées : (i) utilisation des estimateurs fournis dans le tableau 1 ; (ii) calcul d'une sensibilité pondérée par la structure d'âge de la population testée à l'abattoir, évaluée par la notation de la dentition (Cazeau, G et Calavas, D, 2008), en utilisant les estimateurs du tableau 2. La correspondance entre le nombre d'incisives définitives et les classes d'âge du tableau 2 n'est pas parfaite, mais globalement satisfaisante : les caprins ayant 2 à 4 incisives définitives (ID) ont été classés dans la tranche d'âge 1-2 ans, ceux ayant 5 à 7 ID dans la classe d'âge 2 -3 ans et ceux ayant 8 ID dans la classe d'âge supérieur ou égal à 3 ans.

La relation entre prévalence vraie (Pt) et prévalence observée (Pa) est donnée par :

$$Pa = Pt * Se + (1-Pt)*(1-Sp)$$

où Se et Sp sont respectivement la sensibilité et la spécificité des tests de diagnostic.

Une approche bayésienne a été privilégiée, car elle permet de prendre simplement en compte l'incertitude quant à la sensibilité estimée des tests diagnostiques (Messam et al. 2008). Les distributions *a priori* de la sensibilité ont été choisies conformément aux estimateurs du tableau 1, soit $Sp \sim \text{beta}(9999,1)$ pour les 2 tests, $Se_{\text{biopsie}} \sim \text{beta}(145,16)^2$, $Se_{\text{testobex}}(79,88)$. Pour la sensibilité pondérée par la distribution en âge de la population testée à l'abattoir (tableau 2 et données de surveillance active 2007), les distributions *a priori* utilisées pour la sensibilité des tests ont été $Se_{\text{biopsie}} \sim \text{beta}(114,11)$ et $Se_{\text{testobex}} \sim \text{beta}(49,74)$.

Pour les estimations a) et b), sachant que tous les animaux de plus d'un an du troupeau sont prélevés et qu'aucun résultat n'est positif, le nombre d'animaux positifs suit une loi hypergéométrique de paramètres HYPER(N, 0, n), avec N=n, où N est la taille du troupeau. Cette prévalence a été estimée pour des tailles de troupeau de 50 à 1000 animaux à l'aide du logiciel BDFree³. La distribution du nombre d'animaux infectés a été simulée à partir de cette prévalence estimée sous SAS 9.1, avec 100 000 réplications par taille de troupeau.

Pour l'évaluation c), l'estimation a été réalisée à l'aide du logiciel WingBugs, en considérant que le nombre d'animaux positifs suit une loi binomiale de paramètre B(n,Pa), où n est le nombre de tests réalisés à l'abattoir (données 2007). La distribution des estimateurs a été calculée à partir de 100 000 réplications, après un burn-in de 10 000 réplications.

II - Résultats

II – 1. Prévalences estimées dans les troupeaux soumis au protocole de tests sur amygdales

Sous l'hypothèse que tous les animaux de plus d'un an du troupeau sont testés et qu'aucun des résultats n'est positif, les estimations de prévalence sont les suivantes.

² La distribution *a priori* est ici beta (x+1, n-x+1), où x est le nombre de cas détectés, et n la taille de l'échantillon.

³ <http://www.epi.ucdavis.edu/diagnostictests/software.html>.

a) Test par biopsie d'amygdale (sensibilité selon tableau 1)

Taille troupeau	Prévalence réelle estimée	IC unilatéral 95 % Supérieur
50	0,01104	0,03118
100	0,00552	0,01559
200	0,00276	0,00780
400	0,00138	0,00390
1000	0,00055	0,00156

La distribution du nombre d'animaux réellement infectés est indépendante de la taille du troupeau et est la suivante :

Nombre d'animaux Infectés	0	1	2	3	4	5	6 et 7
Probabilité (%)	57,51	31,79	8,86	1,59	0,23	0,024	0,003

Le mode (modalité la plus fréquente) du nombre d'animaux infectés est 0 avec une fréquence de 57,51 %. La probabilité que l'élevage soit non infecté est donc de 57,51 %. La probabilité que le nombre d'animaux réellement infectés soit de 1 est de 31,79 % et que ce nombre soit inférieur à 3 de 98,16 %.

b) Test rapide sur obex (sensibilité selon tableau 1)

Taille troupeau	Prévalence réelle estimée	IC unilatéral 95 % Supérieur
50	0,02244	0,09686
100	0,01122	0,04843
200	0,00561	0,02421
400	0,00280	0,01211
1000	0,00112	0,04843

La distribution du nombre d'animaux réellement infectés est indépendante de la taille du troupeau et est la suivante :

Nombre d'animaux Infectés	0	1	2	3	4	5	6,7 et 8
Probabilité (%)	32,45	36,71	20,50	7,67	2,10	0,46	0,10

Le mode du nombre d'animaux infectés est 1 avec une fréquence de 36,71 %. La probabilité que l'élevage soit non infecté est de 32,45 %. La probabilité que le nombre d'animaux réellement infectés soit supérieur à 1 est de 30,84 %.

c) Test par biopsie d'amygdale en prenant en compte la structure d'âge du troupeau (sensibilité pondérée par la structure en âge)

Taille troupeau	Prévalence réelle estimée	IC unilatéral 95 % Supérieur
50	0,01097	0,02966
100	0,00549	0,01483
200	0,00274	0,00741
400	0,00137	0,00371
1000	0,00055	0,00148

La distribution du nombre d'animaux réellement infectés est indépendante de la taille du troupeau et est semblable à l'estimation sans tenir compte de la structure d'âge du troupeau :

Nombre d'animaux Infectés	0	1	2	3	4	5	6
Probabilité (%)	57,67	31,78	8,75	1,55	0,21	0,02	0,002

Le mode du nombre d'animaux infectés est 0 avec une fréquence de 57,67 %. La probabilité que l'élevage soit non infecté est donc de 57,67 %. La probabilité que le nombre d'animaux réellement infectés soit 1 est de 31,79 % et qu'il soit inférieur à 3 de 98,2 %.

- d) Test rapide obex en prenant en compte la structure d'âge du troupeau (sensibilité pondérée par la structure en âge)

Taille troupeau	Prévalence réelle estimée	IC unilatéral 95 % Supérieur
50	0,02871	0,12377
100	0,01435	0,06189
200	0,00718	0,03094
400	0,00359	0,01547
1000	0,00144	0,00619

La distribution du nombre d'animaux réellement infectés est indépendante de la taille du troupeau et est la suivante :

Nombre d'animaux Infectés	0	1	2	3	4	5	6,7, 8 et 9
Probabilité	23,58	34,24	24,68	11,8	4,18	1,14	0,34

Le mode du nombre d'animaux infectés est 1 avec une fréquence de 34,24 %. La probabilité que l'élevage soit non infecté est de 23,58 %. La probabilité que le nombre d'animaux réellement infectés soit supérieur à 1 est de 42,18 %.

II – 2. Prévalence à l'abattoir en population générale

La prévalence de la tremblante classique observée en 2007 à l'abattoir était de $8,0 \times 10^{-6}$ [0 – $4,6 \times 10^{-5}$] pour l'espèce caprine et $7,6 \times 10^{-5}$ [0 – $1,68 \times 10^{-4}$] pour l'espèce ovine.

Compte tenu des hypothèses concernant la sensibilité des tests rapides, les prévalences réelles estimées sont les suivantes.

- a) Sans tenir compte de la structure d'âge des animaux testés (sensibilité selon tableau 1)

	Prévalence réelle estimée		IC 95 %	
	Moyenne*	Médiane*	Inférieur*	Supérieur*
Caprins	2,629E-5	2,000E-5	8,605E-7	8,672E-5
Ovins	1,219E-4	1,113E-4	6,941E-6	3,043E-4

* de la distribution *a posteriori* des estimateurs

- b) En tenant compte de la structure d'âge des animaux testés (sensibilité pondérée par la structure en âge)

	Prévalence réelle estimée		IC 95 %	
	Moyenne*	Médiane*	Inférieur*	Supérieur*
Caprins	3,149E-5	2,400E-5	1,063E-6	1,042E-4
Ovins	1,449E-4	1,318E-4	8,010E-6	3,660E-4

* de la distribution *a posteriori* des estimateurs

III - Discussion – Conclusion

En tenant compte de la sensibilité différente des tests pratiqués sur obex et amygdales, et de la structure d'âge des animaux adressés à l'abattoir, il ressort des calculs de prévalence réalisés les éléments suivants :

- A l'abattoir, le taux corrigé⁴ de prévalence de la tremblante classique est de l'ordre de 3×10^{-5} (3 pour 100 000) chez les caprins (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% : 10^{-4}) et de $1,5 \times 10^{-4}$ (15 pour 100 000) chez les ovins (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% : $3,6 \times 10^{-4}$).
- Dans un troupeau caprin dans lequel, hormis le cas index, aucun animal n'a été détecté positif suite à la réalisation de tests sur amygdales sur l'ensemble des animaux de plus d'un an, la borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la prévalence réelle est 15×10^{-4} (150 pour 100 000) si le troupeau compte 1 000 chèvres testées. Dans un troupeau plus petit, cette valeur est bien entendu supérieure, en raison du plus petit nombre d'animaux qu'il est possible de tester. Quelle que soit la taille du troupeau, la probabilité qu'il y ait plus de 2 cas infectés non détectés est inférieure à 2% ; elle est de moins de 0.3 % qu'il y ait plus de 3 cas infectés non détectés.
- Il apparaît donc que la prévalence de cas positifs dans un troupeau caprin dans lequel le protocole dérogatoire a été appliqué et n'a pas montré de cas positif aux tests par biopsies d'amygdales, est du même ordre de grandeur que la prévalence dans la population des ovins envoyés à l'abattoir. De manière détaillée et en tenant compte de la variation des intervalles de confiance pour des tailles de troupeaux allant de 50 à 1 000 caprins testés, la prévalence dans les troupeaux caprins en protocole dérogatoire serait respectivement de 50 et 5 fois supérieure à celle de la population ovine adressée à l'abattoir.

Références

- F.Corière, C. Chauvineau-Perrin, C. Lacroux, S. Lugan, H. Cassard, F.Schelcher, C. Chartier, F. Bariillet, O. Andréoletti (2008). « Diagnosis and genetics of scrapie in Goats », TSEs in goats, cervids and sheep workshop, Prion 2008, October 7th, Madrid, Spain.
- Cazeau G, Calavas, D (2008). Surveillance active de la tremblante chez les petits ruminants. Analyse du programme 2007, rapport AFSSA.
- McV Messam LL, Branscum AJ., Collins MT., and Gardner IA (2008). Frequentist and Bayesian approaches to prevalence estimation using examples from Johne's disease. Anim Health Res Rev. 2008 Jun;9(1):1-23

⁴ Taux qui tient compte de la sensibilité imparfaite des tests.