

Annexe II

Estimation de la prévalence de l'infection par l'agent de l'ESB chez les petits ruminants

Benoit Durand, Christian Ducrot et Didier Calavas.

Objectifs

Le seul cas d'infection par l'agent de l'ESB décrit chez les petits ruminants en France a été observé sur une chèvre abattue en 2002. On cherche ici à estimer la prévalence de l'infection par l'agent de l'ESB chez les petits ruminants grâce aux résultats de surveillance active à l'abattoir et à l'équarrissage au cours des cinq dernières années (période 2002–2006). Cette surveillance active procède de deux étapes :

- des tests diagnostiques¹, pratiqués sur tout ou partie (selon la période) des animaux abattus ou équarris permettent d'abord d'identifier des cas d'EST,
- des tests discriminants² permettant d'infirmer ou de confirmer l'ESB, sont ensuite pratiqués sur des animaux positifs au test diagnostique.

En règle générale, pour chaque troupeau concerné, seul ce premier cas d'EST dépisté grâce à la première étape fait l'objet d'un test discriminant au cours de la seconde étape. En effet, dès la découverte de ce cas index, le troupeau fait l'objet d'un protocole d'assainissement (dans le contexte duquel ses sorties sont contrôlées) et sort donc des dispositifs de surveillance active à l'équarrissage et à l'abattoir. La seconde étape peut être longue, ce qui explique qu'actuellement, plusieurs cas suspects soient en cours d'analyse pour confirmation ou infirmation d'ESB.

Pour chacune des deux voies (abattoir et équarrissage) et pour chacune des deux espèces concernées (ovins et caprins), la prévalence est estimée en faisant varier plusieurs paramètres :

- la sensibilité du test diagnostique (la proportion d'animaux infectés que le test dépiste),
- le nombre de cas d'ESB parmi les animaux suspects en cours d'analyse.

¹ On entend par test diagnostique la réalisation d'un test rapide par un laboratoire de première intentions et la réalisation d'un test de confirmation sur les résultats non négatifs par le LNR.

² On entend par test discriminant la mise en œuvre de tests biochimiques discriminants puis la mise en œuvre de bio-essais sur souris, pour les prélèvements dont le résultat au test biochimique discriminant ne permet pas d'exclure l'ESB, ce qui ne permet de conclure qu'après un an ou deux.

Méthode

On utilise le modèle proposé par l'EFSA³, détaillé en annexe. Il s'agit d'une approche bayésienne qui calcule une distribution *a posteriori* pour la prévalence de l'ESB à partir d'une distribution *a priori* uniforme de cette prévalence (entre 0 et 1), en utilisant les résultats de la surveillance. Le calcul est fait en deux temps, qui correspondent à la convolution de deux processus :

- un processus binomial pour le nombre de tests diagnostiques positifs observés en fonction du nombre de tests pratiqués,
- un processus hyper-géométrique pour le nombre de cas d'ESB identifiés parmi ces résultats positifs, en fonction du nombre de tests discriminants effectués.

Le calcul effectué a pour résultat une distribution de probabilité de la prévalence de l'ESB. On caractérise ce résultat 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),
- la borne de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la prévalence (le 95^{ème} percentile de la distribution).

On suppose que la sensibilité et la spécificité du test discriminant sont de 100%⁴, de même que la spécificité du test diagnostique. Cependant, l'hypothèse analogue ne tient pas pour la sensibilité du test diagnostique, ne serait-ce qu'à cause de la variabilité de l'âge des animaux abattus : chez des animaux contaminés abattus alors qu'ils sont âgés, la sensibilité est probablement bonne, alors qu'elle est sans doute plus faible chez des animaux abattus peu de temps après la contamination. De ce fait cette sensibilité, mal connue, est difficile à estimer puisqu'il faudrait prendre en compte l'âge des animaux abattus et leur génotype. Aussi, de la même façon que dans le document de l'EFSA, on a fait le calcul pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostique : 50%, 70%, 90% ; ainsi que 100%, à titre de référence.

Les résultats de la surveillance active à l'abattoir et à l'équarrissage pour les ovins et les caprins entre 2002 et 2006 (tableaux 1 et 2) ont été fournis par l'Afssa Lyon (Géraldine Cazeau). On fait l'hypothèse que le niveau de prévalence de l'ESB chez les petits ruminants abattus ou équarris est resté homogène sur la période 2002–2006, ce qui permet de cumuler les résultats obtenus malgré des variations importantes du nombre de tests diagnostiques pratiqués selon les années.

³ The EFSA Journal (2007) 442, 1-44, Opinion on the quantitative risk assessment on the residual BSE risk in sheep meat and meat products

⁴ Notons cependant que la validation de cette procédure n'a été réalisée que sur un nombre relativement faible de cas d'ESB transmise expérimentalement à des petits ruminants.

Du fait des méthodes analytiques employées (spécialement l'inoculation à la souris), les tests discriminants permettant d'infirmer ou de confirmer une suspicion d'ESB peuvent ne fournir une réponse que longtemps après l'abattage de l'animal concerné. A titre d'exemple, l'unique cas d'ESB observé à ce jour en France a été déclaré en 2005 alors que l'animal avait été abattu en 2002. A l'heure actuelle, quatre cas d'EST ovine dépistés à l'équarrissage sont en cours d'analyse : un cas abattu en 2005 et trois cas abattus en 2006 (tableau 2). Pour prendre en compte les résultats possibles de ces tests, on effectue les calculs précédents dans 5 scénarios : aucun animal positif en ESB parmi ces cas suspects (le scénario par défaut), ou bien 1, 2, 3 ou 4 d'entre eux sont positifs.

Finalement, en partant de la situation de 2006 et de façon plus prospective, on s'intéresse à l'évolution de la distribution a posteriori de la prévalence de l'ESB en supposant qu'un nombre fixe de tests diagnostiques (10 000, 50 000 et 100 000) est effectué chaque année pendant 20 ans, sans qu'aucune infection par l'agent de l'ESB ne soit mise en évidence. Pour ce calcul, on suppose que le taux de prévalence des réponses positives au test diagnostique reste fixe et identique à celui obtenu pour 2002–2006, et que les quatre cas d'EST ovine dépistés à l'équarrissage sont en cours d'analyse s'avèrent tous négatifs. On compare deux situations distinctes : la limite de détectabilité du dispositif de dépistage en supposant que le test diagnostique a une sensibilité parfaite, et une valeur plus réaliste de cette sensibilité : 50%.

Résultats

En l'absence de cas, la distribution *a posteriori* calculée par le modèle est strictement décroissante (figure 1). De ce fait, la valeur la plus probable de la prévalence de l'ESB est de 0 pour les ovins (quel que soit le canal de surveillance), ainsi que pour les caprins à l'équarrissage (tableau 3 et figure 1). Inversement, à l'abattoir, l'existence d'un cas d'ESB chez une chèvre abattue en 2002 conduit à une valeur de prévalence supérieure à 0, et qui varie selon la sensibilité du test diagnostique : de 4 cas par million d'animaux abattus pour une sensibilité de 90%, à 8 cas par million d'animaux abattus pour une sensibilité de 50%.

La pente de la distribution *a posteriori* calculée par le modèle est d'autant plus forte que le nombre de tests diagnostiques et discriminants effectués est important (figure 1). De ce fait, la prévalence moyenne (la moyenne de la distribution) ainsi que la borne de l'IC unilatéral à 95% (le 95^{ème} percentile de la distribution) sont plus faibles pour les ovins que chez les caprins, ce qui reflète le plus grand nombre de tests effectués chez les premiers (tableaux 2 et 3). Chez les ovins, pour des valeurs de sensibilité du test diagnostique de 50% et 90%, la borne de l'IC de la prévalence varie de 16 à 9 cas par million d'animaux à l'abattoir, et de 20 à 11 cas par million d'animaux à l'équarrissage. Chez les caprins, les

valeurs correspondantes sont plus élevées, avec respectivement 42 et 23 cas par million d'animaux à l'abattoir, et, à l'équarrissage, 47 et 26 cas par million d'animaux.

Enfin, si les tests discriminants dont le résultat définitif est en attente aboutissent à un ou plusieurs résultats positifs, l'estimation de la prévalence chez les ovins à l'équarrissage se trouve bien sûr augmentée (tableau 4 et figure 2). En supposant que le test diagnostique a une sensibilité de 90%, la valeur la plus probable de la prévalence passe de 0 cas par million (si aucune suspicion n'est confirmée) à 3 cas par million si une seule suspicion est confirmée, et 14 cas par million si les quatre suspicions sont confirmées. La borne supérieure l'IC unilatéral passe, quant à elle de 10 cas par million (si aucune suspicion n'est confirmée) à 18 cas par million si une seule suspicion est confirmée, et 34 cas par million si les quatre suspicions sont confirmées. Ces estimations sont approximativement multipliées par deux si l'on fait l'hypothèse d'une sensibilité moindre du test diagnostique (50%) : la valeur la plus probable de la prévalence passe de 0 cas par million (aucune suspicion n'est confirmée) à 6 cas par million (une seule suspicion confirmée), puis 26 cas par million (quatre suspicions confirmées). Quant à elle, la borne supérieure l'IC unilatéral passe de 14 cas par million (aucune suspicion confirmée) à 32 cas par million (une seule suspicion confirmée), et 61 cas par million (quatre suspicions confirmées).

De façon prospective, en partant de l'estimation de prévalence de l'ESB chez les petits ruminants en 2006, on constate qu'un total de 10 000 tests annuels supplémentaires ne font diminuer que très progressivement la borne supérieure de l'IC de la prévalence (Figure 3a et 3b). Il faut un nombre plus important de tests (50 000 ou 100 000) 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.

Discussion

La sensibilité du test diagnostique pour le dépistage de cas d'ESB chez les petits ruminants n'est pas connue, et on peut penser qu'elle ne le sera pas à brève échéance (il faudrait pour cela disposer d'un nombre important de cas avérés d'ESB ovine et caprine). Il est donc difficile de proposer une lecture univoque des résultats obtenus.

Par ailleurs, on sait que les tests diagnostiques ne détectent qu'une partie des animaux infectés par l'agent d'une EST. On peut donc analyser les données de surveillance en

distinguant un scénario pessimiste (sensibilité du test diagnostique : 50%) et un scénario optimiste (sensibilité du test diagnostique : 90%).

Chez les ovins, il faut rappeler en premier lieu qu'en l'absence de cas, la valeur la plus probable de la prévalence est de 0 cas par million d'animaux abattus ou équarris. Quel que soit le scénario, à l'abattoir comme à l'équarrissage, la prévalence a 95% de chances d'être inférieure à une dizaine de cas par million d'animaux. Avec le scénario optimiste, à l'abattoir comme à l'équarrissage, ce seuil est de dix cas par million d'animaux. Avec le scénario pessimiste, il est légèrement plus élevé, les valeurs obtenues pour les deux canaux de surveillance restant proches, de l'ordre de 15–20 cas par million d'animaux. Pour ce qui est de l'équarrissage, ces estimations sont majorées dès lors que l'on imagine que tout ou partie des quatre cas suspects dont les résultats de tests discriminants sont en attente vont se révéler positifs. La situation la moins favorable correspondrait au scénario pessimiste où ces quatre cas suspects correspondent à des cas d'ESB. On obtient alors comme valeur la plus probable de la prévalence 26 cas par million d'animaux équarris, cette prévalence ayant 95% de chances d'être en deçà d'un seuil de 61 cas par million d'animaux équarris.

Chez les caprins, du fait de l'existence du cas d'ESB reporté en 2005, la valeur la plus probable de la prévalence est différente de zéro à l'abattoir : de l'ordre de 5 cas par million d'animaux abattus pour les deux scénarios. A l'équarrissage, cette valeur est de 0 cas par million d'animaux. Par contre, les bornes des intervalles de confiance à 95% obtenues pour les deux voies sont proches : avec le scénario optimiste, la prévalence a 95% de chances d'être inférieure à une vingtaine de cas par million d'animaux abattus ou équarris ; ce seuil étant de l'ordre de 40 cas par million animaux avec le scénario pessimiste.

Si on considère qu'environ 100 000 caprins et 650 000 ovins adultes sont envoyés à l'abattoir chaque année, la borne supérieure du nombre de cas d'ESB passant à l'abattoir est de 2 par an pour les caprins ($21 \text{ par million} * 100\,000$) et de 5 pour les ovins ($8 \text{ cas par million} * 650\,000$) si on considère que le système permet de détecter 100% des animaux infectés. Ces nombres doublent si on considère que le système actuel n'est capable que de détecter qu'un animal infecté sur deux.

Enfin, l'analyse prospective montre les limites du dispositif de dépistage puisque même en supposant un grand nombre de tests faits chaque année avec un test de sensibilité parfaite, la borne de l'intervalle de confiance de la prévalence ne passe pas en deçà du seuil de 1 cas par million après vingt années de tests. Par contre cette analyse montre qu'il est possible de faire baisser cette borne en dessous de 10 cas par million si un nombre suffisant

19/03/2007

de tests sont pratiqués chaque année (au moins 50 000 pour les cas de figure envisagés), et ce même si la sensibilité du test diagnostique n'est que médiocre (50%).

Annexe

Le modèle mis au point par l'EFSA² s'intéresse à un processus diagnostique en deux temps :

1. Le test diagnostique (de spécificité parfaite et de sensibilité se) est appliqué à N animaux tirés au sort dans la population, et donne M résultats positifs.
2. Parmi ces M animaux positifs au test diagnostique, n sont tirés au sort pour être soumis au test discriminant (dont la sensibilité et la spécificité sont supposées parfaites) et s sont trouvés positifs.

Le nombre d'animaux infectés par l'ESB parmi les N testés suit une loi binomiale de paramètre N et p^*se , où p est la variable d'intérêt : la prévalence de l'ESB dans la population. En supposant une loi *a priori* uniforme, la loi *a posteriori* du produit p^*se est une loi beta de paramètres D+1 et N-D+1, où D est le nombre d'animaux positifs au test diagnostique qui sont infectés par l'ESB⁵. D est inconnu mais, sachant qu'on a trouvé M positifs au test diagnostique, on peut dire que D varie de 0 à M. Pour chacune de ces valeurs possibles de D on a donc une loi beta de paramètres différents. La démarche consiste à alors associer une probabilité à chaque valeur possible de D afin de pondérer chacune de ces lois beta. La somme ainsi pondérée de ces lois beta est la distribution *a posteriori* du produit p^*se . La sensibilité du test étant supposée fixe on passe aisément de la distribution *a posteriori* de p^*se à celle de p, la prévalence de l'ESB dans la population.

Pour associer une probabilité à chaque valeur possible de D, le modèle considère que cette variable aléatoire résulte d'un processus hypergéométrique de paramètres n, s, M et D. Il est alors possible⁵ de calculer une distribution *a posteriori* pour D en fixant les autres paramètres, ce qui consiste précisément à associer une probabilité à chaque valeur possible de D.

Dans le travail effectué par l'EFSA², l'analyse numérique de ce modèle est effectuée par intégration avec la méthode de Monte-Carlo, en utilisant le logiciel @RISK (Palisade Corp.). Pour le cas qui nous intéresse, cette intégration a pu être effectuée de façon exacte grâce au logiciel R (R Development Core Team, 2006. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>). Les deux méthodes sont équivalentes, comme on a pu le vérifier en reproduisant les résultats produits par l'EFSA².

Tableau 1. Résultats de la surveillance active de l'ESB chez les caprins à l'abattoir et l'équarrissage, pour la période 2002–2006 (cas index).

⁵ Voir par exemple Vose D. Risk analysis : a quantitative guide. Wiley, 2000, 418 p.

Voie	Année	Nombre de tests diagnostiques	Nombre de positifs en EST	Nombre de tests discriminants*	Nombre de positifs en ESB
Abattoir	2002	14 642	2	2	1
	2003	11 174	3	3	0
	2004	0	0	0	0
	2005	89 783	2	2	0
	2006	113 056	0	0	0
	Total	228 655	7	7	1
Equarrissage	2002	12 443	13	13	0
	2003	11 661	7	7	0
	2004	5 675	1	1	0
	2005	44 257	13	13	0
	2006	52 776	11	11	0
	Total	126 812	45	45	0

* : tous les cas index font l'objet d'un test discriminant.

Tableau 2. Résultats de la surveillance active de l'ESB chez les ovins à l'abattoir et l'équarrissage, pour la période 2002–2006 (le nombre de résultats en attente est indiqué entre parenthèses) - (cas index).

Voie	Année	Nombre de tests diagnostiques	Nombre de positifs en EST	Nombre de tests discriminants*	Nombre de positifs en ESB
Abattoir	2002	33 764	31	31	0
	2003	44 008	42	42	0
	2004	12 427	14	14	0
	2005	12 208	11	11	0
	2006	265 001	131	131	0
	Total	367 408	229	229	0
Equarrissage	2002	17 434	120	120	0
	2003	18 674	53	53	0
	2004	12 294	26	26	0
	2005	22 199	37	37	0 (1)
	2006	230 106	249	249	0 (3)
	Total	300 707	485	485	0 (4)

* : tous les cas index font l'objet d'un test discriminant.

Tableau 3. Estimation de la prévalence de l'ESB chez les petits ruminants à l'abattoir et à l'équarrissage en 2002–2006 (résultats exprimés en nombre de cas par million d'animaux abattus)

		Valeur la plus probable ¹				Valeur moyenne ²				IC ³ unilatéral 95% ⁴			
Sensibilité du test diagnostique (%)		50	70	90	100	50	70	90	100	50	70	90	100
Caprins	Abattoir	8	6	4	4	17.5	12.5	9.7	8.7	42	30	23	21
	Equarrissage	0	0	0	0	15.8	11.3	8.8	7.9	47	34	26	24
Ovins	Abattoir	0	0	0	0	5.5	3.9	3.1	2.8	16	12	9	8
	Equarrissage	0	0	0	0	6.7	4.8	3.7	3.4	20	14	11	10

¹ Mode de la distribution a posteriori

19/03/2007

² Moyenne de la distribution a posteriori

³ Intervalle de Confiance

⁴ 95^{ème} percentile de la distribution a posteriori

Tableau 4. Estimation de la prévalence de l'ESB chez les ovins à l'équarrissage en 2002–2006, selon que les quatre cas suspects en cours d'analyse aboutissent à 1, 2, 3 ou 4 cas d'ESB (résultats exprimés en nombre de cas par million d'animaux abattus)

		Valeur la plus probable ¹				Valeur moyenne ²				IC ³ unilatéral 95% ⁴			
		50	70	90	100	50	70	90	100	50	70	90	100
Sensibilité du test diagnostique (%)													
Nombre de cas suspects positifs en ESB	1	6	4	3	3	13.3	9.5	7.4	6.7	32	23	18	16
	2	13	9	7	6	20.0	14.3	11.1	10.0	42	30	23	21
	3	19	14	11	9	26.6	19.0	14.8	13.3	52	37	29	26
	4	26	19	14	13	33.3	23.8	18.5	16.6	61	43	34	30

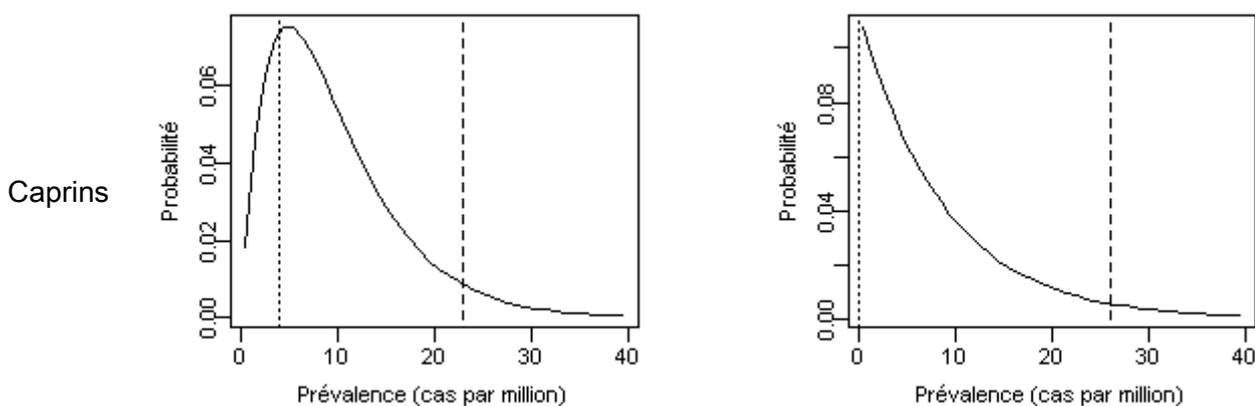
¹ Mode de la distribution a posteriori

² Moyenne de la distribution a posteriori

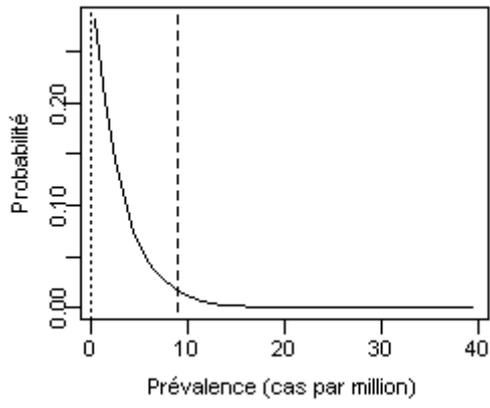
³ Intervalle de Confiance

⁴ 95^{ème} percentile de la distribution a posteriori

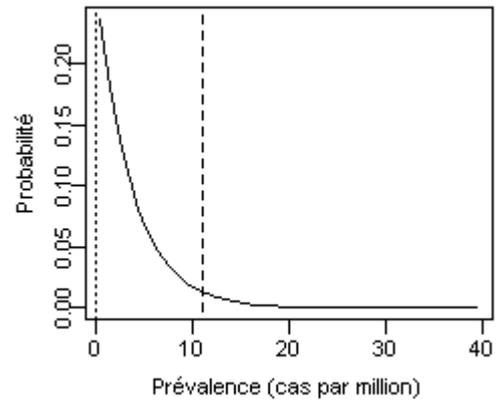
Figure 1. Distribution *a posteriori* de la prévalence de l'ESB chez les caprins (en haut) et chez les ovins (en bas) à l'abattoir (à gauche) et à l'équarrissage (à droite) en 2002–2006 (ligne pointillée : valeur la plus probable, tirets : intervalle de confiance unilatéral à 95%, sensibilité du test diagnostique : 90%).



Ovins



Abattoir



Equarrissage

Figure 2. Distribution *a posteriori* de la prévalence de l'ESB chez les ovins à l'équarrissage en 2002–2006, selon que les quatre cas suspects en cours d'analyse aboutissent à 1 (en haut à gauche), 2 (en haut à droite), 3 (en bas à gauche) ou 4 (en bas à droite) cas d'ESB (ligne pointillée : valeur la plus probable, tirets : intervalle de confiance unilatéral à 95%, sensibilité du test diagnostique : 90%).

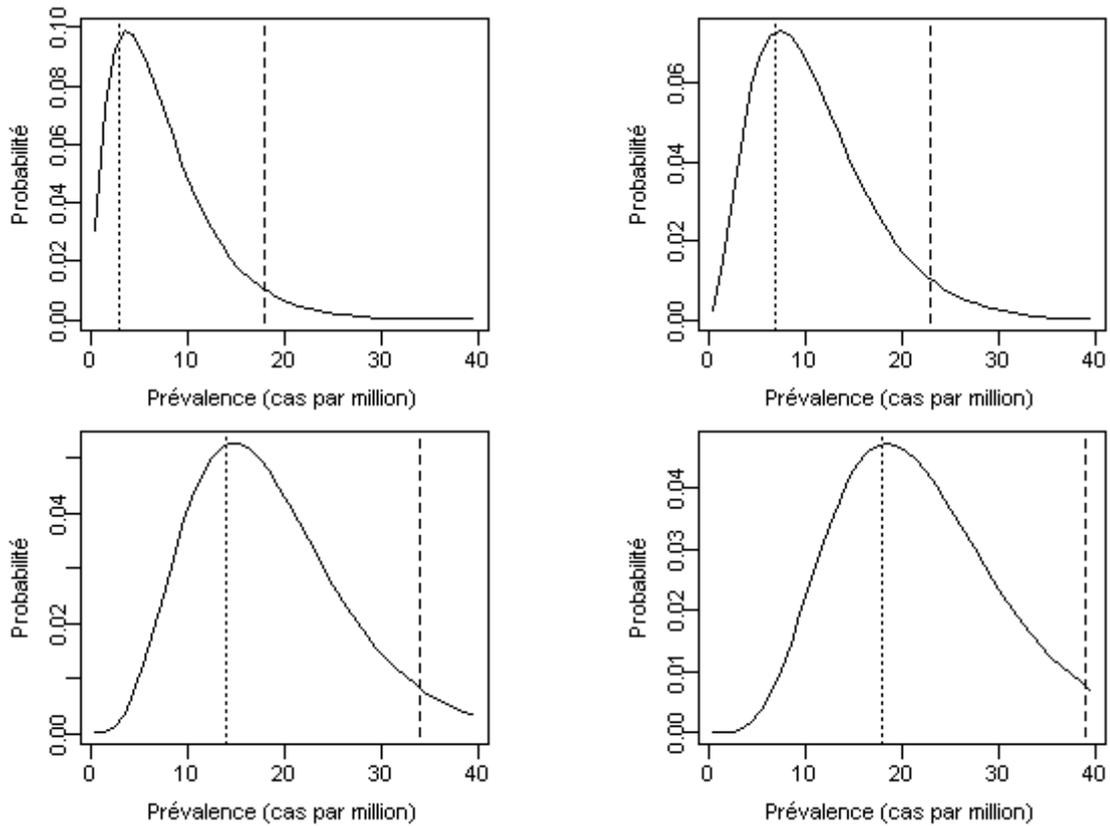


Figure 3a. Avec une sensibilité du test diagnostique de 50%, évolution sur 20 ans de la borne supérieure de l'intervalle de confiance pour la prévalence de l'ESB chez les petits ruminants (95^{ème} percentile de la distribution *a posteriori*), à partir de la valeur estimée en 2006 (les 4 cas ovins suspects étant tous infirmés), en supposant l'absence de cas parmi 10 000 (ligne épaisse), 50 000 (ligne fine) ou 100 000 (tirets) tests pratiqués annuellement, en cas par million d'animaux abattus ou équarris (ligne pointillée : 1 cas par million d'animaux testés)

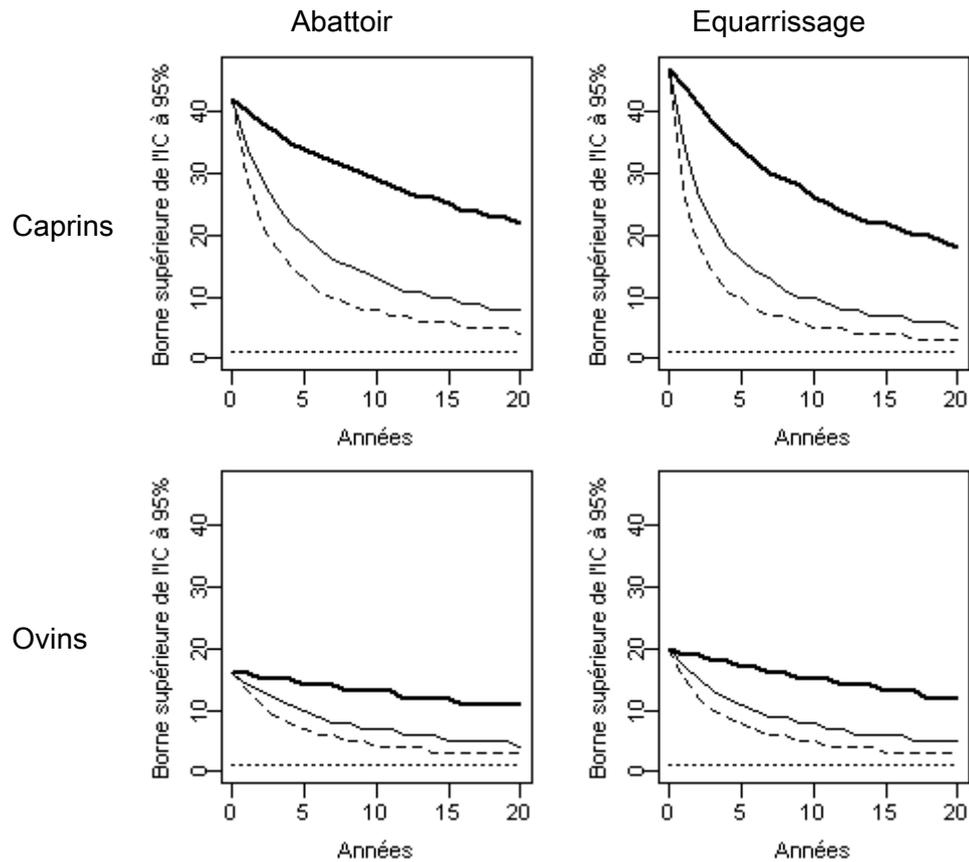


Figure 3b. Avec un test diagnostique de sensibilité parfaite, évolution sur 20 ans de la borne supérieure de l'intervalle de confiance pour la prévalence de l'ESB chez les petits ruminants (95^{ème} percentile de la distribution *a posteriori*), à partir de la valeur estimée en 2006 (les 4 cas ovins suspects étant tous infirmés), en supposant l'absence de cas parmi 10 000 (ligne épaisse), 50 000 (ligne fine) ou 100 000 (tirets) tests pratiqués annuellement, en cas par million d'animaux abattus ou équarris (ligne pointillée : 1 cas par million d'animaux testés)

