

Maisons-Alfort, le 9 octobre 2002

## AVIS

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments concernant un projet d'arrêté modifiant l'arrêté du 3 décembre 1990 relatif à la police sanitaire de l'ESB.**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie le 30 août 2002 par la Direction générale de l'alimentation d'une demande d'avis concernant un projet d'arrêté visant à modifier l'arrêté du 3 décembre 1990 relatif à la police sanitaire de l'ESB.

#### **I- Le contexte :**

Le projet de texte soumis à l'AFSSA prévoit de :

- modifier la définition des exploitations devant être considérées à risque vis à vis de l'ESB pour ne retenir que celles où le bovin atteint d'ESB a séjourné durant la première année de sa vie ;  
Jusqu'à présent, seules les exploitations ayant détenu l'animal suspect, à l'exception de celles dans lesquelles l'animal suspect a été détenu dans la période de deux ans avant que la suspicion ne soit établie, étaient mises sous surveillance ;
- modifier les règles de marquage des animaux au sein de ces exploitations afin de n'éliminer que les animaux appartenant à la cohorte de l'animal atteint (définition de la cohorte<sup>1</sup> proposée dans le règlement (CE) n° 999/2001<sup>2</sup>;  
Jusqu'à présent, le marquage avait lieu sur l'ensemble des bovins de l'exploitation nés avant le 1<sup>er</sup> janvier 2002, à l'exception de ceux appartenant à une unité de production de l'exploitation pour laquelle le risque d'exposition à l'agent de l'ESB peut être exclu au terme de l'enquête épidémiologique prévue ;
- marquer et d'éliminer systématiquement tous les veaux derniers-nés d'une femelle atteinte d'ESB s'ils sont nés durant la période de deux ans ayant précédé

<sup>1</sup> « l'ensemble d'animaux ayant vu le jour, pendant les douze mois ayant précédé ou ayant suivi la naissance d'un bovin malade, dans le troupeau où ce bovin malade est né ou bien qui a été élevé à un quelconque moment pendant les douze premiers mois de son existence avec un bovin malade et qui a pu consommer le même aliment que le bovin malade a consommé pendant les douze premiers mois de son existence »

<sup>2</sup> Règlement (CE) n°999/2001 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2001 fixant les règles pour la prévention, le contrôle et l'éradication de certaines encéphalopathies spongiformes transmissibles.

la mort de cette femelle ou l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie, ou après l'apparition des signes cliniques ;  
Jusqu'alors, seule la recherche des veaux derniers-nés de l'animal suspect était prévue.

Dans un avis en date du 25 juin 2001, l'Agence avait rappelé, sur la base d'un avis du Comité interministériel sur les ESST, les éléments dont l'importance avait été soulignée pour porter un appréciation sur les garanties qui pouvaient entourer un ciblage plus précis des mesures d'abattage des troupeaux de bovins au sein desquels un cas d'ESB était dépisté. Il s'agit de :

- la réalisation de l'évaluation des conditions effectives de retrait des MRS en France ;
- la confirmation que la poursuite sur de plus grands effectifs du protocole de recherche concernant les animaux des troupeaux ne fournit pas d'élément statistiquement significatif sur l'existence d'un sur risque hors de la cohorte ;
- la vérification que des nouvelles techniques diagnostiques ne remettent pas en cause les données scientifiques et épidémiologiques acquises ;
- l'obtention d'informations sur l'évolution de la situation épidémiologique en Grande Bretagne ;
- une meilleure appréciation de l'effet des mesures prises en 1996 en France sur la dynamique de l'épizootie.

Postérieurement à cet avis, l'Agence a été consultée sur un projet d'arrêté prévoyant d'exclure de la mesure d'abattage les animaux nés après le 1<sup>er</sup> janvier 2002. Elle a rendu un avis favorable à ce projet de texte le 4 janvier 2002 et l'arrêté, correspondant à cette mesure, a été pris le 20 février 2002.

## **II- Analyse scientifique :**

L'Agence a saisi le Comité d'experts spécialisés sur les ESST le 3 septembre 2002 ; celui-ci a rendu, le 7 octobre 2002, l'avis suivant :

« Considérant que le Comité d'Experts Spécialisé sur les ESST a été consulté le 03 septembre 2002, dans le cadre d'une demande d'avis concernant un projet de modification de l'arrêté du 3 décembre 1990 relatif à la police sanitaire de l'ESB et modifiant notamment la stratégie d'abattage des troupeaux de bovins dans lesquels un cas d'ESB a été confirmé,

Considérant que le risque majeur pour le consommateur provient de l'existence d'animaux en fin d'incubation ou développant des symptômes, dont le système nerveux central pourrait contenir des titres infectieux très élevés, le retrait complet de la moelle épinière posant des problèmes techniques et exposant à des risques de contamination des carcasses,

Considérant que le risque pour le consommateur du passage d'une stratégie d'euthanasie complète<sup>3</sup> du troupeau à l'euthanasie d'une seule partie du troupeau résulterait plus particulièrement de la triple conjonction i) d'une fréquence accrue d'individus infectés au sein de ces animaux ii) d'un résultat faussement négatif chez de tels animaux en fin d'incubation au moment de leur abattage pour la consommation iii) d'erreurs dans le retrait des MRS spécifiquement chez ces animaux, tout particulièrement pour ce qui concerne le système nerveux central,

Considérant que depuis l'avis rendu par l'AFSSA le 25 juin 2001 portant sur une question comparable, des données nouvelles ou actualisées sont désormais disponibles concernant i) le programme de détection de la PrPres dans les troupeaux où un cas d'ESB a été détecté ii) la prévalence de l'ESB en abattoir et à l'équarrissage iii) les résultats de modélisation de la maladie, permettant une quantification du risque correspondant aux deux premiers items du précédent paragraphe,

Considérant que le programme de détection de la PrPres dans les troupeaux où un cas d'ESB a été détecté, a montré que, à ce jour, seuls quatre animaux, appartenant tous à la cohorte du cas index, ont été trouvés positifs sur 24 954 animaux testés,

Le nombre d'animaux testés dans le cadre du programme troupeau a fortement augmenté au cours de l'année passée. L'analyse systématique avec un test rapide des bovins issus des troupeaux atteints d'ESB, pratiquée au moment de l'abattage du troupeau (peu de temps après la mise en évidence du cas d'ESB dans le troupeau) a été réalisée à ce jour sur 24 954 animaux en France. Les résultats sont les suivants :

Tableau 1 : Répartition des bovins positifs dans les troupeaux abattus

Par rapport au cas index :	Nombre de positifs	Nombre d'animaux testés
Cohortes deux ans plus jeunes et au delà	0	13159
Cohorte un an plus jeune	0	4016
Cohorte du cas	4	4790
Cohortes plus vieilles que le cas	0	2989

Ils montrent que des animaux n'ont été trouvés positifs que dans la cohorte du cas (au sens élargi : plus un an et moins un an). Notamment, aucun animal n'a été trouvé positif parmi les 2989 animaux plus âgés que le cas. Globalement, on observe une différence significative entre le taux d'animaux positifs dans la cohorte du cas et celui de l'ensemble des autres cohortes (Tableau 2, intervalles de confiance ne se superposant pas), ce qui pourrait signifier que le niveau de risque est inférieur pour les animaux des autres cohortes par rapport à celle du cas index. Il y a néanmoins deux réserves :

1-D'un point de vue méthodologique d'abord, l'étude n'est pas très puissante pour juger du niveau de contamination des cohortes pour deux raisons ; une modélisation<sup>4</sup> fondée sur la distribution de la durée d'incubation issue des modèles britanniques a montré la faible aptitude d'un tel protocole d'étude à révéler l'infection d'autres animaux du troupeau, compte tenu du fait que l'abattage du troupeau a lieu peu de temps après la découverte du cas index. Cette évaluation est relativement peu dépendante de la capacité des tests à détecter des animaux

<sup>3</sup> Ou quasi complète puisque la réglementation actuelle admet que soient conservés les animaux nés après le 1<sup>er</sup> janvier 2002,

<sup>4</sup> Durand, B., D. Calavas, et al. (1999). "Modélisation de la dynamique de l'infection dans les troupeaux français atteints d'ESB." *Epidémiologie et Santé Animale* **35**: 111-122.

infectés plus ou moins longtemps avant la phase clinique de la maladie (hypothèses testées de 4 et 12 mois). Par ailleurs, les résultats gagneraient fortement en intérêt si pouvaient être ajoutées les données provenant d'autres pays européens, ce qui n'est pas possible à ce jour.

2-D'un point de vue biologique ensuite, la différence apparente de risque entre cohorte du cas et cohortes plus âgées pourrait résulter simplement d'une différence de sensibilité des animaux due à l'âge à la contamination. Les animaux des cohortes plus âgées pourraient être soumis au même risque de contamination et donc être contaminés, mais leur sensibilité plus faible se traduirait par une durée d'incubation plus longue, aucun animal n'étant alors trouvé positif au moment où le cas index est identifié.

Considérant que les données sur la prévalence de l'ESB en abattoir et à l'équarrissage montrent que la prévalence au sein de la cohorte du cas est sept fois supérieure au taux observé sur les animaux abattus pour la consommation, alors que la prévalence au sein des autres cohortes n'est pas significativement différente de celle observée au sein de la population générale des animaux consommés,

Le tableau 2 permet de comparer la prévalence au sein des différentes cohortes d'un cheptel atteint, avec la prévalence chez les animaux consommés (abattoir) ou ceux retirés de la consommation (équarrissage).

Tableau 2 : Répartition des animaux positifs au 01/08/02 en fonction de leur origine

Type animaux	Cohortes	Période d'analyse	Positifs /Total	Taux positifs (%)	IC (95%)*	
<b>Abattoir</b>	Toutes	(01/08/01–31/07/02)	96 / 2914620	<b>0,0033%</b>	0.0027%	0.0040%
	93-94-95	(01/08/01–31/07/02)	73 / 605524	<b>0,0121%</b>	0.0095%	0.0152%
<b>Equarrissage</b>	Toutes	(01/08/01–31/07/02)	155 / 261947	<b>0,0592%</b>	0.0503%	0.0694%
	93-94-95	(01/08/01–31/07/02)	131 / 56966	<b>0,2300%</b>	0.1923%	0.2728%
<b>Troupeaux atteints</b>	Ensemble troupeaux	2000-2002	4 / 24954	<b>0,0160%</b>	0,0051%	0,0441%
	Cohorte des cas	2000-2002	4 / 4790	<b>0,0840%</b>	0,02287%	0,21374%
	Cohortes autres que celle des cas	2000-2002	0 / 20164	<b>0,0000%</b>	0.0000%	0.0182%

\* Méthode binomiale exacte

Globalement, **le taux de positifs observé dans l'ensemble des troupeaux atteints**, dont on sait qu'il est sous-estimé par un phénomène de censure lié au fait que les animaux sont euthanasiés peu de temps après la détection du cas index dans le troupeau, couplé à l'hypothèse que d'autres animaux du troupeau ont pu être contaminés à la même source que le cas, donc en même temps (cf détail plus loin), est cinq fois supérieur au taux observé à l'abattoir toutes cohortes confondues. Ce taux est bien entendu fortement influencé par les cas positifs dépistés dans la cohorte du cas.

En effet :

- Le taux de positifs dans la cohorte du cas est statistiquement différent du taux observé dans les autres cohortes que le cas (les intervalles de confiance ne se recouvrent pas) ;

- **Le taux de positifs observé dans la cohorte du cas**, dont on sait qu'il sous-estime le taux qui serait observé si les animaux étaient testés dans les mêmes conditions de réforme que la population bovine en général, est supérieur au taux observé en équarrissage, toutes cohortes

confondues, et inférieur au taux observé en équarrissage sur les cohortes les plus à risque (1993 à 1995). Il est par ailleurs sept fois supérieur au taux observé sur les animaux abattus pour la consommation parmi les cohortes les plus atteintes (1993 à 1995) (trois fois si l'on considère la borne inférieure de l'intervalle de confiance) ;

- **Le taux de positifs observé sur les animaux des troupeaux atteints appartenant aux autres cohortes que le cas**, dont on sait qu'il sous-estime le taux qui serait observé si les animaux étaient testés dans les mêmes conditions de réforme que la population bovine en général, est de l'ordre de grandeur du taux observé à l'abattoir toutes cohortes confondues (intervalles de confiance superposés).

Considérant les résultats récents de modélisation sur les données françaises de surveillance clinique de l'ESB qui confortent les résultats des modèles britanniques (Anderson et al., 1996) sur l'âge à la contamination : ainsi, le taux de contamination serait le plus important avant un an (79% des contaminations), mais 16% des contaminations se dérouleraient entre un et deux ans, et 5% après deux ans.

Dans l'article original d'Anderson<sup>5</sup>, les estimations de l'âge à la contamination, faites par rétrocalcul, font état d'un ajustement optimal aux données pour une fonction complexe de moyenne 1,31 ans et de variance 1,82. L'analyse de la courbe présentée en Fig 3d suggère un mode de l'âge à la contamination de 9 mois environ. Ce modèle montre donc la forte probabilité d'une contamination dans le jeune âge, cette période s'étendant au delà de un an dans une grande proportion de cas, de l'ordre de un quart à un tiers des cas.

Dans sa partie Matériel et Méthode, le même article mentionne que les données épidémiologiques sur l'âge à la maladie et la prise en compte de la longue durée d'incubation de l'ESB suggèrent que la plupart des contaminations, mais pas toutes, ont lieu dans les deux premières années de vie.

Un travail équivalent a été réalisé en France récemment et n'est pas encore publié<sup>6</sup>. Les résultats de ce modèle réalisé sur les données françaises de surveillance clinique montrent des résultats très proches des résultats britanniques. Plus précisément, les meilleures estimations sont obtenues en considérant la distribution suivante de l'âge à la contamination :

Tableau 3 : estimation de la distribution des âges à la contamination

Age à la contamination	Pourcentage des animaux atteints
0 - 6 mois	0,8 %
6 mois – 1 an	78,8 %
1 an – 2 ans	15,7 %
2 ans – 5 ans	4,7 %
> 5 ans	0 %

Considérant qu'aucune donnée nouvelle n'a été publiée sur le risque de transmission de l'animal atteint à sa descendance dans l'espèce bovine ; que, en fonction des données actuelles, le risque de transmission maternelle plus de deux ans avant l'apparition de la maladie chez la mère est vraisemblablement extrêmement faible voire nul,

<sup>5</sup> Anderson R. M., Donnelly C. A., Ferguson N. M., Woolhouse M. E. J., Watt C. J., Udy H. J., MaWhinney S., Dunstan S. P., Southwood T. R. E., Wilesmith J. W., Ryan J. B. M., Hoinville L. J., Hillerton J. E., Austin A. R., Wells G. A. H. (1996). Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*, 382, 779-788.

<sup>6</sup> Supervie, V. (2002). Modélisation de l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine en France - Une approche par rétrocalcul, Université Paris V - DEA de Santé Publique - Option biostatistique: 42pp (sous la direction de D. Costagliola).

Considérant que l'analyse de risque destinée à estimer le sur risque pour le consommateur lié à l'introduction dans la consommation des animaux de troupeaux atteints, hormis ceux de la cohorte du cas<sup>7</sup> et de la descendance, n'est pas réalisable simplement à partir du taux d'animaux positifs observé dans les troupeaux atteints, car la pratique de l'abattage total du troupeau au moment du cas index censure le phénomène mesuré,

**En effet, les pourcentages d'animaux observés positifs ne sont pas comparables en l'état entre les programmes abattoir ou équarrissage d'un côté, et le programme troupeau de l'autre.**

La destruction de tout ou partie d'un troupeau atteint est liée au risque que d'autres animaux de ce troupeau aient été soumis au même risque de contamination que l'animal atteint, et aient donc une probabilité supérieure d'être atteints par rapport à la population bovine en général. Ces éventuels animaux contaminés auraient été soumis au risque en même temps que l'animal atteint, et auraient donc été contaminés environ en même temps que ce dernier. Compte tenu de la variabilité de la durée d'incubation, il est très probable qu'une grande proportion d'entre eux ne soient pas au même stade d'incubation que le cas index. Le test des animaux du troupeau au moment de leur euthanasie, c'est à dire peu de temps après la détection du cas index, a peu de chance de détecter **la proportion véritable** des animaux contaminés dans le troupeau car **la pratique de l'abattage total au moment du cas index censure le phénomène qu'on étudie**. Le taux de positifs observé dans cette population est donc sous-estimé car il est mesuré conditionnellement au fait que la date de contamination est la même que pour le cas index, et que les animaux sont testés juste après identification du premier cas dans le troupeau. Autrement dit, comparer valablement le pourcentage de positifs dans les troupeaux atteints au pourcentage de positifs à l'abattoir nécessiterait que les animaux du troupeaux n'aient pas été systématiquement détruits dès connaissance du cas index, mais conduits et réformés selon les pratiques habituelles de l'éleveur.

Pour estimer le degré de sous-estimation, un modèle mathématique a été réalisé<sup>8</sup>, se basant sur les données et estimations en vigueur concernant l'âge à la contamination, la durée d'incubation, la période pendant laquelle le test rapide peut détecter les animaux en incubation, afin d'estimer la probabilité de découvrir au moins un animal positif dans la cohorte d'un animal atteint. Dans une cohorte d'âge de 17 animaux (correspondant à un troupeau d'environ 50 vaches), et en faisant l'hypothèse que 10% d'entre eux aient été contaminés en même temps que le cas index, la probabilité de découvrir au moins un animal positif lors de l'abattage de la cohorte est respectivement de 6% et 20% selon que le test dépiste les animaux respectivement 4 mois ou 12 mois avant la phase clinique.

Considérant que l'analyse comparée du risque pour le consommateur lié à la suppression de l'abattage des cohortes autres que celle du cas index a été menée de deux manières complémentaires pour approcher une réalité inconnue :

1. d'une part une estimation de ce que pourrait être l'ampleur du taux de contamination des cohortes dans les troupeaux atteints par rapport au taux de contamination de la population bovine en général, à partir des modèles mathématiques et des données observées dans le programme troupeau, qui montre que le taux d'atteinte des cohortes autres que celle du cas pourrait être supérieur, dans un rapport compris entre cinq et cinquante fois, au taux d'atteinte dans la population bovine en général (au maximum cinq fois en restreignant la comparaison aux cohortes plus jeunes d'au moins deux ans ou plus vieilles d'au moins deux ans par rapport au cas index). Ce sur risque se traduirait par un nombre annuel

<sup>7</sup> définie comme les animaux nés dans les 12 mois précédant ou suivant la date de naissance du cas index

<sup>8</sup> Durand, B., D. Calavas, et al. (1999). "Modélisation de la dynamique de l'infection dans les troupeaux français atteints d'ESB." *Epidémiologie et Santé Animale* **35**: 111-122.

compris entre 0,06 et 0,21 animal faussement négatif au test à l'abattoir; ce nombre serait limité à 0,04 animal faussement négatif par an si la politique d'euthanasie concernait les animaux âgés de plus ou moins deux ans par rapport au cas index.

Le raisonnement suivant a été tenu pour estimer quelle pourrait être l'ampleur du taux de contamination dans les cohortes autres que celle du cas index dans les troupeaux atteints, par rapport au taux de contamination de la population bovine en général.

#### **Estimation du taux de contamination dans la cohorte du cas.**

La seule façon de l'aborder est de comparer le nombre d'animaux observés positifs dans la cohorte des cas index au nombre attendu modélisé sur la base d'hypothèses. En se basant sur les résultats du modèle<sup>9</sup> conçu pour estimer la probabilité de dépister d'autres animaux positifs dans la cohorte du cas index présenté plus haut, les données observées dans la cohorte du cas (4 positifs sur 4790 animaux) suggèrent un taux de contamination de cette cohorte au maximum de 5%. En effet, en utilisant le même modèle, et en l'appliquant à une cohorte de 17 animaux à l'âge de deux ans, (ce qui correspond à une cohorte de 11 animaux à l'âge de 5,5 ans (données conforme en moyenne aux troupeaux testés), il a été recherché avec quel taux de contamination au sein de la cohorte on obtient une probabilité de dépister un deuxième cas positif dans la cohorte, lors de l'abattage du troupeau, correspondant à ce qui a été observé sur les 445 troupeaux testés. Par mesure de précaution la probabilité utilisée n'a pas été celle observée, de 0.9 % (4 sur 445 troupeaux testés), mais la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 5% de ce pourcentage, soit 2,3%. Cette probabilité est obtenue avec un taux de contamination des cohortes de 5%.

#### **Estimation du taux de contamination dans les cohortes autres que celle du cas.**

Pour estimer le taux de contamination des autres cohortes relativement à celle du cas index, les résultats des modèles mathématiques concernant l'âge à la contamination ont été utilisés. Les modèles prédisent un risque de contamination i) 100 fois inférieur après deux ans par rapport au risque entre 6 mois et un an, ii) et 10 fois inférieur après deux ans par rapport au risque entre un et deux ans et avant 6 mois (travaux de Dominique Costagliola). Il ressort de ces données que le taux de contamination est de l'ordre de 10 à 100 fois inférieur pour l'ensemble des autres cohortes par rapport à la cohorte du cas (moins un an – plus un an). Si on restreint la comparaison aux cohortes plus jeunes que le cas index d'au moins deux ans ou plus vieilles que le cas d'au moins deux ans, leur taux de contamination est au moins 100 fois inférieur par rapport à la cohorte du cas. Ainsi, en appliquant une pondération qui pourrait varier de 1/10 à 1/100 (pour tenir compte des différences de risque possibles entre la probabilité de contamination d'un animal de la cohorte du cas et celle des animaux des autres cohortes) sur le taux maximum vraisemblable de contamination de la cohorte du cas (vu précédemment et estimé au maximum à 5%), on peut approcher le taux maximum vraisemblable de contamination dans les autres cohortes que celle du cas. Le calcul (5%/100 à 5%/10) conduit à un taux de contamination variable de 5 pour dix mille à cinq pour mille dans la population des troupeaux atteints hors cohorte du cas. Si on restreint la comparaison aux cohortes plus jeunes que le cas index d'au moins deux ans ou plus vieilles que le cas d'au moins deux ans, le calcul conduit à un taux de contamination inférieur à 5 pour dix mille.

#### **Estimation du taux de contamination dans la population bovine en général**

Pour comparer l'estimation du taux de contamination dans les cohortes des troupeaux atteints au taux de contamination dans la population bovine en général, il est nécessaire d'estimer cette dernière à partir de ce qu'on en "voit", c'est à dire à partir des résultats des tests à l'abattoir. Comme les simulations (Durand et al., 1999) montrent que la probabilité pour un animal infecté de tomber malade ne dépasse pas 0,3, car il est le plus souvent réformé avant la phase clinique de la maladie, on peut considérer que les 0,0033% d'animaux dépistés positifs à l'abattoir toutes cohortes confondues correspondent en fait à trois fois plus d'animaux

<sup>9</sup> Durand, B., D. Calavas, et al. (1999). "Modélisation de la dynamique de l'infection dans les troupeaux français atteints d'ESB." *Epidémiologie et Santé Animale* 35: 111-122.

infectés (dont deux tiers ont été réformés avant que le dépistage ne soit possible avec le test), soit 0,01% (un pour dix mille) d'animaux infectés dans la population bovine en général. Cette estimation est en partie sous-évaluée car elle ne tient pas compte des animaux euthanasiés ou cliniquement malades d'ESB.

Comparaison des cohortes autres que celle du cas dans les troupeaux atteints par rapport à la population bovine Les estimations obtenues des taux de contamination des cohortes autres que celle du cas dans les troupeaux atteints (entre cinq animaux sur mille et cinq sur dix mille contaminés dans les cohortes autres que celle du cas dans les troupeaux atteints) et de la population bovine générale (un animal pour dix mille contaminé dans la population en général) sont dans un rapport de cinq à cinquante pour un. Elles convergent donc vers un niveau de contamination dans les troupeaux atteints hors cohorte du cas qui pourrait être de l'ordre de 5 à 50 fois supérieur par rapport au niveau de contamination moyen dans la population bovine en général. Si on restreint la comparaison aux cohortes plus jeunes que le cas index d'au moins deux ans ou plus vieilles que le cas d'au moins deux ans, le calcul conduit à un niveau de contamination de ces cohortes de l'ordre de cinq fois supérieur par rapport au niveau moyen dans la population. Les données actuelles ne permettent pas d'obtenir plus de précision.

#### **Estimation du nombre de faux négatifs à l'abattoir suite à la réforme des cohortes non euthanasiées**

L'analyse du nombre de faux négatifs au test (Tableau 4) a été calculé au sein des différentes cohortes autres que celle du cas, dans l'optique où la réglementation prévoirait un allègement des abattages dans les troupeaux à risque. Il est réalisé sur la base des principes présentés au paragraphe suivant et en faisant l'hypothèse que les animaux de ces troupeaux seraient ensuite réformés selon le même rythme de réforme que dans un troupeau indemne.

Le nombre de faux négatifs par an lié aux **cohortes décalées de plus de deux ans** par rapport au cas index, en plus ou en moins, serait de 0,04 animal.

En ce qui concerne les **cohortes décalées de un à deux ans** par rapport au cas index, le nombre de faux négatifs devrait être compris entre 0,02 et 0,17, intervalle lié aux incertitudes sur le sur risque de contamination de ces cohortes.

Globalement, le nombre de faux négatifs par an sur l'ensemble des cohortes autres que celle du cas index devrait être compris entre 0,06 (0,04+0,02) et 0,21 (0,04+0,17).

Tableau 4. Estimation du nombre de faux négatifs lors de la réalisation des tests au moment de la réforme, dans les troupeaux à risque d'ESB, si la politique d'abattage est modifiée

	Cohortes décalées de plus de deux ans <sup>a</sup>	Cohortes décalées de un à deux ans <sup>b</sup>	
		Borne inférieure	Borne supérieure
Sur-risque <sup>c</sup>	Estimé à 5	Si égal à 5	Si égal à 50
Prévalence <sup>d</sup>	165/million	165/million	0,165 %
Sensibilité <sup>e</sup>	99%	99%	99%
Spécificité <sup>f</sup>	99,7%	99,7%	99,7%
VPN <sup>g</sup>	0,999 998 3	0,999 998 3	0,999 983 4
Nb tests par an <sup>h</sup>	20 971	10 433	10 433
Nb faux positifs / an <sup>i</sup>	0,035	0,018	0,173

<sup>a</sup> Cohortes plus jeunes, ou plus vieilles, de deux ans et plus par rapport au cas index

<sup>b</sup> Cohortes plus jeunes, ou plus vieilles, de un an à deux ans par rapport au cas index

<sup>c</sup> Sur risque estimé de contamination de ces animaux par rapport à la population bovine en général

<sup>d</sup> Prévalence estimée de l'ESB dans ces cohortes, sur la base d'un taux d'animaux positifs au test à l'abattoir de 33 animaux positifs par million, multiplié par le sur-risque estimé dans le type de cohortes considérées (5 ou 50)

<sup>e</sup> borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'étude (95%) de validité des tests

<sup>f</sup> borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'étude (95%) de validité des tests

<sup>g</sup> VPN valeur prédictive négative du test, fonction de la sensibilité (Se) et de la spécificité (Sp) du test, et de la prévalence de la maladie (Pr) selon la formule  $VPN = [Sp (1-Pr)] / [Sp(1-Pr) + (1-Se)Pr]$

<sup>h</sup> Calculé sur la base de 313 cas d'ESB dépistés dans l'année (du 01/08/01 au 31/07/02), d'un nombre arbitraire mais volontairement surévalué de 100 animaux par troupeau appartenant aux cohortes autres que celle du cas, 1/3 de ces animaux appartenant aux cohortes décalées de 1 à 2 ans par rapport au cas index, et 2/3 aux cohortes décalées de plus de deux ans par rapport au cas index.

<sup>i</sup> Nb de faux négatifs par an = (1-VPN) \* Nb de tests négatifs par an

2. d'autre part, une analyse du nombre maximal de faux négatifs au test rapide au sein des cohortes autres que celle du cas, dans les conditions actuelles de la police sanitaire, c'est à dire l'abattage de ces cohortes au moment de la mise en évidence du cas index. La probabilité qu'un animal testé négatif soit un faux négatif serait cinq fois supérieure par rapport à la population bovine générale (valeur haute correspondant au sur risque maximal), ce qui se traduirait au maximum par 0,06 animaux faux négatifs supplémentaires par an.

En effet, une autre approche de l'évaluation du risque constitué par les cohortes des troupeaux dans lesquels un cas d'ESB a été diagnostiqué, consiste à estimer le nombre et le taux de faux négatifs par cohorte, en reprenant le raisonnement utilisé par le Comité pour les animaux abattus d'urgence ou l'importation d'animaux britanniques éligibles au DBES.

On se place pour cette estimation dans un scénario du pire pour la santé publique :

- borne supérieure de l'intervalle de confiance de la prévalence pour les cohortes d'intérêt ;

- borne inférieure de l'intervalle de confiance de la sensibilité et la spécificité des tests utilisés en France (Biorad et Prionics), qu'on peut estimer respectivement à 99,00 % et 99,70 %, compte tenu de la taille des échantillons sur lesquels ces tests ont été validés.

Dans ces conditions, pour la cohorte du cas, le nombre d'animaux faux négatifs est de 0.1, ce qui en le rapportant aux 4 790 animaux testés, donne un taux de 20 faux négatifs par million.

Pour les cohortes autres que celle du cas, le nombre de faux négatifs est de 0.04, ce qui le rapportant aux 20 164 animaux testés, donne un taux de 2 faux négatifs par million. Dans ces conditions, en se basant i) sur le nombre de cas d'ESB détectés en France entre le 1er août 2001 et le 31 juillet 2002 tous systèmes de surveillance confondus, soit 313 cas, ii) sur un nombre arbitraire mais volontairement surévalué de 100 animaux par troupeau appartenant aux cohortes autres que celle du cas, le nombre d'animaux des cohortes autres que celles du cas qui enteraient dans la chaîne alimentaire serait de 31 300 par an, et le nombre d'animaux faux négatifs par an lié à ces cohortes serait de 0.06.

Ces taux sont à comparer au taux de 0.42 faux négatif par million, borne supérieure estimée pour l'ensemble de la population des animaux abattus de 24 mois et plus testés entre le 01/08/2001 et le 31/07/2002, ce qui représente 1 animal faux négatif par an.

Le risque relatif constitué par les animaux de la cohorte des cas serait selon ce calcul de 47 environ, et le risque relatif constitué par les cohortes autres que le cas serait de 4.7 par rapport à la population des animaux abattus et testés.

Il faut noter que pour les cohortes autres que celle du cas, le risque relatif est directement dépendant du nombre d'animaux testés (qui détermine l'étendue de l'intervalle de confiance), sous réserve que tous les animaux testés soient négatifs. Ce risque relatif serait grossièrement divisé par deux si le double d'animaux étaient testés et négatifs. Par ailleurs, cette approche ne prend pas en compte le fait que le taux de positifs observé dans les cohortes des troupeaux atteints est sous-estimé de par le phénomène de censure évoqué précédemment.

#### **Le comité émet l'avis suivant :**

- la définition des exploitations à risque devrait inclure les exploitations dans lesquelles le bovin a été élevé entre la naissance et l'âge de deux ans, et non pas uniquement celles dans lesquelles il a été présent dans la première année de sa vie,

- L'analyse de l'impact de l'euthanasie des seuls bovins de la cohorte<sup>10</sup> du cas au lieu de l'ensemble des animaux nés avant le premier janvier 2002 dans ces exploitations se base sur les éléments suivants :

- o les données ne permettent pas de démontrer un sur risque d'introduction dans la chaîne alimentaire de bovins dont le système nerveux central serait infectieux dans les cohortes autres que celle du cas par rapport à la population générale,

- o néanmoins, le protocole troupeau possède des limites méthodologiques qui doivent être prises en compte pour définir des valeurs maximales d'un sur risque, qui ne peut pas être quantifié précisément par cette étude : suivant les scénarii retenus, cette borne maximale du sur risque irait de 5 à 50, et se traduirait dans l'absolu par l'introduction dans la chaîne alimentaire de 0.06<sup>11</sup> à 0.212 animal faussement négatif par an. Si les bovins de la cohorte élargie aux animaux deux ans plus jeunes à deux ans plus vieux étaient sélectivement euthanasiés, la valeur maximale du sur risque

<sup>10</sup> définie comme les bovins nés dans les 12 mois précédant ou suivant la date de naissance du cas index

<sup>11</sup> ces valeurs absolues sont établies pour la prévalence connue en 2001-2002 et devront probablement être revues à la baisse au cours des années ultérieures

pour les autres s'établirait à 5, correspondant à un maximum de 0.04 animal faussement négatif au test introduit dans la chaîne alimentaire,

- ces valeurs sont à rapprocher du nombre de bovins français faussement négatifs qui pourraient entrer chaque année dans la chaîne alimentaire parmi les 2.3 millions animaux abattus<sup>12</sup>,

- compte tenu de ces marges d'incertitude, il serait utile, si un scénario d'allègement des mesures d'abattage devait être retenu, que soit réalisé, à des fins d'analyse spécifique, un enregistrement des résultats des tests pratiqués sur les animaux des troupeaux à risque d'ESB quand ces animaux seront envoyés à l'abattoir ou conduits à l'équarrissage, de manière à ce que des correctifs puissent éventuellement être apportés à cette évaluation<sup>13</sup>,

- compte tenu du fait que ces sur risques éventuels i) se traduiraient dans l'absolu par un impact pour le consommateur ne modifiant pas l'évaluation générale du risque d'exposition des consommateurs ii) peuvent être confirmés ou infirmés, et donc corrigés, en continu avant tout impact sur le consommateur, le Comité considère que le passage à une stratégie d'abattage par cohorte ne ferait pas peser un risque accru pour le consommateur,

- le fait de n'euthanasier que les produits de l'animal index nés dans les deux années précédant la mort de l'animal ou le début de la phase clinique de la maladie ne ferait pas peser un risque accru pour le consommateur par rapport au fait de marquer et d'euthanasier l'ensemble des animaux nés de l'animal index<sup>14</sup>,

- dans ce contexte, la qualité du retrait effectif des MRS, particulièrement s'agissant du système nerveux central, reste un point fondamental pour la sécurisation de la filière. »

<sup>12</sup> estimation de 1.18 animal faux négatif sur les 2 352 288 bovins testés dans le cadre du programme abattoir en 2001 en France, en se basant sur la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la prévalence pour les animaux de 24 mois et plus abattus en France (Avis du Comité du 19 septembre 2002)

<sup>13</sup> une éventuelle prévalence accrue pourrait ainsi être identifiée avant qu'elle n'ait un impact sur la valeur prédictive négative des tests réalisés et donc pour la santé publique

<sup>14</sup> une clarification du texte proposé serait utile afin d'éviter toute mauvaise interprétation du terme « derniers produits »

### **III- Conclusion :**

Sur le fondement de cette analyse, tout en recommandant de définir comme à risque l'ensemble des exploitations dans lesquelles le cas index a séjourné pendant les deux premières années de sa vie<sup>15</sup>, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis favorable au projet d'arrêté qui lui a été soumis.

Elle recommande, comme le Comité, qu'une telle mesure soit accompagnée de l'enregistrement spécifique des résultats de dépistage des animaux provenant de troupeaux dans lesquels un cas a été détecté, pour qu'un suivi puisse être réalisé, et rappelle l'importance du retrait des matériels à risque spécifiés pour la sécurité du consommateur.

**Le Directeur général de l'Agence  
française de sécurité sanitaire des  
aliments**

**Martin HIRSCH**

---

<sup>15</sup> Ceci permet de prendre en compte le cas de figure d'un animal qui a changé d'exploitation au cours des deux premières années de sa vie et la possibilité que la contamination se soit produite pendant la deuxième année et ainsi, de faire porter l'enquête épidémiologique et les investigations sur les différentes exploitations concernées par cette période qui va de la naissance de l'animal à deux ans.