

CONDITIONS NECESSAIRES POUR CONSIDERER UN TERRITOIRE INDEMNÉ D'UNE MALADIE ANIMALE*

B. Toma¹, Barbara Dufour² et R. Pouillot²

RESUME : Ce texte rappelle les principes généraux sur lesquels devrait être fondée la notion de territoire indemne d'une maladie, ainsi que les bases statistiques nécessaires aux opérations d'épidémiosurveillance correspondantes.

Parmi les éléments essentiels, il insiste sur la nécessité de ne conférer l'appellation « indemne de » que dans des conditions garantissant l'absence d'infection (ou d'infestation) et non pas la présence certaine d'un faible taux d'infection (ou d'infestation). Il attire l'attention sur la confusion qui a dû s'installer entre l'inévitable exigence de fixer une limite au niveau de détectabilité des outils d'épidémiosurveillance, pour des raisons économiques, et l'acceptation d'un taux d'infection (ou d'infestation) connu, mais situé au dessous de ce niveau, pour l'attribution officielle de la qualification « indemne de ».

Pour une telle situation (prévalence faible, située au-dessous d'un seuil défini en fonction des caractéristiques épidémiologiques des maladies), l'appellation « territoire où la maladie est en voie d'éradication » est préférable.

SUMMARY : This text describes the general principles underlying the concept of disease free territory and the necessary statistical basis for the corresponding epidemiological surveillance operations. Among the essential points, it is emphasised that « disease free » status should be accorded only under conditions substantiating the absence of infection (or infestation) and not simply on basis of the known presence of a low level of infection (or infestation). It draws attention to the confusion that has arisen between the inevitable requirement to set a limit (threshold) on the level of detectability of epidemiological surveillance tools, for economic reasons, and the acceptance of a level of infection (or infestation) that is known but situated below this level, when according the official status of « territory free from disease X ». In a situation where the disease is present but at a low prevalence, situated below a threshold defined according to the epidemiological characteristics of the disease, it would be preferable to accord the status of « territory where the disease is in the process of eradication ».



La notion de territoire indemne d'une maladie animale donnée est importante à plusieurs titres. Elle l'est au plan scientifique, et il peut être ardu d'obtenir un consensus sur la définition au plan scientifique de ce qu'est un territoire « indemne » d'une maladie, compte tenu de la diversité potentielle des avis et points de vue ainsi que de la complexité de certaines situations. Elle l'est au plan économique et réglementaire, car l'adoption d'une définition « légale » au plan international d'un territoire « indemne » d'une maladie peut avoir des répercussions économiques considérables sur le commerce des animaux et des

produits d'origine animale en provenance de ce territoire.

De nombreux auteurs ont tenté pour certaines maladies [Garner *et al.* 1997 ; Jordan, 1997 ; Canon *et al.*, 1998 ; Audigé *et al.*, 2001]) ou d'une manière plus large [Audigé *et al.*, 1999 ; Ziller *et al.*, 1999 ; Martin *et al.*, 2000 ; Sanaa, 2000] de proposer des modalités techniques pour définir un territoire indemne. Toutes ces démarches sont intéressantes, mais il est apparu qu'une réflexion générale sur la notion de territoire indemne était utile pour tenter de proposer des principes généraux applicables à toutes les maladies.

* La version anglaise de ce texte est parue dans Veterinary Research : Proposed criteria to determine whether a territory is free of a given animal disease, Vet. Res., 2001, 32, 545-564.

¹ E.N.V.A., Maladies contagieuses, 7 avenue du Général de Gaulle, 94700 Maisons-Alfort, France

² AFSSA, 23 avenue du Général de Gaulle, 94700 Maisons-Alfort, France

Dans ce texte, nous n'évoquerons que l'approche scientifique de la définition de territoire indemne, laissant la responsabilité des définitions légales aux organismes internationaux qui en ont la charge. Dans une première partie, nous traiterons de principes

généraux et de considérations générales sur ce sujet. Dans une seconde partie, nous aborderons les aspects statistiques à utiliser pour l'application de ces principes.

I – PRINCIPES GENERAUX

1. ABSENCE TOTALE OU PARTIELLE DE LA MALADIE

Avant d'aborder la réflexion sur le (ou les) critère(s) permettant de décider qu'un territoire est indemne d'une maladie, il est intéressant de rappeler les différentes situations correspondant à la présence d'un agent pathogène sur un territoire.

Cet agent pathogène peut être hébergé (selon son spectre de pouvoir pathogène) par l'Homme et/ou par des animaux domestiques et/ou par des animaux sauvages vertébrés, et, selon les cas, se manifester cliniquement ou non.

Par ailleurs, il peut être présent chez les arthropodes ou dans le milieu extérieur.

Un même agent pathogène peut se retrouver en même temps dans une ou plusieurs de ces populations. Logiquement, « un territoire indemne d'un agent pathogène » devrait ne l'héberger dans aucune des populations, et ce réellement. Cette assertion entraîne trois corollaires.

1.1. ABSENCE DANS TOUTES LES « POPULATIONS »

Pour être réellement considéré comme « indemne », un territoire ne devrait héberger l'agent pathogène ni chez les vertébrés, ni chez les arthropodes, ni dans le milieu extérieur. Un territoire dont une population héberge l'agent pathogène n'est pas réellement indemne au sens plein du terme.

Ceci n'empêcherait pas de créer des appellations adaptées strictement à la situation (par exemple, territoire indemne de la maladie M chez les animaux domestiques), mais différentes de celle, générale, de territoire « indemne ».

Ainsi, en matière de rage, la France, le Danemark et des Pays-Bas correspondent à des territoires « indemnes de rage des animaux domestiques » ou, mieux, « indemnes de rage des mammifères terrestres » (c'est-à-dire à l'exception de la rage des chiroptères ou mammifères aériens).

1.2. ABSENCE REELLE DANS LES POPULATIONS

Pour être qualifié d'indemne, un territoire ne devrait connaître aucun foyer de la maladie correspondante, ni cliniquement exprimée, ni latente.

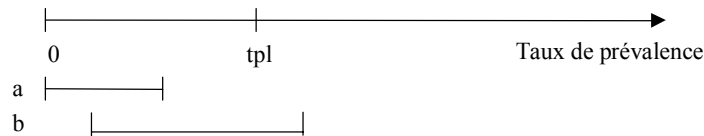
Ce point mérite d'être discuté et précisé. En effet, pour certaines maladies, notamment très contagieuses (par exemple, la fièvre aphteuse), tout le monde accepte l'exigence de l'absence de tout foyer pour mériter le qualificatif d'« indemne ». En revanche, pour des maladies peu contagieuses (leucose bovine enzootique, par exemple), le qualificatif d'indemne est attribué, par exemple par l'OIE (Code zoosanitaire international), dès lors que la prévalence de l'infection des animaux ou des troupeaux se situe au-dessous d'un taux de prévalence faible ou taux de prévalence limite (par exemple, 1% ou 0,2%).

Dans ce domaine, il faut donc clairement distinguer deux « positions » opposées pour attribuer le qualificatif de territoire indemne :

- celle qui consiste à accorder le qualificatif « indemne » malgré la présence d'un faible nombre de foyers (cliniques ou d'infection latente) ou d'un faible taux de prévalence de la maladie M (taux inférieur au taux de prévalence limite déterminé) (Directive 98/46/CE du Conseil du 24 juin 1998 portant modification des annexes de la directive 64/432/CEE relative à des problèmes de police sanitaire en matière d'échanges intercommunautaires d'animaux des espèces bovine et porcine). Dans ce cas, les opérations de dépistage ont comme objectif de vérifier si le taux de prévalence de la maladie dans le territoire est inférieur ou non à ce taux limite (seuil). Le problème statistique posé (cf. section II) est de déterminer la taille de l'échantillon permettant de vérifier si l'intervalle de confiance correspondant au taux de prévalence estimé est bien situé au dessous du seuil (figure 1). La présence de la maladie, à un taux de prévalence inférieur au taux limite, constitue un danger permanent et comporte le risque potentiel, proportionnel au degré de transmissibilité de l'agent pathogène, d'un développement accidentel de la maladie et d'un dépassement du taux seuil ;

FIGURE 1

Détermination de la position de l'intervalle de confiance du taux de prévalence estimé de la maladie, par rapport au taux de prévalence limite (et compatible avec le qualificatif d'indemne)



tpl : taux de prévalence limite
a : intervalle de confiance situé au-dessous de tpl (territoire « indemne »)
b : intervalle de confiance comprenant tpl (territoire non indemne)

- celle qui exige l'absence de tout foyer de la maladie M (ou d'infection). Dans ce cas, le problème est différent : en général, on n'est pas en mesure de dépister la dite maladie chez la totalité de la population réceptive (domestique et sauvage). Il faut donc, le plus souvent, procéder à un dépistage par sondage dont l'objectif (différent du précédent) est de détecter, dans toute la mesure du possible, l'existence de tout foyer d'infection, tout en acceptant les limites techniques d'un tel sondage, conditionnées par des contraintes économiques (coût de l'échantillonnage et du dépistage). Ceci entraîne deux conséquences :
 - la première est que, contrairement au cas précédent, ce n'est pas le taux de prévalence moyen qui est recherché, mais c'est la mise en évidence de tout foyer d'infection. Aussi, pour augmenter la probabilité d'identification d'un tel foyer, s'il existe, le dépistage mérite d'être effectué sur un échantillon « ciblé » (c'est-à-dire un échantillon orienté spécifiquement vers des groupes à risque élevé) plutôt que sur un échantillon aléatoire de la population générale à risque ;
 - la deuxième est que le taux de prévalence « acceptable » (c'est-à-dire le taux de prévalence au dessous duquel on accepte de ne pas identifier la présence de la maladie, cf. les aspects statistiques), correspondant à un sondage aléatoire sur la population générale à risque, n'est retenu que pour des raisons économiques (on ne peut pas tester la population entière), et que toute mise en évidence d'un foyer exclut l'attribution du qualificatif « indemne ».

Le risque de confusion découlant de l'existence de ces deux conceptions différentes pour l'attribution du qualificatif de territoire indemne peut être double.

- Tout d'abord, entre « *taux de prévalence limite* » et « *taux de prévalence acceptable* ». Ces notions sont

complexes, et peuvent ne pas être distinguées clairement (cf. section II). Elles encadrent une zone de taux de prévalence de la maladie pour laquelle au plan d'échantillonnage correspond une probabilité de révéler l'existence de la maladie, par l'obtention d'au moins une réponse positive sur une unité de l'échantillon, allant de 5% (taux de prévalence acceptable, si l'on a choisi un risque d'erreur de 5%) à 95% (taux de prévalence limite, si l'on a choisi un risque d'erreur de 5%) (figure 2).

- Ensuite, en confondant la limite de détectabilité acceptée, pour des raisons économiques, du plan d'échantillonnage, avec une acceptation de la présence avérée de la maladie à un taux de prévalence inférieur au taux de prévalence limite.

Ceci signifie, pratiquement, qu'accepter comme limite de détectabilité d'un plan d'échantillonnage un taux de prévalence de 1% ne signifie pas que l'on doit considérer comme indemne un territoire où le taux de prévalence des troupeaux infectés est de 0,5%.

1.3. NOTION DE DUREE

A cette absence totale et réelle de l'agent pathogène, nécessaire pour l'attribution du qualificatif de territoire indemne, doit être associée la notion de durée pendant laquelle une telle absence est exigée.

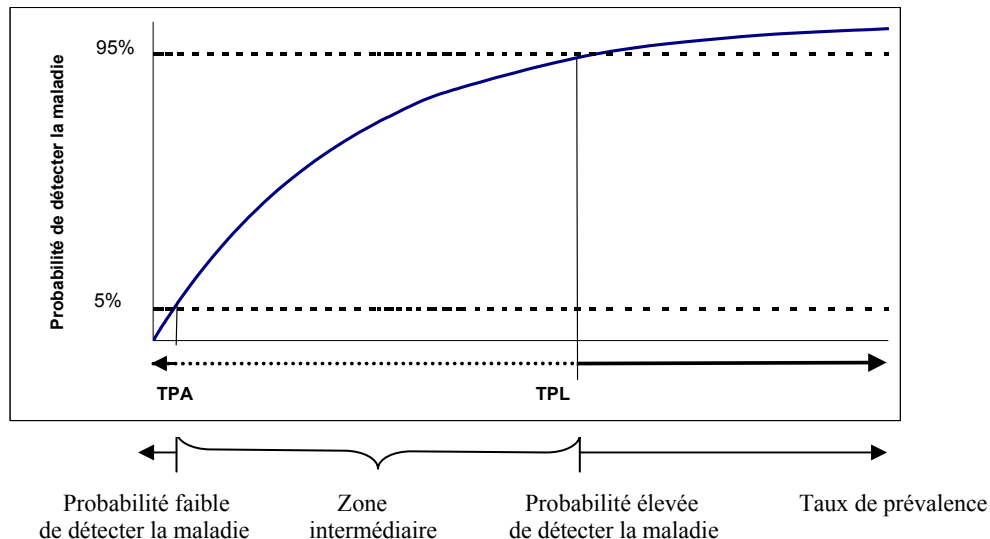
A l'évidence, cette durée, variable en fonction des caractéristiques de la maladie considérée, est conditionnée notamment par la durée d'incubation de la maladie et la fréquence de l'état de porteur sain.

Ainsi, pour une maladie dont la fréquence d'infection inapparente ou latente (portage sain) est faible (voire nulle) et dont l'incubation est courte, il n'est pas nécessaire d'attendre longtemps après la disparition apparente des foyers : ce serait le cas, par exemple, pour la gastro-entérite transmissible du porc.

FIGURE 2

Représentation schématique des notions de taux de prévalence limite (TPL) et de taux de prévalence acceptable (TPA)

Pour une taille d'échantillon donnée, la probabilité de détecter la maladie décroît en fonction du taux de prévalence réelle dans la population.



En revanche, pour une maladie à incubation prolongée et/ou à fort taux de portage sain, la durée exigée après la dernière constatation de la maladie est forcément longue. Il en est ainsi, par exemple, pour la maladie d'Aujeszky, pour l'encéphalopathie spongiforme bovine et pour la tremblante.

1. RECONNAISSANCE DU STATUT « INDEMNÉ »

La situation antérieure d'un territoire qui souhaite voir reconnaître qu'il est indemne d'une maladie est soit celle d'un pays où la maladie n'a jamais été identifiée, soit celle d'un pays où la maladie a été identifiée et combattue.

Nous évoquerons ces deux situations successivement. Mais, auparavant, il convient de traiter de la qualité du système de détection de la présence de la maladie.

2.1. IDENTIFICATION DE LA MALADIE

Elle dépend de l'efficacité des Services vétérinaires et de la qualité de l'épidémiosurveillance de cette maladie. Des systèmes d'évaluation semi-quantitative de l'une et de l'autre ont été proposés [Dufour, 1999 ; Bonjour *et al.*, 1999]. La probabilité d'absence réelle de la maladie sur un territoire est d'autant plus élevée que les scores des deux évaluations correspondantes le sont. Il est souhaitable d'utiliser, d'une façon ou d'une autre, les résultats de ces évaluations dans le processus

d'attribution du qualificatif territoire « indemne ». On pourrait le faire :

- soit en adaptant la durée pendant laquelle des sondages d'épidémiosurveillance doivent être réalisés, avant l'attribution du justificatif « indemne », aux résultats de ces évaluations (durée d'autant plus longue que les scores des évaluations sont faibles) ;
- soit en adaptant le nombre d'unités nécessaire dans ces mêmes sondages, selon le même principe (nombre d'autant plus élevé que les scores des évaluations sont faibles) ;
- soit, bien sûr, en combinant ces deux facteurs.

2.2. TERRITOIRES HISTORIQUEMENT INDEMNES

On peut admettre d'avoir des exigences moindres pour reconnaître le caractère indemne de territoire(s) où la maladie en cause n'a jamais été enregistrée (ou ne l'a pas été depuis deux décennies par exemple), que pour qualifier indemne(s) un (des) territoire(s) où la maladie a sévi et y a été combattue puis, au moins apparemment, maîtrisée.

Il est facile de donner des exemples de telles situations, tout particulièrement pour des maladies qui exigent des conditions écologiques particulières pour leur transmission par vecteurs : ainsi, on peut considérer que les pays du nord de l'Europe sont indemnes de

différentes arboviroses : peste équine, fièvre catarrhale du mouton, fièvre jaune, etc .

Pour toutes les maladies exigeant un vecteur (une espèce ou un petit nombre d'espèces) pour leur transmission, on peut admettre que l'absence du dit vecteur sur le territoire concerné suffit pour la reconnaissance de territoire « historiquement indemne ». Il en est ainsi, par exemple, pour la France, territoire indemne de fièvre jaune (absence d'*Aedes aegypti*). Toutefois, cette catégorie de maladie (à vecteur nécessaire) ne correspond qu'à une faible proportion de maladies.

Pour toutes les autres maladies, la logique est d'accepter un allègement des exigences relatives à la reconnaissance d'un territoire « indemne » par rapport à celles nécessaires pour un territoire antérieurement infecté, en tenant compte des scores d'évaluation des Services vétérinaires et du système d'épidémiosurveillance. Pour reprendre la proposition émise ci-dessus, d'une adaptation, aux résultats des évaluations, au dessus de scores minimaux fixés, cet allègement pourrait être appliqué (proportionnellement aux scores). Au dessous de ces seuils minimaux, il ne le serait pas.

Il n'est sans doute pas nécessaire de définir spécifiquement pour chaque maladie les exigences nécessaires pour la qualification de territoire historiquement indemne. Il est possible de bâtir des catégories, en fonction de critères fondamentaux, et de définir ces exigences pour chaque catégorie (cf. ci-dessous).

2.3. TERRITOIRES OU LA MALADIE A SEVI

Il faut apporter la preuve que la maladie a réellement disparu.

- En préalable, il convient de définir l'appellation visée. S'agit-il bien de l'appellation « territoire indemne de la maladie M », ce qui implique une absence totale de l'agent pathogène, ou plus simplement de « territoire indemne de la maladie M chez les animaux domestiques » (par exemple en cas de réservoir sauvage) ?

- Ensuite, il faut admettre d'éviter la situation confuse qui consiste à qualifier d'indemne un territoire où l'on continue à vacciner contre la maladie « disparue ».

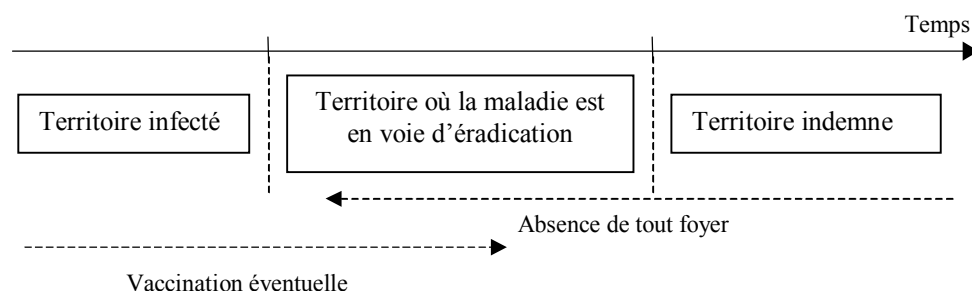
Le terme « territoire indemne » ne devrait, en aucun cas, être utilisé pour un territoire où la vaccination contre la dite maladie continue à être utilisée. On en comprend bien la raison : pour de nombreuses maladies, la vaccination est incompatible avec un dépistage ; et dans les quelques cas où vaccination et dépistage sont compatibles (maladie d'Aujeszky, par exemple) [Toma *et al.*, 2000], l'existence de sujets porteurs bien que vaccinés introduit un risque supplémentaire par rapport à un territoire à prophylaxie exclusivement sanitaire. Bien sûr, ceci n'est pas destiné à dévaluer le recours à la vaccination, tant qu'il est jugé nécessaire pour la maîtrise de la situation sanitaire (la France, à l'instar de bien d'autres pays d'Europe de l'Ouest, a vacciné contre la fièvre aphteuse pendant 10 ans après la survenue du dernier foyer en 1981 [Moutou *et al.*, 1997], mais vise simplement à éviter les confusions. Il est parfaitement concevable d'utiliser le concept de « territoire où la maladie M est en voie d'éradication », placé entre celui de territoire infecté et celui de territoire indemne comme le présente la figure 3, lorsque la vaccination continue à être utilisée, au moins durant un certain temps.

Le qualificatif « territoire où la maladie M est en voie d'éradication » devrait pouvoir être utilisé dès lors que le taux de prévalence de la maladie se trouve situé au dessous d'un taux de prévalence limite, fixé en fonction des caractéristiques de la maladie.

- Enfin, il faut appliquer, pendant le temps nécessaire, le système de détection de la maladie visée, en respectant le niveau de détectabilité fixé pour la catégorie de maladie correspondante (cf. ci-dessous).

Comme pour les territoires historiquement indemnes, il est possible de proposer des exigences adaptées à différentes catégories de maladies.

FIGURE 3
Étapes vers la qualification de territoire « indemne »



2.4. APPARITION DE LA MALADIE EN TERRITOIRE INDEMNÉ

A tout moment, une maladie « disparue » d'un territoire (réellement ou apparemment) peut y réapparaître. Il ne faut pas perdre de vue le fait que le qualificatif d'« indemne » correspond à une situation temporaire, par définition, rétrospective, et qui, si elle a une signification prospective (la probabilité d'apparition de foyers en territoire indemne est plus faible qu'en territoire infecté), n'entraîne pas pour autant de garantie absolue d'absence de la maladie dans le futur.

L'actualité récente a remarquablement illustré cet aspect temporaire, menacé en permanence, du statut de territoire indemne d'une maladie ; parmi les divers exemples que l'on peut citer : l'apparition en 1999 du virus West-Nile en Amérique du nord, historiquement indemne de ce virus, du virus de la fièvre catarrhale ovine en France (Corse) en 2000, pays historiquement indemne de cette maladie, la réapparition de la fièvre aphteuse au Japon en 2000, pays indemne de cette maladie depuis ... 92 ans, en Grande-Bretagne en 2001, pays indemne depuis 1968, etc.

Les mécanismes responsables de cette apparition de la maladie sont divers :

- il peut s'agir d'une résurgence de la maladie par suite de la persistance ignorée de l'agent pathogène dans l'une des populations concernées du territoire ou dans le milieu extérieur ;
- ou bien, il peut s'agir d'une introduction réelle de l'agent pathogène sur le territoire par l'un (ou plusieurs) des nombreux supports possibles : des animaux domestiques ou sauvages importés, des contacts frontaliers entre animaux domestiques, des déplacements d'animaux sauvages, l'importation de denrées ou de produits d'origine animale, etc.

La probabilité d'introduction de la maladie est inversement proportionnelle à l'intensité des mesures de précaution adaptées au « type épidémiologique » de la maladie et à la situation épidémiologique des territoires voisins et/ou des territoires avec lesquels s'effectuent des échanges commerciaux.

La réapparition de la maladie peut conduire à l'une des deux situations suivantes, en fonction de la maladie :

- pour une maladie transmissible classique (bactériose, virose...), ce(s) foyer(s) entraîne(nt) la perte de la qualification du territoire, avec retour à la catégorie « territoire où la maladie est en voie d'éradication », surtout dans la mesure où la traçabilité révélerait des lacunes (insuffisance de la surveillance, perméabilité des frontières, etc.). Dans des cas particuliers pour lesquels l'enquête épidémiologique montrerait de façon univoque l'absence de transmission en dehors du foyer, la qualification « indemne » pourrait n'être que

suspendue pendant le temps nécessaire pour éliminer le foyer, désinfecter et assurer le vide sanitaire avant réintroduction d'animaux, puis restaurée ;

- pour une situation correspondant à un cul-de-sac épidémiologique, la survenue d'un foyer ne devrait pas entraîner la suspension de la qualification « indemne », pour autant que la survenue du ou des cas soit clairement expliquée (par exemple, importation d'une carcasse de cheval ayant entraîné une anadémie de trichinellose).

2.5. MAINTIEN A LONG TERME DU QUALIFICATIF INDEMNÉ

Il est logique d'accepter que les modalités de surveillance d'une même maladie ne soient pas identiques dans un territoire qui vient d'acquérir le qualificatif d'« indemne » et dans un pays qui en bénéficie depuis de nombreuses années.

La différence essentielle entre ces deux situations porte sur le risque de « résurgence ». Dans un territoire indemne depuis peu, on ne peut pas exclure l'hypothèse de la présence méconnue de l'agent pathogène chez certains sujets. Au contraire, dans un pays « indemne » depuis longtemps, seul persiste le risque de réintroduction de l'agent. Dans ce cas, les modalités de la surveillance devraient être strictement adaptées à la nature de ces risques de réintroduction et (indépendamment des mesures prises pour diminuer ces risques) porter sur un échantillon défini en fonction de ces risques et non pas sur un échantillon aléatoire au sein de la totalité de la population réceptive.

Pour les maladies de type épizootique, à taux élevé d'expression clinique, un système d'épidémiovigilance devrait être maintenu de façon permanente, c'est-à-dire avec une capacité « à traiter » toutes les suspicions cliniques éventuelles et à en confirmer ou infirmer l'étiologie en laboratoire spécialisé ; par contre, une surveillance par échantillonnage ne paraît pas indispensable.

Pour les maladies de type enzootique ou conduisant souvent à une infection inapparente, passées les premières années pouvant correspondre à une résurgence de la maladie, la surveillance épidémiologique devrait être maintenue, mais orientée spécifiquement vers les risques de réintroduction de l'agent pathogène. Ceci doit logiquement être réglé par les mesures sanitaires prises à l'importation d'animaux et de produits.

Par ailleurs, on peut évoquer deux principes généraux concernant la relation épidémiosurveillance/mesures préventives :

- le premier principe porte sur le fait que les mesures préventives devraient être d'autant plus importantes que le risque de réintroduction de la maladie,

découlant de résultats d'épidémiosurveillance, est élevé (pays voisin infecté, présence de réservoir sauvage, etc.) ;

- le second est que pour un niveau donné de risque de réintroduction, les mesures d'épidémiosurveillance pourraient être d'autant plus allégées que les mesures préventives sont importantes.

3. LES CATEGORIES DE MALADIES

La définition de quelques catégories de maladies a pour objet de constituer des groupes de maladies dont les principales caractéristiques épidémiologiques et pathologiques sont proches et qui, par conséquent, peuvent être soumises à des exigences semblables pour la vérification de leur absence et l'attribution de l'appellation territoire « indemne ». Il importe de bien choisir les critères de constitution de ces groupes.

- Le premier critère proposé est le type épidémiologique habituel de la maladie, conduisant à distinguer les maladies qui s'expriment le plus souvent sous forme d'épizooties ou plutôt sous forme d'enzootie.

Une difficulté immédiatement rencontrée est l'absence de frontière nette entre épizootie et enzootie, ainsi que la possibilité pour une même maladie de passer parfois d'une catégorie à l'autre. L'un des exemples les plus classiques est celui des encéphalomyélites virales américaines qui sévissent selon l'un ou l'autre type épidémiologique [Acha et Szyfres, 1987]. Cette réserve importante étant admise, dans la plupart des cas, à une maladie

donnée correspond de manière privilégiée l'un des types épidémiologiques (tableaux I et II).

- Le deuxième critère proposé est l'éventail des populations (ou des milieux) pouvant assurer la multiplication et/ou la conservation de l'agent pathogène. En effet, de l'étendue de cet éventail des espèces réceptives (ou de milieux permettant la conservation de l'agent), vont directement dépendre l'amplitude des populations à introduire dans les opérations d'épidémiosurveillance ainsi que celle des mesures préventives.

Indépendamment de l'Homme, qui constitue le plus souvent un cul-de-sac épidémiologique dans les zoonoses, on peut proposer quatre catégories d'espèces ou de milieux à prendre en considération : les animaux domestiques, les animaux sauvages vertébrés, les arthropodes et le milieu ambiant.

Comme pour le critère précédent, on peut rencontrer des difficultés dans cette tentative de classification, dans la mesure où une même maladie peut, en fonction du lieu et du moment, changer de type d'hôte et connaître plusieurs modes de transmission (par exemple, avec ou sans arthropode piqueur, comme la peste porcine africaine qui « utilise », selon les conditions offertes, l'un ou l'autre mode de transmission) [Pérez-Sánchez *et al.*, 1994]. Toutefois, comme pour le critère précédent, dans une très grande majorité des cas, le comportement d'une maladie dans un environnement donné est déterminé de façon préférentielle (cf. tableaux I et II).

TABLEAU I
Maladies de type généralement épizootique

Réservoir tellurique	Animaux sauvages	Arthropodes	
NON	NON	NON	Clavelée Grippe équine Maladie vésiculeuse du porc * Peste des petits ruminants Maladie hémorragique du lapin * Peste bovine *
	OUI	NON	Influenza aviaire Fièvre aphteuse Peste porcine classique Maladie d'Aujeszky Maladie de Newcastle
		OUI	Peste porcine africaine Peste équine Peste à <i>Yersinia pestis</i> Blue tongue Fièvre de la vallée du Rift Encéphalomyélites virales équines Myxomatose Stomatite vésiculeuse contagieuse

* De manière rare ou exceptionnelle, des animaux sauvages peuvent être atteints

TABLEAU II
Maladies de type généralement enzootique

Réservoir tellurique	Animaux sauvages	Arthropodes	
OUI	OUI	NON	Fièvre charbonneuse ^a Mélioïdose
NON	OUI	OUI	Tularémie Peste à <i>Yersinia pestis</i>
		NON	Rage
	NON	NON	Leucose bovine enzootique Péripleumonie contagieuse bovine Tuberculose bovine ^b Tremblante Rhinotrachéite infectieuse bovine Maladie de Teschen Encéphalopathie spongiforme bovine Brucellose bovine ^b Brucellose ovine et caprine Pleuropneumonie contagieuse caprine Dourine Morve

* De manière rare ou exceptionnelle, des animaux sauvages ^b ou des arthropodes ^a peuvent intervenir

Compte tenu des variations rencontrées pour chacun des deux critères proposés, il conviendra de ne pas prendre les groupes ainsi constitués comme des entités rigides, mais plutôt comme des orientations dans la fixation du degré d'exigence pour l'appellation de territoire « indemne ».

4. LES EXIGENCES PAR CATEGORIE DE MALADIE

On peut définir des exigences générales pour obtenir l'appellation de « territoire indemne d'une maladie », applicables quels que soient la maladie, le territoire ou la date, et des exigences spécifiques par catégorie de maladie.

4.1. EXIGENCES GENERALES

Cinq exigences générales peuvent être proposées et sont considérées comme « incontournables » (encadré 1) :

- L'absence de tout foyer de la maladie M, exprimée cliniquement ou sous forme inapparente (portage sain), pour l'ensemble des populations réceptives du territoire. Cette exigence signifie qu'un territoire sur lequel on constate encore des foyers de la maladie ne devrait pas recevoir l'appellation de territoire indemne. Dans ce cas, l'expression « Territoire où la maladie M est en voie d'éradication » est adéquate. Cette exigence signifie aussi qu'un territoire où la maladie a été éliminée chez les animaux domestiques, mais persiste chez les animaux sauvages, ne devrait pas davantage

recevoir l'appellation générale de territoire indemne. Dans ce cas, la précision devrait être apportée grâce à une appellation restrictive du type : « Territoire indemne de la maladie M chez les animaux domestiques ».

- Maladie à déclaration obligatoire. Cette deuxième exigence limite le risque que la maladie, apparue ou réapparue, reste méconnue des autorités sanitaires. Toutes les suspicions doivent être portées à leur connaissance.
- Absence de vaccination contre cette maladie. La troisième exigence a été commentée précédemment. Elle permet de souligner le danger de l'expression (et du concept de) « Territoire indemne de la maladie M, pratiquant la vaccination ».
- Système d'épidémiosurveillance reposant sur des sondages et la capacité à étudier rapidement les suspicions avec l'aide du laboratoire. La quatrième exigence porte sur la capacité du territoire à exercer de manière appropriée une surveillance relative à la maladie concernée. Il peut s'agir, selon les cas, de sondages sur échantillons aléatoires ou sur échantillons ciblés, ou bien de système adapté à la détection d'éventuelles suspicions de la maladie M et à la démonstration, au laboratoire, de leur étiologie différente de l'agent M.
- Mesures préventives lors d'importation de « marchandises » (au sens large, incluant les animaux). Cette dernière exigence, légitime, vise à réduire le risque d'introduction de la maladie dans un territoire indemne.

ENCADRE 1

Exigences générales pour l'attribution de l'appellation « Territoire indemne de la maladie M »

- Absence de tout foyer de la maladie M, exprimée cliniquement ou sous forme inapparente (portage sain), pour l'ensemble des populations réceptives du territoire.
- Maladie à déclaration obligatoire.
- Absence de vaccination contre cette maladie.
- Système d'épidémiosurveillance reposant sur des sondages et la capacité à étudier rapidement les suspicions avec l'aide du laboratoire.
- Mesures préventives lors d'importation de « marchandises » (au sens large, incluant les animaux).

4.2. EXIGENCES PAR CATEGORIE

- **Maladies à réservoir tellurique** : le modèle de cette catégorie est la fièvre charbonneuse [Hugh-Jones M. *et al.*, 2000] (cf. tableau II). Compte tenu des connaissances épidémiologiques disponibles pour cette maladie, il n'est pas possible de proposer une appellation « Territoire indemne de fièvre charbonneuse » pour un territoire où la maladie a été identifiée, à quelque date que ce soit.
- **Maladies transmises par arthropodes** : si l'espèce (ou les espèces) d'arthropode(s) vecteur(s) existe(nt) sur le territoire considéré, la maladie entre dans le cadre général. En revanche, s'il peut être prouvé que l'espèce (ou les espèces) vectrice(s) n'existe(nt) pas sur le territoire, ce dernier peut être considéré comme territoire indemne de la maladie correspondante. L'importation accidentelle d'un sujet infecté (ou infesté) ne devrait pas remettre en question ce statut.
- **Maladies de type épizootique** : par définition, ces maladies ont tendance à apparaître sous forme de nombreux foyers et, pour la plupart d'entre elles, avec une traduction clinique attirant l'attention, du moins chez les animaux domestiques, voire chez les animaux sauvages. Après l'arrêt de toute vaccination contre une maladie de ce type, conduisant à la restauration d'une parfaite réceptivité de toute la population, l'éventuelle persistance de l'agent pathogène dans cette population serait plus facilement décelable que celle de l'agent d'une maladie de type enzootique ou sporadique à haute fréquence d'infection latente. Ceci a comme corollaires : d'une part, que la surveillance peut se limiter à l'étude systématique de toute suspicion clinique, sans forcément recourir à des sondages, et d'autre part, que la période d'attente après constatation du dernier foyer peut être un peu plus réduite (sauf cas particulier) que

pour des maladies enzootiques, sévissant fréquemment sous forme latente.

Le délai raisonnable exigible après la constatation du dernier foyer et l'arrêt de toute vaccination contre la maladie est de l'ordre de 2 à 3 ans.

Ceci correspond à une règle générale d'acquisition initiale du statut de territoire indemne. Divers cas particuliers peuvent se présenter comme celui de la récupération du statut après apparition accidentelle de foyers d'une maladie épizootique. L'exemple de la fièvre aphteuse, conduisant à une politique d'abattage dans les foyers et d'abattage préventif, sans recours à la vaccination, rend légitime, dans ce cas, un délai plus court de récupération du statut de territoire indemne (3 mois).

En cas d'organisation de sondages, l'interprétation des résultats doit tenir compte du risque de trouver des anticorps résiduels post-vaccinaux ou post-infectieux. Ceci dépend à la fois de la date de l'arrêt de la vaccination, de la durée de vie économique de l'espèce animale concernée, de la cinétique des anticorps post-vaccinaux et du pouvoir de détection de la technique utilisée.

Bien sûr, ceci est valable pour les maladies sévissant chez les animaux domestiques, sans réservoir sauvage. Dans le tableau I, ceci s'applique notamment à la clavelée et à la grippe équine.

Pour les épizooties connaissant un réservoir chez les animaux sauvages, une vérification du statut de ces derniers est indispensable avant d'attribuer l'appellation de territoire indemne (exemples : peste porcine classique, maladie d'Aujeszky) [Jridi *et al.*, 1996]. Ceci s'avère forcément plus difficile que l'épidémiosurveillance de la maladie chez les animaux domestiques.

Certaines maladies épizootiques peuvent prendre le type enzootique, notamment en régions tropicales et ne

s'exprimer cliniquement que de manière limitée : peste porcine africaine, peste équine, fièvre catarrhale du mouton, etc. La simple absence de vaccination et d'identification de cas cliniques ne suffit pas pour considérer le territoire comme indemne ; des sondages chez des animaux domestiques et/ou chez des animaux sauvages permettent de révéler la circulation du virus.

- **Maladies de type enzootique :** lorsque ces maladies sévissent chez les animaux sauvages, il peut être difficile d'arriver à attribuer une appellation « territoire indemne de ». En effet, la maladie peut se développer chez certaines espèces sauvages sans révélation chez l'Homme ou chez les animaux domestiques, en particulier lorsque les espèces sauvages impliquées sont des espèces de petite taille comme des rongeurs. Ainsi, les exigences générales sont insuffisantes par exemple pour la peste humaine (due à *Yersinia pestis*). Dans certaines régions, la maladie persiste et se développe sans atteinte de l'Homme ou des animaux domestiques et elle n'est révélée qu'accidentellement, en particulier par un cas humain (dans certains Etats des Etats-Unis par exemple).

Pour les maladies enzootiques s'impose une épidémiosurveillance régulière, active, par sondages soit uniquement sur des espèces domestiques (exemple : leucose bovine enzootique), lorsque les espèces animales sauvages ne sont pas réceptives (ou le sont de manière exceptionnelle), soit à la fois sur les animaux domestiques et les animaux sauvages (exemple : rage) [Aubert, 1999]. Chez les animaux domestiques, les caractéristiques du plan d'échantillonnage doivent être adaptées, à(aux) l'espèce(s) concernée(s) et à la maladie.

Pour le plan d'échantillonnage, deux taux de prévalence limite sont souvent proposés dans la littérature : 1% et 0,2% des cheptels. L'exigence de probabilité de détection de la maladie dans l'échantillon pour de telles prévalences est de 95% ou de 99%. Il faut se rappeler que :

- la maladie peut être détectée même si le taux de prévalence des cheptels infectés est nettement inférieur au taux de prévalence limite retenu ;
- les taux de prévalence fixés peuvent ne pas être détectés avec un risque de 5% ou de 1% ;
- les coûts des sondages limitent le niveau d'exigence ;
- le délai fixé pour attribuer l'appellation « indemne » peut être inversement proportionnel au pourcentage de probabilité de détection (95% ou 99%) retenu ;
- la répétition annuelle de ces sondages avec résultats négatifs tend à renforcer la probabilité d'absence de la maladie ;
- la révélation de foyers (ou l'obtention de résultats positifs avec vérification qu'il ne s'agit pas de réponses faussement positives) repousse d'autant la date d'obtention de l'appellation (ou, s'il s'agit d'un territoire indemne, la remet en cause).

De façon pragmatique, la durée de la période nécessaire d'obtention de résultats négatifs en épidémiosurveillance peut être proposée de l'ordre de **5 ans** en cas de protocole permettant de détecter avec une probabilité de 95% un taux d'infection des cheptels de 1% (avec taux de prévalence intra-cheptel $\geq 5\%$), ou **2 ans** en cas de protocole permettant de détecter avec une probabilité de 99% un taux d'infection des cheptels de 0,2% (avec taux de prévalence intra-cheptel $\geq 5\%$), ou de toute modalité intermédiaire entre ces deux propositions.

- **Maladies sporadiques :** les exigences générales demeurent, mais l'aspect sporadique de l'incidence, souvent associé à une très longue durée d'incubation, rend très difficile l'application du système d'épidémiosurveillance. Il s'agit en particulier de l'encéphalopathie spongiforme bovine qui soulève des difficultés spécifiques pour la définition d'exigences en vue de l'attribution de l'appellation « indemne de ».

II - ASPECTS STATISTIQUES

Comme nous l'avons vu dans la première partie, deux questions essentielles se posent qui nécessitent le recours à l'outil statistique. Dans l'ordre chronologique, ces deux questions sont :

- Dans un territoire dont on sait qu'il est encore infecté, mais dont le taux de prévalence est faible et qui souhaite recevoir la qualification « territoire où la maladie M est en voie d'éradication » :

le taux de prévalence des cheptels infectés est-il ou non inférieur à un taux de prévalence donné ?

Les questions corollaires étant :

quel nombre de cheptels faut-il étudier ?

et comment choisir ces cheptels ?

- Dans un territoire qui bénéficie de l'appellation « territoire où la maladie M est en voie d'éradication », ou d'emblée pour obtenir la

qualification « territoire indemne de la maladie M »:

la maladie existe-t-elle (encore) sur le territoire ?

1. NOTIONS DE BASE

Quelques notions de base sont à rappeler avant d'aborder spécifiquement les réponses aux deux principales questions posées.

1.1. UNITE EPIDEMIOLOGIQUE

L'épidémiosurveillance doit prendre en compte, du moins pour certaines maladies, d'une part, les populations d'animaux domestiques, d'autre part, celles d'animaux sauvages :

- pour les animaux domestiques, dans la plupart des cas, l'unité épidémiologique à privilégier est le cheptel et, donc, l'indicateur épidémiologique sera le taux de prévalence des cheptels infectés ;
- pour les animaux sauvages, la notion de cheptel n'existe généralement pas. L'unité épidémiologique à privilégier est en général l'animal et l'indicateur sera donc, dans ce cas, le taux de prévalence des animaux infectés.

1.2. SENSIBILITE ET SPECIFICITE

Le nombre d'unités nécessaire est habituellement fourni par les tables en considérant la sensibilité et la spécificité des tests de dépistage comme égales à 1, bien qu'il n'existe que très peu d'exams possédant cette propriété.

Lorsque l'unité épidémiologique est l'animal, c'est la sensibilité et la spécificité « individuelles » du test, ou de la combinaison de tests, qu'il faut prendre en compte. Lorsque l'unité épidémiologique n'est pas l'individu mais un groupe d'individus, l'évaluation des valeurs diagnostiques du dépistage sur l'ensemble du territoire impose deux niveaux de raisonnement : un à l'échelle de l'unité épidémiologique, permettant d'établir la sensibilité et la spécificité « cheptel », l'autre à l'échelle du territoire.

A l'échelle du cheptel, l'échantillon peut être partiel ou exhaustif, c'est-à-dire qu'une partie seulement des animaux des troupeaux ou leur totalité peut être soumise au test de dépistage. Dans le cas d'un échantillon partiel, il convient de définir le niveau de prévalence « moyen » intra-troupeau que l'on souhaite identifier avec une probabilité élevée ($p = 95\%$ ou $p = 99\%$). Ceci conduit alors au nombre de sujets par unité épidémiologique à soumettre au test de dépistage,

selon l'effectif de cette unité (tableau III), et définit la sensibilité moyenne à l'échelle du cheptel, égale à la valeur p (car seuls $p = 95\%$ ou $p = 99\%$ des cheptels infectés seront détectés).

Ce raisonnement est compliqué lorsque le test de dépistage ne présente pas des valeurs de sensibilité et de spécificité de 1. Cette question est étudiée dans le domaine vétérinaire depuis quelques années [Martin *et al.*, 1992], et des logiciels sont actuellement disponibles pour permettre d'évaluer les valeurs diagnostiques « cheptel » pour l'ensemble des cas observés [Donald *et al.*, 1994 ; Cameron et Baldock, 1998 a, b]. Si les valeurs de sensibilité et de spécificité cheptel d'un test de dépistage sont difficiles à évaluer, il est possible de retenir quelques résultats systématiques :

- lorsque la spécificité individuelle du test n'est pas parfaite, la spécificité cheptel décroît rapidement en fonction du nombre d'animaux échantillonnés (et la sensibilité cheptel croît, paradoxalement !) : un test de bonne spécificité 0,999 peut entraîner jusqu'à 10% de réponses positives par excès, si on l'applique à des cheptels de 100 animaux. Il y a tout intérêt à recourir à un test de confirmation (individuel ou de cheptel) possédant une excellente spécificité. Ce test de confirmation doit, dans la mesure du possible, être fondé sur des mesures biologiques différentes de celles auxquelles s'adresse le test de dépistage ;
- un test de sensibilité individuelle moyenne pourra présenter une bonne sensibilité cheptel, dès lors que plusieurs animaux sont infectés dans le cheptel ; avec un test de sensibilité individuelle de 0,9, par exemple, la probabilité de détecter un cheptel comprenant trois animaux infectés (si l'on teste l'ensemble des animaux du troupeau) s'élève à 0,999.

Une fois évaluées les valeurs de sensibilité et de spécificité « cheptel », ces valeurs doivent être prises en compte pour évaluer le nombre de cheptels à échantillonner dans le territoire.

En pratique, pour la plupart des maladies, il est raisonnable d'admettre qu'une procédure permet d'atteindre une spécificité parfaite à l'échelle de l'unité épidémiologique: une combinaison d'épreuves de confirmation cliniques, épidémiologiques, sérologiques, histologiques et/ou bactériologiques permet en pratique au décideur de déclarer infectée une unité épidémiologique seulement sur la base d'une réelle infection. La sensibilité de cette procédure, à l'échelle de l'unité épidémiologique, devra en revanche être estimée au mieux. Le nombre d'unités épidémiologiques à introduire dans l'échantillon, donné par les tables, pour une sensibilité du test de 1, sera alors à moduler selon cette sensibilité.

TABLEAU III

Nombre de sujets nécessaire pour détecter une maladie avec une probabilité de 95% (A) ou de 99% (B) en fonction de la taille de la population et du niveau de prévalence à détecter, dans l'hypothèse d'une sensibilité et d'une spécificité du test de valeur 1.

Dans ce cas, la « sensibilité cheptel » n'est que de 95% (A) ou 99% (B).

A												
Taille de la population	Taux de prévalence à détecter (%)											
	1	2	5	8	10	15	20	25	30	40	50	
10	10	10	10	10	10	9	8	7	6	5	4	
20	20	20	19	17	16	13	10	9	7	6	5	
50	50	48	35	26	22	16	12	10	8	6	5	
100	95	78	45	31	25	17	13	10	9	6	5	
200	155	105	51	33	27	18	14	11	9	6	5	
300	189	117	54	34	28	18	14	11	9	6	5	
400	211	124	55	35	28	19	14	11	9	6	5	
500	225	129	56	35	28	19	14	11	9	6	5	
600	235	132	56	35	28	19	14	11	9	6	5	
700	243	134	57	36	28	19	14	11	9	6	5	
800	249	136	57	36	28	19	14	11	9	6	5	
900	254	137	57	36	29	19	14	11	9	6	5	
1 000	258	138	57	36	29	19	14	11	9	6	5	
2 000	277	143	58	36	29	19	14	11	9	6	5	
3 000	284	145	58	36	29	19	14	11	9	6	5	
4 000	288	146	58	36	29	19	14	11	9	6	5	
5 000	290	147	59	36	29	19	14	11	9	6	5	
« Infinie »	299	149	59	36	29	19	14	11	9	6	5	

B												
Taille de la population	Taux de prévalence à détecter (%)											
	1	2	5	8	10	15	20	25	30	40	50	
10	10	10	10	10	10	9	8	8	6	5		
20	20	20	20	19	18	15	13	11	10	8	6	
50	50	50	42	34	29	22	17	14	12	9	7	
100	99	90	59	43	36	25	19	15	13	9	7	
200	180	136	73	49	40	27	20	16	13	9	7	
300	235	160	78	51	41	28	20	16	13	10	7	
400	273	174	81	52	42	28	21	16	13	10	7	
500	300	183	83	53	42	28	21	16	13	10	7	
600	321	190	84	53	43	28	21	16	13	10	7	
700	336	195	85	54	43	28	21	16	13	10	7	
800	349	199	85	54	43	28	21	16	13	10	7	
900	359	202	86	54	43	28	21	16	13	10	7	
1 000	368	204	86	54	43	28	21	16	13	10	7	
2 000	410	216	88	55	44	29	21	17	14	10	7	
3 000	425	220	89	55	44	29	21	17	14	10	7	
4 000	433	222	89	55	44	29	21	17	14	10	7	
5 000	438	223	89	55	44	29	21	17	14	10	7	
« Infinie »	459	228	90	56	44	29	21	17	14	10	7	

Une approximation pratique consiste à utiliser le concept de prévalence apparente. Ainsi, si l'on désire mettre en évidence une prévalence réelle $PR = 0,01$ avec un test de sensibilité $Se = 0,9$ et de spécificité $Sp = 1$, il faudra mettre en œuvre une procédure permettant de détecter une prévalence apparente $PA = PR \times Se = 0,01 \times 0,9$ soit 0,9%. Dans la suite de cet article, on emploiera le terme « prévalence réelle ». Le lecteur devra l'interpréter comme « prévalence réelle » ou « prévalence apparente » selon sa propre situation.

1.3. PRECISION DES VALEURS PROPOSEES

Les valeurs diagnostiques d'une épreuve et, *a fortiori*, d'une série d'épreuves ne peuvent jamais être estimées parfaitement. De plus, ces valeurs, à l'échelle du cheptel, sont variables selon le contexte épidémiologique local et, donc, selon le temps ! Cette remarque permettra d'illustrer le fait que les valeurs présentées dans les tableaux ci-dessous ne doivent pas être utilisées de façon trop rigoureuse ou mathématique : elles ne donnent qu'un ordre de grandeur de la taille de l'échantillon nécessaire à l'obtention d'un certain niveau de précision.

Ces notions étant rappelées, il convient d'aborder la façon de répondre successivement aux deux questions.

2. NIVEAU DU TAUX DE PREVALENCE (Territoire où la maladie est en voie d'éradication)

Le taux de prévalence des cheptels infectés (animaux domestiques) du territoire est-il inférieur ou non au taux de prévalence limite défini ? Pour répondre à cette question, il faut :

- définir le taux de prévalence limite ;
- déterminer le nombre de cheptels à étudier ;
- décider des modalités de choix de ces cheptels ;
- déterminer le nombre d'animaux à étudier dans chaque cheptel.

2.1. DEFINITION DU TAUX DE PREVALENCE LIMITE

Cette définition est arbitraire, même si elle correspond à une certaine logique. Divers paramètres doivent être pris en compte : les caractéristiques épidémiologiques de la maladie (contagiosité), ses conséquences économiques, sanitaires et sociales.

2.2. NOMBRE DE CHEPTELS A ETUDIER

Soit N le nombre total de cheptels dans la population du territoire, n le nombre de cheptels de l'échantillon et

k le nombre de cheptels à réponse positive. Le nombre k va permettre de calculer la borne supérieure* de l'intervalle de confiance unilatéral, au sein duquel on a 95% ou 99% de probabilité que soit situé le taux de prévalence réel des cheptels infectés.

Si la borne supérieure de l'intervalle de confiance est inférieure au taux de prévalence limite fixé, on a au moins 95% (ou 99%) de probabilité pour que le taux de prévalence réel de la maladie dans la population soit inférieur au taux limite fixé (et que le territoire ait droit à l'appellation de « territoire où la maladie est en voie d'éradication »).

Les tableaux IV et V donnent l'intervalle de confiance unilatéral en fonction de la taille de l'échantillon et du nombre d'unités à réponse positive. La prise en compte des fluctuations d'échantillonnage permet de dire que l'on a une probabilité de 95% (ou de 99%) que le taux réel de prévalence de la maladie dans la population soit inférieur à la borne supérieure de l'intervalle.

Si l'intervalle de confiance ne contient pas le taux de prévalence limite, on considère que le taux de prévalence des cheptels infectés sur le territoire est en dessous du taux de prévalence limite. Si l'intervalle de confiance contient le taux de prévalence limite, on ne peut pas affirmer que le taux de prévalence des cheptels infectés sur le territoire est inférieur au taux de prévalence limite.

Exemple : si le taux de prévalence limite est fixé à 2% et que l'on cherche à avoir 99% de probabilité d'être au dessous de cette limite, on constate qu'il ne faut pas obtenir de réponse positive parmi au moins 250 unités pour pouvoir décider que la prévalence est inférieure à la prévalence limite. Si l'on a un échantillon de 500, on considérera que la prévalence est inférieure à la limite (2%) si l'on a moins de 4 unités à réponse positive dans l'échantillon.

Plus la taille de l'échantillon est faible, plus le risque de conclure à tort est élevé, qu'il s'agisse d'erreurs par excès (probabilité de conclure que le territoire n'est pas « indemne » alors qu'il l'est), ou d'erreurs par défaut (probabilité de conclure que le territoire est « indemne » alors qu'il ne l'est pas).

Ainsi, pour un territoire dont le taux de prévalence est réellement inférieur au taux de prévalence limite, plus la taille de l'échantillon sera faible, plus le risque de ne

pas conclure que le territoire est « indemne » est élevé. Ce risque d'obtenir une borne de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% supérieure au taux de prévalence limite fixé à 1% des cheptels alors que le taux de prévalence réel dans le territoire est inférieur à 1% est indiqué sur le tableau VI. Le même type de tableau peut être construit pour d'autres taux de prévalence limite (0,5%, 0,2%, etc.).

2.3. MODALITES DU CHOIX DES CHEPTELS

Dans toute la mesure du possible, ces cheptels doivent être tirés au sort au sein de la population du territoire.

2.4. DETERMINER LE NOMBRE D'ANIMAUX A ETUDIER DANS CHAQUE CHEPTEL

Il est nécessaire d'établir un taux de prévalence limite que l'on veut pouvoir détecter dans $p = 95\%$ ou $p = 99\%$ des cas, puis de calculer le nombre d'animaux à étudier dans chaque cheptel (tableau III). Si les valeurs diagnostiques des tests ne sont pas parfaites, l'utilisation de logiciels dédiés s'avère alors nécessaire (logiciel FreeCalc, par exemple [Cameron et Baldock 1998a, b]). On notera que la sensibilité moyenne à l'échelle du cheptel sera alors égale à p .

3. ABSENCE DE LA MALADIE (Territoire indemne)

La nature de la question posée est différente. Il ne s'agit plus d'apprécier le niveau de prévalence (et donc de le quantifier), mais d'adopter une approche uniquement qualitative, de présence ou d'absence de la maladie, tout en ne contrôlant pas tous les cheptels du territoire. On a donc intérêt à mettre en œuvre des modalités révélant avec le plus d'efficacité tout foyer pouvant exister (cliniquement exprimé ou d'infection latente), plutôt que donnant une idée du taux moyen de cheptels infectés.

L'approche est différente selon que l'on peut déterminer ou non des sous-populations à risque, c'est-à-dire des groupes de sujets ou de troupeaux chez lesquels la probabilité d'exposition, et donc d'infection, est plus élevée.

TABLEAU IV

* En pratique, les conditions permettant le calcul « classique » de l'intervalle de confiance d'un pourcentage par l'approximation de la loi binomiale par la loi normale ne sont pas souvent remplies. La borne supérieure de l'intervalle de confiance **unilatéral** à $(1-\alpha)\%$ peut en revanche toujours être calculée (même si $k = 0$) selon l'approximation ci-dessous (Wypij 1998) :

$$k + 1 + \frac{(k+1)}{F_{1-\alpha}[2(k+1), 2(n-k)]}$$

où $F_{1-\alpha}[2(k+1), 2(n-k)]$ est le $(1-\alpha)^{\text{ième}}$ percentile d'une distribution F de degré de liberté $(2(k+1), 2(n-k))$. Cette formule peut s'écrire en Excell® := (k+1)/(k+1+(n-k)/INVERSE.LOI.F(1-α;2*(k+1);2*(n-k)))Excel® : « = (k+1)/(k+1+(n-k)/INVERSE.LOI.F(□; 2*(k+1); 2*(n-k))) ».

200	1,49%	2,35%	3,11%	3,83%	4,52%	5,18%	5,83%	6,47%	7,10%	7,72%	8,33%
250	1,19%	1,88%	2,50%	3,07%	3,62%	4,16%	4,68%	5,19%	5,70%	6,20%	6,69%
300	0,99%	1,57%	2,08%	2,56%	3,03%	3,47%	3,91%	4,34%	4,76%	5,18%	5,59%
400	0,75%	1,18%	1,57%	1,93%	2,27%	2,61%	2,94%	3,26%	3,58%	3,89%	4,20%
500	0,60%	0,95%	1,25%	1,54%	1,82%	2,09%	2,35%	2,61%	2,87%	3,12%	3,37%
1000	0,30%	0,47%	0,63%	0,77%	0,91%	1,05%	1,18%	1,31%	1,44%	1,57%	1,69%
1500	0,20%	0,32%	0,42%	0,52%	0,61%	0,70%	0,79%	0,87%	0,96%	1,04%	1,13%
2000	0,15%	0,24%	0,31%	0,39%	0,46%	0,52%	0,59%	0,66%	0,72%	0,78%	0,85%
2500	0,12%	0,19%	0,25%	0,31%	0,37%	0,42%	0,47%	0,53%	0,58%	0,63%	0,68%
5000	0,06%	0,09%	0,13%	0,15%	0,18%	0,21%	0,24%	0,26%	0,29%	0,31%	0,34%

TABLEAU V

**Table fournissant l'intervalle de confiance unilatéral à 99% en fonction de la taille de l'échantillon
et du nombre d'unités à réponse positive au sein de l'échantillon**

Le pourcentage indiqué à chaque intersection correspond à la borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral.

Taille de l'échantillon	Nombre d'unités à réponse positive										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
50	8,80%	12,55%	15,77%	18,72%	21,50%	24,16%	26,71%	29,20%	31,61%	33,97%	36,28%
100	4,50%	6,45%	8,14%	9,70%	11,17%	12,59%	13,96%	15,29%	16,59%	17,87%	19,13%
150	3,02%	4,34%	5,49%	6,54%	7,54%	8,51%	9,44%	10,35%	11,24%	12,12%	12,98%
200	2,28%	3,27%	4,14%	4,93%	5,69%	6,42%	7,13%	7,82%	8,50%	9,16%	9,82%
250	1,83%	2,63%	3,32%	3,96%	4,57%	5,16%	5,73%	6,29%	6,83%	7,37%	7,90%
300	1,52%	2,19%	2,77%	3,31%	3,82%	4,31%	4,79%	5,25%	5,71%	6,16%	6,60%
400	1,14%	1,65%	2,08%	2,49%	2,87%	3,24%	3,60%	3,96%	4,30%	4,64%	4,97%
500	0,92%	1,32%	1,67%	1,99%	2,30%	2,60%	2,89%	3,17%	3,45%	3,72%	3,99%
1000	0,46%	0,66%	0,84%	1,00%	1,16%	1,31%	1,45%	1,59%	1,73%	1,87%	2,00%
1500	0,31%	0,44%	0,56%	0,67%	0,77%	0,87%	0,97%	1,06%	1,16%	1,25%	1,34%
2000	0,23%	0,33%	0,42%	0,50%	0,58%	0,65%	0,73%	0,80%	0,87%	0,94%	1,00%
2500	0,18%	0,27%	0,34%	0,40%	0,46%	0,52%	0,58%	0,64%	0,69%	0,75%	0,80%
5000	0,09%	0,13%	0,17%	0,20%	0,23%	0,26%	0,29%	0,32%	0,35%	0,38%	0,40%

TABLEAU VI

Probabilité de ne pas conclure que le taux de prévalence de cheptels infectés est inférieur à 1%, en fonction de la prévalence réelle d'infection des cheptels du territoire et de la taille de l'échantillon

La population est considérée comme infinie (taux de sondage < 10%). *n* représente le nombre maximal de résultats positifs obtenus dans l'échantillon permettant de considérer que le taux de prévalence des cheptels infectés est inférieur à 1%.

Chaque case indique la probabilité d'obtenir un résultat supérieur à *n* et par conséquent de ne pas pouvoir conclure que la prévalence des cheptels infectés sur le territoire est inférieure à 1%.

Taille de l'échantillon	n	Prévalence réelle dans le territoire										
		0,01%	0,05%	0,1%	0,2%	0,3%	0,4%	0,5%	0,6%	0,7%	0,8%	0,9%
moins de 300	*	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
300	0	3,0%	13,9%	25,9%	45,2%	59,4%	70,0%	77,8%	83,6%	87,8%	91,0%	93,4%
500	1	0,1%	2,7%	9,0%	26,4%	44,2%	59,5%	71,3%	80,2%	86,5%	90,9%	94,0%
700	2	0,0%	0,5%	3,4%	16,6%	35,0%	53,1%	68,0%	79,1%	86,8%	91,8%	95,1%
800	3	0,0%	0,1%	0,9%	7,9%	22,1%	39,8%	56,7%	70,7%	81,0%	88,2%	92,9%
1 000	4	0,0%	0,0%	0,4%	5,3%	18,4%	37,1%	56,0%	71,6%	82,8%	90,1%	94,6%
1 250	6	0,0%	0,0%	0,0%	1,4%	8,6%	23,8%	43,4%	62,2%	77,0%	87,1%	93,2%
1 500	8	0,0%	0,0%	0,0%	0,4%	4,0%	15,2%	33,8%	54,5%	72,1%	84,6%	92,2%
2 000	12	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	6,3%	20,8%	42,4%	64,2%	80,8%	90,9%
2 500	16	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%	2,7%	13,0%	33,6%	58,0%	78,0%	90,3%
5 000	38	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,6%	6,4%	27,0%	58,4%	83,5%

* Avec un échantillon de moins de 300 unités, l'intervalle de confiance unilatéral à 95% dépasse la prévalence limite de 1% même si aucun résultat positif n'est obtenu.

3.1. EXISTENCE DE SOUS-POPULATION A RISQUE

Dans ce cas, on augmente la probabilité de détection de la maladie en utilisant un échantillon ciblé, c'est-à-dire ne portant que sur la sous-population à risque. Au sein de cette sous-population, l'échantillon peut être plus ou moins large. Bien sûr, la probabilité de détecter la maladie augmente avec la taille de l'échantillon ciblé. Si l'échantillon ciblé ne porte que sur une partie de la sous-population à risque, il peut être choisi, soit de façon aléatoire au sein de cette sous-population, soit en fonction d'un gradient de risque (par exemple, tous les animaux les plus âgés pour les maladies à infection pérenne).

3.2. ABSENCE DE SOUS-POPULATION A RISQUE

L'échantillon sera tiré au sort. Il faut préciser le principe du plan d'échantillonnage et l'interprétation du résultat obtenu.

Par rapport au résultat qualitatif obtenu : « présence ou absence d'au moins une réponse positive sur une unité de l'échantillon », il existe une relation entre plusieurs éléments :

- le taux de prévalence réelle dans la population ;
- le taux de prévalence que l'on souhaite pouvoir détecter ;
- la taille de l'échantillon ;

- le risque accepté d'obtenir un résultat erroné par défaut (faux négatifs) : souvent 5% ou 1% ;
- la probabilité d'obtenir une réponse positive (c'est-à-dire une unité infectée dans l'échantillon).

L'un de ces éléments n'est pas maîtrisable (car inconnu) : le taux de prévalence réelle.

Il est possible de décider du taux de prévalence limite (par exemple 0,2%), c'est-à-dire du taux de prévalence que l'on souhaite détecter de façon presque systématique, ainsi que du risque d'obtenir un résultat erroné par défaut (par exemple, 5% ou 1%). Ceci détermine la taille de l'échantillon.

L'écart entre le taux de prévalence réelle et le taux de prévalence limite fixé va déterminer pour cette taille d'échantillon la probabilité d'obtenir une réponse positive : plus le taux de prévalence réelle est proche, mais inférieur (ou *a fortiori* supérieur) au taux de prévalence limite, plus la probabilité d'obtenir une réponse positive dans l'échantillon est élevée.

A l'inverse, plus le taux de prévalence réelle est inférieur au taux de prévalence limite, plus la probabilité d'obtenir une réponse positive va être faible. Cependant, bien que faible, cette probabilité n'est pas nulle. Ceci signifie que l'on a une certaine probabilité non négligeable, estimable, de mettre en évidence (par un résultat positif) un taux de prévalence nettement inférieur au taux de prévalence limite défini.

Ainsi, lorsque la taille de l'échantillon a été définie avec un risque de 5% de réponse faussement négative,

l'éventail de probabilité d'obtenir une réponse positive (et donc de repérer la maladie) varie de 95% pour un taux de prévalence réelle égal au taux de prévalence limite, à 5% pour un taux de prévalence réelle environ 58 fois plus faible que le taux de prévalence limite.

Pour un risque de 1%, la zone de taux de prévalence au sein de laquelle la probabilité de révélation de la maladie varie de 95% à 5% est encore plus grande

puisqu'elle va du taux de prévalence limite à un taux de prévalence 450 fois plus faible.

Le tableau VII fournit des exemples de tailles d'échantillon nécessaire pour détecter une maladie avec une probabilité de 95% ou de 99% de succès si le taux de prévalence réelle est égal au taux de prévalence limite fixé.

TABLEAU VII
Taille des échantillons permettant la détection d'une maladie dans une population infinie
(taux de sondage < 10%) en fonction du taux de prévalence limite
et pour un risque d'erreur de 5% et de 1%

Taux de prévalence limite	Risque	
	1%	5%
0.001%	460 515	299 572
0.01%	46 050	29 956
0.05%	9 209	5 990
0.1%	4 603	2 995
0.2%	2 301	1 497
0.4%	1 149	748
0.5%	919	598
1%	459	299
2%	228	149
3%	152	99
4%	113	74
5%	90	59
6%	75	49
7%	64	42
8%	56	36
9%	49	32
10%	44	29
20%	21	14
30%	13	9
40%	10	6
50%	7	5

Il ne faut pas perdre de vue que les tailles des échantillons ainsi fixées (avec probabilité de 95% ou de 99%) permettent de détecter la présence de la maladie avec une probabilité non négligeable pour les prévalences nettement inférieures à celle choisie.

A l'issue du plan d'échantillonnage, le résultat obtenu peut être :

- **absence de réponse positive dans l'échantillon** : ceci signifie que la maladie est, soit absente du territoire, soit présente à un taux de prévalence inférieur au taux de prévalence limite fixé (avec un risque d'erreur de 5% ou de 1%) ;
- **réponse(s) positive(s) dans l'échantillon** : ceci confirme la présence de la maladie sur le territoire (sous réserve d'une bonne spécificité du test utilisé ou après confirmation par une méthode adéquate) et

n'autorise pas l'utilisation de l'appellation « territoire indemne ».

Il convient d'apprécier si la situation correspond à celle d'un « territoire où la maladie est en voie d'éradication ». Dans ce cas, il faut vérifier que le taux de prévalence de la maladie est situé au dessous d'un taux de prévalence limite fixé en fonction de la maladie. Si le taux estimé est inférieur à ce taux de prévalence limite, la qualification retenue doit être « territoire où la maladie est en voie d'éradication ». Si le taux estimé est supérieur à ce taux de prévalence limite, le territoire doit être considéré comme infecté.

3.3. PRISE EN COMPTE STATISTIQUE DES DONNEES PASSEES

Si le même plan d'échantillonnage est mis en œuvre périodiquement, l'obtention répétée de résultats

négatifs est en faveur d'une absence de la maladie, ou, si elle est présente, d'un très faible taux de prévalence par rapport au taux de prévalence limite fixé.

Cependant, il ne serait pas correct de faire un simple cumul des données obtenues lors de différents plans d'échantillonnages successifs. En effet, ce raisonnement suppose implicitement que la situation de la maladie dans le territoire est strictement stable d'une période à l'autre.

En fait, si deux échantillonnages sont réalisés deux années successives, la valeur diagnostique exacte du second échantillonnage se situe entre le cumul des données des deux années (sous l'hypothèse d'une situation épidémiologique totalement stable d'une année à l'autre), et l'absence totale de prise en compte des résultats de la première année (sous l'hypothèse d'une situation épidémiologique totalement instable d'une année à l'autre). Le statisticien ne peut pas donner de valeur exacte car celle-ci dépend de nombreux facteurs.

Une alternative, plus générale, consiste à évaluer la probabilité d'infection d'un territoire en combinant, par

l'utilisation du théorème de Bayes, une probabilité *a priori* d'infection du territoire établie **avant** la mise en place du protocole, et les résultats de ce protocole. La distribution de la probabilité *a priori* d'infection devra prendre en compte un grand nombre de facteurs plus ou moins mesurables, et plus ou moins faciles à combiner : les résultats des tests passés, les performances des services vétérinaires, la nature et les contrôles de tous les intrants, ... Toute la difficulté de cette démarche très intéressante consiste à définir cette probabilité (ou cette densité de probabilité), de façon la moins subjective possible.

Seule une étude spécifique, maladie par maladie et territoire par territoire, permettrait d'envisager une certaine prise en compte des données passées pour évaluer la certitude dans la déclaration de territoire indemne. Des études récentes ont permis de proposer des bases intéressantes de réflexion sur ce thème [Audigé *et al.*, 1999 ; Audigé *et al.*, 2000 ; Schlosser et Ebel, 2001] . Une procédure standardisée au plan international devrait être envisagée.

III - CONCLUSION

L'épidémiosurveillance des maladies animales et sa résultante, la qualification « indemne » de maladie d'un territoire, revêtent une importance grandissante. Le problème doit être abordé globalement, en commençant par la définition de principes généraux, conduisant à des exigences générales, puis en regroupant les maladies par catégories en fonction de critères épidémiologiques et cliniques, et en modulant ou précisant ces exigences générales par catégorie de maladies.

Il est souhaitable de n'utiliser que des appellations correspondant exactement à la situation sanitaire réelle

ou supposée telle, et ne prêtant pas à confusion. En particulier, le terme de « territoire indemne » ne devrait pas être utilisé pour des territoires où subsistent des foyers d'infection ou d'infestation. Dans ces cas là, des appellations appropriées, du type « territoire où la maladie M est en voie d'éradication » ou « territoire indemne de la maladie M chez les animaux domestiques » sont préférables.

L'outil statistique est précieux pour aider à la définition des plans d'échantillonnage permettant d'assurer l'épidémiosurveillance au niveau requis.

IV -BIBLIOGRAPHIE

Acha P.N. and Szyfres B. ~ Zoonoses and Communicable Diseases to Man and Animals. Second Edition Office international des épizooties, 1987, 1064 p.

Aubert M.F.A. ~ Costs and benefits of rabies control in wildlife in France. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1999, **18**(2), 533-543.

Audigé L., Doherr M.G. and Salman M. ~ A quantitative assessment of the validity of animal-health surveys using stochastic modelling. *Prev. Vet. Med.*, 1999, **38**, (1999) 259-276.

Audigé L., Doherr M.G., Hauser R. and Salman M.D. ~ Stochastic modelling as a tool for planning animal-health surveys and interpreting screening-test results. *Prev. Vet. Med.*, 2001, **49**, 1-17.

Bonjour P, Angot J.L., Dufour B., Sanaa M. et Toma B. ~ Une méthode quantitative d'évaluation des Services vétérinaires dans le cadre de l'analyse de risque à l'importation d'animaux vivants. *Epidémiol. et santé anim.*, 1999, **36**, 39-63.

- Cameron A.R. and Baldock F.C. ~ A new probability formula for surveys to substantiate freedom from disease. *Prev. Vet. Med.*, 1998a, **34** : 1-17.
- Cameron A.R. and Baldock F.C. ~ Two-stage sampling in surveys to substantiate freedom from disease. *Prev. Vet. Med.*, 1998b, **34** : 19-30.
- Canon N.R., Audigé L., Denac H., Hofmann M. and Griot C. ~ Evidence of freedom from porcine reproductive and respiratory syndrome virus infected in Switzerland. *Veterinary record*, 1998, **142**, 142-143.
- Code zoosanitaire international, mammifères, oiseaux et abeilles. Office international des épizooties, Paris, 9ème édition, 2000, 484 p.
- Donald W.D., Gardner I.A. and Wiggins A.D. ~ Cut-off points for aggregate herd testing in the presence of disease clustering and correlation of test errors. *Prev. Vet. Med.*, 1994, **19**: 167-187.
- Dufour B. ~ Méthode d'évaluation technico-économique de la qualité du fonctionnement des réseaux de surveillance épidémiologique des maladies infectieuses animales en vue de leur amélioration. *Epidémiol. et santé anim.*, 1999, **35**, 11-20.
- Garner M. G., Gleeson L.J., Holyoake P.K., Canon R.M. and Doughty W.J. ~ A national serological survey to verify Australia's freedom from porcine reproductive and respiratory syndrome. *Aust. Vet. J.*, 1997, **75** (8) : 596-600.
- Hugh-Jones M., Keim P., Smith K and Coker P. ~ Chromosomal genetic markers of *Bacillus anthracis* and related epidemiology. Proceedings of IX ISVEE, Breckenridge, Colorado, 2000, August 6-11, 508-510.
- Jridi M., Bouzghaia H. et Toma B. ~ Maladie d'Aujeszky chez le sanglier en Tunisie. *Epidémiol. et santé anim.*, 1996, **30**, 99-105.
- Jordan D. ~ Aggregate testing for the evaluation of Johnes's diseases herd status. *Aust Vet. J.*, 1997, **73** : 16-19.
- Martin P.A.J., Hawkins C.D. and Higgs A.R.B. ~ Risk analysis support disease freedom in western Australia. Proceedings of IX ISVEE, Breckenridge, Colorado, 2000, August 6-11, 664-665.
- Moutou F., Dufour B. and Savey M. ~ Evaluation of the French foot-and-mouth-disease epidemiology network. Proceedings VIII ISVEE. *Epidémiol. et santé anim.*, 1997, **31-32**, 07.08.1.
- Pérez-Sánchez R., Astigarraga A., Olega-Pérez A and Encinas-Grandes A. ~ Relationships between the persistence of African swine fever and the distribution of *Ornithodoros erraticus* in the province of Salamanca, Spain. *The Veterinary Record*, 1994, **135**, 207-209.
- Sanaa M. ~ Use of detectable prevalence and acceptable prevalence concepts to declare a region or a country as "disease-free". Proceedings of IX ISVEE, Breckenridge, Colorado, 2000, August 6-11, 654-656.
- Schlosser W. and Ebel E. ~ Use of Markov-chain Monte Carlo model to evaluate the time value of historical testing information in animal populations. *Prev. Vet. Med.*, 2001, **48**, 167-175.
- Toma B., Vannier Ph. and Eloit M. ~ Aujeszky's disease in Manual of Standards for Diagnostic Test and Vaccines, Office international des épizooties, 2000, 4ème ed., 958 p.
- Toma B., Dufour B., Sanaa M., Bénét J.J., Moutou F., Louza A. and Ellis P. ~ Applied veterinary epidemiology and the control of disease in populations. AEEMA ed., Paris, 1999, 576 p.
- Wipij D. ~ Binomial distribution. In Armitage, P., Colton, T. Encyclopedia of biostatistics. Wiley & sons, Chichester, 1998, pp 359-363.
- Ziller M., Schhorst T., Teuffert J. and Schluter H. ~ Sample strategies to substantiate freedom from disease : a theoretical approach, in : Proc. of the Soc. for Vet. Epid. and Prev. Med., edited by Goodall E. A. and Thrusfield M.V., 24-26 March 1999, Bristol UK, , 44-52.



REMERCIEMENTS

Nous exprimons nos très vifs remerciements à Moez Sanaa qui a participé à la réflexion sur la version initiale de ce texte et à Thierry Chillaud qui a lu le projet de texte et nous a fait bénéficier de ses commentaires.