

EVALUATION DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE POUR LA BRUCELLOSE ET LA LEUCOSE BOVINE ENZOOTIQUE EN BELGIQUE *

Sarah Welby¹, Carine Letellier², David Fretin², Jozef Hooyberghs³,
Luc Vanholme³, Jacques Godfroid⁴ et Yves Van der Stede¹

RESUME

La Belgique est officiellement indemne depuis 2003 pour la brucellose et 1999 pour la leucose bovine enzootique. Selon la législation européenne [Directive du conseil 64/432/CEE], une réévaluation du protocole d'échantillonnage en fréquence et en nombre est autorisée. La présente étude a été réalisée afin de déterminer un protocole d'échantillonnage permettant une optimisation de l'allocation des ressources et une sensibilité accrue de détection. La méthode d'arbres à scénarios développée par Martin *et al.* [2007] a été utilisée.

Cette étude a permis d'illustrer l'efficacité de ces modèles en tant qu'outils épidémiologiques pour correspondre aux standards internationaux, qui exigent des Etats Membres d'appliquer des systèmes de surveillance fondés sur le risque et garantissant un niveau de confiance statistique acceptable.

Mots-Clés : Surveillance, risque relatif, sensibilité, échantillonnage.

SUMMARY

Belgium is officially free from bovine Brucellosis since 2003 and free from bovine Leucosis since 1999. In compliance with the OIE and EU regulations [Council Directive 64/432/EEC], a re-evaluation of the sampling scheme in frequency or in number was authorised. This study was carried out in order to determine a sampling protocol that would allow an optimal use of available resources and increase the detection sensitivity. Scenario trees, as described by Martin *et al.* [2007], were designed for Brucellosis and Leucosis.

This study demonstrated how useful these models can be as tools for implementation by Member States of « risk-based » surveillance programmes with an acceptable statistical confidence level, in response to European and international standards.

Keywords : Surveillance, Relative Risk, Sensitivity, Sampling.



* Texte de la communication orale présentée au cours des Journées scientifiques AEEMA-AESA, 4-5 juin 2009
¹ Centre de Coordination et Diagnostique Vétérinaire, Centre d'Etude et de Recherche Vétérinaire et Agrochimique (CERVA), Rue Groeselenberg, 99, 1180 Bruxelles, Belgique
² Département de Virologie et Bactériologie, Centre d'Etude et de Recherche Vétérinaire et Agrochimique (CERVA), Rue Groeselenberg, 99, 1180 Bruxelles, Belgique
³ Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire (AFSCA), Boulevard du Jardin botanique 55, 1000 Bruxelles, Belgique
⁴ Norges veterinærhøgskole, Stakkevollveien 23, 9010 Tromsø, Norway

I - INTRODUCTION

Cet article fait référence à un article soumis pour publication par Welby et collaborateurs. La brucellose et la leucose bovine enzootique sont classées parmi les maladies officielles à déclaration obligatoire comme mentionné dans la liste des maladies notifiables de l'OIE [OIE 2009a, 2009b, 2009c]. Plusieurs pays européens ont réussi à éradiquer ces deux maladies et ont obtenu le statut officiellement indemne [Godfroid et Kasbohrer, 2002 ; Décision 2003/467 de la Commission]. Toutefois, des programmes de surveillance continus sont maintenus afin de détecter une éventuelle réémergence de la maladie conformément à la Directive 64/432/CEE.

En Belgique, différents programmes de surveillance sont en cours, en exécution de la législation nationale et européenne [Directive 64/432/CEE du Conseil ; Arrêté royal du 06.12.1978 ; Arrêté royal 16.12.1991].

Les différents composants du programme actuel de surveillance pour la brucellose en Belgique, sont :

- Une évaluation transversale de la séroprévalence lors des campagnes hivernales qui intéresse 1/3 des exploitations bovines « viandeuses », ce qui assure un testage de toute la population en trois ans ;
- Un test sur lait de tank au minimum quatre fois par an pour les bovins laitiers ;
- Tout animal acheté sur le territoire belge et tout animal introduit en provenance d'un pays membre est testé au moment de l'introduction et deux années consécutives lors de la campagne hivernale ;

- Tout avortement doit être déclaré et faire l'objet d'une analyse.

Pour la leucose :

- Un test sur lait de tank est réalisé au minimum deux fois par an ;
- Une évaluation transversale de la séroprévalence est réalisée lors de la campagne hivernale dans les exploitations viandeuses sur un pool de 10 sérums ;
- Tout animal acheté sur le territoire belge et tout animal introduit en provenance d'un pays membre est testé au moment de l'introduction et deux années consécutives lors de la campagne hivernale.

La législation européenne précise que lorsqu'un pays a conservé le statut officiellement indemne durant cinq années consécutives, il peut modifier le système de surveillance afin de diminuer la fréquence ou la taille d'échantillonnage [Directive 64/432/CEE du Conseil]. Or la Belgique est officiellement indemne depuis 2003 pour la brucellose et 1999 pour la leucose.

La présente étude a été réalisée par le Centre de Coordination et de Diagnostic Vétérinaire (CCDV), à la suite d'une demande de l'Agence fédérale de la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA) lors de la *Task Force* brucellose leucose en septembre 2008 [Welby *et al.*, soumis pour publication]. Elle vise à estimer la sensibilité relative de chaque élément du système de surveillance et ainsi déterminer le protocole optimal de surveillance.

II - MATERIEL ET METHODES

Deux arbres à scénarios ont été développés dans Microsoft visio pour la leucose et la brucellose. Ces arbres à scénarios prennent en compte chaque étape dans l'identification de la maladie, depuis l'infection jusqu'à la détection. La première étape est le statut du pays illustré par la prévalence minimale à détecter tel que requis par la législation, les étapes suivantes représentent les étapes impliquées depuis l'infection jusqu'à la détection avec leurs paramètres respectifs.

Les paramètres ainsi que les scénarios à simuler furent déterminés lors d'une réunion entre tous les intervenants dans le système de surveillance, du syndicat de l'agriculture et vétérinaire aux autorités en matière de santé animale.

Les scénarios de brucellose et leucose regroupent tous les composants du système de surveillance appliqués dans le pays. Les nœuds de ces arbres divisent la population

totale et échantillonnée en différentes catégories selon leur risque relatif d'être infecté ou d'infecter. Les paramètres qui caractérisent ces catégories sont : a. la proportion que cette catégorie représente par rapport à la population échantillonnée (SPr) et b. la proportion que représente cette catégorie par rapport à toute la population (PPr). Un risque relatif (RR) est également attribué à chacune de ces catégories. Ces différents nœuds donneront naissance aux branches de l'arbre. Suite à ces nœuds « catégories », on obtiendra des nœuds « infections » qui représentent la probabilité d'infection de chaque branche (EPI), sur base de la prévalence minimale acceptable (DP) demandée par les textes légaux [Arrêté royal du 06.12.1978, Arrêté royal du 16.12.1991], à l'aide des formules ci-dessous (Equation 1, 2). Tout d'abord les RR et les PPr ont permis d'obtenir un risque ajusté (AR). Puisque ces AR ajustés pour la fraction que représente la catégorie au sein de la population ne reflétaient pas le risque réel que constituaient ces catégories, les RR ont été modifiés en fixant la valeur des AR arbitrairement dans SOLVER (Excel) à 0,3 pour les animaux introduits de pays à risque et les avortements, 0,15 pour les animaux introduits de pays officiellement indemne et les achats nationaux, et 0,05 pour les animaux à viande et laitiers (valeurs obtenues sur avis d'expert). Suite aux nœuds « catégories » et aux nœuds « infection », viennent les nœuds de « détection », ces derniers se caractérisent par la sensibilité de la détection (englobant processus de laboratoire et sensibilité du test proprement dite) (Tse). La combinaison de valeurs obtenues pour EPI et Tse permet d'obtenir une probabilité de détection (EPD).

- $EPI_i = DP \cdot AR_i$ (Equation 1)
- $AR_i = RR_i \cdot PPr_i / \sum RR_i \cdot PPr_i$ (Equation 2)

Grâce aux différents EPD, à la fin de chaque branche de l'arbre, la probabilité de détecter la maladie - à condition qu'elle soit présente - en échantillonnant un individu complètement au hasard, est estimée (Use) (Equation 3). Ces Use permettront ensuite de calculer la probabilité de détecter la maladie en tenant compte du nombre total d'échantillons (NumUnits) collectés (Gse) (Equation 4).

- $Use = \sum SPr_i \cdot EPI_i \cdot Tse_i$ (Equation 3)
- $Gse = 1 - (1 - Use)^{NumUnits}$ (Equation 4)

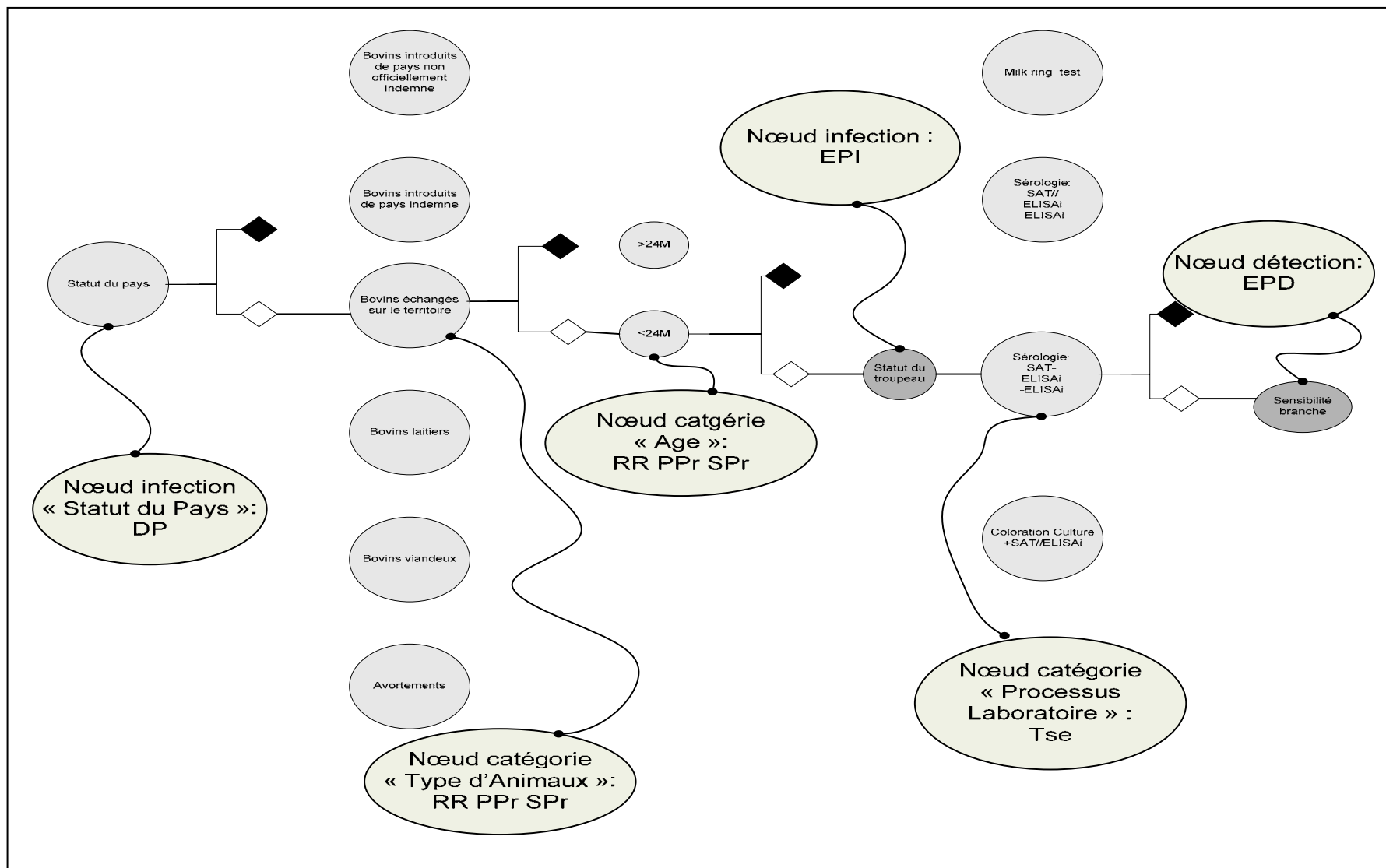
Pour la brucellose (Figure 1), le premier nœud de l'arbre était le statut du pays (infecté, non infecté) auquel était attribué la prévalence minimale légale à détecter (DP), ensuite le nœud catégorie « Type d'Animaux » (Avortements (Ab), bovins introduits de pays officiellement indemne ou non (IF, IR respectivement), bovins échangés au niveau national, bovins viandeux (WS), bovins laitiers (Da)) et le nœud catégorie « Age » (plus de 24 mois ou moins de 24 mois (>24M, <24 M)) déterminait les différentes branches de l'arbre. Ces branches avaient chacune un nœud infection « Statut du troupeau ». Suite à cela s'ajoute le nœud catégorie « Processus Laboratoire » (Tse). La combinaison des EPI et des Tse avec les SPr de chaque branche a permis l'obtention des EPD à la fin de chaque branche.

Les paramètres PPr et SPr ont été calculés sur base d'informations collectées dans les banques de données du registre national d'identification des animaux (SANITEL) ainsi que de données issues des laboratoires régionaux de la DGZ et de l'ARSIA. Les RR et les Tse attribués à chaque branche de l'arbre furent obtenus par avis d'experts et sur base de revue de la littérature [O.I.E., 2004 ; Hadorn *et al.*, 2008]. L'incertitude et la variabilité autour de certains paramètres est prise en compte en attribuant des distributions. La distribution Pert fut celle jugée appropriée car elle permet de tenir compte de la valeur minimale, maximale et la plus probable.

Pour la leucose, un arbre similaire a été développé reprenant les éléments caractéristiques à cette maladie.

Toutes ces données furent introduites dans des feuilles de calcul Excel®. Ensuite, grâce au logiciel @risk (Palisade corporation), différents scénarios ont été simulés, comprenant chacun 10 000 itérations. Les premières simulations réalisées ont été effectuées pour déterminer les risques relatifs optimaux des catégories identifiées qui reflétaient la vie réelle, ainsi que les sensibilités du processus de diagnostic (résultats non montrés). Ensuite, différents cas de figures, où l'on simulait différents protocoles de surveillance, furent imaginés. Le but était de déterminer l'impact sur la sensibilité globale du système de surveillance qu'aurait une diminution du nombre d'échantillons dans certaines catégories de la population.

Figure 1
Arbre à scénario pour la brucellose



Sur base des Use et Gse, la modélisation a permis de déterminer le nombre minimal d'échantillons à prendre ainsi que les systèmes les plus efficaces pour détecter une prévalence de 0,2% au niveau « troupeau » avec une sensibilité minimale acceptable de 99%. L'utilisation d'un modèle stochastique a permis, par le grand nombre d'itérations utilisé à chaque simulation, de prendre en compte

tous les paramètres ainsi que l'incertitude et la variabilité autour de ces paramètres. Puisqu'à chaque itération @risk prend des valeurs au sein de cette distribution et les combine à une autre valeur, l'ensemble des itérations permet ainsi à la fin d'obtenir une valeur moyenne la plus probable avec également une distribution autour de cette valeur.

III - RESULTATS-DISCUSSION

Lorsqu'on prend l'ensemble de ces facteurs en compte, la méthode utilisée a pu souligner des éléments importants pour la surveillance de la brucellose et la leucose.

Les résultats préliminaires montrent que parmi les facteurs les plus importants pour obtenir un niveau de confiance acceptable de 99 %, une diminution du nombre d'échantillons d'un facteur 25 est concevable pour une même sensibilité du système de détection. Les éléments les plus importants pour assurer l'efficacité du système de détection sont : le testage des avortons (brucellose) et le testage des animaux achetés en Belgique ou introduits de pays tiers (brucellose et leucose).

Un message clef est l'importance du testage des avortons, et donc met en évidence la nécessité d'une augmentation de leur déclaration et de l'étude de leur cause. En pratique, ceci devrait être possible. Une estimation fondée sur un taux d'avortement de l'ordre de 2-5% dans la population des vaches gestantes en Belgique signifie qu'un minimum de 26 000 avortements sont attendus par an. Or, pour le moment seulement environ 4 000 cas sont rapportés par an.

Cette étude démontre à quel point des modèles stochastiques, qui prennent en compte l'aspect qualitatif de certains facteurs de risque intervenant dans l'épidémiologie de

la maladie, peuvent être utiles pour évaluer la sensibilité des systèmes de surveillance. Cela confirme les résultats d'études antérieures liées à d'autres maladies comme la Bluetongue et la peste porcine classique [Hadorn *et al.*, 2002, 2008 ; Martin *et al.*, 2007a, 2007b ; Stark *et al.*, 2006].

Il est évident que les résultats fournis par ces modèles dépendent étroitement des paramètres introduits tels que les RR et Se. Les modèles permettent de comprendre l'impact que pourrait avoir la variation d'un paramètre sur la variation d'un autre. Plutôt que l'interprétation des chiffres bruts dans les résultats, il vaut mieux interpréter l'ampleur de variation dans les résultats suite à une modification dans un des composants du système.

L'utilisation de SOLVER pour obtenir les RR qui reflètent au mieux la situation réelle et le risque ajusté que représente chaque catégorie identifiée suivant l'avis des experts ont permis d'accroître la confiance dans le choix des paramètres introduits. Le fait de tenir compte de ces incertitudes et variabilités autour de ces paramètres en attribuant des distributions, permet également d'optimiser le modèle en tenant compte de l'épidémiologie de la maladie.

IV - CONCLUSION

Cette étude a tenté de refléter au mieux la situation actuelle en matière de brucellose et leucose. Les résultats ont permis d'évaluer l'impact de certains composants du système actuel afin de réorienter l'épidémiosurveillance

actuelle vers une alternative plus efficace en matière de détection et de travail de terrain. Cela procure également un niveau de confiance statistique optimal tel que requis par les instances internationales.

BIBLIOGRAPHIE

- Godfroid J., Kasbohrer A. - Brucellosis in the European Union and Norway at the turn of the twenty-first century. *Vet. Microbiol.*, 2002, **90**, 135-145.
- Hadorn D.C., Rufenacht J., Hauser R., Stark K.D. - Risk-based design of repeated surveys for the documentation of freedom from non-highly contagious diseases. *Prev. Vet. Med.*, 2002, **56**, 179-192.
- Hadorn D.C., Zinsstag J., Seric Haracic S., Stärk K.D.C. - Using scenario tree modelling for the evaluation of surveillance strategies for zoonoses in disease-free and endemic situations. SVEPM Proceedings, Liverpool, March 2008.
- Martin P.A., Cameron A.R., Barfod K., Sergeant E.S., Greiner M. - Demonstrating freedom from disease using multiple complex data sources 2: case study--classical swine fever in Denmark. *Prev. Vet. Med.*, 2007a, **79**, 98-115.
- Martin P.A., Cameron A.R., Greiner M., Demonstrating freedom from disease using multiple complex data sources 1: a new methodology based on scenario trees. *Prev. Vet. Med.*, 2007b, **79**, 71-97.
- OIE (Animal Health World Organisation)^a - Terrestrial Animal Health Code: Chapter 11.3, Bovine Brucellosis. URL: (Last update date: 07/04/2009) http://www.oie.int/fr/normes/mcode/fr_chapitre_11.11.3.htm#rubrique_brucellose_bovin, (visited date: 18/05/2009).
- OIE (Animal Health World Organisation)^b - Animal disease: Technical specifications: Bovine Brucellosis. URL: (Last update date 16/03/2009) http://www.oie.int/fr/ressources/BCLS_FR.pdf (visited date: 18/05/2009).
- OIE (Animal Health World Organisation)^c - Terrestrial Animal Health Code: Chapter 11.10, Enzootic Bovine Leukosis, URL (Last update date: 07/04/2009) http://www.oie.int/fr/normes/mcode/fr_chapitre_11.11.10.htm#rubrique_leucose_bovine_enzootique, (visited 18/05/2009).
- OIE (Animal Health World Organisation) - Serological diagnosis of bovine brucellosis: a review of test performance and cost comparison. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 2004, **23** (3), 989-1002.
- Stark K.D., Regula G., Hernandez J., Knopf L., Fuchs K., Morris R.S., Davies P. - Concepts for risk-based surveillance in the field of veterinary medicine and veterinary public health: review of current approaches. *BMC Health Serv. Res.*, 2006, **6**, 20.
- Welby S., Letellier C., Fretin D., Hooyberghs J., Vanholme L., Godefroid J., Van der Stede Y. - Evaluation of the Belgium surveillance program for Bovine Brucellosis and Leucosis, soumis pour publication.
- Welby S., van den Berg T, Marché S., Houdart P., Hooyberghs J., Mintiens K. - Redesigning the serological surveillance programme for notifiable avian influenza in Belgian professional poultry holdings, soumis pour publication.



Remerciements

Nous aimerions remercier les personnes suivantes de la DGZ (Leen Van Schoubroeck, Mia Vanrobaeys, Sigrid Stoop), et de l'ARSIA (Jean-Yves Houtain, Marc Lomba), pour l'approvisionnement des données, sans qui cette étude n'aurait pas été réalisable, et Marc Dispas pour la relecture du manuscrit.